

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

Сахарный диабет

Diabetes mellitus

ТОМ 26
выпуск 2 (2023)

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 2021

2,262

КОНТАКТЫ РЕДАКЦИИ:

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

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

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

Сдано в набор 27.02.2023 г.
Подписано в печать 15.05.2023 г.
Формат 60Х90/8
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 26, №2

Март-Апрель

2023

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)
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)
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 2021	1.60*
	SJR 2021	0.155
	SNIP 2021	0.450

*Q3 in "Internal Medicine" and "Endocrinology, Diabetes and Metabolism" categories

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. 26 Issue 2 March-April 2023

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)
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)
MEL'NICHENKO G.A., MD, PhD, Professor, Member of RAS* (Moscow, Russia)
MKRTUMYAN A.M., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)
MOKHORT T.V., MD, PhD, Professor (Minsk, Belarus)
NELAEVA A.A., MD, PhD, Professor (Tyumen, Russia)
NOSIKOV V.V., Doctor in Biology, Professor (Moscow, Russia)
PALTSEV M.A., MD, PhD, Member of RAS* (Moscow, Russia)
PETERKOVA V.A., MD, PhD, Prof., Member of RAS* (Moscow, Russia)
PETUNINA N.A., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)
RASA I., MD, Lecturer (Riga, Latvia)
STAROSTINA E.G., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)
SUPLOTOVA L.A., MD, PhD, Professor (Tyumen, Russia)
VALEEVA F.V., MD, PhD, Professor (Kazan, Russia)
VOROBYEV S.V., MD, PhD, Professor (Rostov-on-Don, Russia)
ZALEVSKAYA A.G., MD, PhD, Associate Professor (Saint-Petersburg, Russia)

СОДЕРЖАНИЕ		TABLE OF CONTENTS	
ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ		ORIGINAL STUDIES	
И.И. Дедов, М.В. Шестакова, О.К. Викулова, А.В. Железнякова, М.А. Исаков, Д.В. Сазонова, Н.Г. Мокрышева САХАРНЫЙ ДИАБЕТ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ: ДИНАМИКА ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПО ДАННЫМ ФЕДЕРАЛЬНОГО РЕГИСТРА САХАРНОГО ДИАБЕТА ЗА ПЕРИОД 2010–2022 ГГ.		104	DEDOV I.I., SHESTAKOVA M.V., VIKULOVA O.K., ZHELEZNYAKOVA A.V., ISAKOV M.A., SAZONOVA D.V., MOKRYSHEVA N.G. DIABETES MELLITUS IN THE RUSSIAN FEDERATION: DYNAMICS OF EPIDEMIOLOGICAL INDICATORS ACCORDING TO THE FEDERAL REGISTER OF DIABETES MELLITUS FOR THE PERIOD 2010–2022
Sadiq S. Mareai, Kavishankar Gawli ОЖИРЕНИЕ И АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА У ЖИТЕЛЕЙ ЙЕМЕНА: РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И СОЦИАЛЬНО-ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА		124	Mareai S.S., Kavishankar Gawli TYPE 2 DIABETES WITH OBESITY AND HYPERTENSION: PREVALENCE AND SOCIODEMOGRAPHIC RISK FACTORS IN YEMEN
Т.В. Саприна, Н.Н. Мусина, Т.С. Прохоренко, Я.С. Славкина, А.П. Зима К ВОПРОСУ О ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ АНЕМИИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ		131	Saprina T.V., Musina N.N., Prokhorenko T.S., Slavkina Y.S., Zima A.P. THE QUESTION OF DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF ANEMIA IN DIABETES MELLITUS
Н.В. Тимкина, Н.Ю. Семенова, А.В. Симаненкова, В.А. Цинзерлинг, Т.Д. Власов, А.А. Байрамов, А.К. Хальзова, А.А. Шимшилашвили, В.А. Тимофеева, Т.Л. Каронова ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ СОВРЕМЕННЫМИ САХАРОСНИЖАЮЩИМИ ПРЕПАРАТАМИ НА ПОКАЗАТЕЛИ КОСТНОГО ОБМЕНА В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ САХАРНОГО ДИАБЕТА И ОВАРИЭКТОМИИ		145	Timkina N.V., Semenova N.Y., Simanenkova A.V., Zinserling V.A., Vlasov T.D., Bairamov A.A., Khalzova A.K., Shimshilashvili A.A., Timofeeva V.A., Karonova T.L. MODERN GLUCOSE-LOWERING TREATMENT EFFECT ON BONE REMODELING IN EXPERIMENTAL DIABETES MELLITUS AND SURGICAL MENOPAUSE
Atsunori Kashiwagi, Shingo Shoji, Satoshi Onozawa, Yoshinori Kosakai, Miina Waratani, Yuichiro Ito СНИЖЕНИЕ ЧАСТОТЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА, ПОЛУЧАВШИХ ИНГИБИТОР НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО КОТРАНСПОРТЕРА-2, ПО СРАВНЕНИЮ С ИНГИБИТОРОМ ДИПЕПТИДИЛПЕПТИДАЗЫ-4: РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ РЕАЛЬНЫХ ДАННЫХ ИЗ АДМИНИСТРАТИВНОЙ БАЗЫ ДАННЫХ В ЯПОНИИ		157	Atsunori Kashiwagi, Shingo Shoji, Satoshi Onozawa, Yoshinori Kosakai, Miina Waratani, Yuichiro Ito REDUCTION IN CARDIOVASCULAR DISEASE EVENTS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS TREATED WITH A SODIUM-GLUCOSE COTRANSPORTER 2 INHIBITOR VERSUS A DIPEPTIDYL PEPTIDASE-4 INHIBITOR: A REAL-WORLD RETROSPECTIVE ADMINISTRATIVE DATABASE ANALYSIS IN JAPAN
Е.А. Королева, Р.С. Хапаев, А.П. Лыков, А.И. Корбут, В.В. Климонтов СОЧЕТАННОЕ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ СОННЫХ АРТЕРИЙ И АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА: ФАКТОРЫ РИСКА И БИОМАРКЕРЫ		172	Koroleva E.A., Khapaev R.S., Lykov A.P., Korbut A.I., Klimontov V.V. ASSOCIATION OF CAROTID ATHEROSCLEROSIS AND PERIPHERAL ARTERY DISEASE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES: RISK FACTORS AND BIOMARKERS
А.С. Артемова, М.А. Чернявский САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ АУТОВЕНОЗНОГО БЕДРЕННО-ПОДКОЛЕННОГО ШУНТИРОВАНИЯ		182	Artemova A.S., Chernyavskiy M.A. DIABETES MELLITUS AND LONG-TIME OUTCOMES OF AUTOVENOUS FEMORO-POPLITEAL BYPASS
ОБЗОР		REVIEW	
Ю.С. Стафеев, А.Д. Юдаева, С.С. Мичурина, М.Ю. Меньшиков, М.В. Шестакова, Е.В. Парфёнова ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ВОСПАЛЕНИЯ И ИНСУЛИНОВОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ: ПЕРСПЕКТИВЫ ИММУНОРЕГУЛЯЦИИ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНОГО ИНСТРУМЕНТА ТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА		192	Stafeev I.S., Yudaeva A.D., Michurina S.S., Menshikov M.M., Shestakova M.V., Parfyonova Y.V. THE INTERACTIONS BETWEEN INFLAMMATION AND INSULIN RESISTANCE: PROSPECTS OF IMMUNOREGULATION AS A POTENTIAL APPROACH FOR THE TYPE 2 DIABETES MELLITUS TREATMENT
ЮБИЛЕЙ		JUBILEE GREETINGS	
С.Т. Магеррамова, А.С. Одарченко, Я.А. Эль-Тарави, Д.К. Эрикенова, М.В. Шестакова К 100-ЛЕТИЮ НОБЕЛЕВСКОЙ ПРЕМИИ «ЗА ОТКРЫТИЕ ИНСУЛИНА»		203	Magerramova S.T., Odarchenko A.S., El-Taravi Y.A., Erikenova D.K., Shestakova M.V. ON THE 100TH ANNIVERSARY OF THE NOBEL PRIZE «FOR THE DISCOVERY OF INSULIN»
НОВОСТИ		NEWS	
М.Б. Анциферов, Г.Р. Галстян, Т.Ю. Демидова, А.В. Зилов, Т.Н. Маркова, А.М. Мкртумян, Н.А. Петунина, Ю.Ш. Халимов, М.Ш. Шамхалова, М.В. Шестакова РЕЗОЛЮЦИЯ СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ ПО АКТУАЛЬНЫМ ВОПРОСАМ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО КОТРАНСПОРТЕРА 2-ГО ТИПА И АГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРОВ ГЛЮКАГОНОПОДОБНОГО ПЕПТИДА 1 В ТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА		211	Antsiferov M.B., Galstyan G.R., Demidova T.Y., Zilov A.V., Markova T.N., Mkrtumyan A.M., Petunina N.A., Khalimov I.S., Shamkhalova M.S., Shestakova M.V. THE ADVISORY BOARD RESOLUTION ON THE USE OF SODIUM-GLUCOSE COTRANSPORTER 2 INHIBITORS AND GLUCAGON-LIKE PEPTIDE 1 RECEPTOR AGONISTS IN TYPE 2 DIABETES
М.В. Шестакова, И.В. Маев, А.С. Аметов, М.Б. Анциферов, Д.С. Бордин, Г.Р. Галстян, Ф.Х. Дзгоева, Ю.А. Кучерявый, А.М. Мкртумян, Т.В. Никонова, Е.Ю. Пашкова ЭКЗОКРИННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 1 И 2 ТИПА		215	Shestakova M.V., Maev I.V., Ametov A.S., Antsiferov M.B., Bordin D.S., Galstyan G.R., Dzgoeva F.K., Kucheryavyy Y.A., Mkrtumyan A.M., Nikonova T.V., Pashkova E.Y. PANCREATIC EXOCRINE INSUFFICIENCY IN DIABETES MELLITUS

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ: ДИНАМИКА ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПО ДАННЫМ ФЕДЕРАЛЬНОГО РЕГИСТРА САХАРНОГО ДИАБЕТА ЗА ПЕРИОД 2010–2022 ГГ.

© И.И. Дедов, М.В. Шестакова, О.К. Викулова, А.В. Железнякова, М.А. Исаков, Д.В. Сазонова, Н.Г. Мокрышева

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

ОБОСНОВАНИЕ. Клинико-эпидемиологические характеристики сахарного диабета (СД) и качество терапии данного заболевания являются ключевой прогностической доминантой, определяющей организационные аспекты диабетологической службы. В Российской Федерации (РФ) непрерывный динамический мониторинг СД осуществляется с 1996 г. посредством деятельности Федерального регистра СД (ФРСД).

ЦЕЛЬ. Провести анализ эпидемиологических характеристик СД в РФ (распространенности, заболеваемости, смертности), распространенности диабетических осложнений, состояния углеводного обмена (по уровню гликированного гемоглобина (HbA_{1c})) и динамики структуры сахароснижающей терапии по данным ФРСД.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Объект исследования: база данных ФРСД (<https://www.diaregistry.ru/>), 85 регионов РФ. Данные представлены в формате одномоментного среза на 01.01.2023 г. и в динамике за период 2010–2022 гг.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Общая численность пациентов с СД в РФ, состоящих на диспансерном учете, на 01.01.2023 г., по данным ФРСД, составила 4 962 762 (3,31% населения РФ), из них: СД1 — 5,58% (277,1 тыс.), СД2 — 92,33% (4,58 млн), другие типы СД — 2,08% (103 тыс.). Динамика распространенности за 13-летний период 2010→2022 г. составила при СД1 146,0→191,0/100 тыс. населения, при СД2 2036,2→3158,8/100 тыс. населения; заболеваемости — при СД1 12,3→8,2/100 тыс. населения, при СД2 260,8→191,4/100 тыс. населения; смертности: СД1 2,1→2,4/100 тыс. населения, СД2 41,2→86,1/100 тыс. населения. Основная доля в структуре смертности приходится на сердечно-сосудистые причины: при СД1 38,6%, при СД2 50,9%. Средний возраст смерти при СД1 составил 52,7 года, в динамике муж. 50,9→50,7 года, жен. 62,1→56,0 года; при СД2 74,2 года, муж. 69,5→70,4 года, жен. 74,2→76,1 года. Длительность СД от дебюта заболевания до смерти пациентов увеличилась: при СД1 15,4→19,9 года; при СД2 10,2→11,8 года. Доля пациентов с лабораторно измеренным $HbA_{1c} < 7\%$ в динамике 2010–2022 гг.: при СД1 24,4%→29%, при СД2 41,5%→42,2%, с $HbA_{1c} \geq 9,0\%$: при СД1 29,4%→20,4%, при СД2 13,8→9,0%. Частота диабетических осложнений на 01.01.2023 г. при СД1 и СД2: нейропатии 41,3 и 23,7%, нефропатии 22,8 и 19,1%, ретинопатии 28,9 и 12,3% соответственно. Структура терапии при СД2 на 01.01.2023 г.: монотерапия — 41,6%; комбинация 2-х сахароснижающих препаратов (ССП) — 30,0%, 3-х ССП — 5,8%, инсулинотерапия — 18,3%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Информационно-аналитическая система ФРСД является ключевым инструментом систематизации важнейших эпидемиологических и клинических характеристик СД на основе данных реальной клинической практики, что позволяет оптимизировать алгоритм ведения пациента и качество диабетологической помощи.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет (СД); регистр сахарного диабета (ФРСД); распространенность; заболеваемость; смертность; сахароснижающая терапия; диабетические осложнения

DIABETES MELLITUS IN THE RUSSIAN FEDERATION: DYNAMICS OF EPIDEMIOLOGICAL INDICATORS ACCORDING TO THE FEDERAL REGISTER OF DIABETES MELLITUS FOR THE PERIOD 2010–2022

© Ivan I. Dedov, Marina V. Shestakova, Olga K. Vikulova, Anna V. Zheleznyakova, Michail A. Isakov, Daria V. Sazonova, Natalya G. Mokrysheva

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

BACKGROUND. The clinical and epidemiological characteristics of diabetes mellitus (DM) and the quality of its therapy are the key prognostic dominant that determines the organizational aspects of the diabetic service. The continuous dynamic monitoring of DM has been carried out in the Russian Federation (RF) since 1996 through the activities of the Federal Register of Diabetes Mellitus (FDR).

AIMS. The aim of our study was to analyze the epidemiological characteristics of DM in the RF (prevalence, morbidity, mortality), the prevalence diabetic of complications, the state of carbohydrate metabolism (level of HbA_{1c}) and the dynamics of the structure of glucose-lowering therapy (GLT) according to the FDR.

MATERIALS AND METHODS. The database of FRD (<https://www.diaregistry.ru/>), 85 regions of the RF. The data are presented as of 01.01.2023 and in dynamics for the period 2010–2022.

RESULTS. The total number of DM patients in the RF as of 01.01.2023 was 4 962 762 (3.31% of the population), including: Type 1 (T1) — 5.58% (277.1 ths), T2 — 92.33% (4.58 million), other DM types — 2.08% (103 ths). The dynamics of prevalence over the 13-year period (2010→2022) was 146.0→191.0/100 ths people with T1, and 2036.2→3158.8/100 ths people with T2;

morbidity in T1 12.3→8.2/100 ths population, in T2 260.1→191.4/100 ths population; mortality: T1 2.1→2.4/100 ths population, T2 41.2→86.1/100 ths of the population. The main cause of death was cardiovascular: in T1 38.6% cases, in T2 — 50.9%. Life expectancy (average age of death of patients): T1 was 52.7 years, the dynamics in males 50.9 → 50.7 years, females 62.1→56.0 years; in T2 — 74.2 years, males 69.5→70.4 years, females 74.2→76.1 years. The dynamic of DM duration from onset to the death: in T1 15.4→19.9 years; in T2 11→11.4 10.2→11.8 years. The proportion of patients with laboratory-measured $HbA_{1c} < 7\%$ in the dynamics of 2010–2022: with DM1 24.4%→29%, with DM2 41.5%→42.2%, with $HbA_{1c} \geq 9.0\%$: with DM1 29, 4% → 20.4%, with DM2 13.8 → 9.0%. The incidence of diabetic complications as of 01.01.2023 in T1 and T2 patients: neuropathy 41.3% and 23.7%, nephropathy (CKD) 22.8% and 19.1%, retinopathy 28.9% and 12.3%, respectively. The structure GLT in T2 patients as of 01.01.2023: monotherapy — 41.6%; combination of 2 GLM — 30.0%, 3 GLM — 5.8%, insulin therapy in 18.3%.

CONCLUSIONS. The information-analytical system FDR is a key tool for systematizing the most important epidemiological and clinical characteristics of DM based on data from real clinical practice, which allows optimizing the algorithm of patient management and improving the quality of care for diabetes.

KEYWORDS: *diabetes mellitus (DM); the register of diabetes mellitus (FDR); diabetes prevalence; mortality in DM; cause of death; glucose-lowering therapy (GLT); diabetic complications*

Сахарный диабет (СД) признан глобальной социально значимой неинфекционной эпидемией, находящейся под контролем Организации Объединенных Наций (ООН) и национальных систем здравоохранения во всем мире [1]. СД относится к категории заболеваний с неуклонными темпами роста распространенности и представляет собой угрозу за счет ранней инвалидизации и высокой смертности от сосудистых катастроф. Согласно данным Международной Федерации Диабета (International Diabetes Federation, IDF), количество пациентов с СД в возрасте 20–79 лет в мире достигло 537 млн (IDF atlas 2021), что опередило ранее прогнозируемые темпы прироста на 10–12 лет, а к 2045 г. ожидается практически двукратное увеличение до 783 млн человек (на 46%) [2]. В Российской Федерации (РФ), так же как и в других странах мира, продолжается рост распространенности СД — с 2000 г. численность пациентов с СД увеличилась более чем в 2 раза [3]. По последним данным Росстата, количество пациентов с СД в РФ на период окончания 2021 г. составило 5 млн 168,8 тыс. человек [4].

ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России осуществляет непрерывный динамический клинико-эпидемиологический мониторинг СД с 1996 г. посредством Федерального (ранее Государственного) регистра СД (ФРСД), основанного в рамках Федеральной целевой программы «Сахарный диабет» [5]. С 2014 г. ФРСД трансформирован в единую информационно-аналитическую базу данных с онлайн-форматом ввода данных и авторизованным кодом доступа (<https://www.diaregistry.ru/>). За период функционирования регистра ФРСД стал ключевым инструментом анализа клинико-эпидемиологических характеристик СД, диабетических осложнений, критериев качества и эффективности терапии [6–11].

В настоящий момент посредством ФРСД создана уникальная динамическая база данных пациентов с СД регионов РФ, которая позволяет анализировать ключевые клиническо-эпидемиологические параметры СД на всех уровнях диабетологической службы, от отдельных учреждений до страны в целом.

Опыт работы ФРСД в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) показал преимущества дистанционного онлайн-мониторинга пациентов с СД в режиме реального времени в плане наиболее эффективной стратегии для снижения риска неблагоприятных исходов [12].

В настоящее время аналитическая платформа регистра включает более 70 автоматизированных отчетов в различных аспектах оценки параметров диабетологической помощи адресно в конкретном учреждении и регионе, которая оснащена системой мониторинга качества заполнения данных (дублей, ошибочных социально-демографических характеристик, дисклассификации типа СД, нерациональной терапии и т.д.). С 2022 г. с целью контроля стратегических рисков СД в ФРСД внедрена система поддержки принятия врачебных решений (СППВР), позволяющая осуществлять оценку правильности диагностического и терапевтического алгоритмов СД, в том числе в отношении структуры медикаментозной терапии, согласно положениям современных клинических рекомендаций. Это позволяет позиционировать регистр в качестве не только статистической, но именно клинической информационно-аналитической платформы, направленной на повышение качества мониторинга и терапии пациентов с СД.

ЦЕЛЬ

Провести анализ эпидемиологических характеристик СД в РФ (распространенности, заболеваемости, смертности), состояния углеводного обмена (по уровню гликированного гемоглобина (HbA_{1c})), динамики структуры сахароснижающей терапии (ССТ) и распространенности диабетических осложнений по данным ФРСД.

МЕТОДЫ

Объектом исследования являлась база данных ФРСД на 01.01.2023 г., включающая 85 из 89 регионов РФ (кроме новых территорий).

При расчете показателей распространенности и заболеваемости СД (на 100 тыс. населения) использовались данные численности населения субъектов РФ из Федеральной службы государственной статистики (Росстат) [13].

Показатели распространенности, заболеваемости, смертности пациентов с СД 1 и 2 типа (СД1 и СД2) и частоты диабетических осложнений представлены в динамике за 13-летний период с 2010 г. по 2022 г.

Анализ показателей контроля углеводного обмена представлен за период 2010–2022 гг. по данным: 1) лабораторно измеренного HbA_{1c} и 2) суммарного HbA_{1c} (лабораторного

и суррогатного — показателя, рассчитанного по стандартной формуле по уровню гликемии в системе ФРСД). Выполнен анализ средних значений HbA_{1c} и в диапазонах <7%, 7–7,9%, 8–8,9%, ≥9,0%. Соотношение количества пациентов, имеющих показатели лабораторного и суррогатного HbA_{1c} , представлено в динамике 2017–2022 гг. (с момента введения расчетного показателя в систему ФРСД).

Анализ динамики использования классов сахароснижающих препаратов (ССП) представлен за период 2010–2022 гг. Анализ схем ССТ — за период 2017–2022 гг. (с момента минимизации доли пациентов с неуказанной терапией). Динамика инсулинотерапии по видам инсулинов — 2010–2022 гг. Анализ помповой инсулинотерапии у детей и подростков — 2016–2022 гг. (с момента ввода регистрации об использовании помпы в системе ФРСД).

Терминология

Распространенность — показатель, оценивающий количество всех случаев заболевания, зарегистрированных в текущем календарном году, рассчитывается на 100 тыс. населения соответствующей возрастной группы.

Заболеваемость (первичная, по обращаемости) — показатель, оценивающий количество новых случаев заболевания, впервые зарегистрированных в текущем календарном году, рассчитывается на 100 тыс. населения соответствующей возрастной группы.

Смертность — показатель, оценивающий количество смертей у лиц с данным заболеванием, рассчитывается на 100 тыс. населения соответствующей возрастной группы.

- Дети — лица в возрасте до 15 лет (0–<15).
- Подростки — лица в возрасте от 15 лет до 18 лет (15–<18).
- Взрослые — лица старше 18 лет.

Этическая экспертиза

Протокол исследования №20 от 14 декабря 2016 г. был рассмотрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава РФ, принято положительное решение.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ распространенности сахарного диабета в Российской Федерации

На 01.01.2023 г. в ФРСД включено 85 регионов РФ. Общая численность пациентов с СД, состоящих на диспансерном учете на 01.01.2023 г., по данным регистра составила 4 962 762 человека (3,31% населения РФ), из них:

СД1 — 5,58% (277,1 тыс.), СД2 — 92,33% (4,58 млн.), другие типы СД — 2,08% (104 тыс.) (рис. 1).

Показатели распространенности СД1 и СД2 в РФ по данным каждого региона на 01.01.2023 г. представлены на рис. 2 и 3. Показатели распространенности СД в каждом из 85 регионов в различных возрастных группах представлены в приложении 1, табл. 1–4: все возрастные группы, дети, подростки и взрослые соответственно.

Распространенность СД1 в среднем по РФ составила **191,0/100 тыс.** населения (см. рис. 2), сохраняется так называемый «географический градиент» распространенности СД1 между регионами с наибольшими показателями в северо-западных регионах нашей страны.

Распространенность СД2 в среднем по РФ составила **3158,8/100 тыс.** населения (см. рис. 3). Отмечается выраженная вариабельность показателя распространенности СД2 между регионами, которую можно трактовать не столько этническими и генетическими популяционными различиями. В первую очередь, необходимо учитывать влияние организационных факторов проведения диагностики и скрининга нарушений углеводного обмена у населения региона, эффективности выявления СД2 в группах риска, и репортирования данных в регистр.

Отмечается стабильный рост распространенности СД1 и СД2 в РФ, который в динамике за анализируемый 13-летний период показал увеличение показателя при СД1 со 146/100 тыс. населения до 191/100 тыс. населения (в 1,31 раза), при СД2 — с 2036,2/100 тыс. населения до 3158,8/100 тыс. населения (в 1,55 раза) (рис. 4).

Анализ заболеваемости сахарным диабетом в Российской Федерации

Динамика заболеваемости СД в период 2010–2022 гг. составила при СД1 12,3–8,2/100 тыс. населения, при СД2 — 260,8–191,4/100 тыс. населения (рис. 5). Данные по отдельным регионам представлены в приложении 2.

Сохраняется снижение регистрации первичной заболеваемости (пациентов с впервые установленным диагнозом СД) по данным регистра, с максимальным снижением в 2020 гг. в связи с пандемией коронавирусной инфекции, не восстановившееся к настоящему времени до доковидного уровня. Данные тенденции также могут быть связаны с переходом ведения пациентов в первые годы после дебюта СД в профиль терапевтической службы. Широкая вариабельность заболеваемости СД в регионах свидетельствует о влиянии на данный показатель организационных факторов: работы по активному скринингу и выявлению СД и качества заполнения данных регистра.

	СД1	СД2	Другие типы
Дети	35 019	1 049	651
Подростки	13 012	246	214
Взрослые	229 061	4 580 695	102 815
Всего	277 092	4 581 990	103 680
Всего на 01.01.2023 г.	4 962 762		

Рисунок 1. Общая численность пациентов с сахарным диабетом в Российской Федерации на 01.01.2023 г.

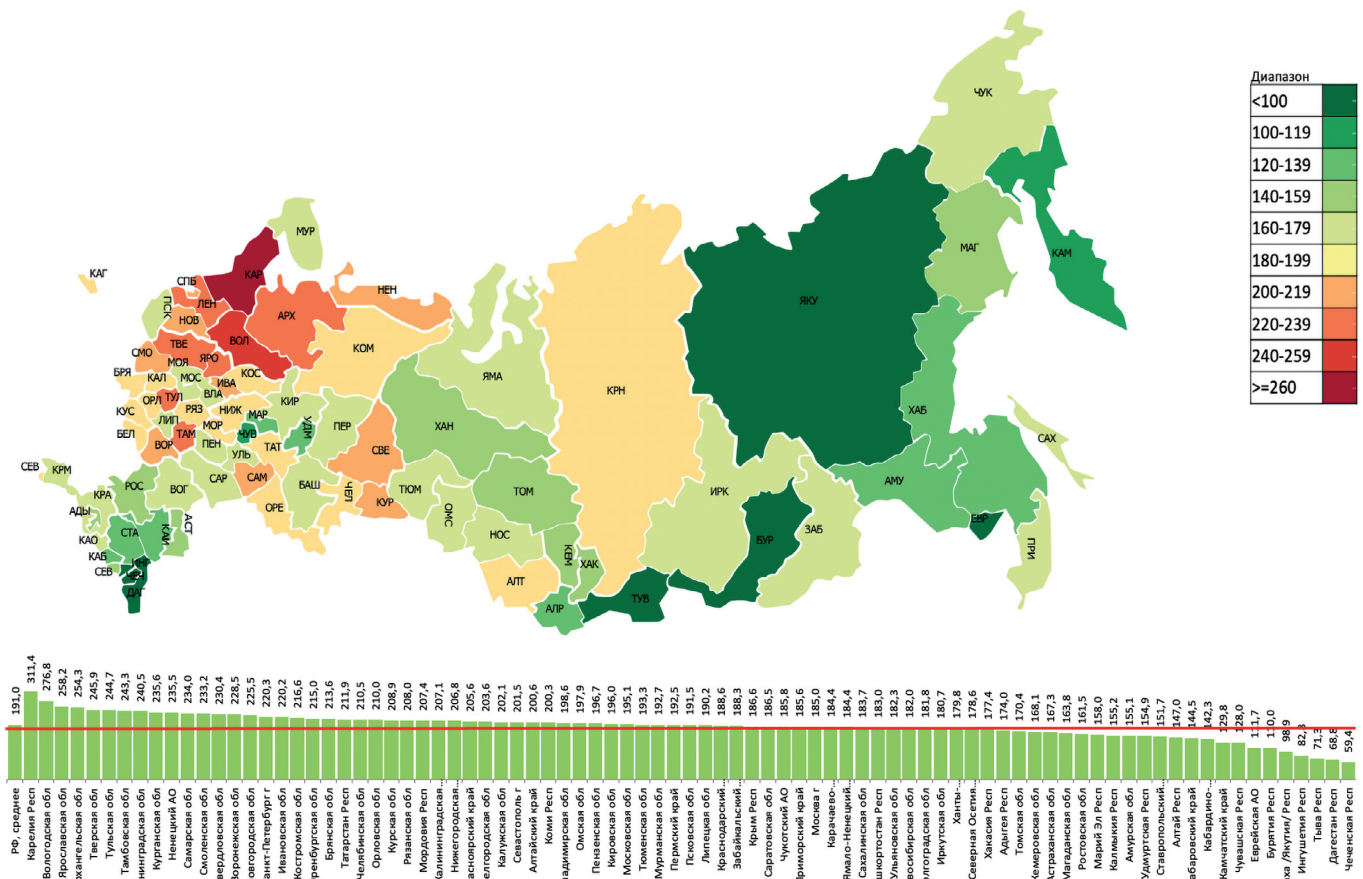


Рисунок 2. Распространенность сахарного диабета 1 типа на 100 тыс. населения, 85 регионов Российской Федерации, 01.01.2023 г.

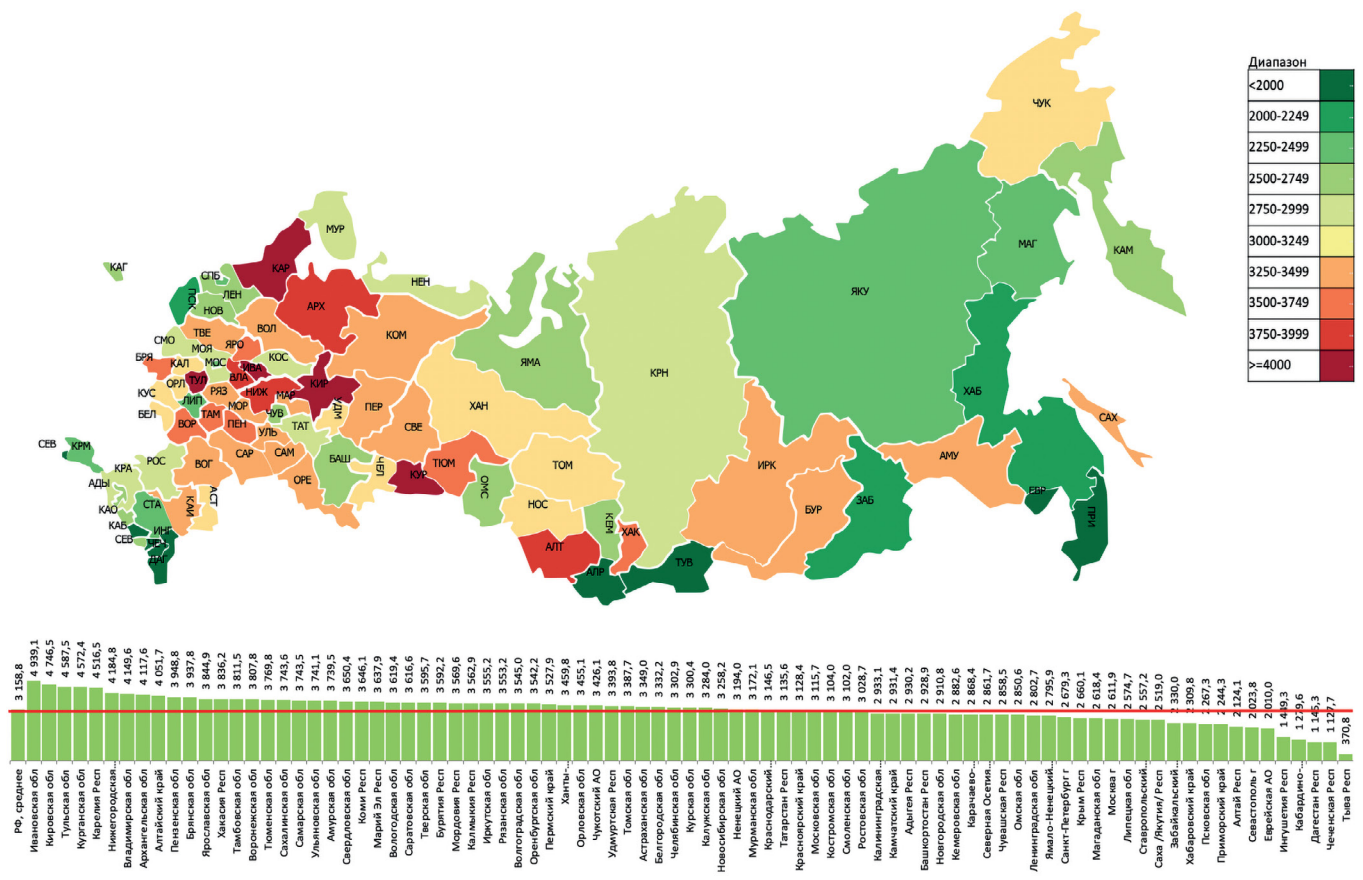


Рисунок 3. Распространенность сахарного диабета 2 типа на 100 тыс. населения, 85 регионов Российской Федерации, 01.01.2023 г.

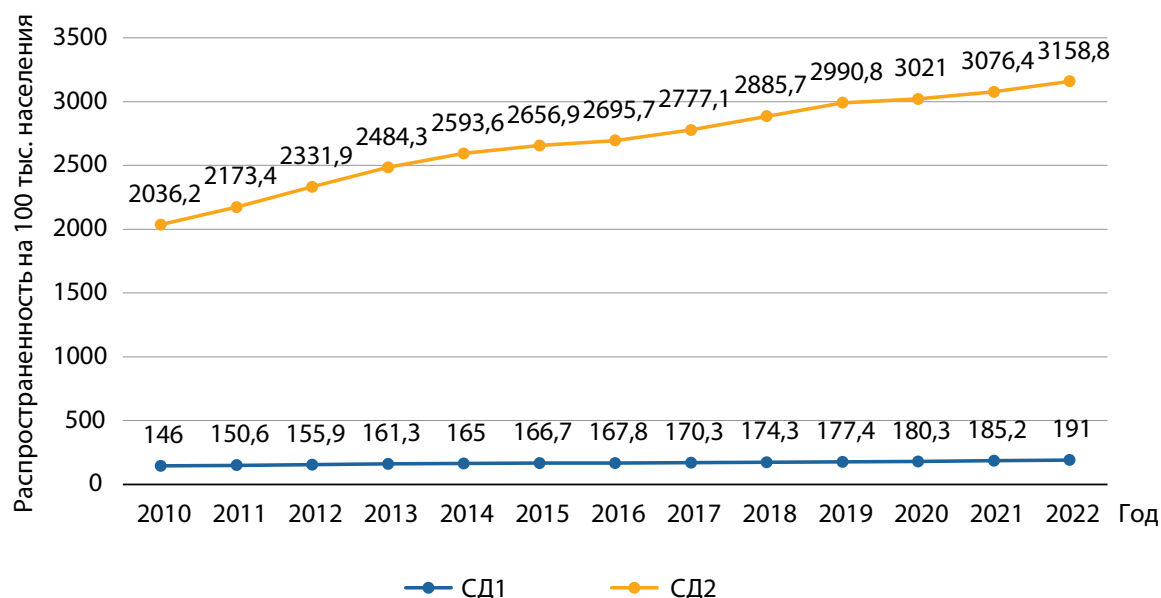


Рисунок 4. Динамика распространенности пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типов, значение показателя на 100 тысяч населения, 85 регионов Российской Федерации, 2010–2022 гг.

Количество впервые выявленных случаев СД1 и СД2 по отношению к общему количеству пациентов представлено в абсолютных значениях в динамике с 2010 г. по 2022 г. на рис. 6. В анализируемый период ежегодный прирост новых случаев СД1 составил 12–17 тыс., СД2 — 280–380 тыс. в год. В показателях абсолютных значений отмечается аналогичная тенденция снижения регистрации новых случаев СД.

Анализ смертности при сахарном диабете в Российской Федерации

В 2022 г. зарегистрировано 128 330 случаев смерти пациентов с СД, из них:

- с СД1 — 3465 человек, что составило 2,4/100 тыс. населения, из которых 36,6% женщин (1296), 63,4% мужчин (2169), среднее значение возраста смерти составило 53 года (у мужчин 51 год, у женщин 56 лет);
- с СД2 — 124 865 человек, что составило 86,1/100 тыс. населения, из которых 65,5% женщин (81 761), 34,5%

мужчин (43 104), среднее значение возраста смерти составило 74 года (у мужчин 70 лет, у женщин 76 лет).

Показатели смертности в 2022 г. при СД во всех возрастных группах, по данным ФРСД по каждому из 85 регионов, представлены в Приложении 3, табл. 1.

В анализируемый 13-летний период отмечается поступательное повышение показателя смертности с 2013 г. (после окончания Федеральной Целевой Программы «Сахарный диабет») как в абсолютных значениях количества умерших (рис. 7), так и в показателях на 100 тыс. населения (рис. 8), с наибольшим приростом в 2020–2021 гг., в период пандемии новой коронавирусной инфекции. Отличия в показателях смертности от официальной статистики Росстата [4] связаны с различным подходом к учету: в Росстате регистрируется смертность по причине «сахарный диабет», в ФРСД — по любым причинам у пациентов с СД, что обуславливает большее количество умерших, чем по данным Росстата.

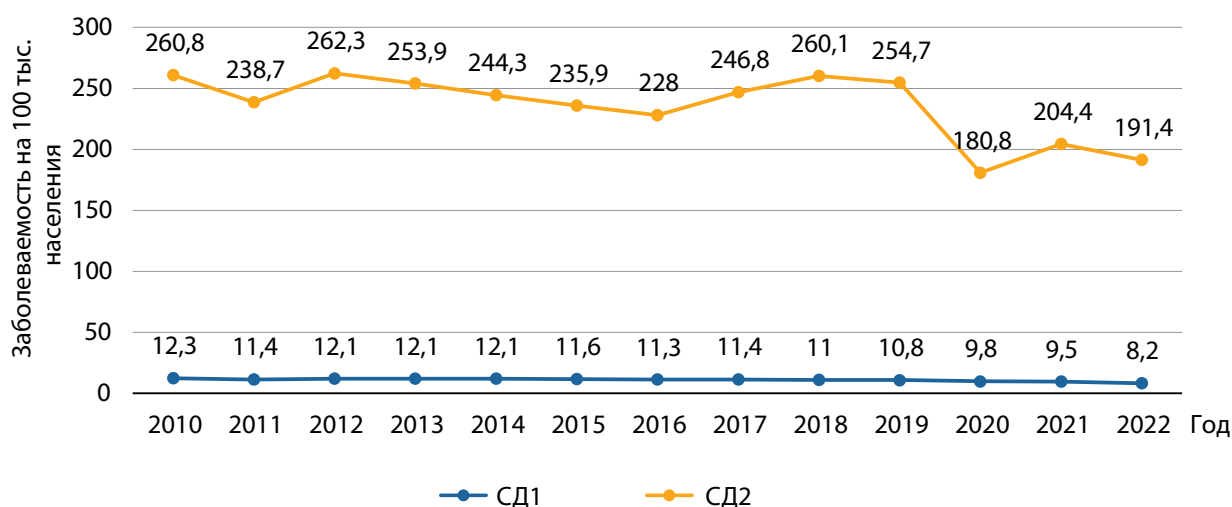


Рисунок 5. Динамика заболеваемости сахарным диабетом 1 и 2 типа, значение показателя на 100 тысяч населения, 85 регионов Российской Федерации, 2010–2022 гг.

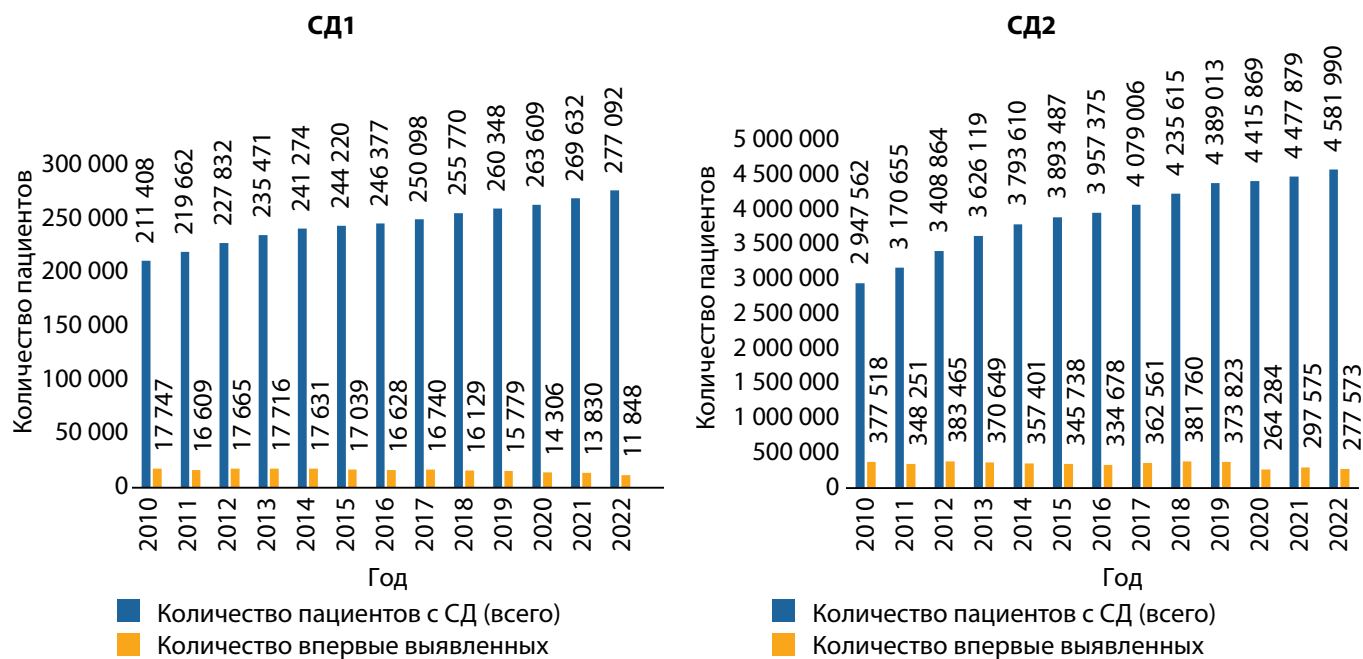


Рисунок 6. Динамика количества пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа в Российской Федерации, в абсолютных значениях, 2010–2022 гг.

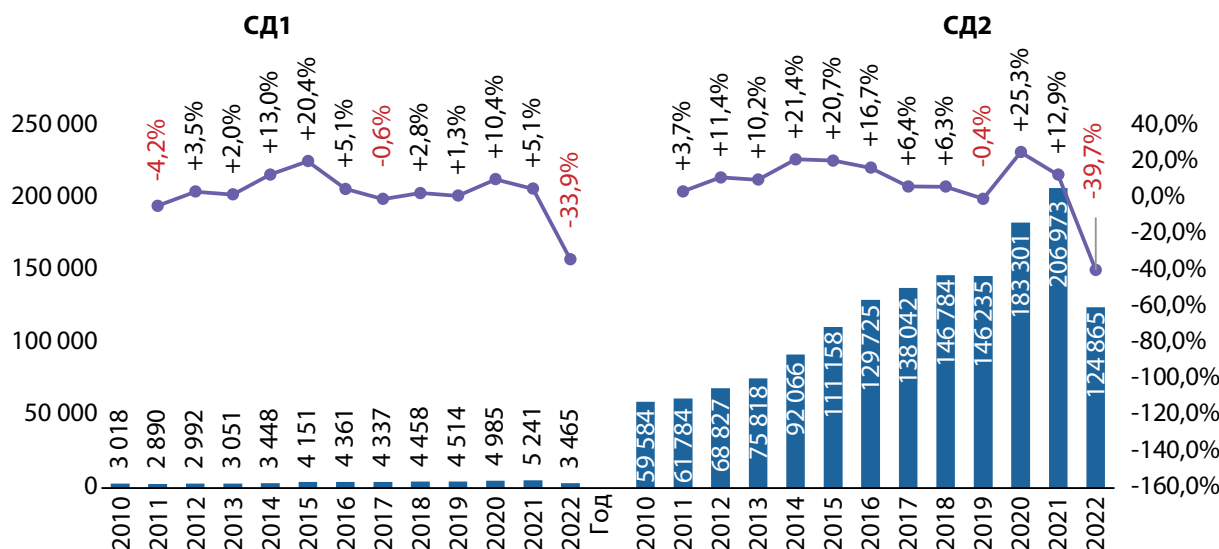


Рисунок 7. Динамика смертности в абсолютных значениях пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа, 85 регионов Российской Федерации, 2010–2022 гг.

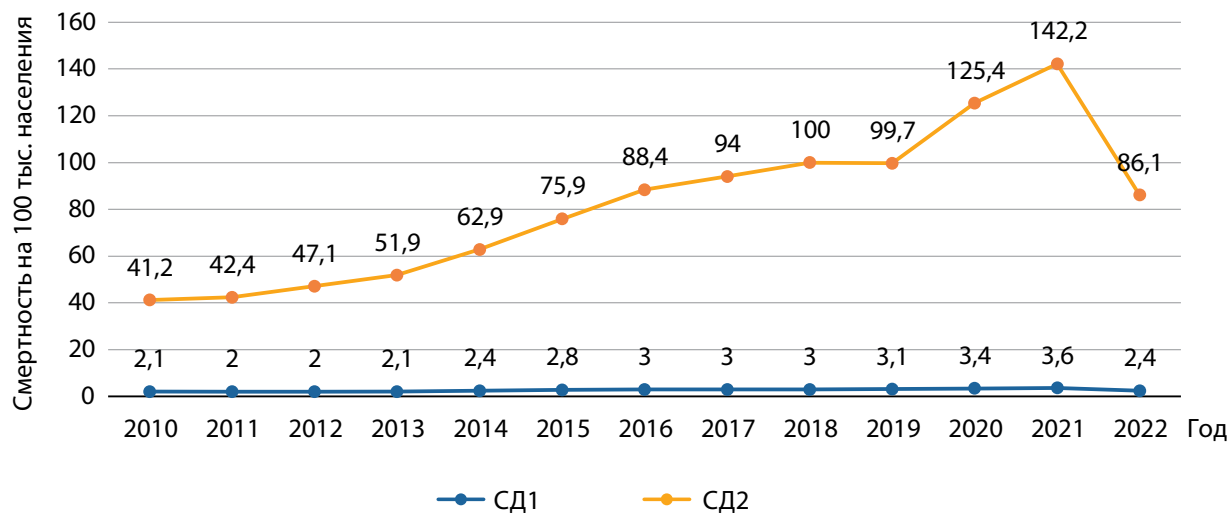


Рисунок 8. Динамика смертности пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа, значение показателя на 100 тысяч населения, 85 регионов Российской Федерации, 2010–2022 гг.

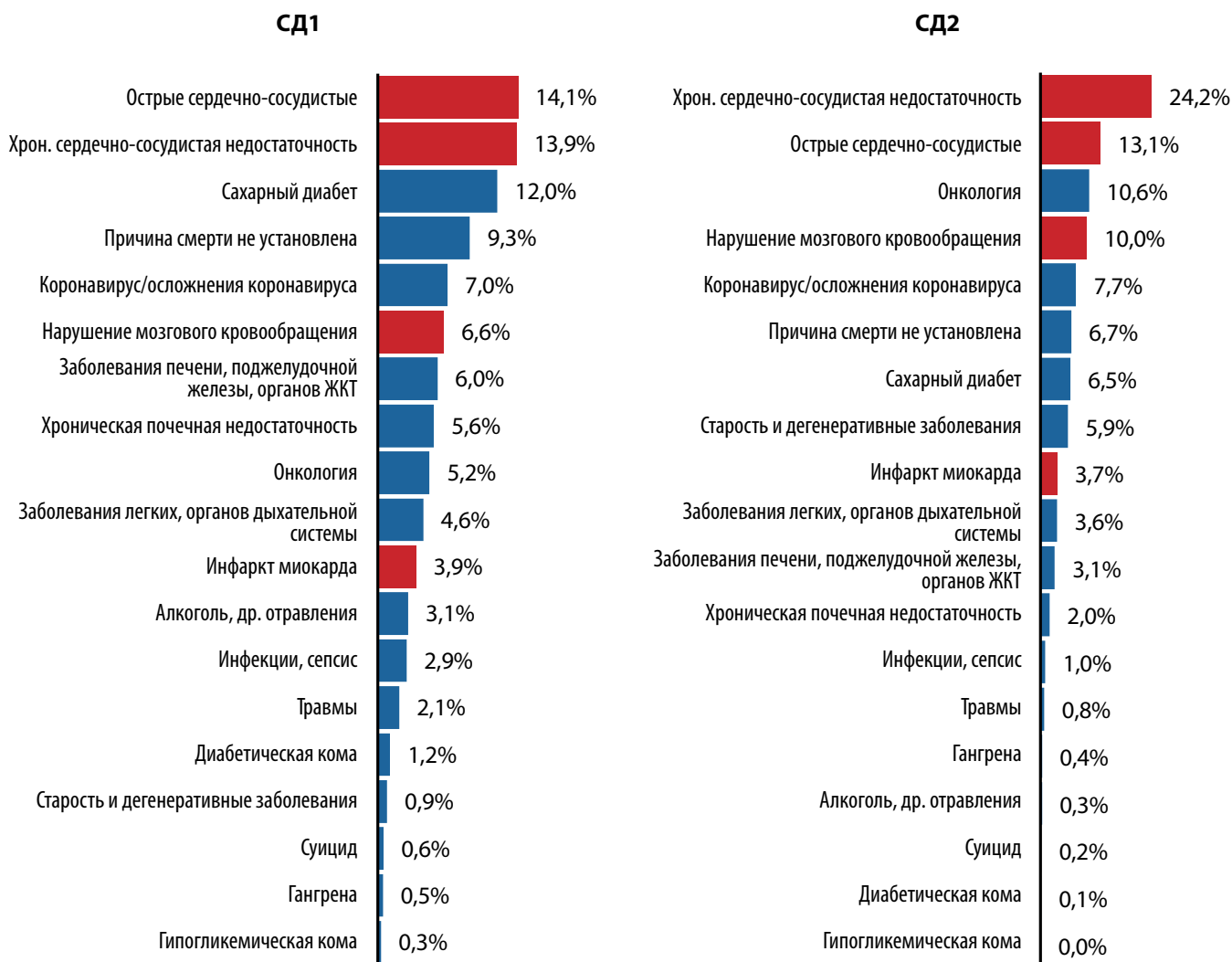


Рисунок 9. Структура смертности пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа в Российской Федерации (по непосредственной причине смерти), по данным Федерального регистра сахарного диабета, 2022 г. Сердечно-сосудистая патология отмечена красным цветом, другие причины — синим.

Структура причин смерти пациентов с СД, по данным ФРСД, представлена на рис. 9. Основной причиной смерти пациентов с СД продолжают оставаться болезни системы кровообращения [7, 8], среди которых ведущие позиции занимает хроническая сердечно-сосудистая недостаточность (ХСН), далее следуют атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания (АССЗ), в том числе ишемическая болезнь сердца (ИБС), инфаркт миокарда (ИМ), нарушения мозгового кровообращения и острые сердечно-сосудистые события (нарушения ритма, тромбоэмболия легочной артерии, тромбозы, внезапная сердечно-сосудистая смерть, кардиогенный шок, отек мозга), которые кумулятивно стали причиной смерти 38,6% пациентов с СД1 и 50,9% пациентов с СД2.

Среди причин смерти, непосредственно не связанных с СД, второе место после болезней системы кровообращения занимают онкологическая патология – 10,6% при СД2 и 5,2% при СД1 и коронавирусная инфекция – 7,7% при СД2 и 7,0% при СД1 (рис. 9).

При этом непосредственно диабетические причины, связанные с острыми и хроническими диабетическими осложнениями (комы, гангрена, терминальная стадия

диабетического поражения почек), занимают значительно меньшую долю в кумулятивной структуре смертности: суммарно 7,3% при СД1 и лишь 2,5% при СД2.

К сожалению, указание в качестве причины смерти неструктурированной позиции «сахарный диабет» продолжает занимать высокую долю: 12% при СД1 и 6,5% при СД2, что значительно затрудняет анализ непосредственной причины смерти. Кодирование причин смерти пациентов с СД в РФ является одной из давно обсуждаемых проблем в связи с коморбидностью СД и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и рядом противоречий в ключевых нормативных документах, регулирующих статистический учет смертности. Согласно положениям «Согласованной позиции» эндокринологов и патологоанатомов о кодировании причин смерти [14], непосредственной причиной смерти у пациента с СД должно быть указано осложнение основного заболевания, непосредственно приведшее к смерти. Таким образом, указание диагноза СД без уточнения осложнения является нарушением ключевых постулатов кодирования причин смерти и не может использоваться.

Показатели возраста смерти, отражающие фактическую продолжительность жизни у пациентов с СД1 и СД2,

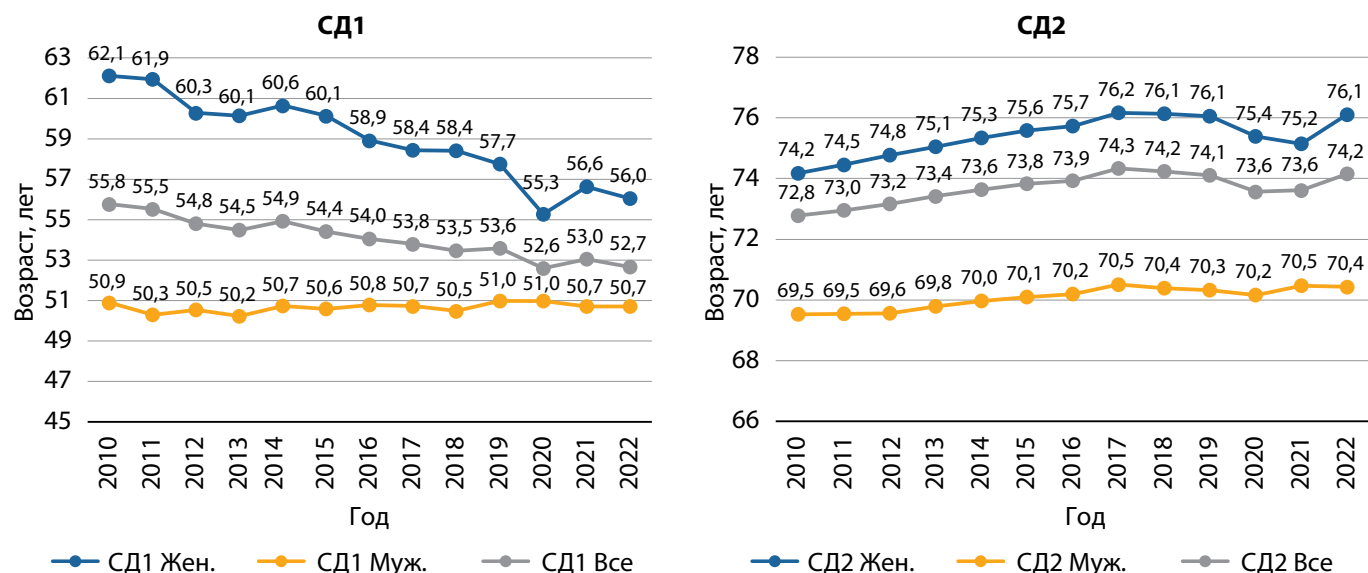


Рисунок 10. Фактический возраст смерти и продолжительность жизни. Средний возраст смерти пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типов по данным Федерального регистра сахарного диабета, 2010–2022 гг. (фактические данные 84 регионов) по данным на 01.01.2023 г.

представлены в динамике 2010–2022 гг. на рисунке 10. Следует констатировать устойчивую тенденцию к повышению продолжительности жизни у пациентов с СД, сопоставимую с приростом данного показателя в общей популяции: на 1,4 года в целом при СД2 (на 1,9 года у женщин и 0,9 года у мужчин). В отношении СД1 показатели не столь благополучны: отмечается отрицательная динамика уменьшения продолжительности жизни при СД1 в среднем на 3 года, обусловленная снижением продолжительности жизни у женщин (с 62,1 года до 56 лет), при стабильном уровне у мужчин (50,9–50,7 года).

Одним из критериев, отражающих успешность мер, направленных на повышение качества диабетологической помощи, является показатель продолжительности жизни с заболеванием, т.е. длительность от дебюта СД до возраста смерти пациента. В анализируемый период отмечается стабильное увеличение данного показателя при обоих типах СД, даже несмотря на влияние эпидемии

COVID-19: при СД1 — на 4,5 года (с 15,4 года до 19,9 года); у мужчин — на 4,2 года (с 13,6 года до 17,8 года), у женщин — на 5,9 года (с 17,6 года до 23,5 года); при СД2 — на 1,6 года (с 10,2 года до 11,8 года); у мужчин — на 1,5 года (с 8,5 года до 10,0 года), у женщин — на 1,9 года (с 10,9 года до 12,8 года) (рис. 11).

Анализ показателей контроля углеводного обмена (HbA_{1c})

Несмотря на возможности современных методов контроля углеводного обмена при помощи непрерывного мониторинга, позволяющего оценивать показатели вариабельности гликемии и более точно контролировать достижение целей, для ежедневной клинической практики, HbA_{1c} остается универсальным показателем качества ведения пациентов с СД. HbA_{1c} является ключевым маркером эффективности терапии и основополагающим параметром, ассоциированным с риском развития осложнений и долгосрочным прогнозом пациентов с СД [15].

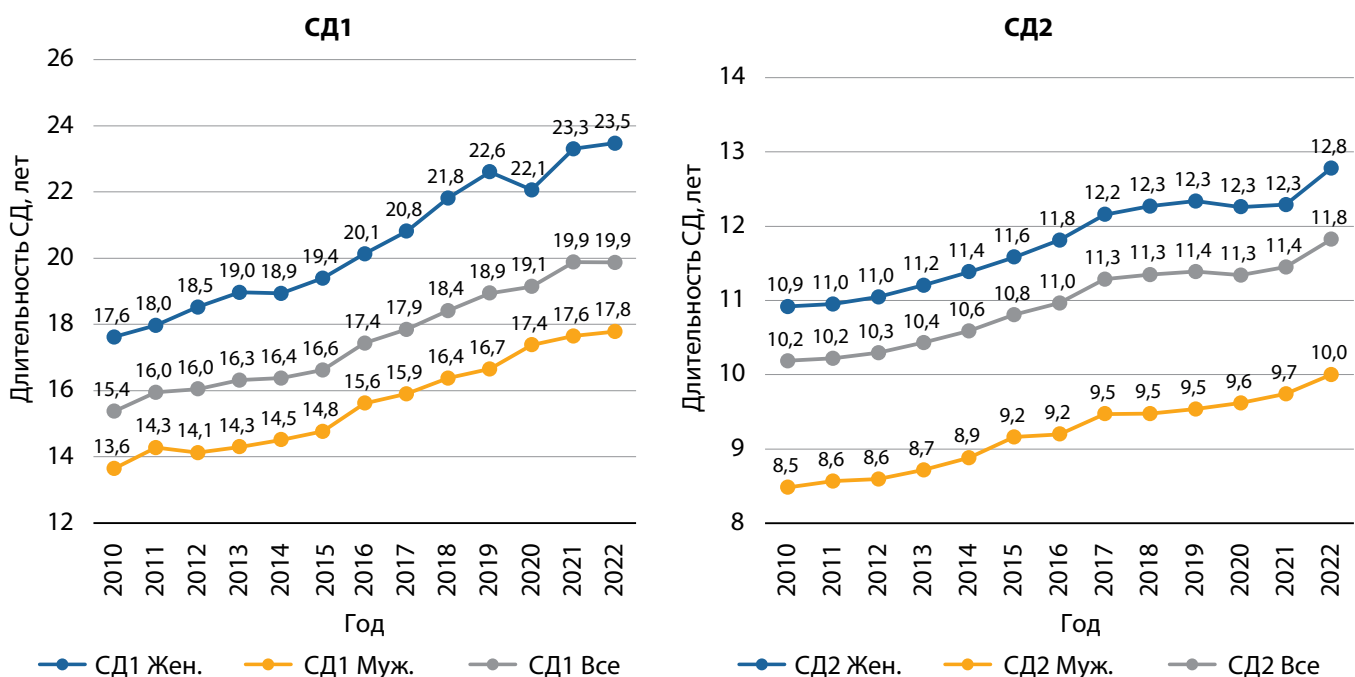


Рисунок 11. Длительность заболевания сахарным диабетом от дебюта заболевания до среднего возраста смерти.

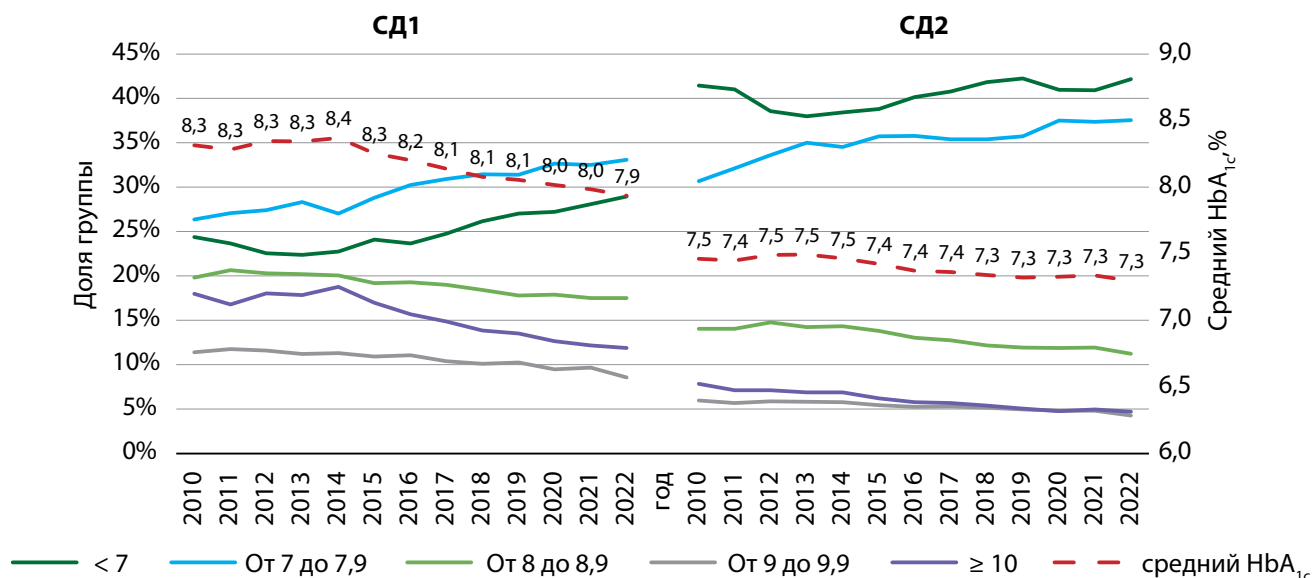


Рисунок 12. Динамика уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) у пациентов с сахарным диабетом по данным Федерального регистра сахарного диабета в Российской Федерации 2010–2022 гг.

Анализ показателей уровня лабораторного HbA_{1c} при СД1 и СД2 в период 2010–2022 гг. показал положительную динамику средних значений HbA_{1c} при обоих типах СД: при СД1 — с 8,3 до 7,9%, при СД2 — с 7,5 до 7,3% (рис. 12). Аналогичная тенденция отмечается при анализе распределения пациентов по диапазонам HbA_{1c}: увеличивается доля пациентов с HbA_{1c} < 7% и снижается процент пациентов с HbA_{1c} ≥ 10% при обоих типах СД (рис. 12).

С 2017 г. в ФРСД была введена возможность расчета системой суррогатного уровня HbA_{1c} по среднесуточному уровню гликемии с целью осуществления контроля углеводного обмена при отсутствии фактического лабораторного определения HbA_{1c} на уровне ЛПУ. Однако анализ полученных результатов показал, что значения расчетного HbA_{1c} значительно ниже фактического лабораторного уровня (рис. 13), что ограничивает его

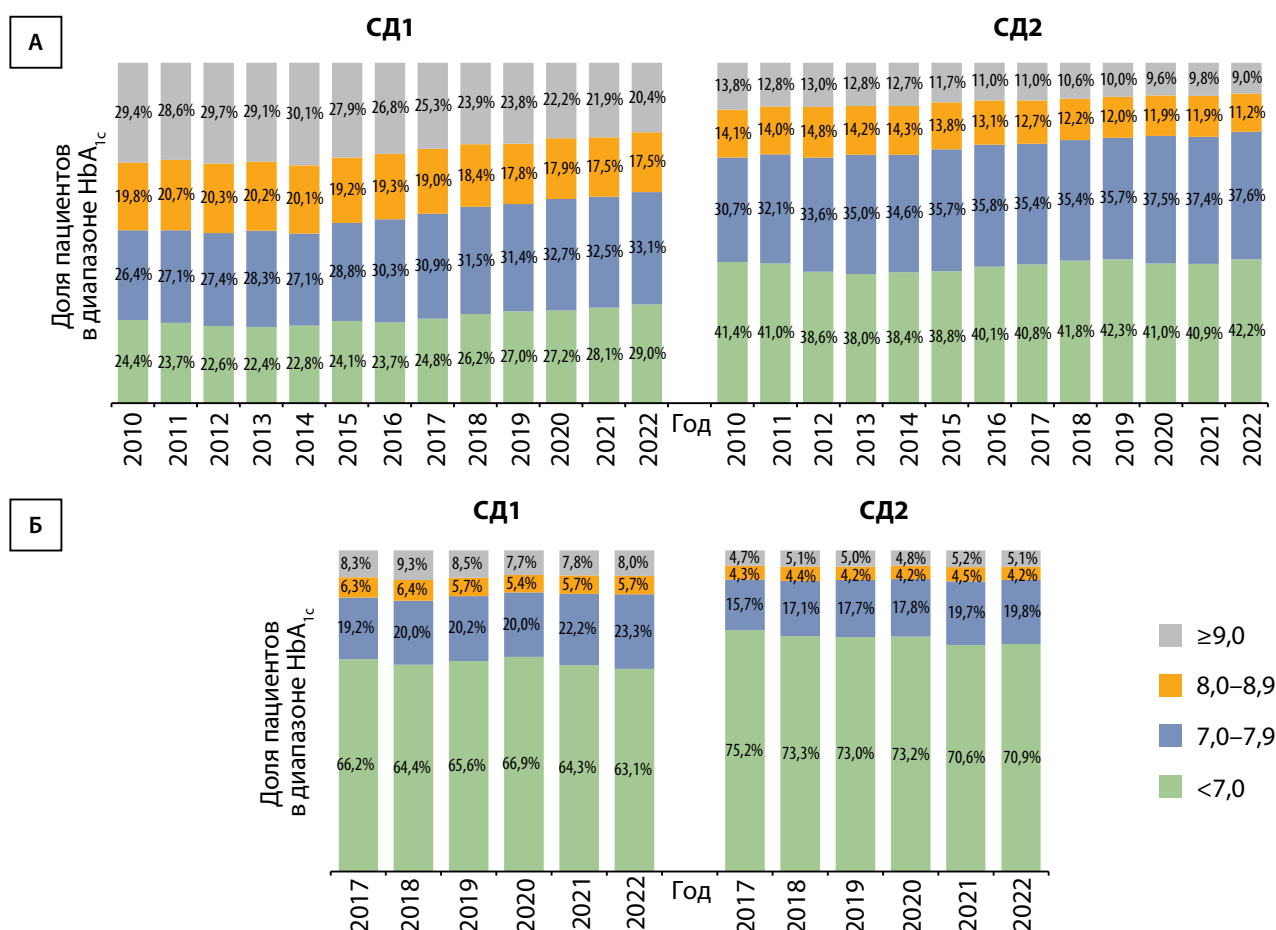


Рисунок 13. Диапазоны распределения по уровню гликированного гемоглобина у пациентов с сахарным диабетом, 85 регионов Российской Федерации, все возрастные группы. А — лабораторный показатель HbA_{1c} 2010–2022 гг.; Б — суррогатный показатель HbA_{1c} 2017–2022 гг.

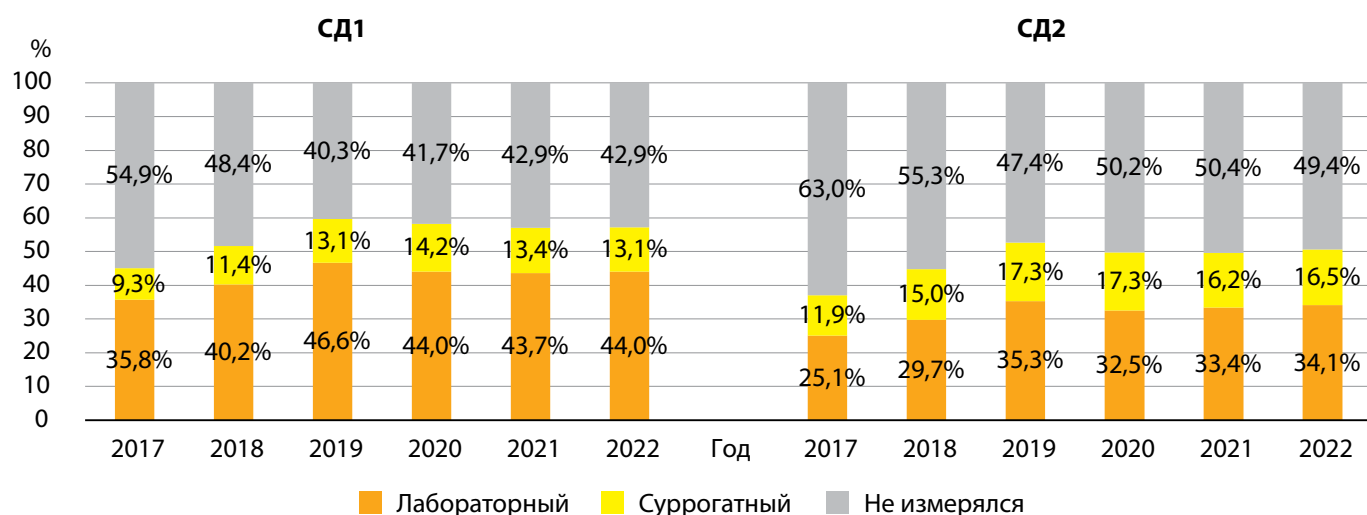


Рисунок 14. Соотношение распределения лабораторного и суррогатного гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типов, 85 регионов Российской Федерации, все возрастные группы, 2017–2022 гг.

использование для оценки эффективности проводимой терапии и ее интенсификации. Так, доля пациентов, достигающих цели контроля углеводного обмена (HbA_{1c} <7%), по данным лабораторного HbA_{1c} в 2 раза ниже, чем при оценке расчетного/суррогатного показателя (рис. 13, А и Б соответственно).

По данным Диамодуля, когда выполняется стандарт обследования с обязательной оценкой HbA_{1c} лабораторным методом у 100% пациентов, количество выявляемых пациентов с HbA_{1c} >7% возрастает почти в 2 раза по сравнению с данными регистра: 86,3–88,3% пациентов с СД1 и 72–75% пациентов с СД2 [16].

Таким образом, предпочтительной является оценка данного параметра именно лабораторным методом, стандартизованным в соответствии с DCCT и NGSP (Diabetes Control and Complications Trial, DCCT, и The National Glycohemoglobin Standardization Programme, NGSP) [15]. При этом автоматизированный расчет суррогатного HbA_{1c} по уровню среднесуточной гликемии остается доступным в системе регистра, но не будет учитываться при подсчете доли пациентов с достижением целевых показателей.

В настоящее время при анализе охвата пациентов исследованием HbA_{1c} становится очевидным факт как недостаточного обеспечения лабораторным HbA_{1c}, так и оценкой данного показателя в целом. Так, при анализе соотношения методов определения HbA_{1c} доля лабораторного исследования HbA_{1c} не достигает 50% при обоих типах СД (44% при СД1 и 34% при СД2) и практически не меняется за последние 6 лет (рис. 14). В настоящее время показатель не измеряется практически у каждого второго пациента с СД: у 43% пациентов с СД1 и 49% с СД2, несмотря на относительно невысокую стоимость исследования и достаточную доступность лабораторного оборудования (рис. 14).

В рамках Федерального проекта «Борьба с сахарным диабетом», стартующего в 2023 г., оценка HbA_{1c} с помощью лабораторных методов заявлена одним из ключевых целевых индикаторов для предупреждения риска осложнений. В этой связи охват лабораторным исследованием HbA_{1c} 100% пациентов не реже 1 раза в год

в зависимости от типа СД и проводимой терапии [15] становится одной из приоритетных задач реализации в клинической практике.

Анализ структуры медикаментозной терапии сахарного диабета

Качество оказания помощи пациентам с СД в долгосрочной перспективе определяет назначаемая антидиабетическая терапия. В настоящий момент регистр позволяет увидеть распределение различных групп препаратов, алгоритм и темпы интенсификации лечения и оценить структуру назначений ССТ с позиций соответствия современным клиническим рекомендациям [17, 18].

Анализ структуры медикаментозной ССТ при СД2 за период 2017–2022 гг. указывает на сохраняющееся преобладание назначения пероральных ССП, преимущественно в виде монотерапии (45,3–41,6%), постепенное увеличение доли двойных (с 25,8 до 30,0%) и тройных комбинаций ССП (с 1,3 до 5,8%) и стабильное количество пациентов с СД2 на инсулинотерапии: в сочетании с ССП 10,1–11,6%, на монотерапии инсулинами 7,5–6,7% (рис. 15). При положительной тенденции к увеличению доли комбинированной терапии, тем не менее, очевиден факт недостаточной и отсроченной интенсификации ССТ. Так, значимое снижение доли монотерапии (с 53 до 45%) отмечается лишь при длительности диабета 6–8 лет от дебюта СД (рис. 16), что во многом отражает не столько экономические возможности и доступность препаратов, сколько является следствием клинической инертности в аспектах замедленных сроков перехода к комбинированной терапии вне соблюдения рекомендаций, указывающих на необходимость перехода к следующему этапу интенсификации при недостижении цели HbA_{1c} через 3–6 мес [15, 18].

Динамические тренды ССТ продолжают отражать преимущественное назначение традиционных ССП (как в монотерапии, так и в составе двойных и тройных комбинаций) и низкую долю назначения инновационных препаратов с доказанными преимуществами снижения сердечно-сосудистых и ренальных рисков. За период

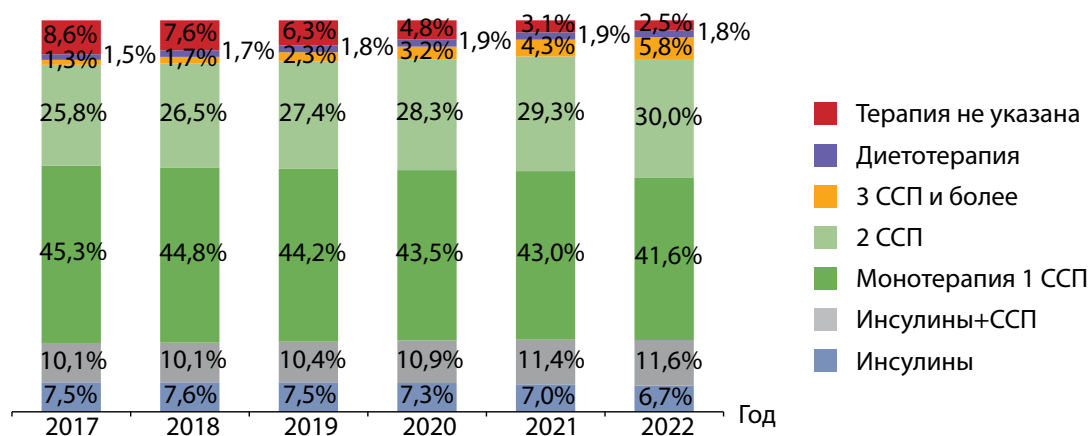


Рисунок 15. Структура сахароснижающей терапии сахарного диабета 2 типа в Российской Федерации в динамике 2017–2022. ССП – сахароснижающий препарат.

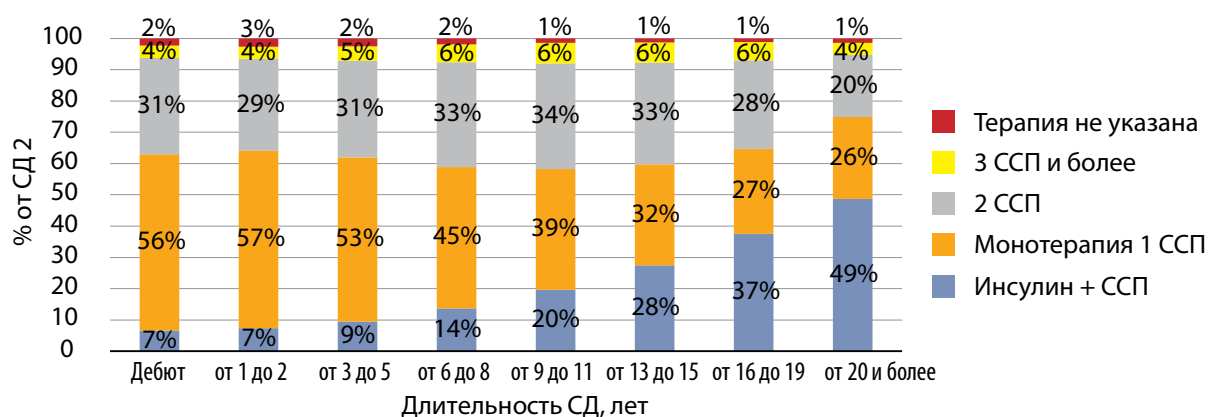


Рисунок 16. Схема терапии в зависимости от длительности сахарного диабета 2 типа при одномоментном срезе на 01.01.2023 г.; ССП — сахароснижающий препарат.

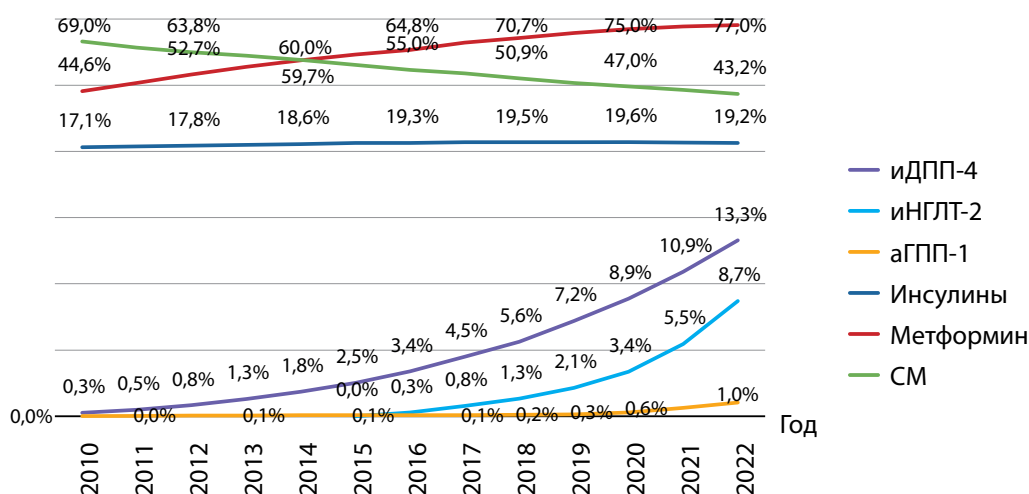


Рисунок 17. Динамика назначения различных классов сахароснижающих препаратов при сахарном диабете 2 типа в Российской Федерации, 2010–2022 гг. ССП — сахароснижающие препараты; СМ — препараты сульфонилмочевины; иДПП-4 — ингибиторы дипептидилпептидазы-4; иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2; аРГПП-1 — агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа.

с 2010 г. по 2022 г. отмечается снижение использования препаратов сульфонилмочевины (СМ) на 25,8% (с 69,0 до 43,2%), увеличение доли метформина (Мет) на 32,5% (с 44,6 до 77,0%). Среди новых классов ССП наиболее заметно увеличилась доля ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4) — до 13,3%, ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера-2 (иНГЛТ-2) — до 8,7%, доля агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа (аРГПП-1) составляет 1,0% терапии (рис. 17).

При анализе одномоментного среза на 01.01.2023 г. наиболее часто назначаемыми препаратами в монотерапии были: Мет — 71,9% и препараты СМ — 22,4%, в то время как другие группы препаратов назначаются в монотерапии в минимальном количестве: иДПП-4 — 4,06%, иНГЛТ-2 — 1,35%; в структуре двойных комбинаций наибольшая доля назначений также приходится на сочетание традиционных ССП — Мет+СМ (71,4%), другие двойные комбинации представлены в значительно меньших долях: Мет+иДПП-4 —

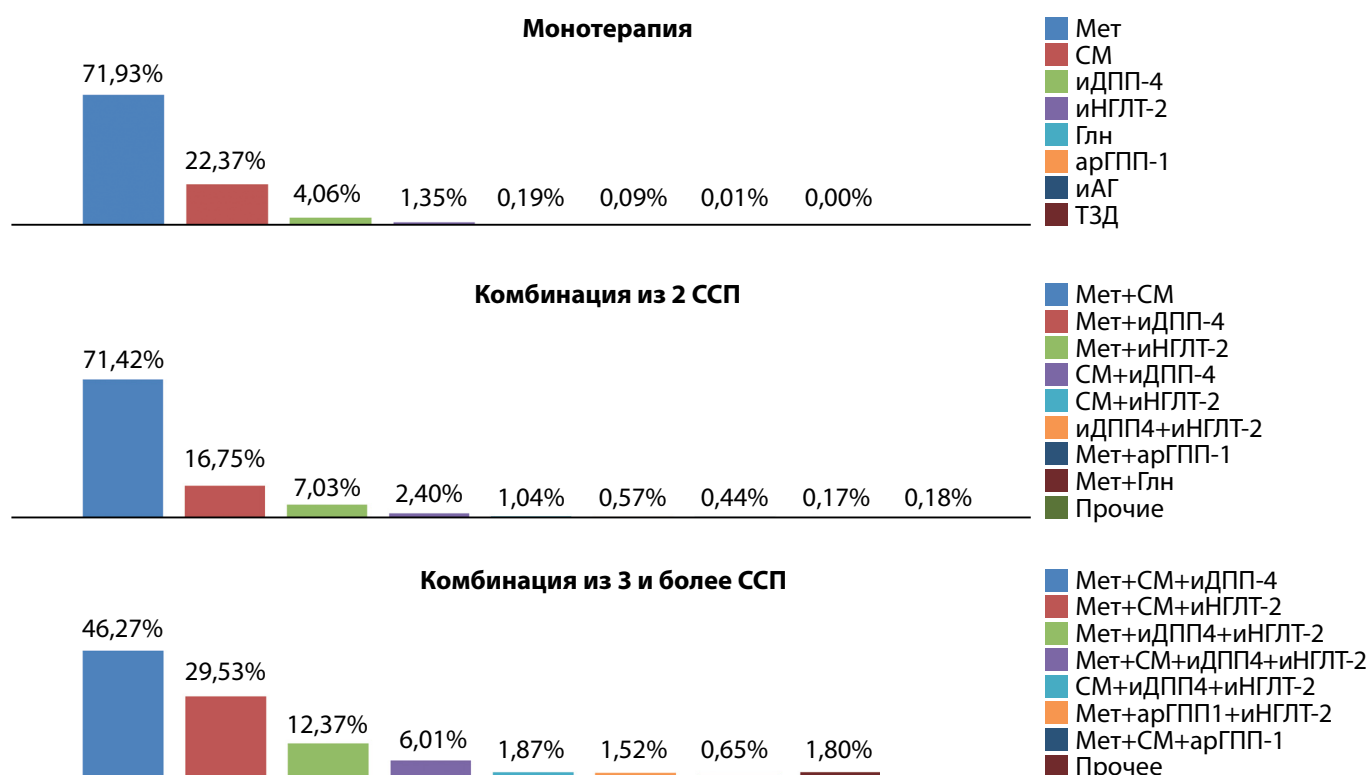


Рисунок 18. Структура сахароснижающей терапии (в составе монотерапии, двойных и тройных комбинаций) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа при одномоментном срезе на 01.01.2023 г. в Российской Федерации. Мет — метформин; СМ — препараты сульфонилмочевины; иДПП-4 — ингибиторы дипептидилпептидазы-4; иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2; арГПП-1 — агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа; Глн — меглитиниды; иАГ — ингибиторы альфа-глюкозидазы; ТЗД — тиазолидинионы.

16,75%, Мет+иНГЛТ-2 — 7,03%, СМ+иДПП-4 — 2,4%, СМ+иНГЛТ-2 — 1,04%, иДПП-4+иНГЛТ-2 — 0,57%, Мет+арГПП-1 — 0,44%; наиболее частые комбинации 3 и более ССП составили: Мет+СМ+иДПП-4 — 46,3%, Мет+СМ+иНГЛТ-2 — 29,5%, Мет+иДПП-4+иНГЛТ-2 — 12,37%, Мет+СМ+иДПП-4+иНГЛТ-2 — 6,01% (рис. 18).

С 2021 г. в «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным с сахарным диабетом» [15] было введено новое положение 6.1.3. относительно применения «болезнь-модифицирующего» подхода при выборе ССТ: у пациентов с СД2 и АССЗ, ХСН, хронической

болезнью почек (ХБП) и с высоким риском АССЗ показано назначение иНГЛТ-2 и/или арГПП-1 с подтвержденными преимуществами при этих состояниях с целью улучшения долгосрочного прогноза согласно крупным международным исследованиям [17–19].

При сравнительном анализе доли назначений адресных групп препаратов иНГЛТ-2 и арГПП-1 было отмечено их более частое применение в группах высокого сердечно-сосудистого риска (с АССЗ, ХБП и ХСН) по сравнению с общей когортой СД2 (рис. 19). При одномоментном срезе на 01.01.2023 г. количество пациентов с СД2 и ХБП

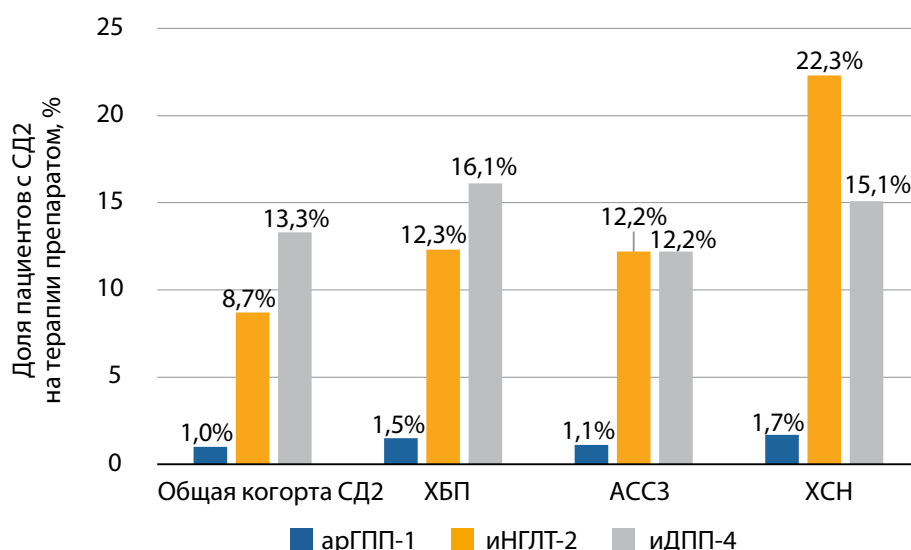


Рисунок 19. Доли назначений ингибиторов дипептидилпептидазы-4, ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера-2, агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в общей когорте и в группах высокого сердечно-сосудистого риска при одномоментном срезе на 01.01.2023 г. АССЗ — атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания; ХБП — хроническая болезнь почек; ХСН — хроническая сердечно-сосудистая недостаточность; иДПП-4 — ингибиторы дипептидилпептидазы-4; иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2; арГПП-1 — агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа.

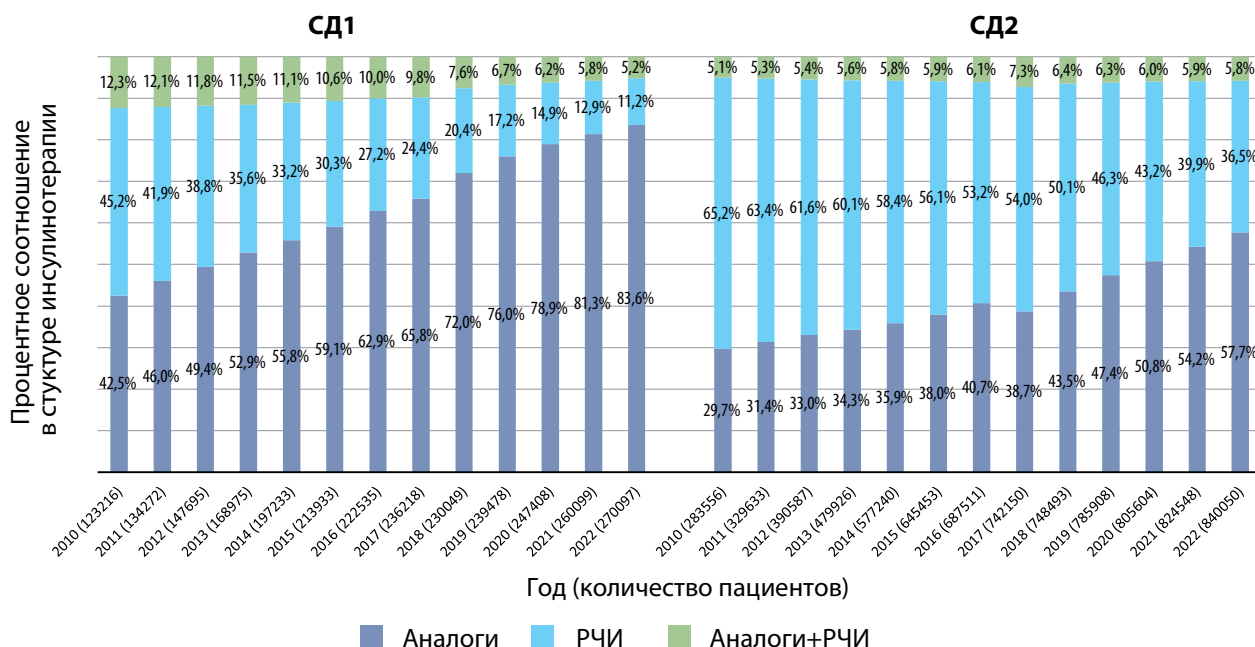


Рисунок 20. Динамика структуры инсулинотерапии (аналоги, рекомбинантные человеческие инсулины (РЧИ), их сочетание) у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типов, 2010–2022 гг.

составило 858 738, АССЗ — 628 405 и ХСН — 139 915. Препараты иНГЛТ-2 назначались при наличии АССЗ в 12,2% случаев, ХБП — 12,3% и ХСН — 22,3% по сравнению с 8,7% в общей когорте СД2. Для класса арГПП-1 отличия присутствовали в меньшей степени: АССЗ — 1,1%, ХБП — 1,5%, ХСН — 1,7% по сравнению с 1,0% в общей когорте СД2. При анализе иДПП-4: АССЗ — 12,2%, ХБП — 16,1%, ХСН — 15,1% по сравнению с 13,3% в общей когорте СД2. Таким образом, у пациентов с наличием АССЗ, ХБП и ХСН отмечается более частое назначение препаратов с доказанными преимуществами снижения сердечно-сосудистых и ренальных рисков, что свидетельствует о внедрении в реальную практику клинических рекомендаций.

При анализе динамики назначений различных видов инсулинов отмечено, что в РФ в период 2010–2022 гг. продолжается увеличение доли аналогов инсулина человека, прирост которых составил при СД1 +41,1% (с 42,5 до 83,6%), при СД2 — +28% (с 29,7 до 57,7%) и уменьшение доли рекомбинантных человеческих инсулинов (РЧИ) при СД1 — с 45,2 до 11,2% и при СД2 — с 65,2 до 36,5% (рис. 20).

Мы также проанализировали частоту использования аналогов инсулина и помп в группе детей и подростков (возраст до 18 лет) при СД1. Доля назначения аналогов инсулина в этой группе увеличилась за последние 13 лет с 74,7 до 98,4% (рис. 21); отмечена положительная

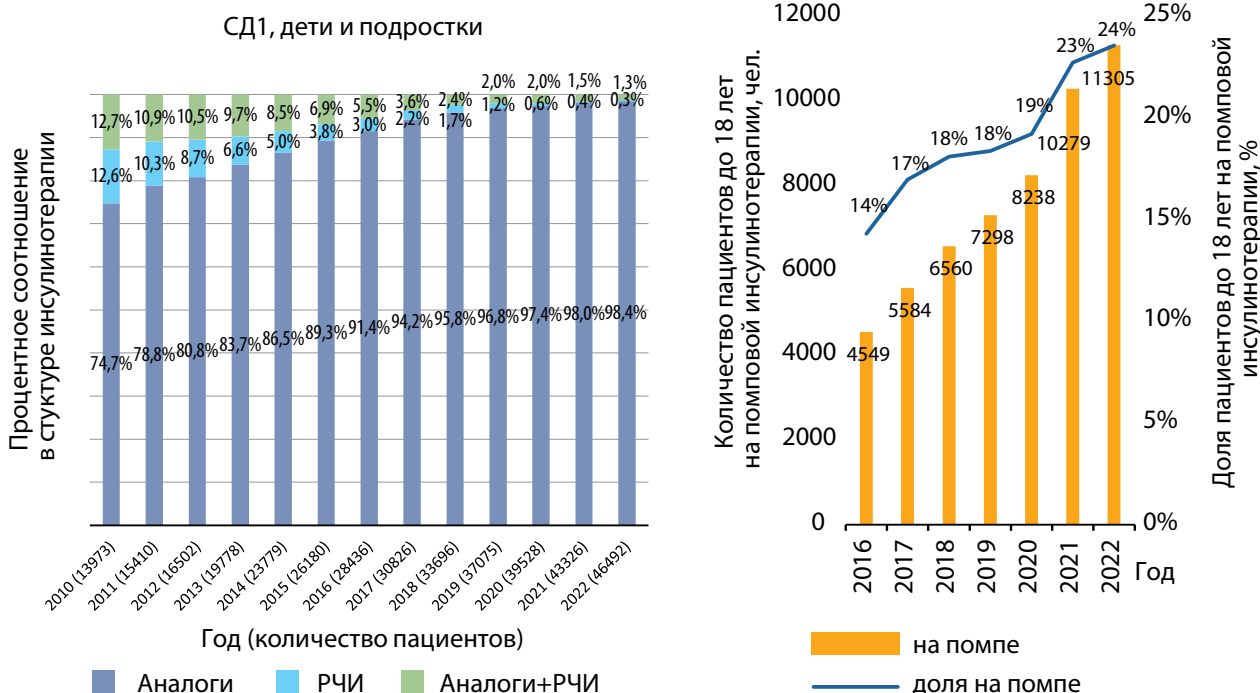


Рисунок 21. Динамика структуры инсулинотерапии (аналоги, рекомбинантные человеческие инсулины (РЧИ), их сочетание) 2010–2022 гг. и данные помповой инсулинотерапии (2016–2022 гг.) у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа (до 18 лет) по данным Федерального регистра сахарного диабета.

динамика применения помповой инсулинотерапии: с 2016 г. прирост составил 10% (с 14 до 24%), что в абсолютных значениях означает увеличение с 4549 до 11 305 человек, таким образом, продолжается позитивная тенденция по увеличению охвата детей и подростков самыми современными видами инсулинотерапии [20].

Анализ распространенности осложнений при сахарном диабете в Российской Федерации

При анализе одномоментного среза структуры диабетических осложнений на 01.01.2023 г. остается прежнее распределение с наибольшей частотой микрососудистых осложнений: диабетическая нейропатия — 41,3 и 23,7%, диабетическая нефропатия, ХБП — 22,8 и 19,1%, диабетическая ретинопатия (ДР) — 28,9 и 12,3% при СД1 и СД2 соответственно (рис. 22). В отношении макрососудистых осложнений отмечена относительно меньшая частота: при СД1/СД2 частота ИБС 2,2%/9,4%, ИМ — 0,9%/3,4%. Учитывая общую численность пациентов с СД2 более 4,5 млн, количество пациентов с АССЗ и другими эквивалентами высокого сердечно-сосудисто-

го риска — СН, ХБП и ампутациями составляет 1,91 млн человек.

Первые результаты по снижению частоты диабетических осложнений получены в период реализации подпрограммы ФЦП «Сахарный диабет» (2007–2012) благодаря масштабным государственным мерам, направленным на развитие диабетологической службы в РФ, созданию специализированных кабинетов ДР и диабетической стопы, «Школ для пациентов с СД» и внедрению структурированных программ обучения, развитию системы подготовки медицинских специалистов [9]. Анализируя динамику распространенности осложнений в последние годы, мы можем констатировать сохранение этих положительных тенденций.

Так, в анализируемый период 2010–2022 гг. продолжают стабилизацию и/или снижение частоты большинства диабетических осложнений, за исключением двух патологий — ХБП и ХСН, у которых отмечен значимый прирост распространенности, связанный, в первую очередь, с изменением парадигмы диагностической концепции и усовершенствованием методов диагностики на ранних стадиях.

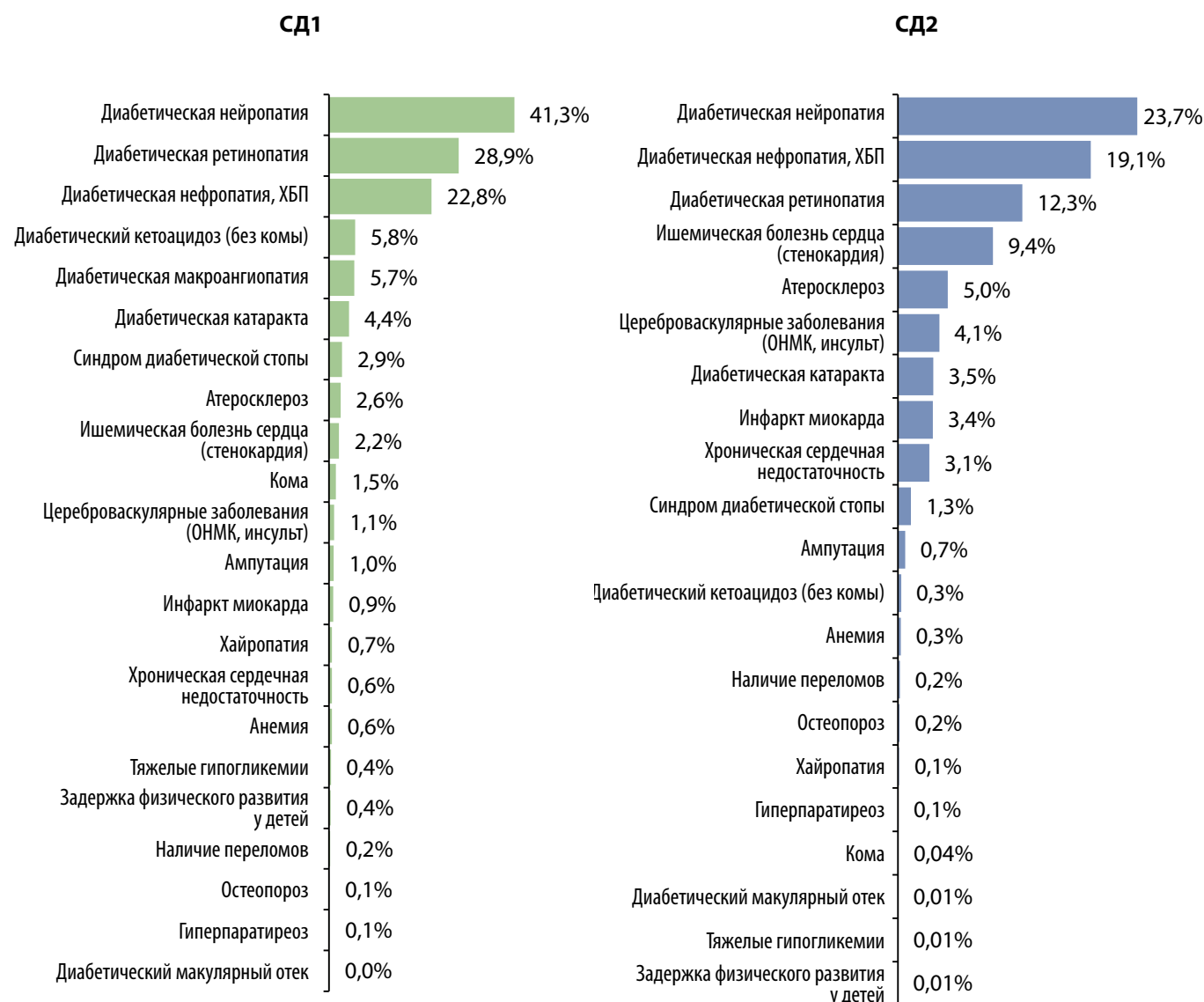


Рисунок 22. Распределение частоты осложнений при сахарном диабете 1 и 2 типов в Российской Федерации на 01.01.2023 г. в общей возрастной группе.

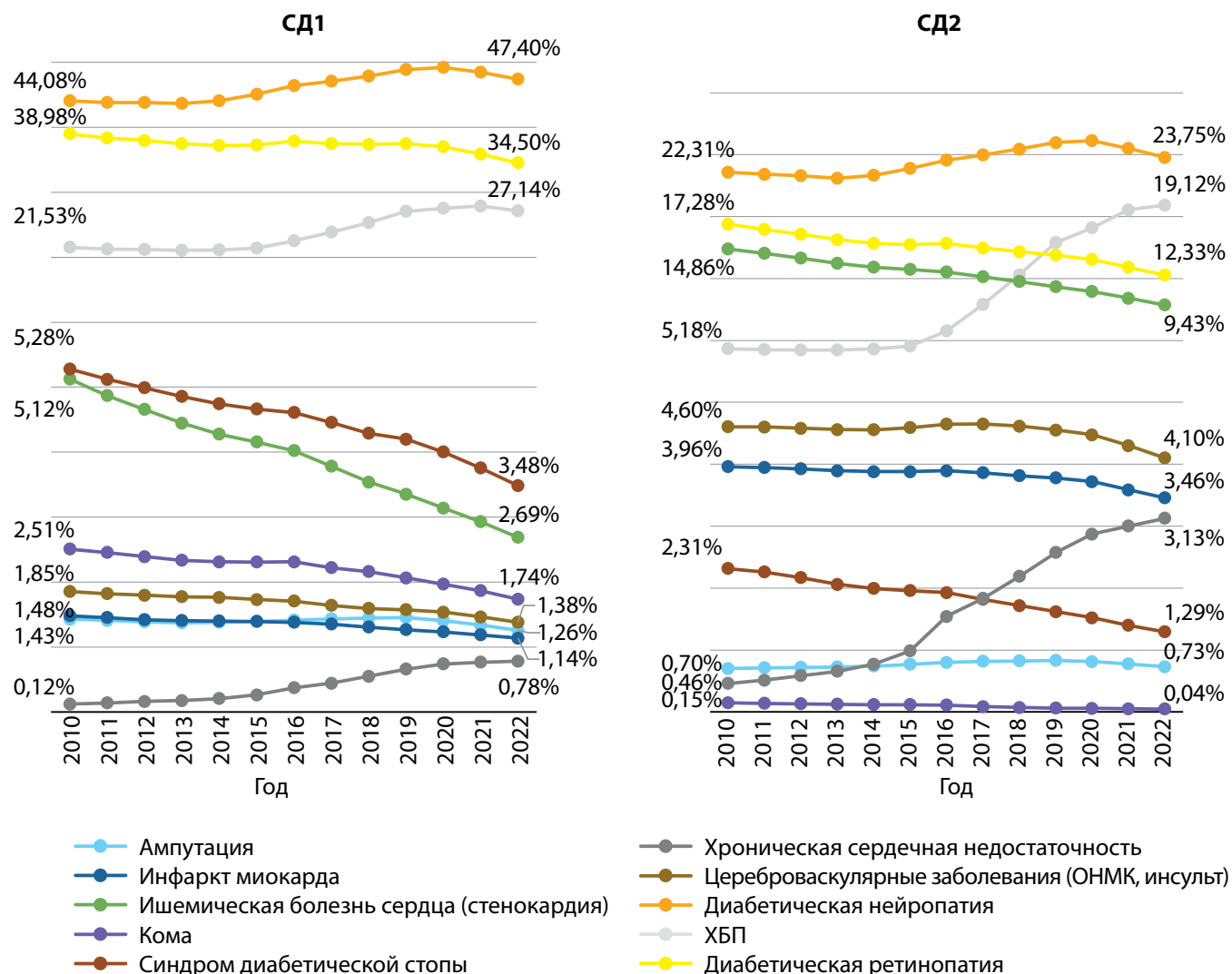


Рисунок 23. Динамика частоты осложнений при сахарном диабете 1 и 2 типов в Российской Федерации, 2010–2022 гг., у взрослых пациентов (старше 18 лет).

Динамика частоты основных диабетических осложнений в РФ в период 2010–2022 гг. составила (рис. 23):

- ДР: при СД1 снизилась на 4,47%, в 0,89 раза, с 38,98% до 34,5%, при СД2 снизилась на 4,95%, в 0,71 раза, с 17,28% до 12,33%;
- диабетическая нейропатия: относительно стабильные показатели при СД1 — 44,08–47,40% и при СД2 — 22,31–23,75%;
- синдром диабетической стопы (СДС): при СД1 снизился на 1,79%, в 0,66 раза, с 5,28% до 3,48%, при СД2 снизился на 1,02%, в 0,56 раза, с 2,31% до 1,29%;
- ИМ: при СД1 снизился на 0,34%, в 0,77 раза, с 1,48% до 1,14%, при СД2 снизился на 0,5%, в 0,87 раза, с 3,96% до 3,46%;
- ИБС: при СД1 снизилась на 2,44%, в 0,52 раза, с 5,12% до 2,69%, при СД2 снизилась на 5,43%, в 0,63 раза, с 14,86% до 9,43%;
- цереброваскулярные заболевания: при СД1 снизился на 0,47%, в 0,74 раза, с 1,85% до 1,38%, при СД2 снизился на 0,5%, в 0,89 раза, с 4,60% до 4,10%;
- ампутации: при СД1 снизился на 0,17%, в 0,88 раза, с 1,43% до 1,26%, при СД2 стабильны — 0,70–0,73%;
- комы: при СД1 снизился на 0,77%, в 0,69 раза, с 2,51% до 1,74%, при СД2 снизился в 0,3 раза, на 0,11%, с 0,15% до 0,04%;
- ХБП: при СД1 увеличилась на 5,6%, в 1,26 раза, с 21,53% до 27,14%, при СД2 увеличилась на 13,69%, в 3,69 раза, с 5,18% до 19,12%;
- ХСН: при СД1 увеличилась на 0,66%, в 6,36 раза, с 0,12% до 0,78%, при СД2 увеличилась на 2,67%, в 6,8 раза, с 0,46% до 3,13%.

Анализ терминальных стадий диабетических осложнений

Одним из ключевых показателей качества оказания диабетологической помощи, отражающих эффективность проведения профилактических мер, является доля пациентов, достигших терминальных стадий диабетических осложнений.

За последние годы отмечалась положительная динамика уменьшения частоты терминальных стадий осложнений: ДР (слепоты) и ХБП (диализ), а также доли высоких ампутаций [9].

Слепота

При отсутствии уменьшения общего количества пациентов со слепотой в период 2010–2022 гг., следует отметить снижение прироста новых случаев слепоты по отношению к новым случаям ДР в год: при СД1 с 3,7 до 2,3% и при СД2 с 1,3 до 0,9% (рис. 24). Данные тенденции

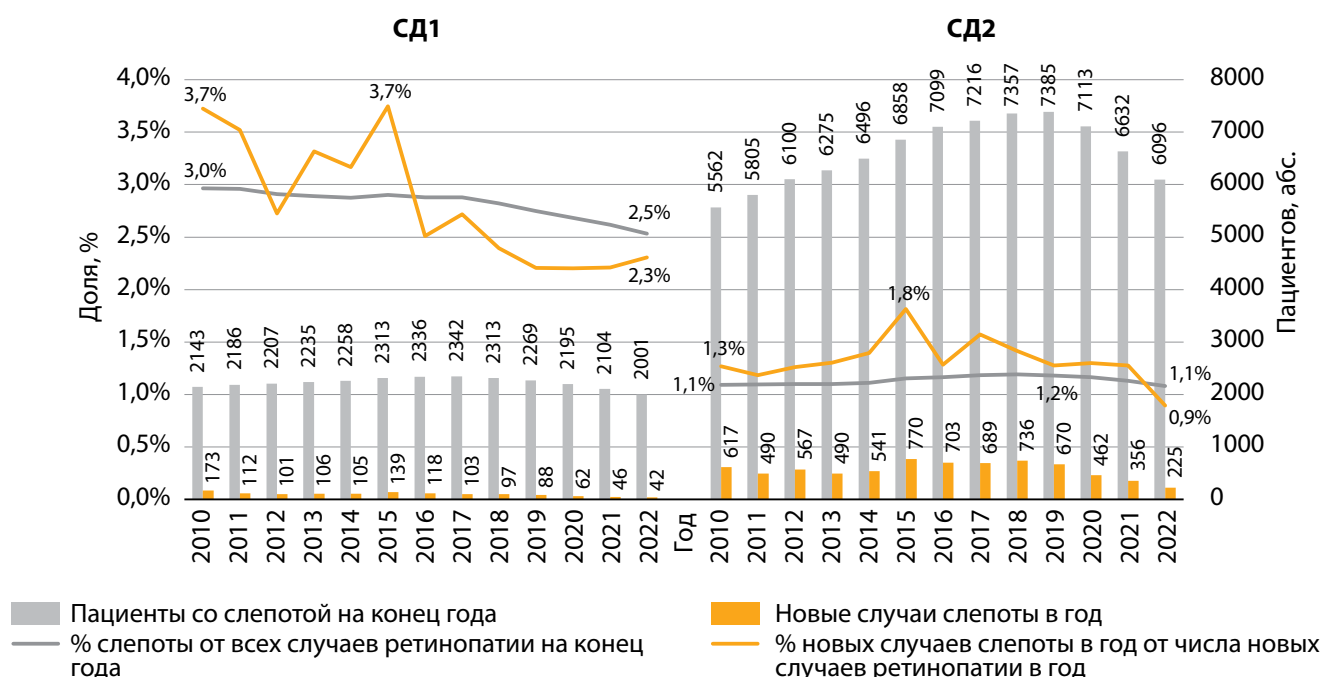


Рисунок 24. Количество новых случаев слепоты в год, всех случаев слепоты на конец года и доля (%) слепоты от всех случаев диабетической ретинопатии и от новых случаев диабетической ретинопатии в год у взрослых пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типов в динамике 2010–2022 гг.

имеют приоритетное значение для повышения качества жизни пациентов с ДР и обусловлены улучшением диагностики осложнения в рутинной клинической практике. Так, в настоящее время ДР диагностируется у 70,4% пациентов с СД1 и у 81% при СД2 на начальной (непролиферативной) стадии [21].

Хроническая болезнь почек (ХБП)

Динамический анализ свидетельствует об увеличении распространенности ХБП в период 2015–2022 гг. (рис. 23), что связано с внедрением в клиническую практику новой диагностической концепции. При этом следует подчеркнуть, что мы не можем связать данный факт с повышением

частоты развития поражения почек при СД. В первую очередь это является следствием изменений диагностических критериев, значительно расширивших категории пациентов, подлежащих учету по от скорости клубочковой фильтрации, особенно при СД2. Отсутствие истинного увеличения частоты развития ХБП подтверждается снижением за этот же период распространенности терминальной ХБП (С5), для которой диагностические критерии не менялись. Так, при анализе терминальных стадий ХБП отмечается стабильное снижение доли ХБП С5 от всех случаев ХБП: при СД1 — с 33,7 до 7,2%, при СД2 — с 29,7 до 1%; и снижение доли С5 от новых случаев ХБП: при СД1 — с 27,5 до 0,9%, при СД2 — с 25,1 до 0,9% (рис. 25).

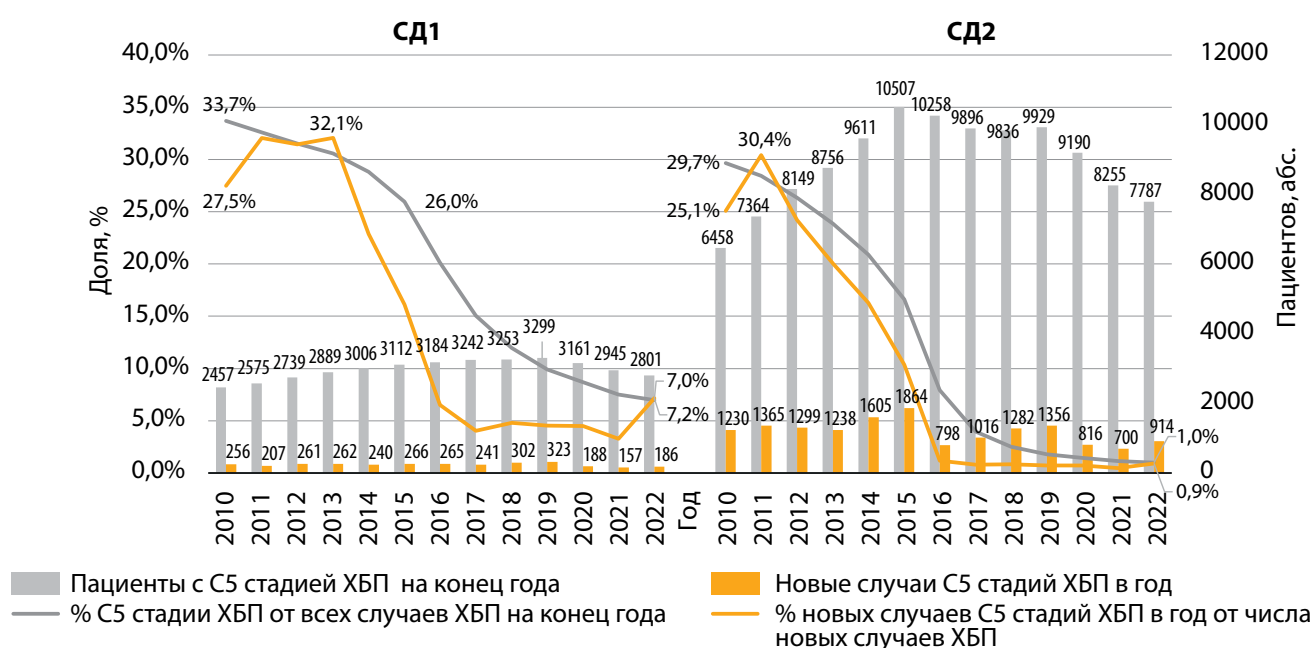


Рисунок 25. Частота и количество случаев терминальной стадии хронической болезни почек (С5) у взрослых пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа, новых случаев в год, и всех пациентов с С5 в абсолютных значениях, а также в процентном соотношении от новых и всех случаев хронической болезни почек (ХБП) в динамике 2010–2022 гг.

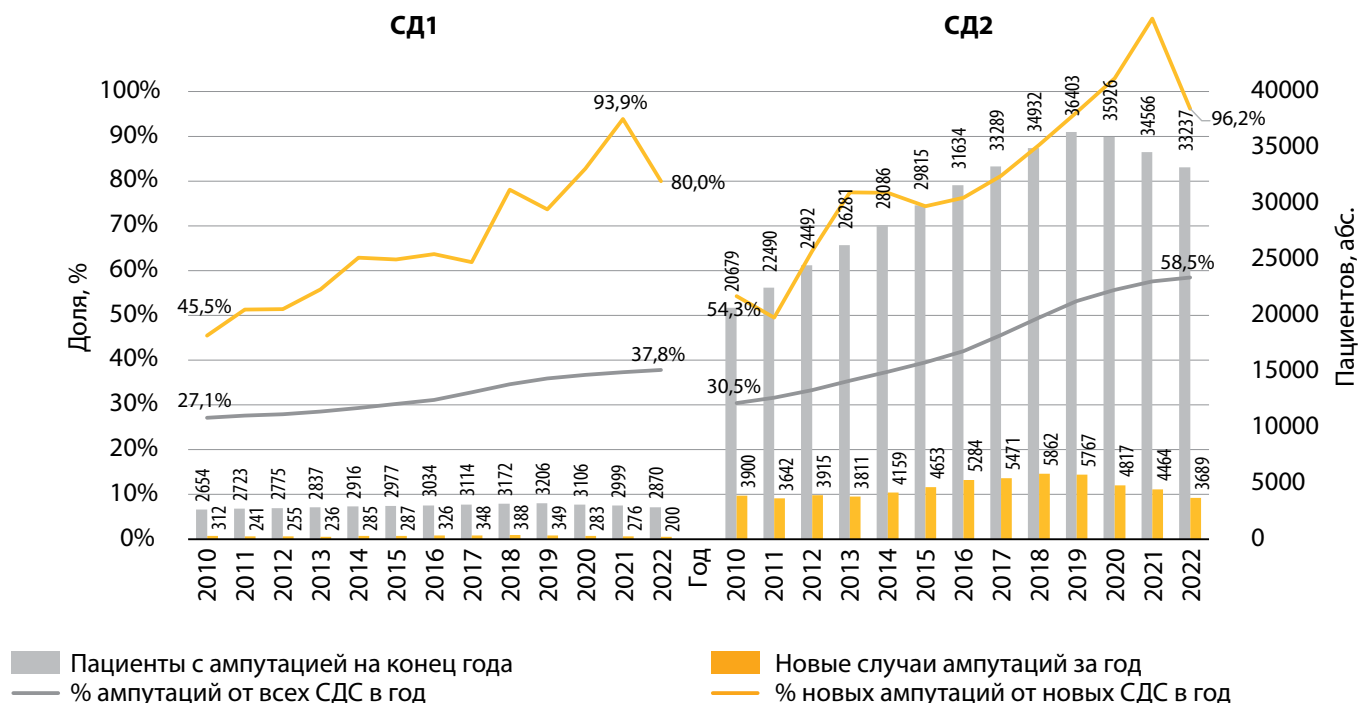


Рисунок 26. Общее количество ампутированных и новые случаи ампутиаций в год (в абсолютном выражении) и процентная доля ампутированных от всех случаев синдрома диабетической стопы (СДС) и от новых случаев СДС в год у взрослых пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типов в динамике 2010–2022 гг.

Динамику снижения ХБП С5 не только в процентном соотношении, но и в абсолютном количестве, особенно в отношении новых случаев С5 в год (при СД1 с 256 до 186 случаев, при СД2 с 1230 до 914 случаев в год, рис. 25), можно рассматривать в качестве позитивных результатов мер по предупреждению прогрессирования ХБП на фоне нефропротективной терапии [22].

Ампутации

При анализе терминальных исходов СДС отмечается увеличение количества ампутированных нарастающим итогом: при СД1 — от 2654 случаев в 2010 г. до 3206 в 2019 г. в доковидный период и 2870 случаев в 2022 г.; при СД2 — от 20 679 случаев в 2010 г. до 36 403 в 2019 г. и 33 237 в 2022 г.; а также возрастание доли ампутированных при новых случаях СДС/год — при СД1 — 45,5–80%, при

СД2 — 54,3–96,2% (рис. 26). Данные тенденции можно рассматривать как положительные вследствие их формирования за счет увеличения доли малых оперативных вмешательств с сохранением опорной функции стопы. Прогноз жизни пациентов с СДС зависит именно от уровня ампутиации. Важно отметить, что при анализе уровня проведенных ампутиаций в период 2010–2022 гг. отмечается стабильное снижение доли высоких ампутиаций и перераспределение соотношения в пользу малых хирургических вмешательств при обоих типах СД: до 65% при СД1 и 55% при СД2 (рис. 27).

В этой связи огромное значение имеют организация маршрутизации пациентов с СДС и возможность оказания им специализированной помощи. Ведение пациентов с СДС в условиях общей хирургической практики без участия эндокринологов и специалистов-подиатров

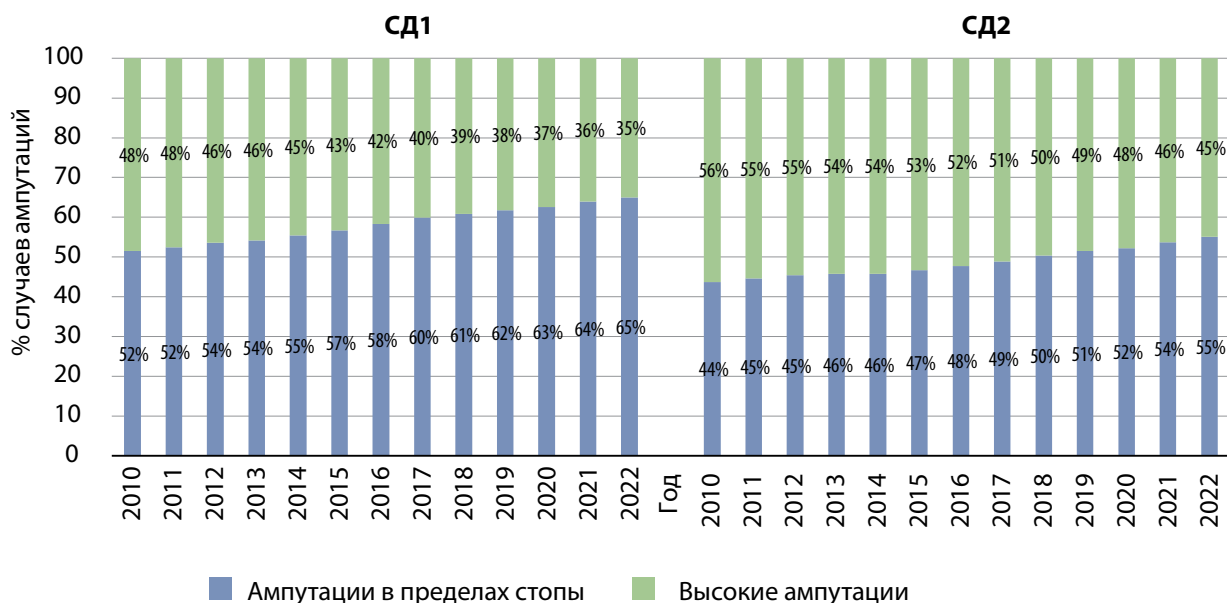


Рисунок 27. Распределение по уровню ампутиаций (% пациентов) у взрослых пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типов в динамике 2010–2022 гг.

признано менее эффективной тактикой во всем мире, поскольку зачастую оно ограничивается хирургической помощью на поздних стадиях без возможности применения органосохраняющих технологий [23]. Это требует усиления мер по развитию специализированной помощи в лечебных учреждениях субъектов РФ, которые обязательно должны иметь в своей структуре специализированные кабинеты диабетической стопы и возможность проведения достаточных объемов реконструктивных операций на сосудах нижних конечностей в условиях профильных отделений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

К настоящему времени информационно-аналитическая система ФРСД является ключевым инструментом систематизации важнейших эпидемиологических и клинических характеристик пациентов с СД на основе данных реальной клинической практики.

В статье представлен динамический анализ эпидемиологических показателей СД, распространенности осложнений, состояния углеводного обмена и структуры ССТ. В анализируемый период в РФ сохраняется рост распространенности СД/100 тысяч населения во всех возрастных группах, что подчеркивает важность клинко-эпидемиологического мониторинга данного социально значимого заболевания. Следует отметить продолжающиеся тенденции к снижению регистрации первичной заболеваемости СД, во многом обусловленные переходом ведения пациентов с впервые выявленным СД в профиль терапевтической службы. Отмечаются стабильные показатели продолжительности жизни и снижение показателей смертности, возросших в период эпидемии COVID-19, с сохранением сердечно-сосудистых осложнений в качестве ведущей причины смерти. Отмечено снижение частоты диабетических осложнений в анализируемый период, кроме ХБП и ХСН, что связано с изменением парадигмы диагностической концепции этих патологий и расширением возможностей ранней диагностики. При анализе показателей контроля углеводного обмена выявлена положительная динамика по уменьшению доли пациентов, находящихся в состоянии выраженной декомпенсации, и увеличению доли пациентов в целевом диапазоне HbA_{1c} при обоих типах СД. При положительных тенденциях к преобладанию использования аналогов инсулина в структуре инсулинотерапии, анализ существующей ситуации при СД2 указывает на недостаточную и отсроченную интенсификацию ССТ с преимущественным назначением традиционных ССП как в моно-, так и комбинированной терапии, и низкую долю назначений инновационных препаратов

с доказанными преимуществами снижения сердечно-сосудистых и ренальных рисков.

С учетом приоритета целевого контроля гликемии как основы профилактики рисков осложнений у пациентов с СД необходима оптимизация существующих подходов. В современных условиях система регистра помогает осуществить не только анализ структуры и динамики назначения препаратов, но и персонифицировать рациональный выбор терапии в соответствии с современными клиническими рекомендациями.

В этой связи внедрение в 2022 г. на базе ФРСД автоматизированной СППВР позволяет оптимизировать алгоритм ведения пациента с СД посредством рационализации диагностического поиска, интервала наблюдения и планирования визитов в клинику, выбора и интенсификации лекарственной терапии.

Таким образом, регистр представляет собой систему дистанционного контроля клинических данных пациентов с СД на федеральном и региональном уровнях, обеспечивающую непрерывный мониторинг от момента дебюта и на протяжении всей длительности СД, что является важной составляющей контроля стратегических рисков заболевания, связанных с развитием диабетических осложнений.

Дальнейшее развитие ФРСД и консолидирование регионов в единую базу данных являются надежной основой для реализации государственной политики в сфере повышения качества диагностики, мониторинга и лечения пациентов с СД для решения задач, поставленных в рамках Федерального проекта «Борьба с сахарным диабетом».

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Финансирование работы. Работа проведена в рамках выполнения Государственного задания Минздрава РФ НИОКТР № 122012100183-1.

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

Участие авторов. Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А., Сазонова Д.В. — анализ и интерпретация результатов исследования, написание текста статьи; Дедов И.И., Мокрышева Н.Г. — финальный анализ результатов и редактирование 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.

Благодарности. АО «Астон Консалтинг» за техническое сопровождение регистра СД в онлайн-формате.

Всем медицинским специалистам (врачам, медицинским сестрам, регистраторам данных), ведущим активную работу по заполнению базы данных регистра СД.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. *Глобальный доклад по диабету*. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2018. Лицензия: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. [Global report on diabetes. Zheneva: Vsemirnaia organizatsiia zdravookhraneniia; 2018. Litsenziia: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. (In Russ.)].
2. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas, 10th edn*. Brussels, Belgium; 2021 [cited 11.04.2023]. Available from: <https://www.diabetesatlas.org>
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Атлас регистра сахарного диабета Российской Федерации. Статус 2018 г. // *Сахарный диабет*. — 2019. — Т. 22. — №25. — С. 4-61. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Atlas of the diabetes register of the Russian Federation. Status 2018. *Diabetes Mellitus*. 2019;22(25):4-61. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12208>

4. Федеральная служба государственной статистики. Здравоохранение в России 2021 г. Публикация от 03.02.2022. [Federal'naja sluzhba gosudarstvennoj statistiki. Zdravoohranenie v Rossii 2021 g. Publikacija ot 03.02.2022. (In Russ.)]. Доступно по: <https://rosstat.gov.ru/folder/210/document/13218>. Ссылка активна на 11.04.2023.
5. Дедов И.И. Сахарный диабет в Российской Федерации: проблемы и пути решения // *Сахарный диабет*. — 1998. — Т. 1. — №1. — С. 7-18. [Dedov II. Sakharный diabet v Rossiyskoy Federatsii: problemy i puti resheniya. *Diabetes mellitus*. 1998;1(1):7-18. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-6209>
6. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Государственный регистр сахарного диабета в Российской Федерации: статус 2014 г. и перспективы развития // *Сахарный диабет*. — 2015. — Т. 18. — №3. — С. 5-22. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK. National register of diabetes mellitus in Russian Federation: status on 2014. *Diabetes mellitus*. 2015;18(3):5-23. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM201535-22>
7. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинко-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета // *Сахарный диабет*. — 2017. — Т. 20. — №1. — С. 13-41. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK. Epidemiology of diabetes mellitus in Russian Federation: clinical and statistical report according to the federal diabetes registry. *Diabetes mellitus*. 2017;20(1):13-41. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM8664>
8. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. // *Сахарный диабет*. — 2018. — Т. 21. — №3. — С. 144-159. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Diabetes mellitus in Russian Federation: prevalence, morbidity, mortality, parameters of glycaemic control and structure of hypoglycaemic therapy according to the Federal Diabetes Register, status 2017. *Diabetes Mellitus*. 2018;21(3):144-159. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM9686>
9. Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., и др. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие? // *Терапевтический архив*. — 2019. — Т. 91. — №10. — С. 4-13. [Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, et al. Diabetes epidemiology in Russia: what has changed over the decade? *Therapeutic Archive*. 2019;91(10):4-13. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.10.000364>
10. Дедов И.И., Шестакова М.В., Петеркова В.А., и др. Сахарный диабет у детей и подростков по данным Федерального регистра Российской Федерации: динамика основных эпидемиологических характеристик за 2013–2016 гг. // *Сахарный диабет*. — 2017. — Т. 20. — №6. — С. 392-402. [Dedov II, Shestakova MV, Peterkova VA, et al. Diabetes mellitus in children and adolescents according to the Federal diabetes registry in the Russian Federation: dynamics of major epidemiological characteristics for 2013–2016. *Diabetes mellitus*. 2017;20(6):392-402. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM9460>
11. 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>
12. Шестакова М.В., Викулова О.К., Исаков М.А., Дедов И.И. Сахарный диабет и COVID-19: анализ клинических исходов по данным регистра сахарного диабета Российской Федерации // *Проблемы эндокринологии*. — 2020. — Т. 66. — № 1. — С. 35-46. [Shestakova MV, Vikulova OK, Isakov MA, Dedov II. Diabetes and COVID-19: analysis of the clinical outcomes according to the data of the Russian Diabetes Registry. *Problems of Endocrinology*. 2020;66(1):35-46. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12458>
13. Федеральная служба государственной статистики. [Russian Federal State Statistics Service. (In Russ.)]. Доступно по: www.gks.ru. Ссылка активна на 11.04.2023.
14. Дедов И.И., Франк Г.А., Мокришева Н.Г., и др. Согласованная позиция эндокринологов и патологоанатомов о кодировании причин смерти у пациентов с сахарным диабетом (мнение экспертов) // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24. — №3. — С. 300-309. [Dedov II, Frank GA, Mokrisheva NG, et al. Consensus position of endocrinologists and pathologists on coding causes of death in patients with diabetes mellitus (expert opinion). *Diabetes Mellitus*. 2021;24(3):300-309. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12783>
15. 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. — №S1. — С. 1-235. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Standards of specialized diabetes care. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(S1):1-235 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12802>
16. Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А., и др. Динамический анализ состояния углеводного обмена в субъектах Российской Федерации по данным мобильного медицинского центра (Диамодуль) и регистра сахарного диабета Российской Федерации // *Сахарный диабет*. — 2020. — Т. 23. — №2. — С. 104-112. [Vikulova OK, Zheleznyakova AV, Isakov MA, et al. Dynamic analysis of glycaemic control parameters in the regions of Russia according to the data of the mobile medical centre (Diamodul) and Federal Diabetes Register. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(2):104-112. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12327>
17. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Сахарный диабет 1 типа у взрослых. Клинические рекомендации // *Сахарный диабет*. — 2020. — Т. 23. — №1S. — С. 42-114. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Diabetes mellitus type 1 in adults. *Diabetes mellitus*. 2020;23(1S):42-114. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12505>
18. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. Клинические рекомендации // *Сахарный диабет*. — 2020. — Т. 23. — №2S. — С. 4-102. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Diabetes mellitus type 2 in adults. *Diabetes mellitus*. 2020;23(2S):4-102. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12507>
19. Kaul S. Mitigating cardiovascular risk in type 2 diabetes with antidiabetes drugs: A review of principal cardiovascular outcome results of EMPA-REG OUTCOME, LEADER, and SUSTAIN-6 trials. *Diabetes Care*. 2017;40(7):821-831. doi: <https://doi.org/10.2337/dc17-0291>
20. Дедов И.И., Шестакова М.В., Петеркова В.А., и др. Сахарный диабет у детей и подростков по данным Федерального регистра Российской Федерации: динамика основных эпидемиологических характеристик за 2013–2016 гг. // *Сахарный диабет*. — 2017. — Т. 20. — №6. — С. 392-402. [Dedov II, Shestakova MV, Peterkova VA, et al. Diabetes mellitus in children and adolescents according to the Federal diabetes registry in the Russian Federation: dynamics of major epidemiological characteristics for 2013–2016. *Diabetes mellitus*. 2017;20(6):392-402. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM9460>
21. Липатов Д.В., Викулова О.К., Железнякова А.В. и др. Эпидемиология диабетической ретинопатии в Российской Федерации по данным Федерального регистра пациентов с сахарным диабетом (2013–2016 гг.) // *Сахарный диабет*. — 2018. — Т. 21. — №4. — С. 230-240. [Lipatov DV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, et al. Trends in the epidemiology of diabetic retinopathy in Russian Federation according to the Federal Diabetes Register (2013–2016). *Diabetes Mellitus*. 2018;21(4):230-240. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM9797>
22. Шамхалова М.Ш., Викулова О.К., Железнякова А.В., и др. Эпидемиология хронической болезни почек в Российской Федерации по данным Федерального регистра взрослых пациентов с сахарным диабетом (2013–2016 гг.) // *Сахарный диабет*. — 2018. — Т. 21. — №3. — С. 160-169. [Shamkhalova MS, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, et al. Trends in the epidemiology of chronic kidney disease in Russian Federation according to the Federal Diabetes Register (2013–2016). *Diabetes Mellitus*. 2018;21(3):160-169 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM9687>

23. Галстян Г.Р., Викулова О.К., Исаков М.А. и др. Эпидемиология синдрома диабетической стопы и ампутаций нижних конечностей в Российской Федерации по данным Федерального регистра больных сахарным диабетом (2013–2016 гг.) // *Сахарный диабет*. — 2018. — Т. 21. — №3. — С. 170–177. [Galstyan GR, Vikulova OK, Isakov MA, et al. Trends in the epidemiology of diabetic foot and lower limb amputations in Russian Federation according to the Federal Diabetes Register (2013–2016). *Diabetes Mellitus*. 2018;21(3):170–177 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM9688>
24. Железнякова А.В., Викулова О.К., Серков А.А., и др. Динамический мониторинг сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сахарным диабетом по данным обследования в мобильном медицинском центре (Диамодуль) в регионах России // *Consilium Medicum*. — 2020. — Т. 22. — №10. — С. 39–44. [Zheleznyakova AV, Vikulova OK, Serkov AA, et al. Dynamic monitoring of cardiovascular diseases in patients with diabetes mellitus according to mobile medical center (Diamodule) in the regions of Russia. *Consilium Medicum*. 2020;22 (10):39–44. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.26442/20751753.2020.10.200323>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Викулова Ольга Константиновна**, д.м.н., доцент [Olga K. Vikulova, MD, PhD, Associate Professor]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; телефон: 8 (499) 124-10-21; eLibrary SPIN: 9790-2665; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0571-8882>; e-mail: gos.registr@endocrincentr.ru

Дедов Иван Иванович, д.м.н., профессор, академик РАН [Ivan I. Dedov, MD, PhD, Professor];

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8175-7886>; eLibrary SPIN: 5873-2280; e-mail: dedov@endocrincentr.ru

Шестакова Марина Владимировна, д.м.н., профессор, академик РАН [Marina V. Shestakova, MD, PhD, Professor, Academician of Russian Academy of Medical Sciences]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3893-9972>; eLibrary SPIN: 7584-7015; e-mail: nephro@endocrincentr.ru

Железнякова Анна Викторовна, к.м.н. [Anna V. Zheleznyakova, MD, PhD];

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9524-0124>; eLibrary SPIN: 8102-1779; e-mail: azhelez@gmail.com

Исаков Михаил Андреевич, к.б.н. [Mikhail A. Isakov, PhD in Biology]; ORCID: orcid.org/0000-0001-9760-1117; eLibrary SPIN: 5870-8933, e-mail: m.isakov@aston-health.com

Сазонова Дарья Вячеславовна [Daria V. Sazonova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6838-9487>; eLibrary SPIN: 8534-2190; e-mail: sazonova_dv@mail.ru

Мокрышева Наталья Георгиевна, д.м.н., профессор, член-корр. РАН [Natalya G. Mokrysheva, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9717-9742>; eLibrary SPIN: 5624-3875; e-mail: nm70@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А., Сазонова Д.В., Мокрышева Н.Г. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг. // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т. 26. — №2. — С. 104–123. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13035>

TO CITE THIS ARTICLE:

Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, Isakov MA, Sazonova DV, Mokrysheva NG. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010–2022. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(2):104–123. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13035>

ОЖИРЕНИЕ И АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА У ЖИТЕЛЕЙ ЙЕМЕНА: РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И СОЦИАЛЬНО-ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА

© Sadiq S. Mareai¹, Kavishankar Gawli^{2*}

¹Университет Дхамар, Дхамар, Йемен

²Центральный университет Карнатаки, Гулбарга, Индия

ОБОСНОВАНИЕ. Сахарный диабет (СД) — это быстро прогрессирующая и сложная проблема здравоохранения XXI в. СД 2 типа (СД2) является основным фактором риска ожирения и артериальной гипертензии (АГ). Задокументированных сведений о распространенности АГ и ожирения у пациентов с СД2 в Йемене недостаточно.

ЦЕЛЬ. Оценка распространенности АГ и ожирения у пациентов с СД2 в Йемене.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Поперечное исследование было проведено в больницах города Дхамар. Были обследованы 300 мужчин и женщин в возрасте 30 лет и старше с диагнозом СД2, впервые обратившихся в клинику эндокринологии и диабета городской больницы г. Дхамара: оценены уровень глюкозы в крови, режим лечения, продолжительность заболевания и индекс массы тела (ИМТ). Социально-демографические и клинические данные были собраны с помощью предварительно протестированных анкет. Исследование было одобрено на заседаниях соответствующих этических комитетов Университета Дхамара и больниц. Данные были проанализированы с использованием SPSS, версия 23.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Распространенность избыточной массы тела и/или ожирения при СД2 составила 60,67%, АГ — 35,66%. По частоте встречаемости СД2 преобладали женщины (56,33%), больные в возрасте старше 50 лет (61%), а также жители сельской местности (74%). Сахароснижающая терапия в основном проводилась пероральными препаратами (79,3%). Большая часть населения (66,3%) показала недостаточный контроль уровня гликемии (глюкоза плазмы крови находилась в диапазоне от 131 до 500 мг/дл), трудовая деятельность этих пациентов в основном характеризовалась низкой физической активностью (у 64%). Оценка ИМТ показала, что более 35% пациентов имеют избыточный вес, а 23% страдают ожирением. У пациентов с АГ, получавших антигипертензивное лечение, наблюдалось значимое повышение уровня глюкозы в крови по сравнению с теми, у кого не была диагностирована АГ ($P < 0,001$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Распространенность ожирения, АГ и недостаточного гликемического контроля у пациентов с СД2 высока, особенно у женщин.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 2 типа; ожирение; гипертензия

TYPE 2 DIABETES WITH OBESITY AND HYPERTENSION: PREVALENCE AND SOCIODEMOGRAPHIC RISK FACTORS IN YEMEN

© Sadiq S. Mareai¹, Kavishankar Gawli^{2*}

¹University of Thamar, Thamar, Yemen

²Central University of Karnataka, Kalaburagi, India

BACKGROUND: Diabetes Mellitus is a rapidly growing and challenging health issue of the 21st century. Type 2 diabetes (T2D) is a major risk factor for obesity and hypertension (HTN). The prevalence of HTN and obesity in T2D patients is not well documented in the country of Yemen.

AIM: The focus of this study was to assess the prevalence of hypertension and obesity in patients with type 2 diabetes mellitus in Yemen.

METHODS: A cross-sectional study was carried out in Dhamar city hospitals. Patients diagnosed with diabetes (300 males and females: 30 years old and/or above) visiting an endocrinology and diabetes clinic in Dhamar city hospital for the first time were examined and evaluated for blood glucose levels, mode of treatment, duration of the disorder and body mass index. Socio-demographic and clinical data were collected using pretested questionnaires. Ethical approval was obtained from corresponding ethical committees from Dhamar University and hospitals. Data were analyzed using SPSS 23 version.

RESULTS: The prevalence of overweight and/or obesity in T2D was 60.67%, and hypertension was 35.66%. The occurrence of T2D was predominant in females (56.33%), patients with an age over 50 years (61%), and rural dwellers (74%). The mode of treatment was mainly through oral antihyperglycemic and hypoglycemic agents (79.3%). A large population (66.3%) showed poor control of blood glucose levels ranging from more than 131 to 500 mg/dL and the type of work these patients were involved in was mostly physically inactive (64%). The body mass index revealed that more than 35% were found to be overweight and 23% to be obese. Patients with hypertension and undergoing treatment for the same showed a significant ($P < 0.001$) increase in blood glucose level compared to those who were not diagnosed with HTN.

CONCLUSION: The prevalence of obesity, HTN, and poor glycemic control in patients with T2D is high, especially in females.

KEYWORDS: type 2 diabetes; obesity; hypertension

BACKGROUND

Diabetes mellitus is identified as a non-communicable disease and a major threat to society and economies by the World Health Organization [1]. It usually develops as a consequence over a long period of time due to uncontrolled diet or maintenance of health behavior [2]. The complications associated with diabetes could be minimized or prevented by controlling the risk factors such as obesity and hypertension [1]. Obesity is progressively affecting a large population worldwide leading to many adverse metabolic and cardiovascular outcomes. Obesity and hypertension (HTN) are increasingly concerning among them. The pathophysiology of obesity and HTN has not yet been fully elucidated despite it being one of the oldest known diseases to mankind [3]. Obesity, especially when it is associated with increased visceral adiposity becomes a major contributor to cause hypertension, accounting for nearly 65 to 75% of the risk for human primary (essential) hypertension [4]. There are several factors that contribute to the development of obesity and hypertension. However, with prolonged obesity and the development of target organ injury, obesity-associated hypertension becomes more difficult to control. This prompts multiple usages of anti-hypertensive drugs and demands the treatment of other risk factors, including dyslipidemia, insulin resistance, and inflammation [4]. Unless effective drugs are developed, the effect of obesity on hypertension and related metabolic disorders like diabetes, especially type 2 diabetes mellitus is likely to become even more important in the future as the prevalence of obesity continues to increase across the globe.

In Yemen, the prevalence of HTN and obesity in type 2 diabetes (T2D) patients is not well documented. Although, the high prevalence of HTN, overweight, and obesity in developing countries is due to urbanization, changing lifestyles, and food habits, this problem is also not well studied or addressed in Yemen. As to the knowledge of the investigators, there are no data available on the prevalence of HTN, overweight, and obesity among diabetic patients in the study area. Therefore, the present study aimed with an intention to evaluate the relationship between obesity and, T2D with respect to age and body mass index (BMI) and to determine the prevalence of hypertension associated with T2D.

METHODS

Study Area and Setting

This study was conducted from August to November 2020 at Dhamar city hospitals, located 100 km away to the south of Sana'a, the capital of Yemen. The samples were collected from Al-Dobai Labs, Dr. Mohammed Al-Musli Hospital, and Taiba Consulting Hospital in Dhamar city. These hospitals and labs are highly accessible to patients from all districts in Dhamar city.

Sample Size

The samples were taken randomly from patients with diabetes using Cochran's formula [5]:

$$n_0 = \frac{z^2 pq}{e^2}$$

Where,

' n_0 ' is the sample size derived from equation.

' Z ' is the selected critical value (1.96) of confidence level 95%.

' e ' is the desired level of precision 0.05.

' p ' is the estimated proportion of an attribute that is present in the population 0.25.

' q ' is equal to 1 - p .

$$n_0 = \frac{(1.96)^2 * 0.25(1 - 0.5)}{(0.05)^2} = 288.12$$

Study Design and Population

Three hundred patients were enrolled in this study upon receiving their consent. Diabetic patients attending the internal medicine clinic or diabetic clinic in the above-mentioned hospitals were chosen for the study. Patients who participated in this study were already diagnosed with T2D during their previous routine visit. The diagnostic criteria were followed as per the recommendations of American Diabetic Association [6].

Inclusion and Exclusion Criteria

Patients with a pre-history of T2D were included in the study. While patients with T1D and those who were not willing to participate were excluded.

Data collection

A semi-structured questionnaire was used to collect data on the socio-demographic characteristics, lifestyle, and clinical history of the patients. The patients were requested to present the fasting blood glucose level (FBG) reports of the previous examination. Data obtained included age, duration of diabetes, and blood pressure (BP). The weight was recorded in kilograms by using a weighing scale (personal scale not for business counting), and the height was in meters. The body mass index (BMI) was calculated as the weight in kilograms divided by the square of the height in meters [7]. HTN was diagnosed using an aneroid sphygmomanometer, with a systolic BP of greater than or equal to 140 mmHg or diastolic blood of greater than or equal to 90 mmHg on at least two occasions, or if the patient was on the antihypertensive drug [8].

Ethical approval

This study was approved by the human ethical committee of Dhamar University. Samples were collected after permission was granted by the authorities of the corresponding hospitals.

Data analysis

Data were analyzed using Statistical Package for Social Science (SPSS) version 23 software. Continuous variables were presented as frequency and mean $\pm$ SD. Categorical variables were compared with one-way ANOVA. P-value of less than 0.05 was considered to be statistically significant.

RESULTS

General Characteristic

Out of the 300 subjects involved in the study, 56.33% of them were females, and the rest were males. The commonly affected age group was found to be over 60 years

Table 1. General characteristics of the study population

	Variables	Frequency	Percent (%)
Age, years	30–50	117	39.00
	>50	183	61.00
Gender	Male	131	43.70
	Female	169	56.30
Location	Rural	222	74.00
	Urban	78	26.00

(61%) and most of the subjects were observed to be living in rural areas (74%), while those from the urban area were accounting to 26% (Table 1).

Clinical characteristic

As per the results obtained (Table 2), the frequency and percentage (55.3%) of the population with type 2 diabetes were found to be diagnosed in less than or equal to five years of duration. The remaining population (44.7%) was found to be diabetic for more than five years. The mode of treatment was mainly through oral antihyperglycemic and hypoglycemic agents (79.3%) followed by patients on both oral medication and diet plans. Also, a very less percentage; 5.7 and 1.7% of patients were found to be controlling their blood glucose level through diet and insulin, respectively. We also observed that only 74% of people with diabetes were measuring their blood glucose level consistently at regular intervals. It was surprising to learn that, a very less percentage (33.7%) of people were having their fasting blood glucose levels in the reference range of 80–130 mg/dL

and the remaining population showed poor control of blood glucose levels ranging from more than 131 to 500 mg/dL. Interestingly, we found that 35.7% of the patients were hypertensive, and some of them were not taking antihypertension drugs. The type of work these patients involved were mostly physically inactive (64%), whereas, 39.3% of them were in an active mode of work that demanded physical activity. The body mass index revealed that less than 40% of patients had normal BMI, while, more than 35% were found to be overweight and 23% to be obese. In addition to this, the overall prevalence of HTN among the study population was 35.67%.

Fasting Blood Glucose in T2D

The FBS based on the socio-demographic characteristics was slightly high in male patients over 50 years, and rural dwellers, but there was no noticeable significant difference with age. Both age groups continued to show similar blood glucose patterns. However, there was a significant difference observed in terms of gender ($P < 0.045$) and

Table 2. Clinical characteristics of the study population

	Variables	Frequency	Percent (%)
Duration of T2D (years)	≤5	166	55.3
	>5	134	44.7
Mode of treatment	Tablets	238	79.3
	Diet	17	05.7
	Tablets and Diet	40	13.3
	Insulin	05	01.7
Examination of blood glucose level	Yes	222	74.0
	No	78	26.0
Diabetic state FBG (mg/dL)	131–500 (Uncontrolled)	199	66.3
	80–130 (Controlled)	101	33.7
Treatment for HTN	Yes	101	94.4
	No	06	05.6
Type of work	Active	108	36.0
	Inactive	192	64.0
BMI	Normal	118	39.3
	Overweight	113	37.7
	Obesity	69	23.0

Note: T2D — type 2 diabetes mellitus, FBG — fasting blood glucose, HTN — hypertension, BMI — body mass index.

Table 3. Fasting blood glucose in type 2 diabetes mellitus based on the socio-demographic characteristic

	Variables	Fasting Blood Glucose (mg/dL)
Age	30–50 years	137.91±27.23
	>50 years	138.68±28.79
	P-value	0.814
Gender	Male	142.03±29.99
	Female	135.49±26.26
	P-value	0.045
Location	Rural	140.26±29.13
	Urban	132.91±24.23
	P-value	0.047

location ($P<0.047$) (Table 3). Based on the clinical characteristics, the duration of T2D, mode of treatment, and type of work engaged in did not show any impact or difference in the blood glucose level. While patients with hypertension and undergoing treatment for the same, showed a significant ($P<0.001$) increased blood glucose level in comparison to those who were not diagnosed with HTN or on

treatment with antihypertensive agents. Interestingly, we observed a significant difference ($P<0.001$) in the blood glucose levels in obese patients compared to normal and overweight patients. It is striking that, patients with hypertension and/or obesity were found to be having a slightly high but significant change in the blood glucose pattern (Table 4).

Table 4. Fasting Blood Glucose in type 2 diabetes mellitus based on clinical characteristics

	Variables	Fasting Blood Glucose (mg/dL)
Duration of T2D (years)	≤5	139.12±28.55
	>5	134.55±25.67
	P-value	0.290
Mode of treatment	Tablets	139.18±28.65
	Diet	129.59±12.78
	Tablets and Diet	139.43±30.05
	Insulin	119.80±9.09
	P-value	0.251
Examination of blood glucose level	Yes	139.45±28.10
	No	135.21±28.01
	P-value	0.252
HTN	Yes	168.53±25.07
	No	121.61±9.63
	P-value	<0.001
Treatment for HTN	Yes	169.28±25.31
	No	122.65±11.51
	P-value	<0.001
Type of work	Active	138.49±27.37
	Inactive	138.09±29.45
	P-value	0.907
BMI	Normal	136.24±28.32
	Overweight	128.68±18.57
	Obesity	158.68±30.46
	P-value	<0.001

Note: T2D — type 2 diabetes mellitus, HTN — hypertension, BMI — body mass index.

Table 5. The relative risk factors of diabetes

Variables		Controlled FBG (%)	Uncontrolled FBG (%)	OR—CI 95%	P-value
Age, years	30–50	33.3	66.7	1	0.922
	>50	33.9	66.1	1.010–0.834	
Gender	Male	20.6	79.4	1	<0.001
	Female	43.8	56.2	1.545–1.273	
Location	Rural	35.1	64.9	1.067–0.931	0.360
	Urban	29.5	70.5	1	
Duration of T2D, years	≤5	34.9	65.1	1.058–0.857	0.603
	>5	32.1	67.9	1	
Examination of blood glucose level	Yes	28.4	71.6	1	<0.001
	No	48.7	51.3	1.872–1.288	
Treatment for diabetes	Tablet or insulin	52.2	47.8	1	0.057
	Insulin	32.1	67.9	0.434–0.184	
Hypertension	Yes	15.9	84.1	1	<0.001
	No	43.5	56.5	1.518–1.302	
BMI	Normal weight	77.1	22.9	1	<0.001
	Overweight and obesity	05.5	94.5	6.642–4.649	
Type of work	Active	33.3	66.7	1	0.927
	Inactive	33.9	66.1	1.008–0.843	

Note: OR — odds ratio, CI — confidence interval, T2D — type 2 diabetes mellitus, BMI — body mass index.

Risk factors of T2D

A higher percentage of uncontrolled fasting blood glucose levels was predominantly found in males in comparison to females and those individuals with hypertension continued to show abnormal levels of blood glucose. The body mass index reflected the fact that 94.5% of overweight and obese patients were having uncontrolled levels in comparison to normal-weight individuals. The above-mentioned variables were found highly significant ($P < 0.001$). However, we did not find any noticeable difference in variables such as age, location, duration of T2D, type of work, and mode of treatment (Table 5).

DISCUSSION

Obesity and hypertension (HTN) are the two major risk factors associated with type 2 diabetes (T2D). The study included the general characteristics and in terms of percent of occurrence, 56.3% of the participants were females, 74% were rural dwellers, 36% were involved in active work and 79.3% were on oral antidiabetic drugs. In addition to this, 37.7 and 23% were overweight and obese, respectively.

The present study indicates that the prevalence of hypertension in T2D patients in Dhamar city was 35.7%. Slightly contradictory to this observation, reports from several investigators have shown that HTN is very prevalent with T2D. One such study carried out in Iraq between August 2008 and April 2011 involving 5,578 patients with T2D showed that diabetic patients having hypertension constituted around 89.6%, and 45.3% of them were diagnosed during the study period [9]. Similar studies conducted in Germany and Ethiopia showed that 73.5% of German adults having

T2D were diagnosed with hypertension in the year 2009 and in Ethiopia, a study carried out from October 2008 to February 2009 was found to be 67.1%. Several review articles reported that diabetes associated with HTN rates above 60%, even exceeding 75% in many of the studies. The prevalence of HTN in India, Japan, and Iran was estimated below 50%, [10] [11] [12] [13] whereas, Mexico, Romani, and Taiwan had single or highest estimates just above 50% and these are higher [14] [15] [16] [17] compared to our study results.

The overall prevalence of overweight and obesity among T2D in this study was 37.7 and 23%, respectively. Participants were sorted into groups; BMI greater than or equal to 25 kg/m² was considered normal, 25–30 kg/m² as overweight, and obese with a BMI greater than or equal to 30 kg/m². This outcome is lower when compared to studies carried out in other gulf countries; Qatar and Jordan, 53.5 and 58.6%, respectively [18][19]. In Iran and Saudi Arabia, 85.5 and 83.45%, respectively [20] [21].

Individuals with an age over 50 years were the most predominant with a history of T2D (61%) and this frequency or percentage found in Dhamar city of Yemen is higher than in neighboring Arab countries such as Saudi Arabia; 23.1%, among patients aged 7 to 80 years [21], Bahrain; 25.7% among patients aged 20 years or older [22] and Oman; 16.1% among patients aged 30 to 64 years [23].

In the present study, the occurrence of T2D in females was (56.3%) more than in males. A similar observation has been reported in one of the studies carried out in Iran wherein, females were found to be highly predominant in comparison to males [24]. We speculate that the resemblance of our results with that of a study conducted in Iran could be due to women spending more time at home and being physically

inactive like women in Arabic countries [25]. In agreement with the above, a particular study reported that obesity and diabetes in males and females between the age group of 15 to 64 years in Arabic countries are mainly due to life-style, socioeconomic factors, and weak legislation [26].

Our study has some limitations since it is a single-center study with most of the patients from Dhamar city and the surrounding regions. Studies covering a larger area with different regions of Yemen should be conducted to ascertain the similar differences in terms of obesity and hypertension in both male and female patients having T2D. In addition to this, further studies are required to assess the factors and mechanisms causing obesity and hypertension in these patients and if possible, slow down the increasing rate of obesity and associated metabolic diseases.

CONCLUSION

In conclusion, factors such as overweight, obesity (high BMI), and hypertension were prevalent in patients with T2D in Dhamar city of Yemen, with a higher frequency in females than in males. The mean BMI, as a continuous variable associated with morbidity and mortality, was significantly higher

in females than in males in different age groups. The finding of poor glycemic control among the majority of patients was another alarming sign of low-quality diabetes care in this country. We strongly recommend improving the standards of diabetes health care in Yemen at the primary and critical care levels in order to reduce the burden attributable to T2D.

DECLARATIONS

Availability of data and materials. All data generated/produced or analyzed during this study are included in this published article [and its supplementary information files].

Funding. No funding was received to carry out this research work.

Authors' contributions. SM carried out the study, analyzed and interpreted the patient data. KG conceptualized the study design and was a major contributor to writing the manuscript. Both authors read and approved the final manuscript.

Acknowledgment. The authors would like to thank the survey team and the fourth-year students of Biochemistry Sciences (the academic year 2014/2015) for their help in the collection of the study data. We also thankfully acknowledge the participants for their participation and generous cooperation in this study.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- World Health Organization. *Global status report on noncommunicable diseases 2014*. Geneva: World Health Organization; 2014.
- Arts J, Fernandez ML, Lofgren IE. Coronary heart disease risk factors in college students. *Adv Nutr*. 2014;5(2):177-187. doi: <https://doi.org/10.3945/an.113.005447>
- Mendoza MF, Kachur SM, Lavie CJ. Hypertension in obesity. *Curr Opin Cardiol*. 2020;35(4):389-396. doi: <https://doi.org/10.1097/hco.0000000000000749>
- Hall JE, do Carmo JM, da Silva AA, et al. Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms. *Circ Res*. 2015;116(6):991-1006 doi: <https://doi.org/10.1161/circresaha.116.305697>
- Cochran WG. *Sampling Technique. 2nd Edition*. New York: John Wiley and Sons Inc; 1963.
- ADA. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetes – 2020. *Diabetes Care*. 2020;43(S1):S14-S31 doi: <https://doi.org/10.2337/dc20-S002>
- Garrow JS, Webster J. Quetelet's index (W/H²) as a measure of fatness. *Int J Obes*. 1985;9(2):147-153.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003;42(6):1206-1252 doi: <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000107251.49515.c2>
- Mansour AA. Prevalence and control of hypertension in Iraqi diabetic patients: A prospective cohort study. *Open Cardiovasc Med J*. 2012;6(1):68-71. doi: <https://doi.org/10.2174/1874192401206010068>
- Viswanathan AN, Erickson B, Gaffney DK, et al. Comparison and consensus guidelines for delineation of clinical target volume for CT- and MR-based brachytherapy in locally advanced cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;90(2):320-328. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.06.005>
- Mansour AA. Erratum. *J Infect Dis*. 2005;191(3):487-487. doi: <https://doi.org/10.1086/427630>
- Thakrar R, Alaparathi GK, Kumar SK, et al. Awareness in patients with COPD about the disease and pulmonary rehabilitation: A survey. *Lung India*. 2014;31(2):134-138 doi: <https://doi.org/10.4103/0970-2113.129837>
- Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37(12):1595-1607. doi: <https://doi.org/10.2337/diab.37.12.1595>
- Jiménez-Corona A, Rojas R, Gómez-Pérez FJ, Aguilar-Salinas CA. Early-onset type 2 diabetes in a Mexican survey: results from the National Health and Nutrition Survey 2006. *Salud Publica Mex*. 2010;52(12):S27-S35. doi: <https://doi.org/10.1590/S0036-36342010000700006>
- Babeş E, Babeş V, Ofri D, Toadere A. Prevalence and prognostic significance of silent myocardial ischemia in diabetic patients with and without hypertension. *Arch Balk Med Union*. 2009;44(3):210-214.
- Tseng C-H, Chong C-K, Tseng C-P, et al. Hypertension is the most important component of metabolic syndrome in the association with ischemic heart disease in Taiwanese type 2 diabetic patients. *Circ J*. 2008;72(9):1419-1424. doi: <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-08-0009>
- Amini M, Janghorbani M. Diabetes and Impaired glucose regulation in first-degree relatives of patients with type 2 diabetes in Isfahan, Iran: Prevalence and risk factors. *Rev Diabet Stud*. 2007;4(3):169-176. doi: <https://doi.org/10.1900/RDS.2007.4.169>
- Bener A, Zirie M, Al-Rikabi A. Genetics, obesity, and environmental risk factors associated with type 2 diabetes. *Croat Med J*. 2005;46(2):302-307.
- Mubarak FM, Froelicher ES, Jaddou HY, Ajlouni KM. Hypertension among 1000 patients with type 2 diabetes attending a national diabetes center in Jordan. *Ann Saudi Med*. 2008;28(5):346-351 doi: <https://doi.org/10.5144/0256-4947.2008.346>
- Shirafkan A, Marjani A. Prevalence of obesity among type 2 diabetes mellitus in Gorgan (south east of Caspian Sea), Iran. *World Appl Sci J*. 2011;14(9):1389-1396.
- Alwakeel JS, Sulimani R, Al-Asaad H, et al. Diabetes complications in 1952 type 2 diabetes mellitus patients managed in a single institution in Saudi Arabia. *Ann Saudi Med*. 2008;28(4):260-266 doi: <https://doi.org/10.5144/0256-4947.2008.260>
- Al-Daghri NM, Al-Attas OS, Alokail MS, et al. Diabetes mellitus type 2 and other chronic non-communicable diseases in the central region, Saudi Arabia (riyadh cohort 2): a decade of an epidemic. *BMC Med*. 2011;9(1):76. doi: <https://doi.org/10.1186/1741-7015-9-76>
- Hamadeh RR. Noncommunicable diseases among the Bahraini population: a review. *East Mediterr Heal J*. 2000;6(5-6):1091-1097. doi: <https://doi.org/10.26719/2000.6.5-6.1091>
- Azimi-Nezhad M, Ghayour-Mobarhan M, Parizadeh MR, et al. Prevalence of type 2 diabetes mellitus in Iran and its relationship with gender, urbanisation, education, marital status and occupation. *Singapore Med J*. 2008;49(7):571-576.
- Ali HI, Baynouna LM, Bernsen RM. Barriers and facilitators of weight management: perspectives of Arab women at risk for type 2 diabetes. *Health Soc Care Community*. 2010;18(2):219-228. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2524.2009.00896.x>
- Moreno I, Tutrone N, Sentandreu R, Valentín E. Saccharomyces cerevisiae Rds2 transcription factor involvement in cell wall composition and architecture. *Int Microbiol*. 2008;11(1):57-63.

AUTHORS INFO

***Kavishankar Gawli**, PhD, Assistant Professor: address: Department of Life Science, Central University of Karnataka, Kalaburagi-585367, India; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1252-8729>; Researcher ID: FCS-8995-2022 or CQC-8097-2022; Scopus Author ID: 56543605000 or 54885315100; e-mail: kavishankar@cuk.ac.in / kavigawli@gmail.com

Sadiq S. Mareai, PhD, Assistant Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0639-6005>; Researcher ID: DVD-5218-2022; Scopus Author ID: 57191629951; e-mail: sadiq98ye@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Mareai SS, Gawli K. Ожирение и артериальная гипертензия при сахарном диабете 2 типа у жителей Йемена: распространенность и социально-демографические факторы риска // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т. 26. — №2. — С. 124-130. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12960>

TO CITE THIS ARTICLE:

Mareai SS, Gawli K. Type 2 diabetes with obesity and hypertension: prevalence and sociodemographic risk factors in Yemen. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(2):124-130. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12960>

К ВОПРОСУ О ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ АНЕМИИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

© Т.В. Саприна¹, Н.Н. Мусина^{1*}, Т.С. Прохоренко², Я.С. Славкина¹, А.П. Зима¹

¹Сибирский государственный медицинский университет, Томск

²Томский региональный центр крови, Томск

ОБОСНОВАНИЕ. Высокая распространенность анемии у пациентов с сахарным диабетом (СД) определяет актуальность изучения патогенетических аспектов ее формирования в данной когорте больных, роли анемии в формировании осложнений СД, а также вопроса диагностики анемии и дифференциальной диагностики между ее видами (железодефицитная анемия (ЖДА) и анемия хронических заболеваний (АХЗ)).

ЦЕЛЬ. Дать оценку информативности классических параметров диагностики анемии при СД и предложить оптимизированный алгоритм дифференциальной диагностики АХЗ и ЖДА у пациентов с СД 1 типа (СД1) и СД 2 типа (СД2) с использованием новых маркеров.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Дизайн исследования — обсервационное одноцентровое сравнительное контролируемое одномоментное. Пациентам проводилась оценка параметров метаболического контроля: гликированного гемоглобина, креатинина, микроальбуминурии (МАУ); показателей обмена железа — гематокрита, количества эритроцитов, ретикулоцитов, гемоглобина, содержания сывороточного железа, трансферрина, ферритина, уровня растворимых трансферриновых рецепторов (рТФР), индекса рТФР/логФерритин. Оценивали содержание маркеров воспаления: скорость оседания эритроцитов (СОЭ), количество лейкоцитов, высокочувствительного С-реактивного белка и фактора некроза опухолей альфа. Для оценки информативности параметров дифференциальной диагностики видов анемии использовался ROC-анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Обследованы 135 пациентов: 51 человек с СД1 и 84 — с СД2. После установления вида анемии пациентов стратифицировали на группы: 1) пациенты с АХЗ; 2) пациенты с ЖДА; 3) пациенты с латентным дефицитом железа; 4) пациенты без нарушения феррокинетики. В результате ROC-анализа в общей выборке пациентов с СД показана высокая информативность в диагностике АХЗ следующих параметров: СОЭ — чувствительность 92%, специфичность 85% с диагностическим порогом 26,5 мм/ч (площадь под кривой 0,943; $p < 0,0001$), количество лейкоцитов — чувствительность 69%, специфичность 64% с диагностическим порогом $7,50 \times 10^9/\text{л}$ (площадь под кривой 0,727; $p = 0,007$), МАУ — чувствительность 71%, специфичность 72% с диагностическим порогом 29,5 мг/л (площадь под кривой 0,744; $p = 0,003$). При СД рТФР и индекс рТФР/логФерритин обладали высокой информативностью в диагностике ЖДА при диагностических порогах, отличных от разработанных для общей популяции. Чувствительность рТФР — 71%, специфичность — 71% с диагностическим порогом 1,42 нг/мл (для общей популяции — 2,9 нг/мл) (площадь под кривой 0,765; $p = 0,024$). Чувствительность индекса рТФР/логФерритин — 100%, специфичность — 97% при диагностическом пороге 1,48 (для общей популяции — 2,0) (площадь под кривой 0,983; $p = 0,024$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. В дифференциальной диагностике ЖДА и АХЗ при СД высокую информативность имеют СОЭ, количество лейкоцитов, МАУ и рТФР, индекс рТФР/логФерритин. Данный факт позволяет предложить их в качестве дополнительных маркеров дифференциальной диагностики анемии у пациентов с нарушениями углеводного обмена.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет; железодефицитная анемия; анемия хронических заболеваний; растворимый рецептор трансферрина; индекс рТФР/лог Ферритин

THE QUESTION OF DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF ANEMIA IN DIABETES MELLITUS

© Tatiana V. Saprina¹, Nadezhda N. Musina^{1*}, Tatiana S. Prokhorenko², Yana S. Slavkina¹, Anastasiia P. Zima¹

¹Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

²Tomsk Regional Blood Center, Tomsk, Russia

BACKGROUND: High prevalence of anemia in diabetes mellitus (DM) determines the relevance of studying its pathogenetic aspects, the role of anemia in DM complications development and the issue of differential diagnosis between iron deficiency anemia (IDA) and anemia of chronic disease (ACD)).

AIM: To establish the diagnostic value of classical parameters for diagnosing anemia in DM and propose an optimized algorithm for the differential diagnosis of ACD and IDA in DM type 1 and 2 using new markers.

MATERIALS AND METHODS: The observational, single-centre, comparative, controlled, single-stage study. Patients underwent assessment of glycated hemoglobin, creatinine, microalbuminuria; indicators of iron metabolism — hematocrit, the number of erythrocytes, reticulocytes, hemoglobin, serum iron, transferrin, ferritin, the level of soluble transferrin receptors (sTfR), sTfR/logFeripitin index, and inflammation markers — erythrocyte sedimentation rate (ESR), leukocyte count, high sensitive CRP and TNF- α . ROC-analysis was used to assess the differential diagnosis markers informative content.

RESULTS: We examined 135 patients: 51 with DM 1 and 84 with DM 2. The patients were stratified into groups based on anemia type: 1) ACD 2) IDA 3) latent iron deficiency 4) without ferrokinetics disorders. According to the ROC-analysis in DM patients, the following parameters had high information content in ACD. ESR — sensitivity 92%, specificity 85%, diagnostic threshold 26.5 mm/h (area under the curve (AUC) 0.943; $p < 0.0001$); leukocyte count — sensitivity 69%, specificity 64%, diagnostic threshold $7.50 \times 10^9/l$ (AUC 0.727; $p = 0.007$), microalbuminuria — sensitivity 71%, specificity 72%, diagnostic threshold 29.5 mg/l (AUC 0.744; $p = 0.003$). In DM sTfR and the sTfR /logFerritin index had high information content in IDA at diagnostic thresholds different from those for general population. The sensitivity of sTfR 71%, the specificity 71%, diagnostic threshold 1.42 ng/mL (2.9 ng/mL for general population) (AUC 0.765; $p = 0.024$). The sensitivity of sTfR/logFerritin index 100%, the specificity 97%, diagnostic threshold 1.48 (2.0 for general population) (AUC 0.983; $p = 0.024$).

CONCLUSION: In differential diagnosis of IDA and ACD in DM, ESR, leukocyte count, microalbuminuria, sTfR and sTfR/logFerritin index have a high diagnostic value. This allows proposing them as additional markers for differential diagnosis of anemia in DM.

KEYWORDS: *diabetes mellitus; iron-deficiency anemia; anemia of chronic diseases; soluble transferrin receptor; rTfR index/log Ferritin*

ОБОСНОВАНИЕ

Высокая распространенность анемии у пациентов с сахарным диабетом (СД) 1 и 2 типов (СД1 и СД2) определяет актуальность изучения патогенетических аспектов ее формирования в данной когорте больных, роли самой анемии в развитии и прогрессировании микро- и макрососудистых осложнений СД, а также вопроса своевременной и точной диагностики анемии и дифференциальной диагностики между ее видами (железодефицитная анемия (ЖДА) и анемия хронических заболеваний (АХЗ)). Частота встречаемости анемии у пациентов с СД, по данным российской и мировой литературы, составляет от 4,5 до 38,8% [1–5]. Такая вариабельность обусловлена неоднородностью обследуемых групп пациентов по типу СД, наличию и стадии диабетической нефропатии, а также применением различных критериев установления анемии [1, 6].

Среди потенциальных механизмов развития анемии у пациентов с СД выделяют нарушение всасывания железа за счет аутоиммунных процессов. Показано, что в 15–20% случаев при СД1 выявляется наличие антител к париетальным клеткам желудка, в 10% — антител к транслугтаминазе, что может приводить к развитию атрофического гастрита и, соответственно, нарушению всасывания железа [6, 7]. В качестве фактора формирования анемии у лиц с СД рассматривается разрушение эритроцитов в микроциркуляторном русле: хроническая гипергликемия повышает концентрацию сорбитола и снижает активность Na^+/K^+-ATP азы в эритроцитах, изменяя таким образом свойства их мембраны и нарушая осмотическую резистентность [8]. СД является одним из патологических состояний, при которых наблюдается увеличение эритропоэза — запрограммированной гибели эритроцитов до наступления их физиологического старения [9]. Механизмы, запускающие эритропоэз в условиях хронической гипергликемии, хорошо изучены. К ним относятся окислительный стресс и энергетическое истощение клеток. Эритропоэзный фенотип при СД2 обусловлен в том числе повышенной активностью перекиси дисмутаза и образованием активных форм кислорода — факторов, которые способствуют трансформации фосфолипидов клеточной мембраны эритроцита. Высокая внеклеточная концентрация глюкозы ускоряет глутатион-индуцированное старение эритроцитов и сопровождается повышением содержания внутриклеточных ионов кальция (Ca^{2+}), приводящим к гиперполяризации клеточной мембраны, клеточной дегидратации и умень-

шению объема клетки. Таким образом, гипергликемия оказывает существенное влияние на продолжительность жизни эритроцита [9].

Особое место среди этиологических причин анемии при СД занимает хроническая болезнь почек (ХБП). Механизм развития нефрогенной анемии традиционно связывают с нарушением эндогенной продукции основного эритропоэзстимулирующего гормона эритропоэтина (ЭПО) [10, 11] — за счет индуцированного гипергликемией синтеза фиброгенных факторов роста: фактора некроза опухолей α (ФНО- α), фактора роста эндотелия сосудов и трансформирующего фактора роста- β (ТФР- β), а также за счет подавления антифиброгенных факторов роста, таких как фактор роста гепатоцитов [12]. Дизрегуляция синтеза фиброгенных и антифиброгенных факторов роста в условиях длительной гипергликемии приводит к формированию нефросклероза. Кроме того, доказаны прямое ингибирующее влияние провоспалительных цитокинов — ФНО- α и интерлейкина-1 (IL-1) на синтез ЭПО [13, 14] и роль данных цитокинов в повышающей регуляции экспрессии гена *HAMP* через *SMAD/STAT3*-сигнальный путь с усилением секреции гепсидина (отрицательный регулятор обмена железа) [15, 16]. Имеются данные о подавляющей регуляции ЭПО в отношении продукции гепатоцитами гепсидина. Снижение продукции ЭПО в условиях прогрессирования нефропатии опосредованно приводит к повышению уровня гепсидина и, соответственно, нарушению мобилизации железа из клеток [6]. По мере развития и утяжеления ХБП у пациентов с СД может нарушаться и клиренс самого гепсидина, в результате чего повышается его уровень в плазме крови. Формирующаяся гипергепсидинемия ограничивает биодоступность железа и усугубляет течение АХЗ [17].

Таким образом, при СД одновременно существуют факторы, способствующие формированию как истинного дефицита железа с развитием ЖДА, так и иммунновоспалительные процессы, влияющие на эритропоэз и приводящие к развитию АХЗ [18]. Поскольку подходы к лечению этих двух видов анемии принципиально различаются, вопрос дифференциальной диагностики между ЖДА и анемией воспаления, а также случаев их сочетания является актуальным. При этом в настоящее время не разработано клинических рекомендаций по диагностике и лечению нарушений обмена железа у пациентов с СД, не представлен алгоритм дифференциальной диагностики анемического синдрома для данной когорты больных.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дать оценку информативности классических параметров диагностики анемии при СД и предложить оптимизированный алгоритм дифференциальной диагностики АХЗ и ЖДА у пациентов с СД1 и СД2 с использованием новых маркеров.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Включение пациентов в исследование проводилось на базе эндокринологической клиники ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (СибГМУ) г. Томска, лабораторный блок исследования проводился на базе Централизованной клинко-диагностической лаборатории СибГМУ.

Время исследования. Исследование проведено в период с 2017 по 2020 гг.

Исследуемые популяции

Были обследованы 135 пациентов с СД, которые были разделены на группы: 51 человек (37,8%) с СД1 и 84 человека (62,2%) — с СД2. Всеми включенными в исследование пациентами подписано добровольное информированное согласие.

Критерии включения. Установленный диагноз СД1 или СД2, возраст от 18 до 70 лет, длительность заболевания от 1 года до 30 лет, уровень гликированного гемоглобина от 6,5 до 10,0% и стадия ХБП С1–С4 (расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) по формуле CKD-EPI более 15 мл/мин).

Критерии исключения: инфекционные заболевания в обострении, специфические инфекционные заболевания (ВИЧ/СПИД, вирусные гепатиты, цирроз печени, туберкулез), онкологические заболевания, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, гемотрансфузии на момент включения и в период 1 мес до включения в исследование, лечение пероральными и парентеральными препаратами железа, предоперационный и послеоперационный период, острая почечная, печеночная и сердечная недостаточность, ХБП стадии С5, нефропатия стадии протеинурии, декомпенсация СД (кетацидоз и/или осмотическая дегидратация), отказ пациента от участия в исследовании.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции

Произвольный.

Дизайн исследования

Одномоментное обсервационное одноцентровое сравнительное контролируемое.

Методы

Материал исследования — сыворотка и цельная ЭДТА-стабилизированная венозная кровь. Забор крови выполнялся утром на голодный желудок из локтевой вены в количестве 10 мл. Для забора крови использовались вакуумные пробирки типа BD Vacutainer. Всем включенным в исследование пациентам проводились изме-

рение роста, массы тела, измерение окружности талии (см), расчет индекса массы тела по формуле:

$$\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост}^2.$$

Для оценки компенсации углеводного обмена исследовался уровень гликированного гемоглобина с использованием анализатора D10 (BIO-RAD, США). Исследование содержания креатинина проводилось анализатором ARCHITECT i2000SR (Abbott, США). Определение микроальбуминурии (МАУ, мг/л) проводилось на анализаторе Architect c4000 (Abbott, США). Количество эритроцитов, ретикулоцитов, концентрация гемоглобина, уровень гематокрита оценивались с использованием гематологического анализатора XN1000 (Sysmex, Япония). Биохимические показатели обмена железа, а именно концентрация сывороточного железа (мкмоль/л), трансферрина (мг/дл) и ферритина (нг/мл) исследовались с помощью анализатора ARCHITECT i2000SR (Abbott, США). С целью установления новых дифференциально-диагностических маркеров анемического синдрома, наряду с традиционными параметрами метаболизма железа, исследовался уровень растворимых трансферриновых рецепторов (рТФР) (нг/мл) и производился расчет индекса рТФР/логФерритин (отношение рецептора трансферрина к логарифму ферритина). Из маркеров воспаления оценивались количество лейкоцитов, СОЭ (мм/ч) — гематологическим анализатором XN1000 (Sysmex, Япония), а также высокочувствительный С-реактивный белок (СРБ, нг/мл) и ФНО-α (пг/мл) — методом твердофазного иммуноферментного анализа согласно инструкции фирмы-производителя реагентов («Вектор Бест», Россия). Содержание гепсидина (нг/мл) определялось иммуноферментным методом согласно инструкции фирмы-производителя реагентов (Cloud Clone, США).

Статистический анализ

Для статистической обработки полученных данных использовался пакет программ SPSS Statistics 23. Объем выборки установлен двумя разными способами. При использовании калькулятора расчета выборки с доверительным интервалом, равным 5, необходимый размер репрезентативной выборки составил от 70 человек. Дополнительно использована последовательная стратегия расчета объема выборки с учетом коэффициента вариации (среднеквадратичное отклонение от среднеарифметического в процентах), которая показала, что необходимый объем выборки составляет от 61 человека. Нормальность распределения оценивалась по критерию Колмогорова–Смирнова. Пороговый уровень значимости (p) принят равным 0,05. Все результаты представлены в виде медианы и межквартильного размаха Me [Q1; Q3]. В целях установления значимости различий значений показателей между независимыми группами сравнения была проведена статистическая обработка с помощью критерия Манна–Уитни с учетом поправки Бонферрони для двух или четырех групп (пороговый уровень значимости принят равным $p < 0,05$ и $p < 0,013$ соответственно).

Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО СибГМУ (номер протокола 5596 от 06.11.2017).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди вошедших в исследование 135 пациентов 51 человек (37,8%) страдал СД1 (группа 1), 84 человека (62,2%) — СД2 (группа 2). Среди пациентов с СД было 45 (33,3%) мужчин и 90 (66,7%) женщин. Пациенты группы 2 были значимо старше пациентов группы 1 ($p < 0,0001$): медианы возраста составили соответственно 60,00 [56,0; 65,0] и 34,00 [26,0; 52,0] года. Группы пациентов с СД1 и СД2 были сопоставимы по длительности заболевания ($p = 0,430$). В табл. 1 представлена клиническая характеристика пациентов исследования [6].

Пациенты, страдавшие СД2, имели ИМТ значимо выше, чем пациенты с СД1 ($p < 0,0001$). Группы 1 и 2 были сопоставимы по уровню гликированного гемоглобина ($p = 0,231$). Указанные группы пациентов были также сопоставимы по уровню МАУ ($p = 0,112$), однако рСКФ в группе лиц с СД2 была ниже, чем у пациентов с СД1 ($p = 0,006$). Пациенты с СД1 и СД2 были сопоставимы по уровню аспаратаминотрансферазы, тогда как концентрация аланинаминотрансферазы была значимо выше при СД2 ($p = 0,011$).

Для установления наличия и вида нарушения обмена железа (ЖДА, АХЗ, латентный дефицит железа (ЛДЖ)) были применены «классические» диагностические критерии, приведенные в Федеральных клинических рекомендациях по диагностике и лечению железодефицитной анемии и Федеральных клинических рекомендациях по диагностике и лечению анемии хронических болезней [19, 20] — уровень гемоглобина, содержание железа и ферритина сыворотки. В качестве диагностического параметра уровень гепсидина не учитывался. Анемия была диагностирована при снижении уровня гемоглобина у мужчин < 130 г/л, у женщин — < 120 г/л. В случае снижения содержания железа сыворотки $< 12,5$ мкмоль/л и уровня ферритина сыворотки < 30 нг/мл диагностировали ЖДА. В случае снижения уровня гемоглобина в сочетании с нормальным ($\geq 12,5$ мкмоль/л) или сниженным уровнем железа сыворотки ($< 12,5$ мкмоль/л) и нормальным или повышенным содержанием ферритина сыворотки (≥ 30 нг/мл) устанавливали АХЗ.

В группе пациентов с СД2 24 человека (28,6%) получали терапию пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП), 40 (47,6%) — комбинированную терапию ПССП и инсулином. Среди всех принимавших ПССП метформин получали 55 пациентов. Стоит отметить, что целенаправленно уровень витамина B_{12} в группе лиц, получавших терапию метформином, не исследовался. Однако среди всех включенных в исследование пациентов гематологических признаков B_{12} -дефицитной анемии — макроцитоза, анизопойкилоцитоза, абсолютной ретикулоцитопении и гиперсегментации ядер нейтрофилов — выявлено не было.

Синдром дисметаболической перегрузки железом был установлен согласно критериям Европейского общества по изучению заболеваний печени [21, 22]: в случае сочетания повышенного уровня ферритина (≥ 300 нг/мл у мужчин и женщин в менопаузе и ≥ 200 нг/мл у женщин детородного возраста) с увеличением содержания железа выше референтных значений и повышением насыщения трансферрина железом (НТЖ) $\geq 45\%$.

После уточнения наличия и вида нарушения обмена железа все включенные в исследование пациенты были стратифицированы на группы: 1) с АХЗ; 2) с ЖДА; 3) с ЛДЖ; 4) с синдромом дисметаболической перегрузки железом; 5) без нарушения обмена железа.

Структура анемического синдрома в исследуемых группах отражена в табл. 2.

Более половины пациентов как с СД1, так и СД2 имели нарушения обмена железа: 54,9 и 51,2% соответственно. Чаще всего встречался ЛДЖ — 25,5 и 29,8% у лиц с СД1 и СД2 соответственно. Значимых различий в частоте развития нарушений обмена железа и в их структуре в зависимости от типа СД выявлено не было ($\chi^2 = 10,027$; $p = 0,614$).

Критерии синдрома дисметаболической перегрузки железом были выявлены в 4 случаях наблюдения (3,0%): в 3 случаях при СД2 и в 1 случае при СД1. Малочисленность полученных наблюдений не позволила выделить отдельную группу — синдром перегрузки железом — для дальнейшего исследования.

Таблица 1. Клиническая характеристика групп

Показатель	СД1 (n=51)	СД2 (n=84)
Возраст, лет	34,0 [26,0; 52,0]	60,0 [56,0; 65,0]*
Длительность заболевания, лет	9,0 [3,0; 17,0]	11,0 [8,0; 15,0]
ИМТ, кг/м ²	23,7 [21,4; 26,0]	33,8 [29,6; 38,8]*
ОТ, см	86,3 [74,4; 92,3]	106,6 [96,7; 114,5]*
HbA _{1c} , %	8,8 [6,95; 10,3]	9,1 [7,97; 11,0]
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	95,0 [71,8; 112,8]	80,5 [63,0; 93,0]*
МАУ, мг/л	20,5 [9,25; 39,3]	13,6 [8,53; 30,0]
АСТ, Ед/л	20,0 [16,6; 27,0]	19,4 [15,0; 28,0]
АЛТ, Ед/л	16,0 [12,0; 24,0]	20,0 [14,0; 29,8]*

Примечание: * — достоверность различий по сравнению с аналогичными показателями в группе 1 ($p < 0,05$); СД — сахарный диабет; ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации; МАУ — микроальбуминурия; АСТ — аспаратаминотрансфераза; АЛТ — аланинаминотрансфераза.

Таблица 2. Структура нарушений обмена железа в группах исследования

Наличие и вид анемии	Общая выборка пациентов (n=135)	СД1 (n=51)	СД2 (n=84)
ЖДА, n (%)	15 (11,1)	8 (15,7)	7 (8,3)
АХЗ, n (%)	14 (10,4)	6 (11,8)	8 (9,5)
Латентный дефицит железа, n (%)	38 (28,1)	13 (25,5)	25 (29,8)
Отсутствие анемии, n (%)	64 (47,4)	23 (45,1)	41 (48,8)
Синдром дисметаболической перегрузки железом, n (%)	4 (3,0)	1 (1,9)	3 (3,6)

Примечание: СД — сахарный диабет; ЖДА — железодефицитная анемия; АХЗ — анемия хронических заболеваний.

После разделения общей выборки пациентов (n=131) на группы по наличию и виду синдрома анемии были проанализированы средние значения параметров воспаления и состояния обмена железа в указанных группах (табл. 3).

Пациенты с СД и АХЗ имели наибольшую СОЭ относительно пациентов с ЖДА ($p<0,0001$), ЛДЖ ($p<0,0001$) и лиц без анемии ($p<0,0001$). Количество лейкоцитов у пациентов с СД и АХЗ было значимо выше, чем в группе без анемического синдрома ($p=0,002$), но сопоставимо с таковым при ЖДА ($p=0,123$) и ЛДЖ ($p=0,070$). Содержание ферритина у пациентов с СД и ЖДА было закономерно ниже, чем в группе АХЗ ($p<0,0001$), группе ЛДЖ

($p<0,0001$) и группе без анемии ($p<0,0001$). Такие традиционно используемые в дифференциальной диагностике АХЗ и ЖДА маркеры обмена железа, как НТЖ, средний объем эритроцита (MCV) и уровень трансферрина, значимо не различались в данных группах.

Анализ состояния метаболического контроля в зависимости от наличия и вида анемии в когорте больных СД (n=131) показал, что пациенты с АХЗ имели значимо более высокую МАУ и более низкую рСКФ — относительно лиц без анемии ($p=0,008$ и $p=0,004$ соответственно), а также групп ЛДЖ ($p=0,002$ и $p=0,006$ соответственно) и ЖДА ($p=0,011$ и $p=0,013$ соответственно) (табл. 4).

Таблица 3. Концентрации гепсидина, маркеров воспаления и отдельных параметров обмена железа в крови в зависимости от наличия и вида анемии у пациентов с сахарным диабетом

Показатель	АХЗ (n=14)	ЖДА (n=15)	ЛДЖ (n=38)	Нет анемии (n=64)
ФНО- α , пг/мл	13,99 [9,78; 16,6]	13,1 [10,9; 15,3]	13,1 [7,69; 24,0]	11,4 [7,49; 17,3]
СРБ, нг/мл	1,92 [1,22; 3,02]	4,64 [3,4; 12,1]	8,65 [3,59; 16,5]*	4,00 [2,0; 10,2]
СОЭ, мм/ч	40,0 [34,0; 56,5]	18,0 [7,0; 26,0]*	15,5 [8,25; 26,0]*	10,5 [5,0; 20,0]*
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	8,96 [6,58; 10,8]	7,58 [5,18; 8,58]	7,27 [6,22; 8,38]	6,74 [5,45; 7,78]*
Ферритин, нг/мл	81,4 [41,9; 258]	11,8 [6,39; 15,4]*	103,2 [23,0; 193]#	88,2 [39,3; 150]#
Трансферрин, мг/дл	266 [233; 322]	329 [314; 347]	307 [263; 337]	269 [248; 294]*
НТЖ, %	18,4 [17,2; 22,5]	16,98 [16,0; 20,1]	20,0 [18,1; 23,8]	21,8 [18,8; 25,0]
Гепсидин, пг/мл	10050 [8082; 10980]	12369 [5196; 12890]	9278 [3200; 13548]	5498 [3155; 9286]*
рТФР, пг/мл	1460 [1303; 1664]	1489 [1315; 1757]	1297 [1135; 1524]	1210 [1140; 1402]**
рТФР/logФерритин-индекс	0,81 [0,67; 0,93]	2,2 [1,89; 2,32]	0,94 [0,78; 1,05]	0,6 [0,53; 0,87]**
MCV, фл	80,0 [77,2; 82,4]	77,6 [73,3; 81,4]	88,3 [83,7; 92,7]	91,2 [87,6; 95,0]**

Примечание: * — достоверность различий по сравнению с аналогичными показателями в группе 1 (АХЗ) ($p<0,013$); # — достоверность различий по сравнению с аналогичными показателями в группе 2 (ЖДА); ** — достоверность различий по сравнению с аналогичными показателями в группе 3 (ЛДЖ); ЖДА — железодефицитная анемия; АХЗ — анемия хронических заболеваний; ФНО- α — фактор некроза опухолей альфа; СРБ — С-реактивный белок; СОЭ — скорость оседания эритроцитов; НТЖ — насыщение трансферрина железом; рТФР — растворимый рецептор трансферрина; MCV — средний объем эритроцита; ЛДЖ — латентный дефицит железа.

Таблица 4. Параметры метаболического контроля в зависимости от наличия и вида дисрегуляции феррокинетики у пациентов с сахарным диабетом

Показатель	АХЗ (n=14)	ЖДА (n=15)	ЛДЖ (n=38)	Нет анемии (n=64)
ИМТ, кг/м ²	26,9 [24,2; 36,0]	30,0 [25,1; 35,3]	28,7 [23,1; 35,7]	30,3 [25,6; 36,0]
HbA _{1c} , %	10,3 [8,0; 11,0]	8,99 [8,22; 11,6]	8,85 [7,55; 10,7]	9,05 [7,95; 10,3]
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	61,5 [29,0; 89,1]	91,0 [57,0; 102]*	81,0 [65,8; 96,0]*	88,0 [71,0; 103]*
МАУ, мг/л	68,5 [14,6; 500]	18,5 [9,88; 31,3]*	12,0 [8,4; 22,2]*	16,0 [7,75; 32,0]*
АСТ, Ед/л	20,0 [11,8; 27,5]	20,5 [12,8; 39,0]	19,4 [15,8; 28,0]	20,0 [16,0; 26,5]
АЛТ, Ед/л	13,0 [9,75; 25,5]	18,0 [13,0; 26,5]	16,0 [12,8; 25,0]	19,5 [14,0; 26,3]

Примечание: * — достоверность различий по сравнению с аналогичными показателями в группе 1 (АХЗ) ($p < 0,013$); # — достоверность различий по сравнению с аналогичными показателями в группе 2 (ЖДА); * — достоверность различий по сравнению с аналогичными показателями в группе 3 (ЛДЖ); ЖДА — железодефицитная анемия; АХЗ — анемия хронических заболеваний; ИМТ — индекс массы тела; HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; МАУ — микроальбуминурия; ЛДЖ — латентный дефицит железа; АСТ — аспартатаминотрансфераза; АЛТ — аланинаминотрансфераза.

Для оценки информативности классических диагностических параметров (железо сыворотки, ферритин сыворотки), а также дополнительных параметров — маркеров хронического воспаления, гепсидина и отдельных показателей метаболического контроля в дифференциальной диагностике видов анемии при СД был выполнен ROC-анализ. ROC-анализ проведен последовательно в общей выборке больных СД ($n=131$), группе пациентов с СД1 ($n=50$) и СД2 ($n=81$).

В общей выборке пациентов с СД ($n=131$) классический диагностический маркер АХЗ, ферритин, имел вы-

сокую чувствительность 93%, но низкую специфичность 34% при диагностическом пороге 38,4 нг/мл (площадь под кривой 0,574; $p=0,375$), без статистически достигнутой значимости результата. Содержание железа также было расценено как низкоинформативный параметр диагностики АХЗ: чувствительность 64%, специфичность 21% при диагностическом пороге 8,5 мкмоль/л (площадь под кривой 0,265; $p=0,004$) (рис. 1).

Высокая информативность в диагностике АХЗ была установлена для отдельных параметров, отражающих воспалительный статус и состояние метаболического

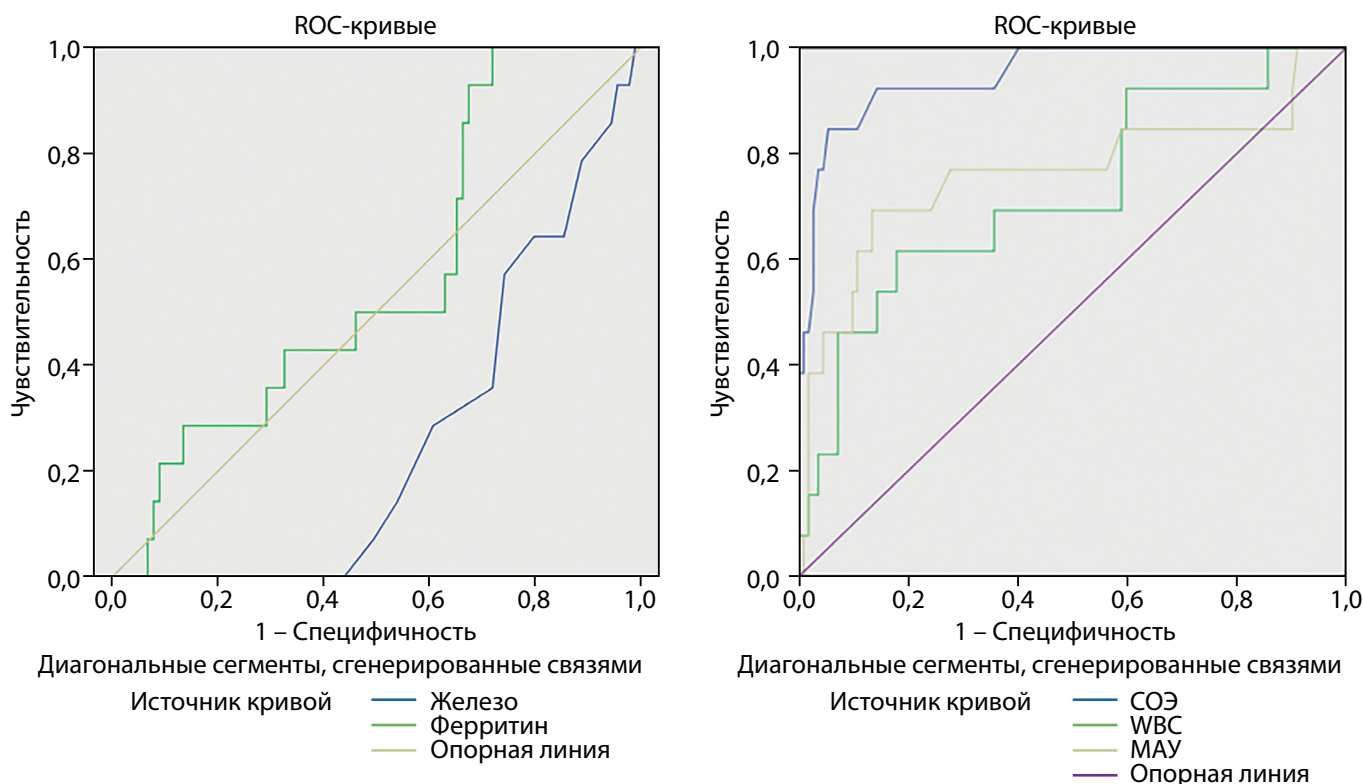


Рисунок 1. Информативность содержания ферритина, железа сыворотки, скорости оседания эритроцитов, количества лейкоцитов и микроальбуминурии в диагностике анемии хронических заболеваний при сахарном диабете.

Примечание: WBC — лейкоциты; СОЭ — скорость оседания эритроцитов; МАУ — микроальбуминурия.

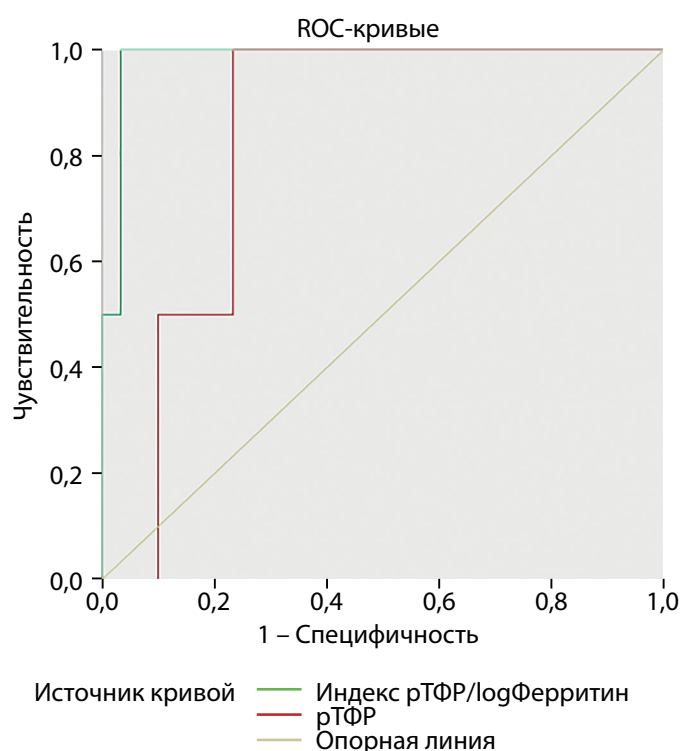


Рисунок 2. Информативность содержания растворимых рецепторов трансферрина (рТФР) и индекса рТФР/logФерритин в диагностике железодефицитной анемии при сахарном диабете.

Примечание: рТФР — растворимый рецептор трансферрина.

контроля, а именно СОЭ — чувствительность 92%, специфичность 85% при диагностическом пороге 26,5 мм/ч (площадь под кривой 0,943; $p < 0,0001$), количество лейкоцитов — чувствительность 69%, специфичность 64% при диагностическом пороге $7,50 \times 10^9/\text{л}$ (площадь под кри-

вой 0,727; $p = 0,007$) и уровень МАУ — чувствительность 71%, специфичность 72% при диагностическом пороге 29,5 мг/л (площадь под кривой 0,744; $p = 0,003$) (рис. 1).

Другие исследованные маркеры хронического воспаления — ФНО- α (площадь под кривой 0,574; $p = 0,527$), СРБ (площадь под кривой 0,248; $p = 0,029$) и гепсидин (площадь под кривой 0,664; $p = 0,157$) — оказались неинформативны в выявлении АХЗ у лиц с СД.

Анализ информативности рТФР и индекса рТФР/logФерритин в диагностике ЖДА в общей когорте больных СД показал, что оба данных параметра обладают высокой чувствительностью и специфичностью. При этом установленные диагностические пороги, определяющие достаточную информативность указанных параметров, отличаются от таковых для общей популяции. Чувствительность рТФР — 71%, специфичность — 71% при диагностическом пороге 1,42 нг/мл (в сравнении с 2,9 нг/мл для общей популяции лиц без СД; площадь под кривой 0,765; $p = 0,024$). Чувствительность индекса рТФР/logФерритин — 100%, специфичность — 97% при диагностическом пороге 1,48 (в сравнении с 2,0 для общей популяции; площадь под кривой 0,983; $p = 0,024$) (рис. 2).

Использование общепопуляционного диагностического порога индекса рТФР/logФерритин снижало чувствительность данного параметра у пациентов с СД до 50%.

Общепринятые диагностические параметры феррокинетики — ферритин (чувствительность 67%, специфичность 53% при диагностическом пороге 44,48 нг/мл; площадь под кривой 0,667; $p = 0,200$) и железо сыворотки (чувствительность 67%, специфичность 30% при диагностическом пороге 8,5 мкмоль/л; площадь под кривой 0,319; $p = 0,156$) — не показали значимой информативности в диагностике АХЗ и в отдельной выборке лиц с СД1 (рис. 3).

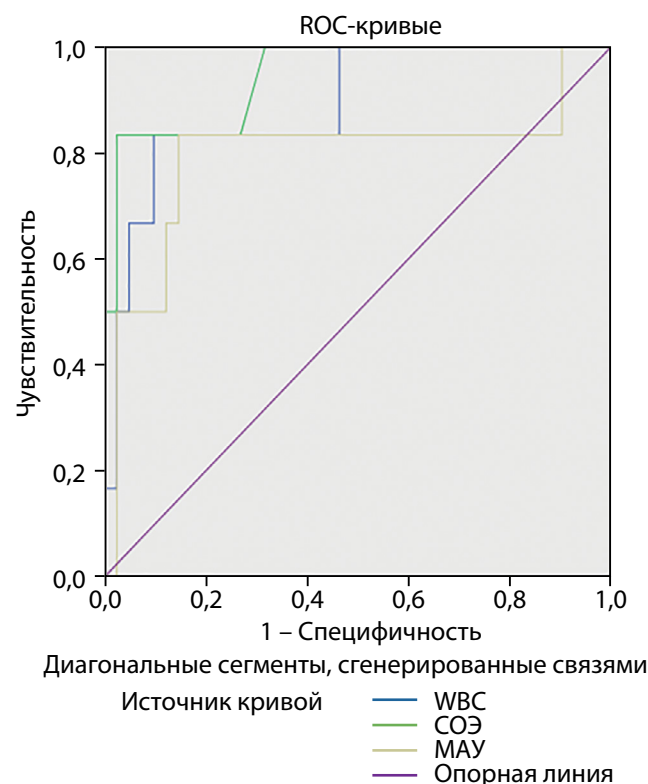
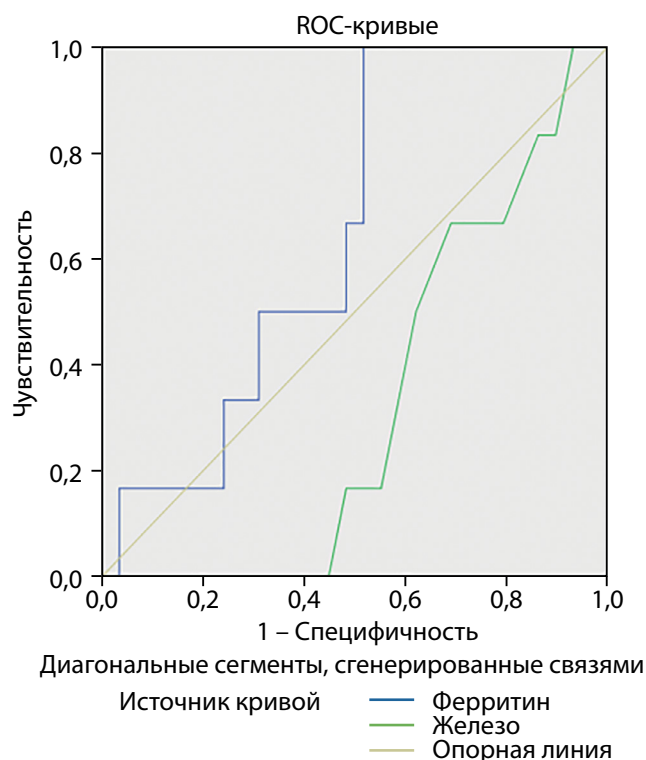


Рисунок 3. Информативность содержания ферритина, железа сыворотки, скорости оседания эритроцитов, количества лейкоцитов и микроальбуминурии в диагностике анемии хронических заболеваний при сахарном диабете 1 типа.

Примечание: WBC — лейкоциты; СОЭ — скорость оседания эритроцитов; МАУ — микроальбуминурия.

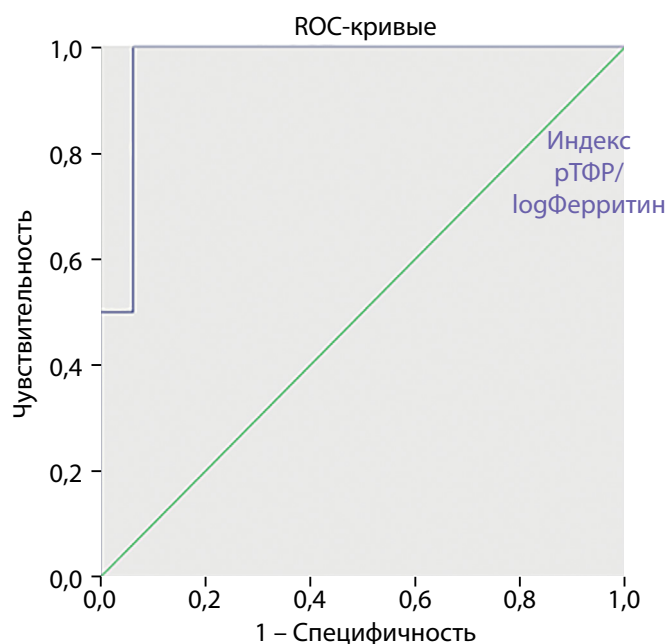


Рисунок 4. Информативность индекса рТФР/logФерритин в диагностике железодефицитной анемии при сахарном диабете 1 типа.

Примечание: рТФР — растворимый рецептор трансферрина.

Аналогично общей выборке лиц с СД высокая информативность в диагностике АХЗ при СД1 была выявлена для отдельных маркеров-кандидатов, отражающих состояние воспаления и метаболического контроля. СОЭ имела чувствительность 83%, специфичность 98% при диагностическом пороге 35,0 мм/ч (площадь под кривой 0,947; $p < 0,0001$), количество лейкоцитов — чувстви-

тельность 83%, специфичность 91% при диагностическом пороге $8,44 \times 10^9/\text{л}$ (площадь под кривой 0,898; $p = 0,002$) и уровень МАУ — чувствительность 83%, специфичность 86% при диагностическом пороге 41,0 мг/л (площадь под кривой 0,794; $p = 0,021$) (рис. 3).

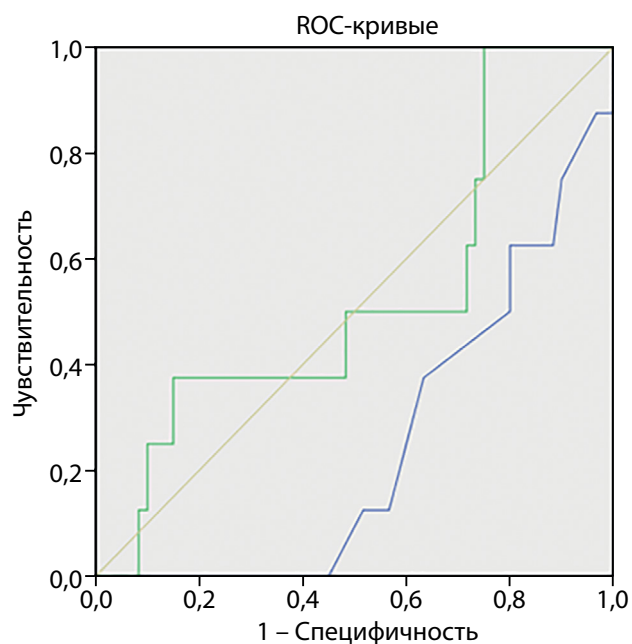
ФНО- α (площадь под кривой 0,476; $p = 0,894$), СРБ (площадь под кривой 0,225; $p = 0,186$), а также гепсидин (площадь под кривой 0,604; $p = 0,576$) значимой информативности в диагностике АХЗ при СД1 не имели.

При СД1 высокочувствительным и специфичным в отношении ЖДА оказался индекс рТФР/logФерритин, однако при применении диагностического порога, более низкого, чем в общей популяции без нарушений углеводного обмена. Чувствительность данного индекса составила 100%, специфичность — 94% при выбранном диагностическом пороге 1,48 (площадь под кривой 0,969; $p = 0,035$) (рис. 4).

В когорте лиц с СД2 уровни ферритина (чувствительность 63%, специфичность 28% при диагностическом пороге 61,07 нг/мл; площадь под кривой 0,529; $p = 0,790$) и железа сыворотки (чувствительность 63%, специфичность 20% при диагностическом пороге 9,5 мкмоль/л; площадь под кривой 0,248; $p = 0,020$) также не имели значимой информативности в диагностике АХЗ (рис. 5).

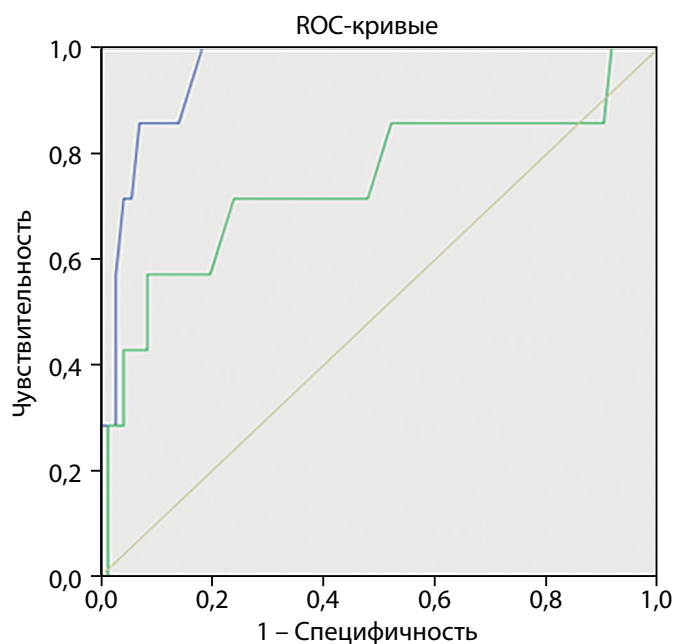
Высокоинформативными в плане установления АХЗ были те же маркеры-кандидаты: СОЭ (чувствительность 86%, специфичность 90% при диагностическом пороге 30,5 мм/час; площадь под кривой 0,942; $p < 0,0001$) и уровень МАУ (чувствительность 63%, специфичность 76% при диагностическом пороге 28,4 мг/л; площадь под кривой 0,725; $p = 0,038$) (рис. 5).

При СД2 чувствительность исследования рТФР составила 100%, специфичность — 87% при диагностическом пороге 1,47 нг/мл (площадь под кривой 0,913; $p = 0,047$)



Диагональные сегменты, сгенерированные связями

Источник кривой — Железо (синяя), Ферритин (зеленая), Опорная линия (желтая)



Диагональные сегменты, сгенерированные связями

Источник кривой — СОЭ (синяя), МАУ (зеленая), Опорная линия (желтая)

Рисунок 5. Информативность уровней ферритина, железа сыворотки, скорости оседания эритроцитов и микроальбуминурии в диагностике анемии хронических заболеваний при сахарном диабете 2 типа.

Примечание: WBC — лейкоциты; СОЭ — скорость оседания эритроцитов; МАУ — микроальбуминурия.

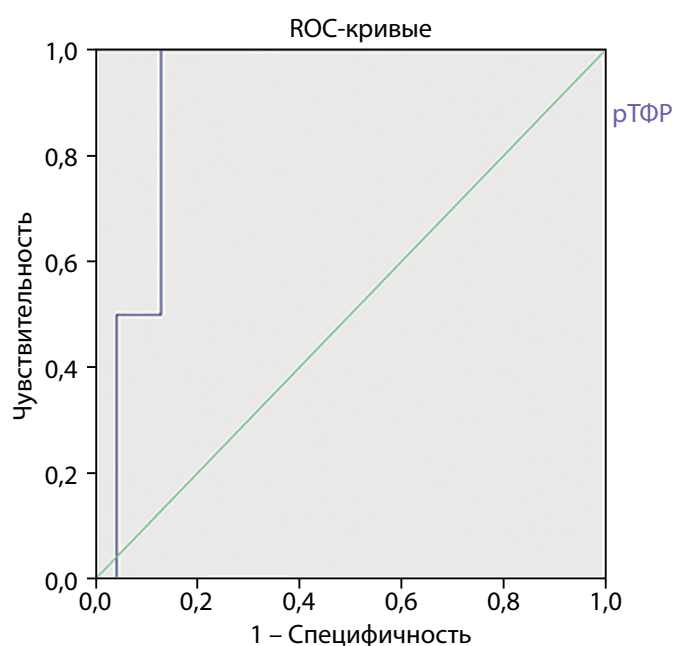


Рисунок 6. Информативность уровня растворимого рецептора трансферрина в диагностике железодефицитной анемии при сахарном диабете 2 типа.

Примечание: pTFR — растворимый рецептор трансферрина.

(рис. 6). Оценка индекса pTFR/logФерритин при СД2 оказалась неинформативна.

Проведенное нами исследование показало, что применение стандартных, принятых для общей популяции лиц без нарушений углеводного обмена параметров дифференциальной диагностики видов анемии — ферритина и железа сыворотки — оказывается не всегда ин-

формативно в когорте лиц с СД. Отсутствие достаточной информативности данных показателей обмена железа может быть обусловлено сложным, мультифакторным механизмом регуляции феррокинетики в условиях хронической гипергликемии и хронического воспаления низкой интенсивности.

По результатам исследования разработан двухэтапный способ дифференциальной диагностики между видами анемии при СД1 и СД2.

Диагноз анемии верифицируется с помощью стандартных диагностических параметров и их пороговых значений для общей популяции. При снижении содержания железа в сыворотке $<12,5$ мкмоль/л в сочетании с концентрацией ферритина ≥ 30 нг/мл у пациентов с СД для дифференциальной диагностики ЖДА и АХЗ предлагается использование дополнительных маркеров. Для этого определяют: СОЭ, количество лейкоцитов, уровень МАУ, концентрацию pTFR, рассчитывают индекс pTFR/logФерритин. Повышение $\text{СОЭ} \geq 26,5$ мм/ч, увеличение количества лейкоцитов крови $\geq 7,5 \times 10^9/\text{л}$ и $\text{МАУ} \geq 29,5$ мг/л будут свидетельствовать в пользу установления АХЗ. В пользу диагностики ЖДА будет свидетельствовать повышение концентрации pTFR $\geq 1,42$ нг/мл и индекса pTFR/logФерритин $\geq 1,48$. В случае диссоциации значений дополнительных маркеров в пользу и АХЗ, и ЖДА предлагается диагностировать анемию сложного генеза [6, 23] (рис. 7). На разработанный алгоритм дифференциальной диагностики анемического синдрома при СД1 и СД2 оформлен патент №2770744 [23].

Все 14 выявленных случаев АХЗ в обследованной выборке пациентов с СД1 и СД2 ($n=135$) были «сложными» — с потенциальным сочетанием сидеропенической анемии и АХЗ и требовали использования дополнительных

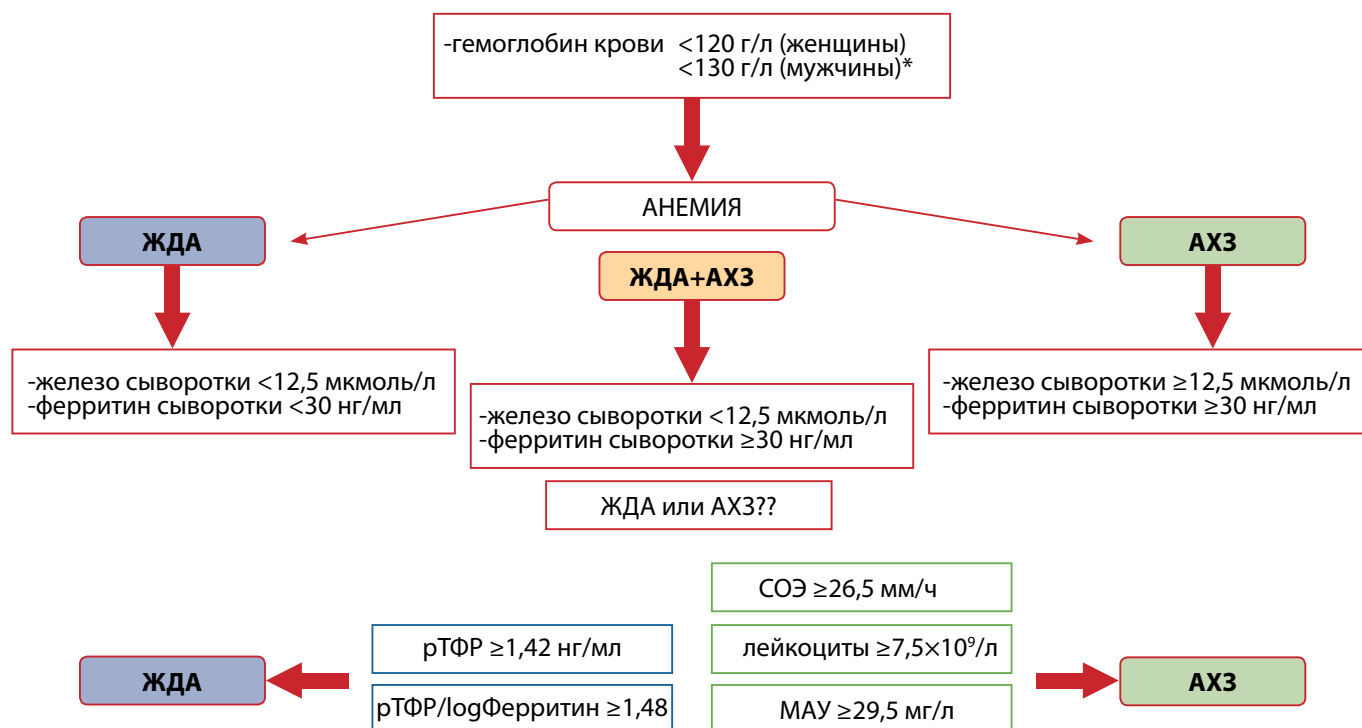


Рисунок 7. Модифицированный алгоритм дифференциальной диагностики железодефицитной анемии и анемии хронических заболеваний при сахарном диабете 1 и 2 типов.

Примечание: * — согласно критериям ВОЗ; ЖДА — железодефицитная анемия; АХЗ — анемия хронических заболеваний; pTFR — растворимый рецептор трансферрина; СОЭ — скорость оседания эритроцитов; МАУ — микроальбуминурия.

критериев дифференциальной диагностики. Применение разработанного алгоритма [23] показало, что в данных 14 случаях 10 пациентов имели АХЗ, а 4 пациента — сочетание АХЗ и ЖДА.

В 2021 г. были опубликованы новые клинические рекомендации по диагностике сидеропенической анемии и ведению пациентов (взрослых и детей) с ЖДА [24]. Согласно данным рекомендациям, дифференциально-диагностическими маркерами для ЖДА и АХЗ являются: уровень железа сыворотки, общая железосвязывающая способность сыворотки (ОЖСС) и содержание ферритина сыворотки. Диагноз ЖДА устанавливается в случае снижения железа сыворотки ниже 10,7 мкмоль/л, ОЖСС — ниже 46 мкмоль/л, НТЖ — ниже 17,8% и снижении содержания ферритина сыворотки ниже 11,0 нг/мл. Диагноз АХЗ, согласно новым клиническим рекомендациям, устанавливается при нормальном — в пределах 10,7–32,2 мкмоль/л — или сниженном уровне железа сыворотки в сочетании с нормальной — в пределах 46–90 мкмоль/л — или сниженной ОЖСС и нормальном — в пределах 11,0–306,8 нг/мл — или сниженном содержании ферритина сыворотки [24]. При этом НТЖ при АХЗ может быть любым — в норме, а именно 17,8–43,3%, сниженным или повышенным, что делает НТЖ слабым дифференциально-диагностическим маркером для ЖДА и АХЗ.

С учетом приведенных выше критериев [24], мы повторно стратифицировали включенных в исследование пациентов в группы нарушения обмена железа: 1) АХЗ; 2) ЖДА; 3) ЛДЖ; 4) без нарушения феррокинетики; 5) с признаками дисметаболической перегрузки железом. Число пациентов с АХЗ составило 20 (14,8%), с ЖДА — 10 (7,4%), у 22 (16,3%) пациентов был диагностирован ЛДЖ, у 4 (3,0%) — признаки дисметаболической перегрузки железом, а в 79 (58,8%) случаях нарушений феррокинетики выявлено не было. В сравнении с полученными в начале исследования данными о частоте нарушений обмена железа в созданной нами выборке пациентов с СД случаев ЛДЖ и ЖДА стало меньше, тогда как случаев АХЗ — больше (10,4 и 14,8% соответственно). Таким образом, использование новых клинических рекомендаций по диагностике и лечению ЖДА [24] ориентировано на более критичный подход к отбору пациентов с анемическим синдромом, нуждающихся в коррекции препаратами железа.

ОБСУЖДЕНИЕ

Как уже отмечалось, в клинической практике для дифференциальной диагностики сидеропенической анемии и АХЗ в когорте больных СД используются разработанные для общей популяции Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению ЖДА [19, 24] и АХЗ [20], а также критерии Всемирной организации здравоохранения [25, 26]. В установлении диагноза ЖДА авторы рекомендаций предлагают ориентироваться на морфологический характер анемии (микроцитоз и гипохромию эритроцитов), снижение концентрации сывороточного железа, повышение ОЖСС, снижение коэффициента НТЖ и содержания ферритина в сыворотке [19, 24].

В качестве критериев АХЗ предлагаются нормальный или сниженный уровень железа сыворотки в сочетании с нормальным или повышенным содержанием ферри-

тина, нормальной или сниженной ОЖСС, НТЖ при этом может быть как в пределах нормы, так и сниженным или повышенным [24]. Диагностическую ценность в установлении АХЗ, по данным литературы и вышеуказанных рекомендаций, имеют также нормальная концентрация рТФР и высокое содержание гепсидина, характерные для АХЗ, однако их применение в клинической практике весьма ограничено ввиду отсутствия доступных коммерческих тест-систем и стандартизации отрезных значений [20].

Ведущая роль белка гепсидина в патогенезе АХЗ, с одной стороны, делает его перспективным дифференциально-диагностическим маркером. С другой стороны — сложный механизм регуляции пептида, особенно у пациентов с нарушениями углеводного обмена [27–30], требует детального исследования информативности его определения на расширенной когорте лиц с СД и предиабетом.

В нашем исследовании мы не выявили значимых различий между уровнями таких «стандартных» параметров дифференциальной диагностики, как MCV и НТЖ, у пациентов с СД и АХЗ или ЖДА. Литературные данные о морфологическом характере АХЗ также достаточно неоднозначны. Согласно клиническим рекомендациям, АХЗ — микроцитарная и нормохромная, однако при длительном течении и с более выраженным воспалительным компонентом в ее этиологии становится более гипохромной [20]. Рядом исследователей данный тип анемии относится к нормоцитарным нормохромным [31, 32].

Тем не менее морфологические характеристики эритроцитов, в том числе упомянутый выше MCV, а также показатель распределения эритроцитов по объему (Red cell Distribution Width, RDW) являются перспективными маркерами с точки зрения не только дифференциальной диагностики анемии, но и в качестве предикторов развития микрососудистых осложнений СД [33]. В обзоре литературы Y. Wang и соавт. [33] приведены результаты исследований, показавшие наличие положительной корреляции между параметрами морфологии эритроцита — MCV и RDW — и уровнем гликированного гемоглобина, а также риском развития диабетической ретинопатии. Отмечается, что более высокие значения RDW ассоциированы с повышением риска формирования сердечно-сосудистой патологии и ХБП у больных СД. При этом независимыми группами исследователей показана положительная связь RDW и с рСКФ, и с уровнем протеинурии. Авторами указанного обзора [33] совместное использование MCV и RDW предлагается в качестве дополнительных параметров в модели стратификации больных СД в группы высокого риска по развитию сосудистых осложнений.

Стоит отметить, что в недавнем отечественном исследовании также проводилась оценка значимости эритроцитарных индексов в качестве маркеров формирования метаболических и микрососудистых осложнений у пациентов с СД1 и СД2 [34]. Некоторые результаты этого исследования соотносятся с данными, представленными в отмеченном выше обзоре литературы [33]. Так, у пациентов с СД1 и СД2 развитие диабетической ретинопатии было сопряжено с увеличением ширины распределения эритроцита (RDW-SD) и наличием анемии. С увеличением показателей ширины распределения эритроцитов (RDW-SD

и RDW-CV) в созданной выборке больных СД была ассоциирована дислипидемия. С другой стороны, у пациентов с плохо контролируемым СД, начиная с уровня гликированного гемоглобина более 8,0%, происходило изменение показателя MCV в сторону его уменьшения [34].

Очевидно, что эритроциты у пациентов с СД подвергаются влиянию многочисленных факторов, таких как гипергликемия, гиперосмолярность, окислительный стресс, воспаление и нарушение липидного обмена, которые приводят к повышенной агрегации, снижению деформируемости клеток и «текучести» мембран [33]. Эти изменения в эритроцитах приводят к нарушению микроциркуляции, формированию диабетических осложнений и развитию анемического синдрома. Дальнейшее изучение морфологии эритроцитов у лиц с патологией углеводного обмена представляется актуальным как с точки зрения улучшения алгоритма дифференциальной диагностики анемии в данной когорте больных, так и с целью разработки прогностической модели риска формирования осложнений хронической гипергликемии.

Наиболее часто оцениваемые в дифференциальной диагностике типа анемии маркеры — содержание железа и ферритина сыворотки — в проведенном исследовании имели невысокую диагностическую ценность в отношении АХЗ для когорты больных СД1 и СД2, что было ожидаемо. АХЗ может характеризоваться как сниженным, так и нормальным содержанием железа сыворотки [19, 20, 24], а ферритин не только отражает уровень тканевых запасов железа, но и относится к белкам острой фазы [35].

В последние годы для дифференциальной диагностики сидеропенической анемии и анемии при хронических заболеваниях проводят исследование уровня рТФР. Рецептор трансферрина является трансмембранным белком, который состоит из двух субъединиц молекулярной массой 95 кДа, соединенных между собой дисульфидными связями. Данный рецептор обеспечивает процесс транспортировки железа в клетку из его комплекса с трансферрином. рТФР — продукт протеолиза рецептора в определенном сайте внеклеточного домена. Отщепленные мономеры рТФР могут быть определены в плазме или сыворотке [36, 37].

Несмотря на представленные в клинических рекомендациях [19] отрезные значения рТФР для диагностики ЖДА, авторами опубликованных работ используются не только отличные от рекомендованных референты, но и разные единицы измерения данного параметра — нг/мл (или кратные — мкг/мл и мг/л) и нмоль/л, что делает не всегда возможным адекватное сопоставление полученных результатов работ.

В исследовании С.Е. De Block, результаты которого опубликованы в 2000 г., использовались коммерческие тест-системы для определения уровня рТФР с пороговым значением диагностики ЖДА 1,76 мг/л [38]. Средний уровень рТФР у пациентов с сочетанием СД и ЖДА был значительно выше, чем в группе лиц с СД без анемии ($1,33 \pm 0,43$ мкг/мл), но ниже диагностического порога. В исследовании Н.Л. Cheng и соавт. (2013) оценка параметров феррокинетики, в том числе — содержания рТФР, проводилась в когорте женщин с избыточной массой тела или ожирением, но не страдающих СД или другими нарушениями углеводного обмена [39]. В качестве порогового в отношении ЖДА использовался уровень рТФР,

равный 2,39 мг/л. Данные значения рТФР были достигнуты лишь у 6,1% пациентов, тогда как ЖДА с применением классических параметров была диагностирована в 10% случаев.

Исследования, направленные на оценку рТФР при СД [36, 37], представлены в мировой литературе ограничено, а работ, целью которых являлось бы установление чувствительности и специфичности указанного маркера в отношении ЖДА именно для когорты пациентов с СД, не представлено вообще.

Полученные в нашем исследовании концентрации рТФР значимо не различались у пациентов с СД и АХЗ и пациентов с СД и ЖДА, однако в обоих случаях были выше, чем в группе лиц с СД и ЛДЖ, а также выше, чем в группе лиц с СД без анемии. ROC-анализ выявил высокую информативность определения рТФР для установления ЖДА, но при использовании диагностического порога, отличного от применимого для общей популяции, — 1,42 нг/мл.

Поскольку наличие истинного дефицита железа оказывает влияние на оба вышеупомянутых параметра — концентрацию рТФР и содержание ферритина — в качестве еще одного маркера истощения запасов железа, уровень которого не меняется в условиях воспаления, нами был оценен индекс рТФР/логФерритин. Повышение данного индекса свидетельствует о дефиците железа или сочетании истинного дефицита железа и АХЗ. Существующие алгоритмы диагностики анемии не предлагают конкретных отрезных значений индекса рТФР/логФерритин для установления вида анемии, а в представленных в литературе работах эти пороговые значения, как и в случае с рТФР, разнородны. Большинство исследователей ориентируются на значение индекса, равное или превышающее 2,0, что говорит о дефиците железа, в том числе на фоне АХЗ, тогда как отношение рТФР/логФерритин менее 1,0 свидетельствует об изолированной АХЗ [40, 41]. Есть работы, авторы которых предлагают в качестве «отрезного» значения для диагностики ЖДА использовать более низкое значение индекса рТФР/логФерритин, равное 1,5 [42].

Важно отметить тот факт, что выполнявшаяся ранее исследователями оценка показателей рТФР и индекса рТФР/логФерритин проводилась с участием пациентов, страдающих ЖДА и АХЗ на фоне различных патологических состояний, включая ревматоидный артрит и хронические воспалительные заболевания кишечника, но не в когорте больных СД.

Нашим коллективом исследователей впервые получены данные, подтверждающие информативность индекса рТФР/логФерритин в диагностике ЖДА у лиц, страдающих СД: чувствительность данного параметра составила 100%, специфичность — 97% при диагностическом пороге 1,48.

Результаты проведенного нами исследования показали возможность использования дополнительных маркеров диагностики АХЗ при СД. Данные маркеры-кандидаты — СОЭ, количество лейкоцитов и уровень МАУ — являются рутинными методами обследования пациентов с СД, не требуют использования дорогостоящих тест-систем и, соответственно, могут быть широко использованы в клинической практике. С патофизиологической точки зрения интересно отметить,

что диагностический порог для СОЭ в отношении АХЗ, согласно выполненному ROC-анализу, является достаточно невысоким — 35,0 мм/ч у пациентов с СД1 и 30,5 мм/ч у пациентов с СД2. Диагностический порог для МАУ в отношении АХЗ в когорте больных СД2 не превышал нормальных значений — 28,4 мг/л, а в группе пациентов с СД1 соответствовал стадии ХБП А2 — 41,0 мг/л. Полученный результат указывает на возможность достаточно раннего, до формирования значимых нарушений функции почек и клинических проявлений нефропатии, развития АХЗ в условиях хронической гипергликемии [6]. Научная новизна полученных данных обусловлена отсутствием аналогичных работ, направленных на оценку показателей метаболического контроля и параметров хронического воспаления в качестве маркеров дифференциальной диагностики анемии у лиц с СД как в российской, так и в зарубежной литературе.

Клиническая значимость результатов

Когорта пациентов с СД имеет патофизиологические особенности обмена железа, связанные с основным заболеванием. Вследствие этого полученные результаты являются важными с клинической точки зрения, поскольку впервые позволяют использовать приведенный ряд параметров для дифференциальной диагностики ЛДЖ, а также часто встречающихся в этой когорте пациентов АХЗ и ЖДА. Это позволит более корректно подходить к вопросу лечения анемии у пациентов с СД.

Ограничения исследования

Ограничения исследования заключаются в невозможности формирования когорт с СД1 и СД2, полностью сопоставимых по ряду клинических и лабораторных параметров. Как правило, пациенты с СД1 моложе, имеют меньший ИМТ, отличные от таковых у пациентов с СД2 тип дислипидемии [6] и некоторые другие параметры метаболического контроля. Все эти параметры потенциально могут влиять на механизмы формирования нарушений обмена железа, риск развития и вариант анемии.

Направления дальнейших исследований

Планируется продолжение данного проекта — в плане увеличения выборки пациентов и уточнения эффек-

тивности применения разработанного диагностического алгоритма на расширенной когорте больных, а также исследования нарушений феррокинетики с позиции вклада дисбаланса обмена железа в риск прогрессирования нарушений углеводного обмена у больных ожирением (нормогликемия, нарушение толерантности к глюкозе, СД2).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в дифференциальной диагностике ЖДА и АХЗ при СД высокую информативность имеют СОЭ, количество лейкоцитов, уровень МАУ, а также рТФР и индекс рТФР/logФерритин. Данный факт позволяет использовать указанные маркеры в качестве дополнительных для дифференциальной диагностики анемии у пациентов с патологией углеводного обмена.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта РФФИ Аспиранты №19-315-90061 «Взаимосвязь нарушений феррокинетики и метаболических изменений при сахарном диабете».

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

Участие авторов. Саприна Т.В. — разработка концепции и дизайна исследования, анализ полученных данных; обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания, внесение правок с целью повышения научной ценности текста; Мусина Н.Н. — участие в разработке концепции и дизайна исследования, сбор и анализ полученных данных; написание статьи; Прохоренко Т.С. — сбор и анализ полученных данных; обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания, внесение правок с целью повышения научной ценности текста; Славкина Я.С. — анализ полученных данных; написание статьи; Зима А.П. — разработка концепции и дизайна исследования, анализ полученных данных; обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Мартынов С.А., Шестакова М.В., Шилов Е.М., и др. Распространенность анемии у больных сахарным диабетом 1 и 2 типа с поражением почек // *Сахарный диабет*. — 2017. — Т. 20. — №5. — С. 318-328. [Martynov SA, Shestakova MV, Shilov EM, et al. Prevalence of anemia in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus with chronic renal disease. *Diabetes mellitus*. 2017;20(5):318-328. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM9369>
2. Thomas MC, MacIsaac RJ, Tsalamandris C, et al. Anemia in Patients with Type 1 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(9):4359-4363. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2004-0678>
3. Thomas MC, MacIsaac RJ, Tsalamandris C, et al. The burden of anemia in type 2 diabetes and role of nephropathy: a cross-sectional audit. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19(7):1792-1797. doi: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfh248>
4. Куфелкина Т.Ю., Валева Ф.В. Анемия у больных сахарным диабетом 1 типа // *Сахарный диабет*. — 2010. — Т. 13. — №4 — С. 49-53. [Kufelkina TYu, Valeeva FV. Anemia in patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2010;13(4):49-53. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-6057>
5. Хантакова Е.А. Анемический синдром у больных сахарным диабетом 1 типа при диабетической нефропатии // *Сибирский медицинский журнал*. — 2013. — Т. 119. — №4. — С. 51-54. [Khintakova EA. Anemic syndrome in patients with type 1 diabetes in diabetic nephropathy. *Sibirskii meditsinskii zhurnal*. 2013;119(4):51-53. (In Russ.)].
6. Мусина Н.Н. Взаимосвязь нарушений феррокинетики и метаболических изменений при сахарном диабете: Дис. ... канд. мед. наук. — Новосибирск; 2021. [Musina NN. *Vzaimosvyaz' narushenij ferrokinetiki i metabolicheskikh izmenenij pri saharnom diabete*. [dissertation]. Novosibirsk; 2021. (In Russ.)]. Доступно по: https://iimed.ru/assets/docs/Dissovet/Dissertacii/MusinaNN_dissertaciya.pdf. Ссылка активна на 27.02.2023.
7. Alonso N, Soldevila B, Sanmarti A, et al. Regulatory T cells in diabetes and gastritis. *Autoimmun Rev*. 2009;8(8):659-662. doi: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2009.02.014>
8. Bareford D, Jennings PE, Stone PCW, et al. Effects of hyperglycaemia and sorbitol accumulation on erythrocyte deformability in diabetes mellitus. *J Clin Pathol*. 1986;39(7):722-727. doi: <https://doi.org/10.1136/jcp.39.7.722>

9. Ващенко И.В., Вильянинов В.Н. Эритроциты (квасипоптоз) эритроцитов человека и его роль в лекарственной терапии // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. — 2019. — Т. 17. — №3. — С. 5-38. [Vaschenko VI, Vil'yaninov VN. Eryptosis (quasi-apoptosis) the human red blood cells. Its role in medicinal therapy. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2019;17(3):5-38. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17816/RCF1735-38>
10. Ермоленко В.М., Иващенко М.А. Уремия и эритропоэтин. — М.; 2000. [Ermolenko VM, Ivashchenko MA. *Uremia and erythropoietin*. Moscow; 2000. (In Russ.)].
11. Шестакова М.В., Мартынов С.А., Кутырина И.М., и др. Ранний дефицит эритропоэтина при диабетическом поражении почек // *Терапевтический архив*. — 2012. — Т. 84. — №10. — С. 9-13. [Shestakova MV, Martynov SA, Kutyryna IM, et al. Early erythropoietin deficiency in diabetic kidney disease. *Terapevticheskii arkhiv*. 2012;84(10):9-13. (In Russ.)].
12. Зуева Т.В., Жданова Т.В., Уразлина С.Е. Современный взгляд на патогенез и диагностику диабетической нефропатии при сахарном диабете 1 типа // *Уральский медицинский журнал*. — 2012. — №13. — С. 31-40. [Zueva TV, Zhdanova TV, Urazlina SE. Modern views on the pathogenesis and diagnosis of diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Ural Medical Journal*. 2012;(13):31-40. (In Russ.)].
13. Валева В.Ф., Куфелкина Т.Ю. Синтез эритропоэтина почками у больных сахарным диабетом 1-го типа с анемией // *Медицинский альманах*. — 2011. — Т. 18. — №5. — С. 184-188. [Valeeva FV, Kufolykina TYu. The synthesis of erythropoietin by kidneys of patients with diabetes mellitus of the 1st type with anaemia. *Medical Almanac*. 2011;18(5):184-188. (In Russ.)].
14. Шестакова М.В., Дедов И.И. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек. — М.: МИА; 2009. 482 с. [Shestakova MV, Dedov II. *Diabetes mellitus and chronic kidney disease*. Moscow: MIA; 2009. (In Russ.)].
15. Armitage AE, Eddowes LA, Gileadi U, et al. Hepcidin regulation by innate immune and infectious stimuli. *Blood*. 2011;118(15):4129-4139. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2011-04-351957>
16. Ganz T. Hepcidin and iron regulation, 10 years later. *Blood*. 2011;117(17):4425-4433. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2011-01-258467>
17. Ganz T, Nemeth E. Hepcidin and iron homeostasis. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1823(9):1434-1443. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2012.01.014>
18. Рукавицын О.А. Анемия хронических заболеваний: отдельные аспекты патогенеза и пути коррекции // *Онкогематология*. — 2016. — Т. 11. — №1. — С. 37-46. [Rukavitsyn OA. Anemia of chronic diseases: the important aspects of pathogenesis and treatment. *Oncohematology*. 2016;11(1):37-46. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2016-11-1-37-46>
19. Румянцев А.Г., Масчан А.А., Чернов В.М., и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению железодефицитной анемии. — М.: Национальное общество детских гематологов, онкологов; 2015. [Rumyantsev AG, Maschan AA, Chernov VM, et al. *Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of iron deficiency anemia*. Moscow: National Society of Pediatric Hematologists, Oncologists; 2015. (In Russ.)].
20. Демихов В.Г., Морщакова Е.Ф., Луныкова М.А., Инякова Н.В. Национальное общество детских гематологов, онкологов России. М.; 2014. [Demikhov VG, Morshchakova EF, Lunyakova MA, Inyakova NV. *National Society of Pediatric Hematologists, Oncologists of Russia*. Moscow; 2014. (In Russ.)].
21. Мехтиев С.Н., Мехтиева О.А. Синдром перегрузки железом при хронических заболеваниях печени: фокус на неалкогольную жировую болезнь печени // *Лечащий врач*. — 2017. — №12. — С. 60-67. [Mekhtiyev SN, Mekhtieva OA. Iron overload syndrome in chronic hepatic diseases: the focus is on non-alcoholic fat hepatic disease. *Lechaschi Vrach*. 2017;(12):60-67. (In Russ.)].
22. Rukavitsyn OA. EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. *J Hepatol*. 2010;53(1):3-22. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.03.001>
23. Патент РФ на изобретение № 2770744 С1 Российская Федерация/ 21.04.2022. МПК G01N 33/49. Саприна Т.В., Мусина Н.Н., Прохоренко Т.С., Зима А.П. Способ дифференциальной диагностики анемического синдрома при сахарном диабете 1 и 2 типа. Заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. — EDN ТУКАЕО. [Patent RUS №2770744 C1/21.04.2022. Saprina TV, Musina NN, Prokhorenko TS, Zima AP. Method for differential diagnosis of anemia syndrome in type 1 and type 2 diabetes mellitus. (In Russ.)].
24. Национальное гематологическое общество, Национальное общество детских гематологов, онкологов. Федеральные клинические рекомендации. Железодефицитная анемия. — М.; 2021. [Nacional'noe gematologicheskoe obshchestvo; Nacional'noe obshchestvo detskikh gematologov, onkologov. *Federal'nye klinicheskie rekomendacii. Zhelezodeficitnaya anemiya*. Moscow; 2021. (In Russ.)].
25. World Health Organization [Internet]. *Assessing the Iron Status of populations: including literature reviews: report of a Joint, 2-e ed*. Geneva; 2007 [cited 27.02.23]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/75368>
26. World Health Organization [Internet]. *Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anemia and assessment of severity*. Geneva; 2011 [cited 27.02.23]. Available from: <https://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin/en/>
27. Aregbesola A, Voutilainen S, Virtanen JK et al. Serum hepcidin concentrations and type 2 diabetes. *World J Diabetes*. 2015;6(7):978-982. doi: <https://doi.org/10.4239/wjd.v6.i7.978>
28. Sam AH, Busbridge M, Amin A, et al. Hepcidin levels in diabetes mellitus and polycystic ovary syndrome. *Diabet Med*. 2013;30(12):1495-1499. doi: <https://doi.org/10.1111/dme.12262>
29. Jiang F, Sun ZZ, Tang YT, et al. Hepcidin expression and iron parameters change in Type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;93(1):43-48. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2011.03.028>
30. Camaschella C, Nai A, Silvestri L. Iron metabolism and iron disorders revisited in the hepcidin era. *Haematologica*. 2020;105(2):260-272. doi: <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.232124>
31. Сахин В.Т., Маджанова Е.Р., Крюков Е.В., и др. Анемия хронических заболеваний: особенности патогенеза и возможности терапевтической коррекции (обзор литературы и результаты собственных исследований) // *Онкогематология*. — 2018. — Т. 13. — №1. — С. 45-53. [Sakhin VT, Madzhanova ER, Kryukov EV, et al. Anemia of chronic disease: features of pathogenesis and possible therapeutic correction (literature review and results of own research). *Oncohematology*. 2018;13(1):45-53. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2018-13-1-45-53>
32. Кулеш П.А., Багаева А.А. Анемия хронических заболеваний // *Евразийское Научное Объединение*. — 2019. — №11-3(57). — С. 183-187. [Kulesh PA, Bagaeva AA. Anemiya hronicheskikh zabollevanij. *EvrAzijskoe Nauchnoe Ob»edinenie*. 2019;11-3(57):183-187 (In Russ.)].
33. Wang Y, Yang P, Yan Z, et al. The relationship between erythrocytes and diabetes mellitus. *J Diabetes Res*. 2021;2021:1-9. doi: <https://doi.org/10.1155/2021/6656062>
34. Костицына Я.А., Мусина Н.Н., Аржаник М.Б., Саприна Т.В. Оценка значимости эритроцитарных индексов в качестве маркеров формирования метаболических и микрососудистых осложнений у пациентов с сахарным диабетом 1-го и 2-го типов // *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. — 2021. — Т. 36. — №3. — С. 87-96. [Kostitsyna JA, Musina NN, Arzhanik MB, Saprina TV. Assessment of significance of erythrocyte indices as metabolic and microvascular complications markers in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2021;36(3):87-96. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-3-87-96>
35. Wiciński M, Liczner G, Cadelski K, et al. Anemia of chronic diseases: Wider diagnostics-better treatment? *Nutrients*. 2020;12(6):1784. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12061784>
36. Belo L, Rocha S, Valente MJ, et al. Hepcidin and diabetes are independently related with soluble transferrin receptor levels in chronic dialysis patients. *Ren Fail*. 2019;41(1):662-672. doi: <https://doi.org/10.1080/0886022X.2019.1635893>
37. Dogara LG, Hassan A, Awwalu S, et al. Erythropoietic Response to anaemia of dialysis naïve patients with chronic kidney disease in Zaria, North-West Nigeria. *Niger J Clin Pract*. 2018;21(2):189-194. doi: https://doi.org/10.4103/njcp.njcp_208_17
38. De Block CE, Van Campenhout CM, De Leeuw IH, et al. Soluble transferrin receptor level: a new marker of iron deficiency anemia, a common manifestation of gastric autoimmunity in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2000;23(9):1384-1388. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.23.9.1384>

39. Cheng HL, Bryant CE, Rooney KB, et al. Iron, hepcidin and inflammatory status of young healthy overweight and obese women in Australia. *PLoS One*. 2013;8(7):e68675. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0068675>
40. Weiss G, Ganz T, Goodnough LT. Anemia of inflammation. *Blood*. 2019;133(1):40-50. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-06-856500>
41. Корякова Н.В., Везикова Н.Н., Марусенко И.М. Особенности диагностики и течения анемического синдрома у больных ревматоидным артритом // *Научно-практическая ревматология*. — 2009. — Т. 47. — №6. — С. 26-31. [Koryakova NV, Vezikova NN, Marusenko IM. Features of diagnostics and course of anemic syndrome in rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology Science and Practice*. 2009;47(6):26-31. (In Russ.)].
42. Клочкова-Абелянц С.А., Суржикова Г.С. Железодефицитная анемия и анемия хронических заболеваний: некоторые аспекты патогенеза и перспективы дифференциальной диагностики // *Медицина в Кузбассе*. — 2019. — Т. 18. — №3. — С. 25-28. [Klochkova-Abelyants SA, Surzhikova GS. Iron deficiency anemia and anemia of chronic diseases: some aspects of the pathogenesis and prospects of differential diagnosis. *Medicine in Kuzbass*. 2019;18(3):25-28. (In Russ.)].

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Мусина Надежда Нурлановна**, к.м.н. [Nadezhda N. Musina, MD, PhD]; адрес: Россия, 634050, Томск, Московский тракт, д. 2 [address: 2 Moscovski Trakt, 634050 Tomsk, Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7148-6739>; eLibrary SPIN: 3468-8160; e-mail: nadiezhda-musina@mail.ru

Саприна Татьяна Владимировна, д.м.н., профессор [Tatiana V. Saprina, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9011-8720>; eLibrary SPIN: 2841-2371; e-mail: tanja.v.saprina@mail.ru

Зима Анастасия Павловна, д.м.н., профессор [Anastasiia P. Zima, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9034-7264>; eLibrary SPIN: 5710-4547; e-mail: zima2302@gmail.com

Прохоренко Татьяна Сергеевна, к.м.н. [Tatiana S. Prokhorenko, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8016-4755>; eLibrary SPIN: 1495-4127; e-mail: mmikld.ssmu@gmail.com

Славкина Яна Сергеевна, аспирант [Yana S. Slavkina, MD, PhD Student]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4670-5076>; e-mail: yanochka_31104@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Саприна Т.В., Мусина Н.Н., Прохоренко Т.С., Славкина Я.С., Зима А.П. К вопросу о дифференциальной диагностике анемии при сахарном диабете // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т. 26. — №2. — С. 131-144. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12979>

TO CITE THIS ARTICLE:

Saprina TV, Musina NN, Prokhorenko TS, Slavkina YS, Zima AP. The question of differential diagnosis of anemia in diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(2):131-144. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12979>

ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ СОВРЕМЕННЫМИ САХАРОСНИЖАЮЩИМИ ПРЕПАРАТАМИ НА ПОКАЗАТЕЛИ КОСТНОГО ОБМЕНА В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ САХАРНОГО ДИАБЕТА И ОВАРИЭКТОМИИ

© Н.В. Тимкина^{1,2*}, Н.Ю. Семенова^{1,3}, А.В. Симаненкова^{1,2}, В.А. Цинзерлинг¹, Т.Д. Власов², А.А. Байрамов¹, А.К. Хальзова², А.А. Шимшилашвили¹, В.А. Тимофеева¹, Т.Л. Каронова^{1,2}

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

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

³Российский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства России, Санкт-Петербург

ОБОСНОВАНИЕ. Сахарный диабет (СД) является независимым фактором риска низкотравматичных переломов. Сахароснижающие препараты могут оказывать как положительное, так и отрицательное влияние на костное ремоделирование.

ЦЕЛЬ. Изучение параметров костного обмена в условиях экспериментальной модели (хирургическая менопауза в сочетании с СД) при применении современных сахароснижающих препаратов: агониста рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа лираглутида (ЛИРА) и ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2 типа канаглифлозина (КАНА).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В начале эксперимента крысам-самкам стока Wistar производилась двусторонняя овариэктомия (ОЭ). Для моделирования СД вводился раствор никотинамида и стрептозотоцина, предварительно животные получали высокожировую корм. Были сформированы следующие группы: «ОЭ+СД» (самки после ОЭ с СД без терапии, n=4), «ОЭ+СД+КАНА» (самки после ОЭ с СД на терапии КАНА, n=4), «ОЭ+СД+ЛИРА» (самки с СД после ОЭ на терапии ЛИРА, n=5). Период лечения или наблюдения составил 8 нед. Перед эвтаназией производился забор крови из каудальной вены для определения показателей фосфорно-кальциевого обмена и маркеров костного ремоделирования (кальций общий, фосфор неорганический, фактор роста фибробластов-23, остеокальцин, склеростин, остеопротегерин (ОПГ), лиганд активатора рецептора ядерного фактора каппа-В (RANKL)). После эвтаназии проводилось гистоморфометрическое исследование костей.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Лечение как КАНА, так и ЛИРА значимо не повлияло на показатели фосфорно-кальциевого обмена и концентрацию склеростина и остеокальцина. Вместе с тем уровень ОПГ был наиболее высоким в группе «ОЭ+СД» (9,1 [7,81; 10,045] пмоль/л), различия были значимы как по сравнению с группой «ОЭ+СД+КАНА» (2,33 [1,84; 5,84] пмоль/л, p=0,003), так и по сравнению с группой «ОЭ+СД+ЛИРА» (1,7 [1; 2] пмоль/л, p=0,003). Различий в уровне ОПГ, а также в соотношении ОПГ/RANKL между животными, получающими терапию сахароснижающими препаратами, не было. При применении КАНА отмечено меньшее количество костных балок в зоне эпифиза бедра по сравнению с животными без лечения (p=0,042). При применении ЛИРА изменений гистоархитектоники костной ткани зафиксировано не было.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Показатели костного обмена не отличаются при применении КАНА и ЛИРА. Однако применение КАНА ассоциировано со снижением количества костных балок эпифизарной области бедренной кости.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет; менопауза; остеопороз; костное ремоделирование; ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа; агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа

MODERN GLUCOSE-LOWERING TREATMENT EFFECT ON BONE REMODELING IN EXPERIMENTAL DIABETES MELLITUS AND SURGICAL MENOPAUSE

© Natalya V. Timkina^{1,2*}, Natalia Yu. Semenova^{1,3}, Anna V. Simanenkova^{1,2}, Vsevolod A. Zinserling¹, Timur D. Vlasov², Alekber A. Bairamov¹, Aleksandra K. Khalzova², Anzhelika A. Shimshilashvili¹, Valeria A. Timofeeva¹, Tatiana L. Karonova^{1,2}

¹Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

²Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

³Russian Scientific Research Institute of Hematology and Transfusiology, Saint Petersburg, Russia

BACKGROUND: Diabetes mellitus (DM) is an independent risk factor for low-traumatic fractures. On the other hand, hypoglycemic drugs can have both positive and negative effects on bone remodeling.

THE AIM: To investigate bone metabolism parameters during surgical menopause and experimental DM under the treatment with glucagon-like peptide receptor agonist type 1 (arGLP-1) liraglutide (LIRA) and sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitor (SGLT-2) canagliflozin (CANA).



MATERIALS AND METHODS: Female Wistar rats have been subjected to bilateral ovariectomy at the beginning of the experiment. Diabetes mellitus (DM) was modelled using a high-fat diet and streptozotocin+nicotinamide. Four weeks after the following groups were formed: «OE+DM» (females after ovariectomy with DM and without any therapy, n=4) «OE+DM+CAN» (females after ovariectomy with DM under treatment with CANA, n=4), «OE+DM+LIRA» (females after ovariectomy with DM under treatment LIRA, n=5). The treatment or observation period were continuing for 8 weeks. Calcium, phosphorus and bone turnover markers (fibroblast growth factor-23 (FGF-23), osteocalcin, sclerostin, osteoprotegerin (OPG), nuclear factor-kappa-B receptor activator ligand (RANKL), were measured in the end of experiment. Bone histomorphometry was performed after euthanasia.

RESULTS: Treatment with both CANA and LIRA did not significantly affect the phosphorus-calcium metabolism, sclerostin and osteocalcin concentrations. At the same time, the level of OPG was the highest in «OE+DM» group (9.1 [7.81; 10.045] pmol/l). The differences were significant compared with «OE+DM+CAN» (2, 33 [1.84; 5.84] pmol/l, $p = 0.003$) and «OE+DM+LIRA» (1.7 [1; 2] pmol/l, $p = 0.003$) groups. There were no differences in OPG levels between animals treated with different drugs. Similarly, the OPG/RANKL ratio was similarly reduced with both types of treatment. In «OE+DM+CAN» group the bone trabeculae number of the femur epiphysis ($p=0.042$) were decreased in comparison to «OE+DM» group. LIRA did not change the histoarchitectonic parameters.

CONCLUSION: Bone metabolism markers did not differ when using as canagliflozin as liraglutide. Besides, canagliflozin can lead to the activation of bone resorption, which is expressed in the femur epiphyseal trabeculae number decreasing.

KEYWORDS: diabetes mellitus; menopause; osteoporosis; bone remodeling; sodium-glucose transporter 2 inhibitors; glucagon-like peptide-1 receptor agonists

ОБОСНОВАНИЕ

Остеопороз представляет собой социально значимое заболевание, так как переломы могут приводить к длительной потере трудоспособности, инвалидности, а также повышают смертность. Согласно данным ВОЗ, около 500 млн человек старше 50 лет по всему миру страдают остеопорозом [1]. Женщины в первую очередь подвержены этому метаболическому заболеванию скелета: заболеваемость составляет 6,3% среди мужчин старше 50 лет и 21,2% среди женщин того же возраста [2]. Основная причина таких различий — превалирование постменопаузального остеопороза в структуре заболеваний скелета среди женского населения [3]. Морфологически постменопаузальный остеопороз характеризуется разрежением и истончением костных трабекул. В кортикальном слое кости нарастает порозность. Таким образом, потеря костной массы за первые 5–7 лет менопаузы может достигать 12% [4, 5].

Заболеваемость сахарным диабетом 2 типа (СД2) составляет около 480 млн человек и неуклонно растет. В отличие от остеопороза, распространенность СД2 среди мужчин и женщин существенно не отличается, но увеличивается с возрастом. Среди женщин в возрасте 50–54 лет около 16% страдают СД2, тогда как к 75 годам распространенность достигает 24% [6]. СД2 существенно повышает вероятность низкотравматичных переломов вследствие хронической гипергликемии, оксидативного стресса, снижения инкретинового эффекта [7]. Хронические осложнения СД могут нарушать костный обмен и повышать риск переломов как напрямую, как это происходит при вторичном гиперпаратиреозе на поздних стадиях диабетической нефропатии, так и косвенно, при повышении риска падений вследствие диабетической полинейропатии и ретинопатии [7, 8]. В различных исследованиях показано, что при СД2 минеральная плотность костной ткани (МПКТ) нормальна или даже повышена [9], а риск переломов при СД2 не зависит от индекса массы тела [10, 11] и увеличивается с длительностью заболевания [12], что указывает на СД2 как на независимый фактор риска переломов.

Необходимо учитывать влияние сахароснижающих препаратов на костный обмен. В клинических исследованиях выявлен повышенный риск переломов бедра, позвоночника и переломов в целом у женщин в постменопаузе, применяющих тиазолидиндионы, в связи с чем не рекомендуется использовать данный класс препаратов при наличии факторов риска переломов [13]. Влияние приема метформина, препарата первой линии при лечении СД2, на костный метаболизм и риск низкотравматичных переломов в настоящее время оценивается как нейтральное [14] или слабо положительное [15, 16]. Производные сульфонилмочевины, не являющиеся в настоящий момент препаратами выбора в лечении СД2 ввиду негативного влияния на массу тела и повышенного риска развития гипогликемических состояний, оказывают нейтральное воздействие на уровень маркеров костной резорбции [17]. В то же время показано, что на фоне лечения препаратами данной группы повышается риск невертебральных переломов у пожилых мужчин с СД [7].

Алгоритмы по ведению пациентов с СД2 на первый план выводят препараты из групп агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) и ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера-2 (иНГЛТ-2), которые не только эффективно контролируют уровень гликемии, но и обладают плейотропными эффектами [18, 19]. Известно, что применение арГПП-1 снижает риски первичных и повторных сердечно-сосудистых событий, а также значительно уменьшает массу тела. Несмотря на то что снижение массы тела ассоциировано со снижением МПКТ, имеются данные о положительном влиянии арГПП-1 на костный обмен [20, 21]. иНГЛТ-2, напротив, по результатам некоторых исследований, могут оказывать негативное воздействие на костное ремоделирование [22, 23]. Однако в ряде исследований применение иНГЛТ-2 не привело к повышению риска переломов и снижению МПКТ.

Таким образом, представляется актуальным изучение особенностей костного ремоделирования при сочетании СД и менопаузы. Экспериментальные исследования в данной области позволяют не только исключить посторонние факторы (коморбидность, многокомпонентная

терапия), но и оценить гистоморфометрические показатели костной ткани. Современные сахароснижающие препараты, которые доказали свое превосходство в отношении сердечно-сосудистого риска, требуют изучения для поиска прочих органных эффектов. В частности, нами выбран низкоселективный иНГЛТ-2 канаглифлозин (КАНА), показавший повышение риска переломов в исследовании CANVAS (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study) [23], для сравнения с арГПП-1 лираглутидом (ЛИРА), который был нейтрален в отношении риска низкотравматичных переломов в клинических исследованиях, несмотря на положительные результаты *in vitro* [24].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить особенности костного ремоделирования в условиях экспериментальной модели (хирургическая менопауза и СД), а также изучить и сопоставить влияние арГПП-1 (ЛИРА) и иНГЛТ-2 (КАНА) на маркеры костного ремоделирования и параметры гистоморфометрии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Этическая экспертиза

Проведение настоящего исследования одобрено Комиссией по контролю содержания и использования лабораторных животных (IACUC) Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, протокол № 19-1ПЗ#V1 от 14.01.2019. Резюме Комиссии по контролю содержания и использования лабораторных животных: «Протокол утвержден».

Дизайн эксперимента

В ходе исследования сформированы одна контрольная группа — «ОЭ+СД» (самки после овариэктомии (ОЭ) с СД, $n=4$) и 2 экспериментальных — «ОЭ+СД+ЛИРА» (самки после ОЭ с СД, получавшие ЛИРА (Виктоза, NovoNordisk, Дания) 0,06 мг/кг подкожно 1 раз в сутки 8 нед, $n=5$) и «ОЭ+СД+КАНА» (самки после ОЭ с СД, получавшие КАНА (Инвокана, Janssen-Cilag S.p.A, Италия) 25 мг/кг в сутки перорально через желудочный зонд 8 нед, $n=4$). Для уменьшения эффекта экспериментатора животные были распределены на группы случайным образом. Экспериментальной единицей являлась одна крыса.

Порядок проведения эксперимента

Экспериментальное поперечное исследование с использованием самок крыс Wistar проводилось на базе Центра доклинических и трансляционных исследований Института экспериментальной медицины НМИЦ им. В.А. Алмазова в период с февраля 2020 г. по апрель 2022 г.

Все животные прошли акклиматизационный период, который составил 14 дней и включал ежедневный осмотр и еженедельное взвешивание. Затем животные содержались в клетках по 2–5 голов, потребление корма и воды было неограниченным (за исключением 12-часового периода голодания перед проведением перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ)). Поддерживался постоянный температурный (22–25 °C), световой (свет с 8:00 до 20:00) режимы и стабильная

влажность воздуха (50–70%). После прохождения акклиматизационного периода самки получали высокожировую корм («Про Корм», «БиоПро», г. Новосибирск, Россия: обменная энергия 2690 ккал/кг, сырой протеин 20%, сырой жир 22%).

Через 2 нед после начала содержания на высокожировом корме для моделирования менопаузы всем самкам проводилась двусторонняя ОЭ. Анестезию проводили при помощи внутримышечного введения золетила (тилетамина гидрохлорид 30 мг/кг + золазепам гидрохлорид 30 мг/кг) и ксилазина гидрохлорида 6 мг/кг. После обработки операционного поля производился надрез кожи в области поясницы, мышцы разделялись тупым путем, париетальная брюшина — острым путем. Рог матки вместе с окружающей его жировой тканью перевязывался и отрезался вместе с яичником и яйцеводом. Процедура повторялась с другой стороны.

Для моделирования СД через 4 нед от начала содержания на высокожировой диете и через 2 нед после ОЭ внутрибрюшинно вводился раствор никотинамида 230 мг/кг (панкреатопротектор; Nicotimamide, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, США), через 15 мин — раствор стрептозотоцина 60 мг/кг (панкреатотоксин; Streptozocin, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, США). Данная методика описана ранее российскими исследователями [25, 26]. На 2-е и 3-и сутки в случайной точке определялся уровень глюкозы в венозной крови. СД диагностировался при гликемии, равной или более 11,1 ммоль/л, зафиксированной в двух измерениях в разные дни. При значениях гликемии, равной или более 6,1 ммоль/л и менее 11,1 ммоль/л, производился ПГТТ. В ходе теста уровень гликемии определялся исходно, после чего с помощью желудочного зонда перорально вводился 40% раствор глюкозы 3 г/кг. Повторное измерение гликемии проводилось на 15, 30, 60 и 120-й минуте теста. СД диагностировался при выявлении гликемии, равной или более 11,1 ммоль/л в любой из точек [27]. Животные, у которых не развился СД или выявлялись признаки абсолютной инсулиновой недостаточности (похудание, жажда, снижение активности), исключались из эксперимента. Через 4 нед после моделирования СД случайным образом сформированы следующие группы: «ОЭ+СД» (самки после ОЭ с СД без терапии, $n=4$), «ОЭ+СД+ЛИРА» (самки после ОЭ с СД, получавшие ЛИРА (Виктоза, NovoNordisk, Дания) 0,06 мг/кг подкожно 1 раз в сутки 8 нед, $n=5$), «ОЭ+СД+КАНА» (самки после ОЭ с СД, получавшие КАНА (Инвокана, Janssen-Cilag S.p.A, Италия) 25 мг/кг в сутки перорально через желудочный зонд 8 нед, $n=4$). Измерение гликемии проводили через 4 нед эксперимента (на 2-й и 3-й день после введения стрептозотоцина), в конце 8-й недели, затем каждый 3-й день в течение 8 нед лечения в одно и то же время дня (измерение гликемии проводилось не натошак), через 5 ч после лечения. Измерение массы тела производилось 2 раза в неделю. Лечение и наблюдение за животными продолжались еще 8 нед, суммарная длительность исследования — 16 нед. Затем во всех группах производился забор крови из нижней полой (каудальной) вены под общей анестезией для определения показателей фосфорно-кальциевого обмена и маркеров костного ремоделирования (кальций общий, фосфор неорганический, фактор роста фибробластов-23 (ФРФ-23), остеокальцин, склеростин, остеопротегерин (ОПГ),

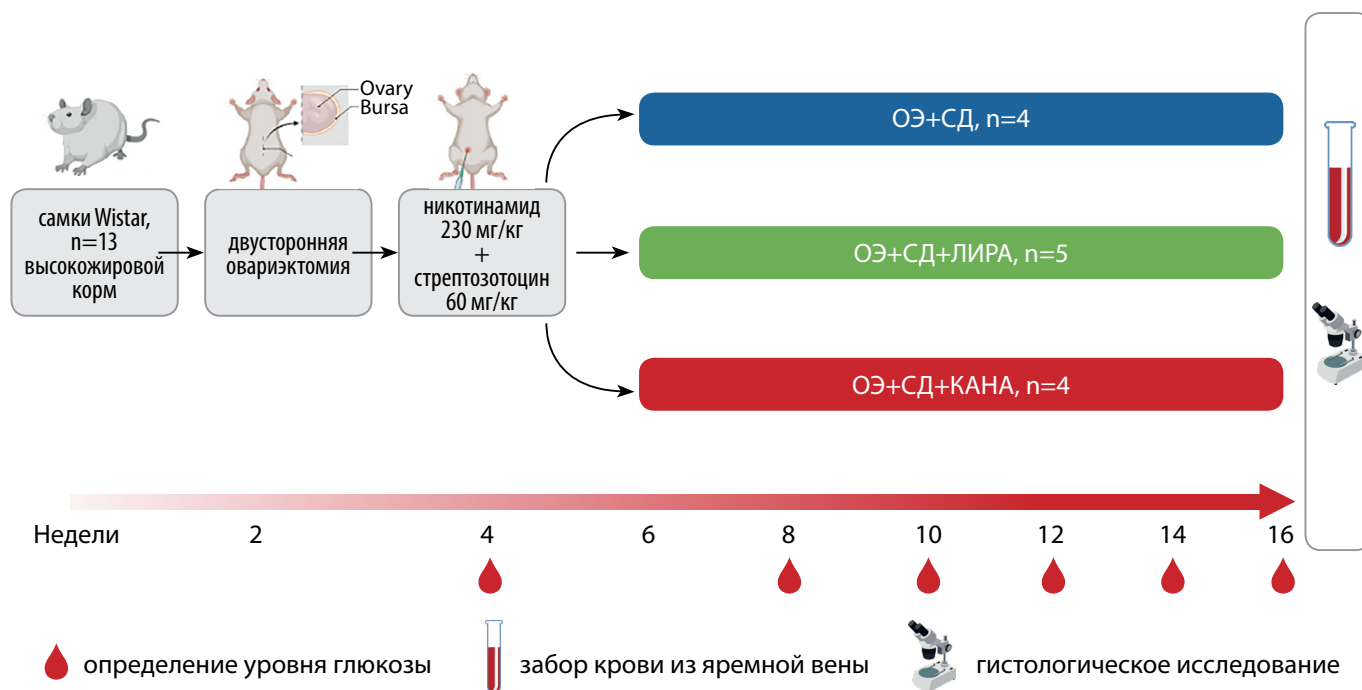


Рисунок 1. Дизайн экспериментального исследования.

ОЭ — самки после овариэктомии; ОЭ+СД — самки после овариэктомии с СД без лечения; ОЭ+СД+КАНА — самки после овариэктомии с СД на терапии КАНА; ОЭ+СД+ЛИРА — самки после овариэктомии с СД на терапии ЛИРА.

лиганд активатора рецептора ядерного фактора кап-па-В (RANKL)) с вычислением соотношения ОПГ/RANKL. После эвтаназии осуществлялся забор биоматериала бедренных костей для гистологического исследования. Дизайн исследования представлен на рис. 1.

Основными исходами данного исследования являются изменения концентраций маркеров костного ремоделирования и параметров гистоархитектоники костной ткани, а также гликемии на фоне терапии КАНА и ЛИРА.

Методы регистрации исходов

Определение гликемии

Производилась пункция хвостовой вены, после чего содержание глюкозы в полученной капле венозной крови измерялось при помощи прибора определения гликемии и кетонемии StatStrip (Nova Biomedical, США).

Определение показателей фосфорно-кальциевого обмена и маркеров костного ремоделирования

Концентрации кальция общего и фосфора неорганического определялись в сыворотке крови при помощи набора реагентов для биохимических анализаторов серии AU (набор реагентов Beckman Coulter, США). Уровни ФРФ-23 (набор для количественного определения фактора роста фибробластов 23, Biomedica, Австрия), остеокальцина (набор реагентов для количественного определения остеокальцина крысы, Immunodiagnostic Systems, Великобритания), ОПГ (набор реагентов для количественного определения остеопротегерина, Biomedica, Австрия), RANKL (ProcartaPlex Rat RANKL Simplex, Thermo Fisher Scientific, США), склеростина (Human Sclerostin ELISA, Biomedica, Австрия) оценивались при помощи метода ИФА.

Гистологическое исследование бедренной кости

Препараты бедренных костей фиксировались в 10% забуференном формалине (pH 7,4) в течение 72 ч. Декальцинация проводилась в декальцинирующем растворе с Трилоном Б в течение 14 дней. Готовность образцов определяли при помощи иглы — если игла входила в костную ткань без хруста, декальцинацию считали завершенной. Обезвоживание и пропитывание парафином проводились в автоматическом гистопроцессоре Exelsior (Thermo Fischer Scientific, США) в коммерческой среде IsoPREP (Biovitrum, Россия). Затем образцы заливались парафином HISTOMIX (Biovitrum, Россия), на ротационном микротоме HM325 (Thermo Fisher Scientific, США) изготавливали срезы толщиной 3 мкм. Подготовленные срезы окрашивались гематоксилином-эозином по протоколу производителя (Biovitrum, Россия) и анализировались с использованием микроскопа Nikon Ni-E (Nikon, Япония) с программным обеспечением NIS-Elements для анализа изображений.

Для верификации гистологических изменений оценивалась гистоархитектоника костной ткани: площадь костных трабекул в зоне эпифиза и в зоне метаэпифиза, выраженная в процентных долях к общей площади полей зрения, толщина костных трабекул в пикселях (px). Анализ проводился в 5 полях зрения при увеличении $\times 100$. Было рассчитано среднее значение параметра для каждой выборки, а затем среднее значение параметра для группы.

Статистический анализ

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной

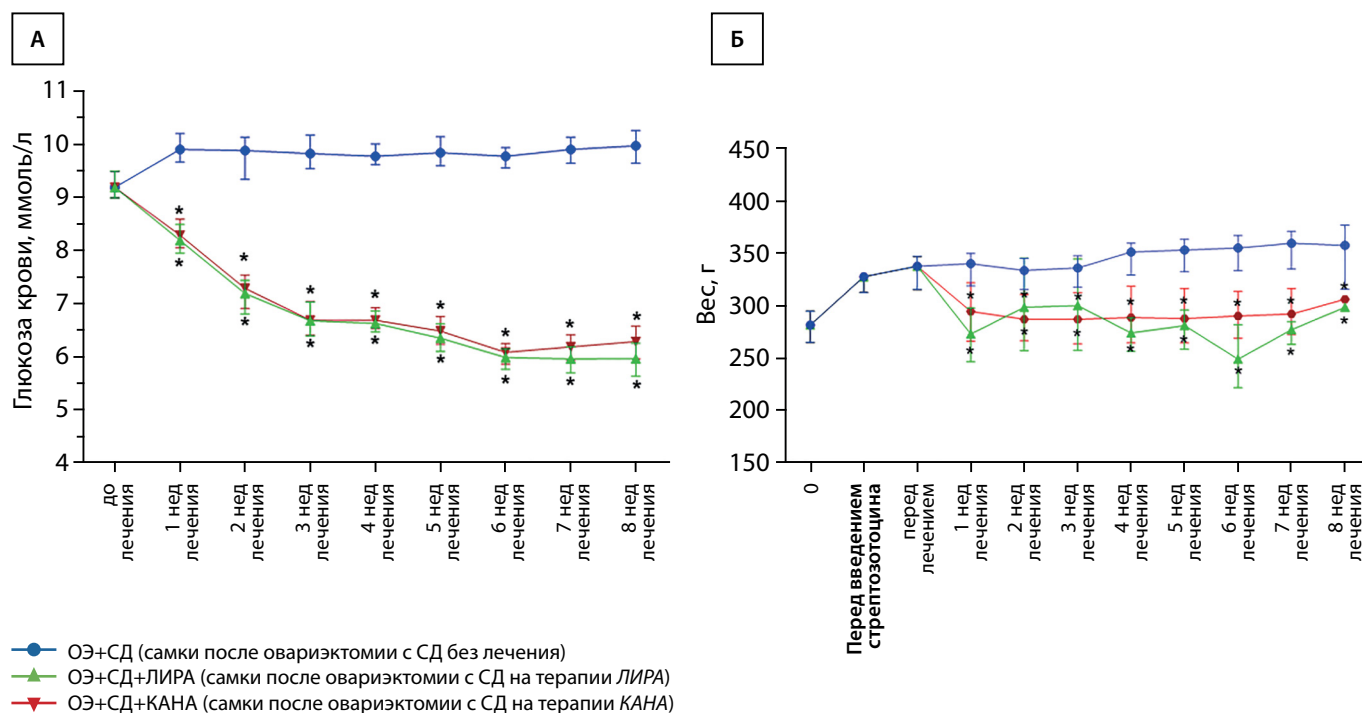


Рисунок 2. График изменения гликемии и веса крыс Wistar в ходе эксперимента:

А — гликемия; Б — вес. Результаты представлены в виде медианы и межквартильного интервала. * $p < 0,05$ по сравнению с группой «ОЭ+СД».

информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics v.26 (разработчик — IBM Corporation). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовался критерий Шапиро–Уилка, а также показатели асимметрии и эксцесса. Совокупности количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, описывались при помощи значений медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей [Q1; Q3]. При сравнении нескольких выборок количественных данных использовался критерий Краскела–Уоллиса. В случае обнаружения статистически значимых различий между группами дополнительно проводилось парное сравнение совокупностей при помощи апостериорного критерия Данна. С целью изучения связи между явлениями, представленными количественными данными, распределение которых отличалось от нормального, использовался непараметрический метод — расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Показатели уровня гликемии и веса

В группе «ОЭ+СД» уровни гликемии и веса были значимо выше, чем в группах лечения. Статистически значимых различий по гликемии и весу между самками «ОЭ+СД+ЛИРА» и «ОЭ+СД+КАНА» не было на протяжении всего эксперимента (рис. 2). Значимых корреляций между весом и лабораторными показателями, а также количеством костных балок не было. Уровень гликемии также не коррелировал ни с лабораторными, ни с гистологическими данными.

Показатели фосфорно-кальциевого обмена

В группе «ОЭ+СД+ЛИРА» зафиксирован наименьший уровень кальция (2,64 [2,58; 2,73] ммоль/л), самый высокий уровень фосфора (2,85 [2,54; 3,24] ммоль/л) и ФРФ-23 (1,23 [0,35; 1,78] пмоль/л), однако различия между группами не были статистически значимыми (рис. 3).

Параметры костного ремоделирования

В группе «ОЭ+СД+КАНА» был зафиксирован наименьший уровень остеокальцина (10 [8,85; 10,8] нг/мл) и склеростина (9,4 [5,29; 14,1] пмоль/л), однако различия между группами не были достоверными (рис. 4). Значимых статистических различий в уровне RANKL между группами не было. Вместе с тем уровень ОПГ был наиболее высоким в группе «ОЭ+СД» (9,1 [7,81; 10,0] пмоль/л), различия были достоверны по сравнению как с группой «ОЭ+СД+КАНА» (2,33 [1,84; 5,84] пмоль/л, $p = 0,003$), так и с группой «ОЭ+СД+ЛИРА» (1,7 [1; 2] пмоль/л, $p = 0,003$). Различий в уровне ОПГ между животными, пролеченными разными препаратами, не было. Аналогичные данные были получены в отношении значения ОПГ/RANKL (рис. 5).

Гистологическое исследование костной ткани

В группе «ОЭ+СД» в зоне эпифиза бедренной кости трабекулярное строение сохранено, костные балки формируют крупно-петлистую сеть. Площадь костных балок равна 30,4%. Метаэпифизарная пластинка выражена, представлена зрелыми костными балками, встречаются балки с неровными краями и трещинами в костном матриксе, растущие балки практически не встречаются. Площадь костных балок в зоне метаэпифиза 35,4%. Средняя толщина костных балок 80,3 рх. Пространство между балками заполнено клеточным костным мозгом и адипоцитами в равном соотношении (рис. 6, А).

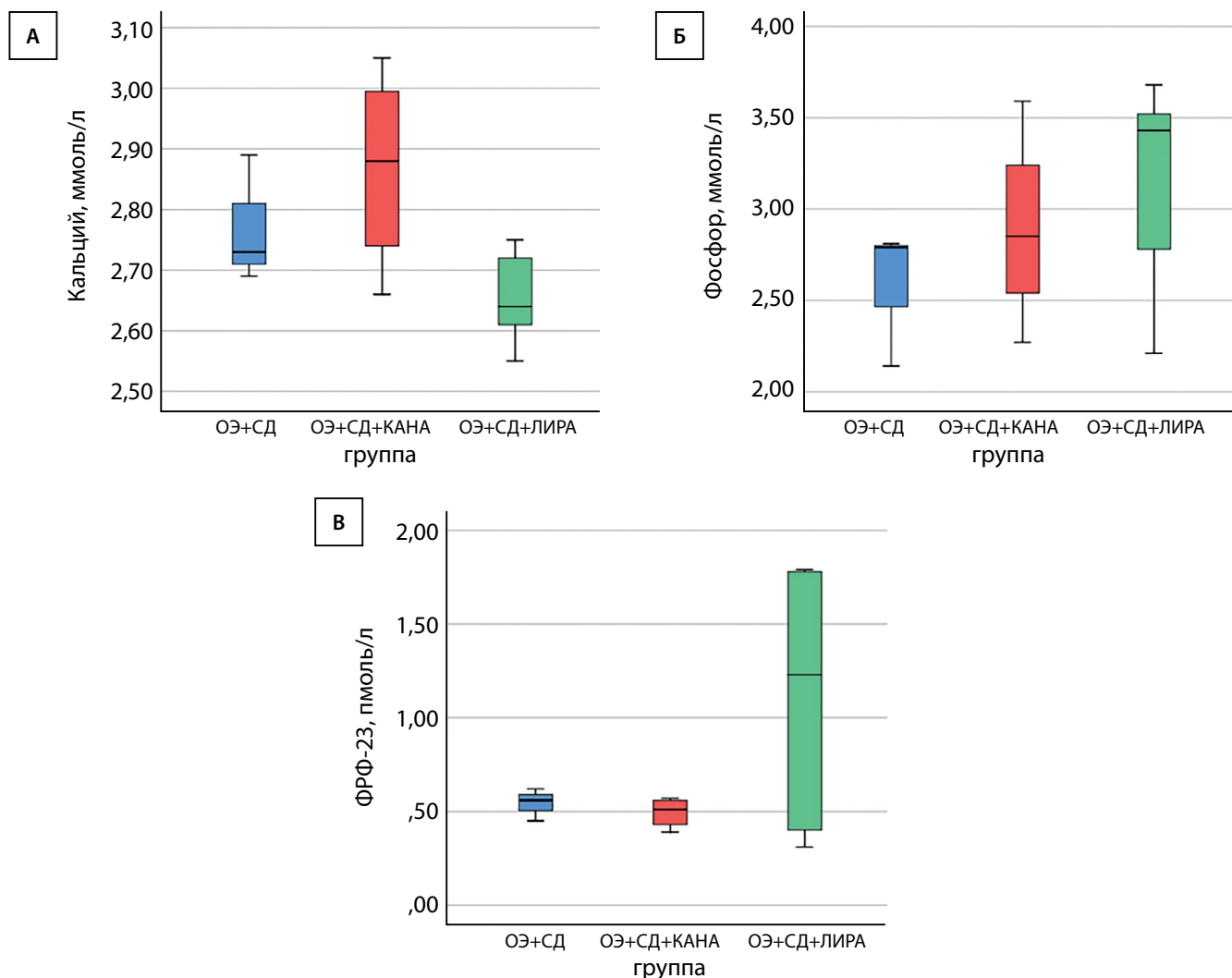


Рисунок 3. Показатели фосфорно-кальциевого обмена крыс Wistar в конце эксперимента: А — концентрация кальция сыворотки, ммоль/л; Б — концентрация фосфора сыворотки, ммоль/л; В — концентрация фактора роста фибробластов, ФРФ-23, пмоль/л. Результаты представлены в виде медианы и межквартильного интервала.

ОЭ+СД — самки после овариэктомии с СД без лечения; ОЭ+СД+КАНА — самки после овариэктомии с СД на терапии КАНА; ОЭ+СД+ЛИРА — самки после овариэктомии с СД на терапии ЛИРА.

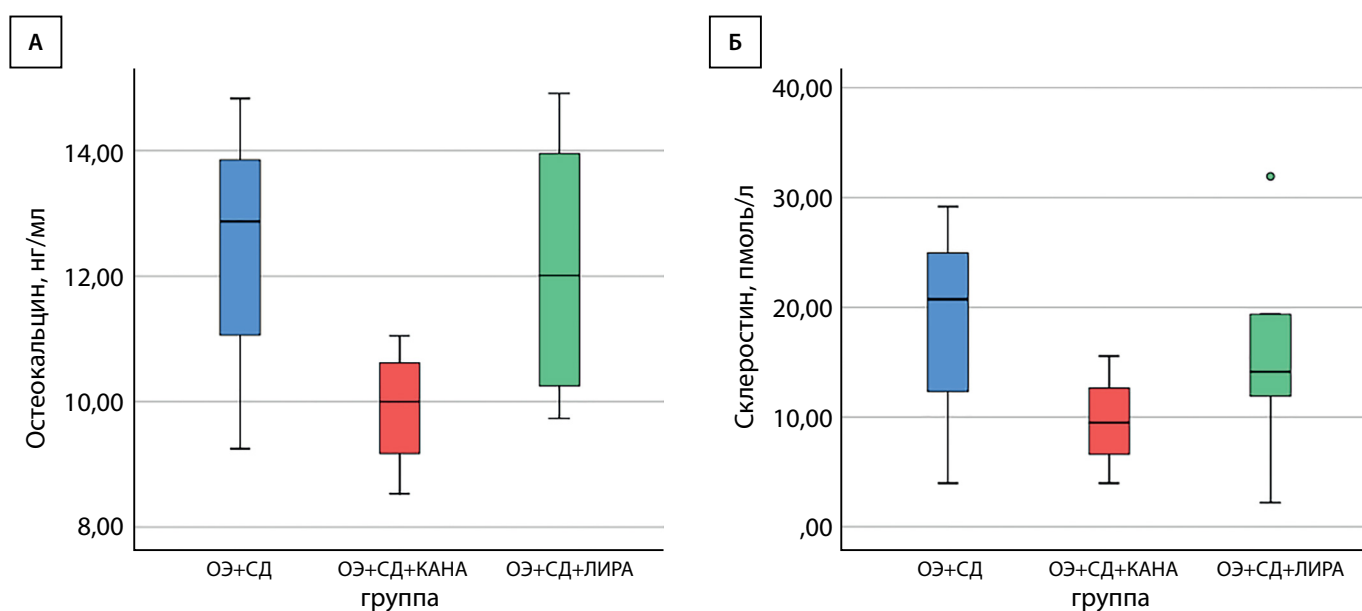


Рисунок 4. Концентрация уровней остеокальцина и склеростина в сыворотке крови крыс Wistar в конце эксперимента: А — концентрация остеокальцина, нг/мл; Б — концентрация склеростина, пмоль/л. Результаты представлены в виде медианы и межквартильного интервала.

ОЭ+СД — самки после овариэктомии с СД без лечения; ОЭ+СД+КАНА — самки после овариэктомии с СД на терапии КАНА; ОЭ+СД+ЛИРА — самки после овариэктомии с СД на терапии ЛИРА.

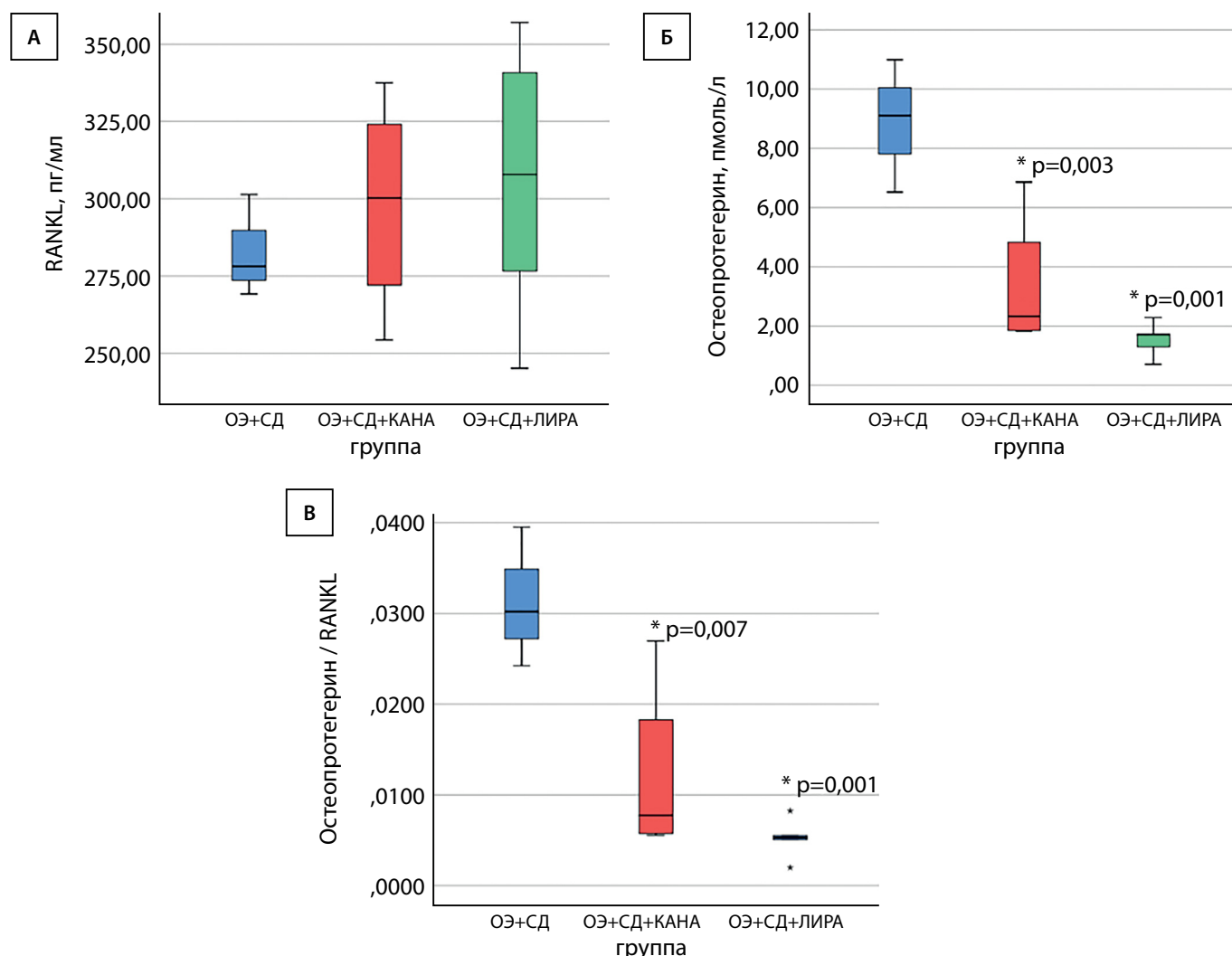


Рисунок 5. Показатели RANKL, остеопротегерина и соотношения остеопротегерин/RANKL в конце эксперимента: А — концентрация RANKL сыворотки, пг/мл; Б — концентрация остеопротегерина сыворотки, пмоль/л; В — соотношение остеопротегерин/RANKL. Результаты представлены в виде медианы и межквартильного интервала.

ОЭ+СД — самки после овариэктомии с СД без лечения; ОЭ+СД+КАНА — самки после овариэктомии с СД на терапии КАНА; ОЭ+СД+ЛИРА — самки после овариэктомии с СД на терапии ЛИРА.

* — $p < 0,05$ по сравнению с группой «ОЭ+СД».

В группе «ОЭ+СД+КАНА» в зоне эпифиза бедренной кости трабекулярное строение сохранено, костные балки формируют крупно-петлистую сеть. Площадь костных балок равна 23,8%. Метаэпифизарная пластинка истончена, представлена зрелыми костными балками. Балки истончены, встречаются балки с неровными краями и трещинами в костном матриксе, растущие балки практически не встречаются. Площадь костных балок в зоне метаэпифиза 26,0%. Средняя толщина костных балок 79,2 рх. Пространство между балками заполнено клеточным костным мозгом и адипоцитами в равном соотношении (рис. 6, Б).

В группе «ОЭ+СД+ЛИРА» в зоне эпифиза бедренной кости трабекулярное строение сохранено, костные балки формируют крупно-петлистую сеть. Площадь костных балок равна 28,9%. Метаэпифизарная пластинка выражена, однако растущие балки практически не встречаются. В метаэпифизарной зоне преобладают зрелые костные балки с неровными краями. Площадь костных балок в зоне метаэпифиза 30,1%. Средняя толщина костных балок 81,7 рх. Пространство между балками заполнено клеточным костным мозгом и адипоцитами, преобладают

адипоциты (рис. 6, В). Однако при статистической обработке данных при применении КАНА отмечено меньшее количество костных балок в зоне эпифиза бедра по сравнению с животными без лечения ($p=0,042$). В отношении метаэпифиза такие же изменения были значимы лишь на уровне тенденции ($p=0,082$). Толщина костных балок между группами значимо не отличалась (рис. 7).

ОБСУЖДЕНИЕ

При сочетании менопаузы и СД скорость костного обмена имеет свои особенности в силу разнонаправленного влияния дефицита эстрогенов при менопаузе и сложного патогенеза СД. Многие экспериментальные исследования указывают на замедление костного обмена при СД и менопаузе [28–30]. Влияние сахароснижающих препаратов на костную ткань в экспериментальных исследованиях довольно широко обсуждается в литературе. В настоящем исследовании были использованы крысы Wistar с последовательно индуцированными хирургической менопаузой и СД, пролеченные низкоселективным инГЛТ-2 КАНА и арГПП-1 ЛИРА.

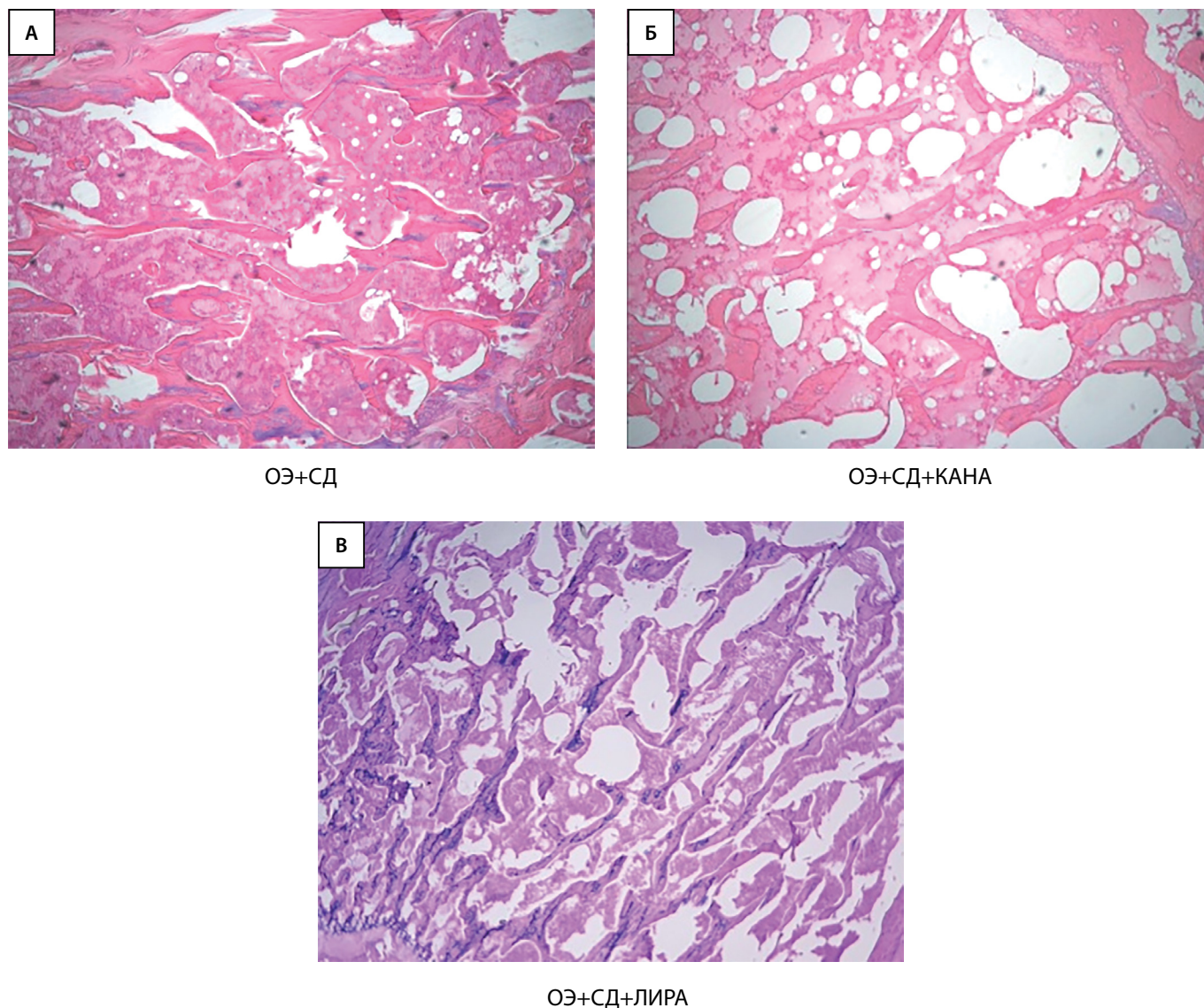


Рисунок 6. Эпифизарная область бедренной кости с костными балками крыс Wistar после овариэктомии с сахарным диабетом (А), крыс Wistar после овариэктомии с СД2 на фоне лечения ЛИРА (Б) и КАНА (В). Окраска гематоксилином-эозином, ув. x100.

Группа препаратов арГПП-1, согласно экспериментальным данным, может иметь положительный эффект на костное remodelирование [31]. Одним из важных звеньев патогенеза СД является уменьшение инкретинового эффекта, что проявляется в снижении постпрандиальной секреции глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), следовательно, глюкозозависимой секреции инсулина. Рецепторы ГПП-1 экспрессированы в стромальных клетках костного мозга и незрелых остеобластах. Было показано, что ГПП-1 стимулирует дифференцировку мезенхимальных стволовых клеток в остеобласты и ингибирует их апоптоз [32], следовательно, снижение концентрации ГПП-1 при СД2 может оказывать негативный эффект на костное remodelирование. J. Meng и соавт. пришли к заключению, что введение эксенатида приводит к снижению экспрессии м-РНК рецептора-активатора пероксисом и липопротеинлипазы, а также снижает количество липидов в дифференцирующихся адипоцитах, что свидетельствует о способности данного препарата ингибировать развитие мезенхимальных стволовых клеток по пути адипоцитогенеза [33]. Эти данные

нашли подтверждение на следующем этапе эксперимента, когда ученые обнаружили, что введение факторов транскрипции эксендина-4 влечет за собой повышение экспрессии генов-модуляторов остеогенеза Runx2 и osterix [33]. В другом эксперименте изучено действие эксенатида на маркеры костного remodelирования у крыс с СД. По сравнению с группой контроля уровни остеокальцина и тартрат-резистентной кислой фосфатазы были ниже при индукции стрептозотоцин-индуцированного СД и оставались сниженными, несмотря на введение эксенатида. Однако на фоне введения препарата было отмечено повышение экспрессии мРНК остеокальцина. Также на фоне лечения эксенатидом значительно повысились факторы транскрипции, участвующие в остеогенном пути Wnt [34].

Препараты группы иНГЛТ-2 могут оказывать негативное влияние на костное remodelирование, а один из представителей класса, КАНА, показал увеличение риска низкотравматичных переломов в клиническом исследовании CANVAS, в связи с чем и был выбран в качестве объекта для исследования [35]. Одним

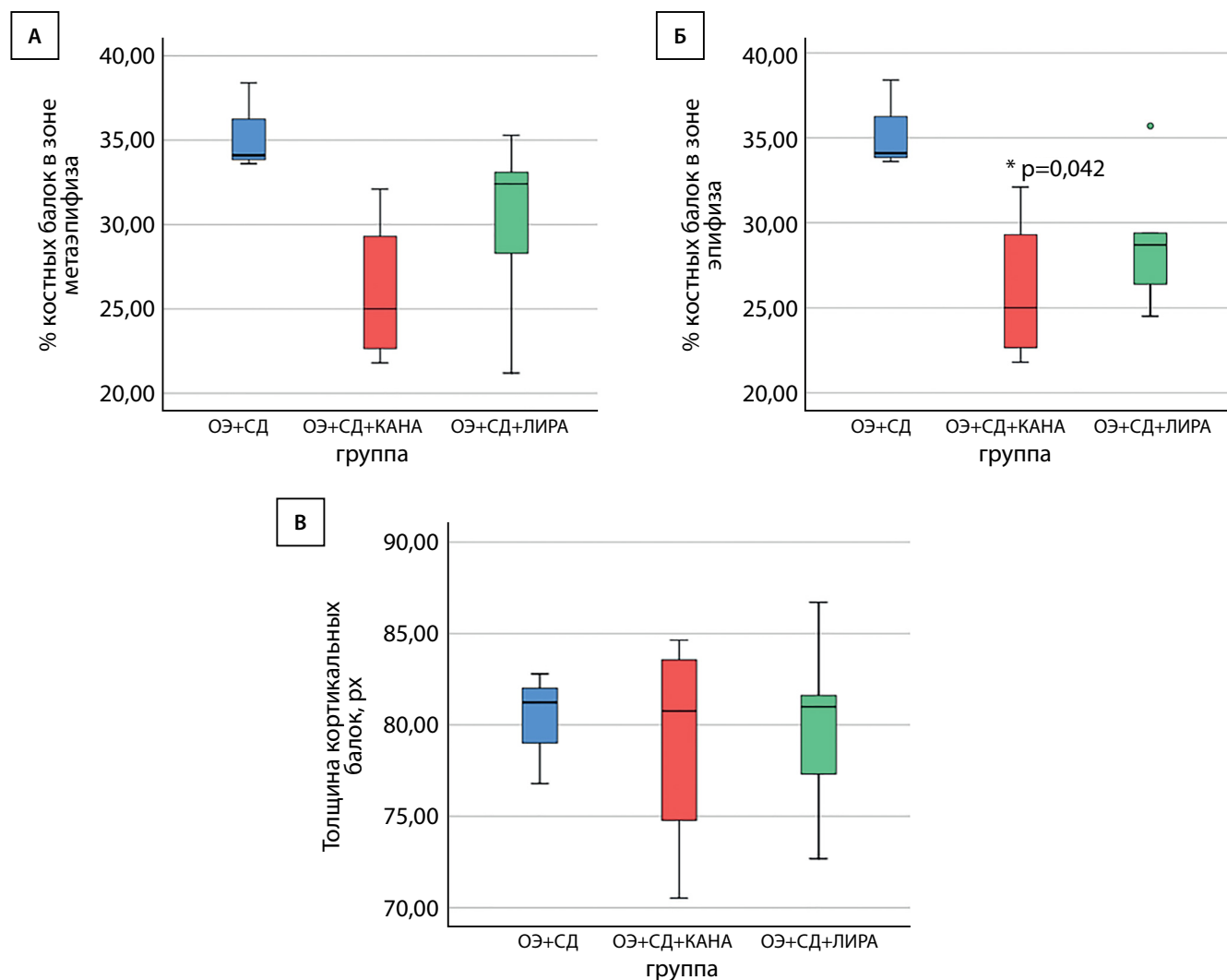


Рисунок 7. Результаты гистоморфометрии бедренных костей: А — доля костных балок в зоне метаэпифиза; Б — доля костных балок в зоне эпифиза; В — толщина костных балок. Результаты представлены в виде медианы и межквартильного интервала.

ОЭ+СД — самки после овариэктомии с моделированным СД без лечения; ОЭ+СД+КАНА — самки после овариэктомии с СД на терапии КАНА; ОЭ+СД+ЛИРА — самки после овариэктомии с СД на терапии ЛИРА.

* — $p < 0,05$ по сравнению с группой «ОЭ+СД».

из механизмов данного влияния может быть повышение электрохимического градиента натрия за счет глюкозурии, что влечет за собой повышение активности натрий-фосфорного ко-транспорта и реабсорбции фосфора. Это, в свою очередь, приводит к повышению уровней паратиреоидного гормона, ФРФ-23 и снижению уровня витамина D. Также потенциально негативное действие препарата может быть связано с повышением частоты падений (на фоне гипотензии) и снижением веса [36].

Экспериментальные исследования по оценке влияния иНГЛТ-2 на костное ремоделирование малочисленны. Так, С. Puel и соавт. показали, что применение низкоселективного иНГЛТ 1 и 2 типов флоризина у овариэктомизированных самок Wistar с моделированным системным воспалением, вызванным тальком, приводит к снижению экскреции деоксипиридолина с мочой и повышению МПКТ бедренной кости [37]. В нашем исследовании отмечено незначимое снижение уровня ОПГ у самок с СД2 и ОЭ при лечении КАНА, однако не получено значимого влияния терапии на показатели микроархитектоники костной ткани.

В экспериментальном исследовании К. Thrailkill и соавт. изучалось влияние КАНА в сравнении с инсулином на маркеры костного ремоделирования у мышей со стрептозотоцин-индуцированным СД. Ни один из препаратов значимо не повлиял на уровень маркера костеобразования N-терминального пропептида проколлагена 1 типа (P1NP). Однако маркер костной резорбции — С-терминальный телопептид коллагена I типа (СТХ-1) оставался значимо повышенным при применении КАНА в сравнении с инсулином, несмотря на сопоставимое снижение уровня гликемии. Кальциурия была также выше в группе КАНА, однако данный показатель коррелировал с плохим гликемическим контролем. Уровень ФРФ-23 значимо повышался у животных с СД. Лечение инсулином, но не КАНА, приводило к снижению данного показателя до контрольного уровня. Было ожидаемо, что у грызунов с СД происходило значительное ухудшение микроархитектоники костной ткани: снижение площади кортикальной кости и повышение ее порозности, снижение объемной доли трабекулярной кости, что сопровождалось снижением прочности кости. Интересно, что лечение инсулином совместно с КАНА

значимо улучшило характеристики бедренной кости, тогда как использование данных препаратов по отдельности не повлияло на описанные выше показатели. Однако применение КАНА отрицательно сказалось на микроархитектонике костной ткани позвоночника [38]. В нашем исследовании лечение ни КАНА, ни ЛИРА значимо не повлияло на фосфорно-кальцевый обмен, концентрации склеростина и остеокальцина. Однако при лечении КАНА, как и ЛИРА, отмечено снижение концентрации ОПГ и соотношения ОПГ/RANKL (без отличий между двумя препаратами). Это может говорить о некоторой активации костной резорбции на фоне терапии обоими препаратами. С другой стороны, на фоне терапии неселективным инГЛТ-2 отмечено меньшее количество костных балок в метаэпифизе и эпифизе по сравнению с группой без лечения; при применении ЛИРА такой тенденции не было. Несмотря на то что вес животных, пролеченных КАНА и ЛИРА, был одинаково снижен по сравнению с группой СД, именно лечение КАНА было ассоциировано со снижением количества костных балок. Данные изменения могут говорить о более выраженном влиянии КАНА на костный обмен в виде активации костной резорбции.

Ограничения проведенного нами исследования в первую очередь могут быть связаны с небольшим объемом выборки. Также для сравнения были выбраны всего два сахароснижающих препарата. Для подтверждения класс-эффекта необходимы расширение выборки и дополнительное исследование с другими препаратами из групп арГПП-1 и инГЛТ-2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение как низкоселективного инГЛТ-2 КАНА, так и арГПП-1 ЛИРА значимо не повлияло на параметры костного ремоделирования при экспериментальном СД в условиях хирургической менопаузы, что выражалось в отсутствии изменений маркеров фосфорно-кальцевого обмена, остеокальцина и склеростина. Однако применение КАНА могло приводить к активации костной резорбции, что выражалось в снижении количества костных балок эпифизарной области бедренной кости.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено в рамках государственного задания № 122041900088-1 «Персонализированный подход в выборе сахароснижающей терапии у больных СД 2 типа, основанный на нейропротективных и остеопротективных свойствах препаратов».

Подана заявка на оформление патента «Способ экспериментального моделирования сахарного диабета 2 типа в сочетании с менопаузой у самок крыс стока Wistar», регистрационный № 2022133307.

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

Участие авторов. Тимкина Н.В. — проведение эксперимента (осмотр, взвешивание животных, измерение гликемии, индукция экспериментального сахарного диабета, лечение), статистическая обработка данных, графическое представление данных, написание рукописи; Семенова Н.Ю. — гистологическое исследование костной ткани: подготовка образцов к исследованию, верификация гистологических изменений, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Симаненкова А.В. — проведение эксперимента (осмотр, взвешивание животных, измерение гликемии, индукция экспериментального сахарного диабета, лечение), внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Цинзерлинг В.А. — планирование эксперимента, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Власов Т.Д. — планирование эксперимента, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Байрамов А.А. — планирование эксперимента, проведение эксперимента (двусторонняя овариэктомия); Хальзова А.К. — проведение эксперимента (осмотр, взвешивание животных, измерение гликемии, индукция экспериментального сахарного диабета, лечение), написание обсуждения рукописи; Шимшилашвили А.А. — проведение эксперимента (осмотр, взвешивание животных, измерение гликемии, индукция экспериментального сахарного диабета, лечение), написание обсуждения рукописи; Тимофеева В.А. — проведение эксперимента (осмотр, взвешивание животных, измерение гликемии, индукция экспериментального сахарного диабета, лечение), написание обсуждения рукописи; Каронова Т.Л. — планирование эксперимента, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Kanis JA. Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. UK: World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield, Technical Report; 2007.
2. Kanis JA, Norton N, Harvey NC, et al. SCOPE 2021: a new scorecard for osteoporosis in Europe. *Arch Osteoporos*. 2021;16(1):82. doi: <https://doi.org/10.1007/s11657-020-00871-9>
3. Pigarova EA, Rozhinskaya LY, Belaya ZE, et al. Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of Vitamin D deficiency in adults. *Problems of Endocrinology*. 2016;62(4):60-84. doi: <https://doi.org/10.14341/probl201662460-84>
4. Recker R, Lappe J, Davies K, Heaney R. Characterization of perimenopausal bone loss: A prospective study. *J Bone Miner Res*. 2000;15(10):1965-1973. doi: <https://doi.org/10.1359/jbmr.2000.15.10.1965>
5. Akhter MP, Lappe JM, Davies KM, Recker RR. Transmenopausal changes in the trabecular bone structure. *Bone*. 2007;41(1):111-116. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2007.03.019>
6. Recker R, Lappe J, Davies K, Heaney R. Five questions on the IDF Diabetes Atlas. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013;102(2):147-148. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2013.10.013>
7. Napoli N, Strotmeyer ES, Ensrud KE, et al. Fracture risk in diabetic elderly men: the MrOS study. *Diabetologia*. 2014;57(10):2057-2065. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-014-3289-6>
8. Wallander M, Axelsson KF, Nilsson AG, et al. Type 2 diabetes and risk of hip fractures and non-skeletal fall injuries in the elderly: A study from the fractures and fall injuries in the elderly cohort (FRAILCO). *J Bone Miner Res*. 2017;32(3):449-460. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.3002>
9. Schwartz AV, Vittinghoff E, Bauer DC, et al. Association of BMD and FRAX score with risk of fracture in older adults with type 2 diabetes. *JAMA*. 2011;305(21):2184. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2011.715>
10. Bonds DE, Larson JC, Schwartz AV, et al. Risk of Fracture in Women with Type 2 Diabetes: the Women's Health Initiative Observational Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(9):3404-3410. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2006-0614>

11. Schwartz A V., Sellmeyer DE, Ensrud KE, et al. Older Women with Diabetes Have an Increased Risk of Fracture: A Prospective Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(1):32-38. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.86.1.7139>
12. Majumdar SR, Leslie WD, Lix LM, et al. Longer duration of diabetes strongly impacts fracture risk assessment: The Manitoba BMD cohort. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(11):4489-4496. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2016-2569>
13. Palermo A, D'Onofrio L, Eastell R, et al. Oral anti-diabetic drugs and fracture risk, cut to the bone: safe or dangerous? A narrative review. *Osteoporos Int.* 2015;26(8):2073-2089. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-015-3123-0>
14. Napoli N, Chandran M, Pierroz DD, et al. Mechanisms of diabetes mellitus-induced bone fragility. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13(4):208-219. doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.153>
15. Burt-Pichat B, Lafage-Proust MH, Duboeuf F, et al. Dramatic decrease of innervation density in bone after ovariectomy. *Endocrinology.* 2005;146(1):503-510. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2004-0884>
16. Romero-Díaz C, Duarte-Montero D, Gutiérrez-Romero SA, Mendivil CO. Diabetes and bone fragility. *Diabetes Ther.* 2021;12(1):71-86. doi: <https://doi.org/10.1007/S13300-020-00964-1>
17. Zinman B, Haffner SM, Herman WH, et al. Effect of rosiglitazone, metformin, and glyburide on bone biomarkers in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(1):134-142. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-0572>
18. 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. 1-235. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Standards of specialized diabetes care. *Diabetes Mellitus.* 2021;24(51):1-235 (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.14341/DM12802>
19. American Association of Diabetes. Improving care and promoting health in populations: standards of medical care in diabetes — 2021. *Diabetes Care.* 2021;44(51):S7-S14. doi: <https://doi.org/10.2337/dc21-S001>
20. Sanz C, Vázquez P, Blázquez C, et al. Signaling and biological effects of glucagon-like peptide 1 on the differentiation of mesenchymal stem cells from human bone marrow. *Am J Physiol Metab.* 2010;298(3):E634-E643. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00460.2009>
21. Lu N, Sun H, Yu J, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist Liraglutide has anabolic bone effects in ovariectomized rats without diabetes. *PLoS One.* 2015;10(7):1-15. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132744>
22. Kohan DE, Fioretto P, Tang W, List JF. Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment shows that dapagliflozin reduces weight and blood pressure but does not improve glycemic control. *Kidney Int.* 2014;85(4):962-971. doi: <https://doi.org/10.1038/ki.2013.356>
23. Watts NB, Bilezikian JP, Usiskin K, et al. Effects of canagliflozin on fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(1):157-166. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-3167>
24. Jackuliak J, Kužma M, Payer J. Effect of Antidiabetic Treatment on Bone. *Physiol Res.* 2019;101(1):S107-S120. doi: <https://doi.org/10.33549/physiolres.934297>
25. Bayrasheva VK, Babenko AY, Dobronravov VA, et al. Uninephrectomized high-fat-fed nicotinamide-streptozotocin-induced diabetic rats: A Model for the investigation of diabetic nephropathy in type 2 diabetes. *J Diabetes Res.* 2016;2016(1):1-18. doi: <https://doi.org/10.1155/2016/8317850>
26. Simanenкова А, Minasian S, Karonova T, et al. Comparative evaluation of metformin and liraglutide cardioprotective effect in rats with impaired glucose tolerance. *Sci Rep.* 2021;11(1):1-12. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-86132-2>
27. Cao B, Li R, Tian H, et al. Effect on glycemia in rats with type 2 diabetes induced by streptozotocin: low-frequency electro-pulse needling stimulated Weiwanxianshu (EX-B 3) and Zusanli (ST 36). *J Tradit Chin Med.* 2016;36(6):768-778. doi: [https://doi.org/10.1016/s0254-6272\(17\)30013-4](https://doi.org/10.1016/s0254-6272(17)30013-4)
28. Aeilmlapa R, Wongdee K, Tiyasatkullovit W, et al. Anomalous bone changes in ovariectomized type 2 diabetic rats: inappropriately low bone turnover with bone loss in an estrogen-deficient condition. *Am J Physiol Metab.* 2019;317(4):E646-E657. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00093.2019>
29. Kimura S, Sasase T, Ohta T, Matsushita M. Effects of ovariectomy on bone metabolism and bone mineral density in spontaneously diabetic torii-leprfa rats. *J Vet Med Sci.* 2011;73(8):1025-1029. doi: <https://doi.org/10.1292/jvms.11-0064>
30. Herrero S, Calvo OM, García-Moreno C, et al. Low bone density with normal bone turnover in ovariectomized and streptozotocin-induced diabetic rats. *Calcif Tissue Int.* 1998;62(3):260-265. doi: <https://doi.org/10.1007/s002239900427>
31. Pereira M, Jeyabalan J, Jørgensen CS, et al. Chronic administration of Glucagon-like peptide-1 receptor agonists improves trabecular bone mass and architecture in ovariectomized mice. *Bone.* 2015;81(8):459-467. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2015.08.006>
32. Ferrari SL, Abrahamsen B, Napoli N, et al. Diagnosis and management of bone fragility in diabetes: an emerging challenge. *Osteoporos Int.* 2018;29(12):2585-2596. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4650-2>
33. Meng J, Ma X, Wang N, et al. Activation of GLP-1 Receptor Promotes Bone Marrow Stromal Cell Osteogenic Differentiation through β -Catenin. *Stem Cell Reports.* 2016;6(4):579-591. doi: <https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2016.02.002>
34. Nuche-Berenguer B, Moreno P, Portal-Núñez S, et al. Exendin-4 exerts osteogenic actions in insulin-resistant and type 2 diabetic states. *Regul Pept.* 2010;159(1-3):61-66. doi: <https://doi.org/10.1016/j.regpep.2009.06.010>
35. Zhou Z, Jardine M, Perkovic V, et al. Canagliflozin and fracture risk in individuals with type 2 diabetes: results from the CANVAS Program. *Diabetologia.* 2019;62(10):1854-1867. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-019-4955-5>
36. Kalaitzoglou E, Fowlkes JL, Popescu I, Thrall KM. Diabetes pharmacotherapy and effects on the musculoskeletal system. *Diabetes Metab Res Rev.* 2019;35(2):e3100. doi: <https://doi.org/10.1002/dmrr.3100>
37. Puel C, Quintin A, Mathey J, et al. Prevention of bone loss by phloridzin, an apple polyphenol, in ovariectomized rats under inflammation conditions. *Calcif Tissue Int.* 2005;77(5):311-318. doi: <https://doi.org/10.1007/s00223-005-0060-5>
38. Thrall KM, Nyman JS, Bunn RC, et al. The impact of SGLT2 inhibitors, compared with insulin, on diabetic bone disease in a mouse model of type 1 diabetes. *Bone.* 2017;94:141-151. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2016.10.026>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Тимкина Наталья Владимировна [Natalya V. Timkina];** адрес: Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2 [address: 2 Akkuratova street, 197341 Saint Petersburg, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9836-5427>; Researcher ID: ABG-3536-2021; Scopus Author ID: 57222553770; eLibrary SPIN: 6259-7745; e-mail: n.timkina2014@yandex.ru

Семенова Наталья Юрьевна, к.б.н. [Natalia Yu. Semenova, PhD in Biology];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4069-0678>; eLibrary SPIN: 3566-4723; e-mail: natyciel87@gmail.com

Симаненкова Анна Владимировна, к.м.н. [Anna V. Simanenкова, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3300-1280>; eLibrary SPIN: 3675-9216; e-mail: annasimanenкова@mail.ru

Цинзерлинг Всеволод Александрович, д.м.н., профессор [Vsevolod A. Zinserling, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7361-1927>; eLibrary SPIN: 4601-1482; e-mail: Tsinzerling_VA@almazovcentre.ru

Власов Тимур Дмитриевич, д.м.н., профессор [Timur D. Vlasov, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6951-7599>; eLibrary SPIN: 8367-1246; e-mail: tdvlasov@mail.ru

Байрамов Алекбер Азизага оглы, д.м.н. [Alekber A. Bairamov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0673-8722>; eLibrary SPIN: 9802-9988; e-mail: bayramov_aa@almazovcentre.ru

Хальзова Александра Константиновна [Aleksandra K. Khalzova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8074-2917>; e-mail: alexbadm200@yandex.ru

Шимшилашвили Анжелика Азоровна [Anzhelika A. Shimshilashvili]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0654-2711>; eLibrary SPIN: 1645-0680; e-mail: angelahaha@mail.ru

Тимофеева Валерия Александровна [Valeria A. Timofeeva]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4929-1534>; eLibrary SPIN: 5204-4164; e-mail: timoshka.lera@gmail.com

Каронова Татьяна Леонидовна д.м.н., профессор [Tatiana L. Karonova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1547-0123>; eLibrary SPIN: 3337-4071; e-mail: karonova@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Тимкина Н.В., Семенова Н.Ю., Симаненкова А.В., Цинзерлинг В.А., Власов Т.Д., Байрамов А.А., Хальзова А.К., Шимшилашвили А.А., Тимофеева В.А., Каронова Т.Л. Влияние терапии современными сахароснижающими препаратами на показатели костного обмена в условиях экспериментальной модели сахарного диабета и овариэктомии // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т. 26. — №2. — С. 145-156. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12967>

TO CITE THIS ARTICLE:

Timkina NV, Semenova NY, Simanenkova AV, Zinserling VA, Vlasov TD, Bairamov AA, Khalzova AK, Shimshilashvili AA, Timofeeva VA, Karonova TL. Modern glucose-lowering treatment effect on bone remodeling in experimental diabetes mellitus and surgical menopause. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(2):145-156. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12967>

СНИЖЕНИЕ ЧАСТОТЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА, ПОЛУЧАВШИХ ИНГИБИТОР НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО КОТРАНСПОРТЕРА-2, ПО СРАВНЕНИЮ С ИНГИБИТОРОМ ДИПЕПТИДИЛПЕПТИДАЗЫ-4: РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ РЕАЛЬНЫХ ДАННЫХ ИЗ АДМИНИСТРАТИВНОЙ БАЗЫ ДАННЫХ В ЯПОНИИ

© Atsunori Kashiwagi^{1*}, Shingo Shoji², Satoshi Onozawa³, Yoshinori Kosakai², Miina Waratani³, Yuichiro Ito²

¹Omi Medical Center, Shiga, Japan

²Medical Affairs, Astellas Pharma Inc., Tokyo, Japan

³Advanced Informatics & Analytics, Astellas Pharma Inc., Tokyo, Japan

ЦЕЛИ. Оценить преимущество ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера-2 (иНГЛТ-2) по сравнению с ингибиторами дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4) в снижении частоты сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) с ССЗ и без них.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В этом ретроспективном когортном исследовании использовались административные данные японских больниц из базы данных Medical Data Vision (с января 2015 г. по апрель 2020 г.). В исследование были включены пациенты с СД2 (n=625 739), впервые начавшие принимать иНГЛТ-2 (n=57 070; 9,1%) или иДПП-4 (n=568 669; 90,9%). Исходы включали госпитализацию по поводу сердечной недостаточности (гСН), смерть от всех причин и сочетание гСН и смерти от всех причин. Для сравнения рисков сердечно-сосудистых событий между группами лечения были рассчитаны отношения рисков (ОР) с использованием модели пропорциональных рисков Кокса с обратным взвешиванием вероятностей.

РЕЗУЛЬТАТЫ. По сравнению с иДПП-4, иНГЛТ-2 были связаны со значительным снижением риска гСН среди пациентов без ССЗ в анамнезе (ОР 0,507; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,283–0,907), но не в полной когорте или у пациентов с ССЗ в анамнезе. иНГЛТ-2 были связаны со значительным снижением риска смерти от всех причин (ОР 0,592; 95% ДИ 0,481–0,729) и сочетания гСН и смерти от всех причин (ОР 0,712; 95% ДИ 0,613–0,826) по сравнению с иДПП-4 в полной когорте; аналогичные результаты наблюдались среди пациентов с ССЗ и без них.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. В этом исследовании реальных данных у лиц, получавших иНГЛТ-2, по сравнению с данными лиц, получавших иДПП-4, было выявлено значительное снижение частоты гСН, смерти от всех причин и их сочетания у пациентов с СД2 без ССЗ в анамнезе.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 2 типа; сердечная недостаточность; ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2

REDUCTION IN CARDIOVASCULAR DISEASE EVENTS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS TREATED WITH A SODIUM–GLUCOSE COTRANSPORTER 2 INHIBITOR VERSUS A DIPEPTIDYL PEPTIDASE-4 INHIBITOR: A REAL-WORLD RETROSPECTIVE ADMINISTRATIVE DATABASE ANALYSIS IN JAPAN

© Atsunori Kashiwagi^{1*}, Shingo Shoji², Satoshi Onozawa³, Yoshinori Kosakai², Miina Waratani³, Yuichiro Ito²

¹Omi Medical Center, Shiga, Japan

²Medical Affairs, Astellas Pharma Inc., Tokyo, Japan

³Advanced Informatics & Analytics, Astellas Pharma Inc., Tokyo, Japan

AIMS/INTRODUCTION: To evaluate the benefit of sodium–glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i) versus dipeptidyl peptidase-4 inhibitors (DPP4i) in reducing cardiovascular disease (CVD) events in patients with type 2 diabetes mellitus with and without a CVD history.

MATERIALS AND METHODS: This retrospective cohort study used Japanese hospital administrative data from the Medical Data Vision database (January 2015 to April 2020). Patients with type 2 diabetes mellitus (n=625,739) who were new users of an SGLT2i (n=57,070; 9.1%) or DPP4i (n=568,669; 90.9%) were included. Outcomes included hospitalization for heart failure (hHF), all-cause death (ACD) and the composite of hHF or ACD. Hazard ratios (HR) were calculated using the inverse probability weighting Cox proportional hazards model to compare CVD event risks between treatment groups.

RESULTS: Compared with DPP4i, SGLT2i was associated with a significant reduction in hHF risk among patients without a CVD history (HR 0.507, 95% confidence interval 0.283–0.907), but not in the full cohort or those with a CVD history. SGLT2i was associated with a significant risk reduction of ACD (HR 0.592, 95% confidence interval 0.481–0.729) and the composite of hHF or ACD (HR 0.712, 95% confidence interval 0.613–0.826), compared with DPP4i in the full cohort; similar results were observed among patients with and without a CVD history.

CONCLUSION: In this real-world study, SGLT2i versus DPP4i was associated with a significant reduction in hHF, ACD and hHF or ACD events in patients with type 2 diabetes mellitus without a CVD history.

KEYWORDS: diabetes mellitus type 2; heart failure; sodium–glucose transporter 2 inhibitors

ВВЕДЕНИЕ

В нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) среди пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) было показано, что ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2 (иНГЛТ-2) снижают частоту ССЗ и смертность у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) [1–6]. В обсервационных исследованиях, проведенных в реальной клинической практике, также было показано профилактическое действие иНГЛТ-2 на различные сердечно-сосудистые события по сравнению с другими сахароснижающими препаратами у пациентов с имеющимся ССЗ и без него [7–9]. Более того, в популяционном обсервационном исследовании в Корее пожилых пациентов с СД2 иНГЛТ-2 были значимо связаны со сниженным риском сердечно-сосудистых событий по сравнению с ингибиторами дипептидилпептидазы-4 (идПП-4) у пациентов с ССЗ в анамнезе и у лиц в возрасте <75 лет, но не у лиц без ССЗ в анамнезе [10]. Напротив, в других обсервационных исследованиях, включая анализ японских пациентов, значимое снижение риска различных сердечно-сосудистых событий наблюдалось при применении иНГЛТ-2 по сравнению с идПП-4 только у пациентов без имеющихся в настоящее время ССЗ и почечных заболеваний [11–13]. Таким образом, несмотря на эти новые данные, кардиопротекторные преимущества иНГЛТ-2 у пациентов с СД2 с ССЗ и без них остаются спорными.

В Японии иНГЛТ-2 в настоящее время рекомендуются только для пациентов с СД2 с сердечной недостаточностью (СН) или высоким риском СН [14], и выбор лечения зависит от решения врача [15]; идПП-4 являются наиболее часто назначаемыми антидиабетическими препаратами [16], хотя они и не показали кардиопротекторных преимуществ при СД2 [14]. Таким образом, дальнейшие исследования, изучающие связь между использованием иНГЛТ-2 и ССЗ, оцениваемую с помощью другой методологии у реальных японских пациентов с СД2, могут дать лучшее представление о роли иНГЛТ-2 в лечении последнего, что может затем помочь врачам в выборе подходящих препаратов для пациентов.

Используя модель пропорциональных рисков Кокса с обратным взвешиванием вероятностей, мы проанализировали реальные данные из японской административной базы данных, чтобы оценить риск различных сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД2, которые впервые начали принимать иНГЛТ-2, по сравнению с идПП-4. Мы также сравнили кардиопротекторные эффекты иНГЛТ-2 по сравнению с идПП-4 среди пациентов с ССЗ и без них.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Источник данных

Было проведено ретроспективное когортное исследование с использованием реальных данных из базы данных Medical Data Vision Co., Ltd. (MDV) в Японии. MDV представляет собой административную базу данных больниц неотложной помощи в Японии, которые используют комбинированную систему диагностики [17]. Данные о заявках в системе медицинского страхования

в этой базе обезличены и содержат только характеристики пациентов (например, возраст и пол) и информацию о заболевании (например, диагноз, лекарственные средства и процедуры). По состоянию на март 2020 г. база данных MDV содержала сведения о более чем 30 млн пациентов из 399 больниц с комбинированной системой диагностики. Этическое одобрение и информированное согласие не требовались, поскольку использовались обезличенные данные.

Участники исследования

В Японии идПП-4 и иНГЛТ-2 были впервые одобрены для клинического применения в 2009 и 2014 гг. соответственно [18, 19]. В настоящее исследование, проведенное в период с 1 января 2015 г. по 30 апреля 2020 г. (рис. Д1), были включены пациенты в возрасте ≥20 лет, которым впервые был назначен иНГЛТ-2 или идПП-4 1 января 2015 г. или позже (коды препаратов см. в табл. Д1). Поскольку устройство базы данных MDV не позволяет нам напрямую идентифицировать пациентов, которым недавно были назначены эти препараты, в качестве суррогата для определения «новых пользователей» был установлен «период вымывания в течение 1 года». Пациенты исключались из исследования, если у них было что-либо из следующего: записи о назначении иНГЛТ-2 или идПП-4, в том числе в комбинированном препарате с фиксированной дозой, в течение предындексного периода (от 1 года до 1 дня до индексной даты); одновременные записи о назначении как иНГЛТ-2, так и идПП-4 или комбинированного препарата с фиксированной дозой, содержащей как иНГЛТ-2, так и идПП-4, на индексную дату; диагноз сахарного диабета 1 типа (Международная классификация болезней, 10-й пересмотр [МКБ-10], код E10.x) на индексную дату или ранее; диагноз гестационного диабета (код МКБ-10 O24.x) в предындексный период или на индексную дату; или в течение 60 дней до нее. гСН определялась как сердечная недостаточность (СН) (код ICD-10 I50), диагностированная врачом и требующая госпитализации.

Итоговые показатели

Основной конечной точкой была первая запись о гСН после индексной даты; частоту гСН сравнивали между группами лечения у всех пациентов с СД2 и у пациентов, стратифицированных по анамнезу ССЗ (с анамнезом ССЗ и без него). Дополнительными конечными точками были первая запись о смерти от всех причин (определяемая как любая смерть, произошедшая в больнице), сочетании гСН или смерти от всех причин, госпитализации по поводу инфаркта миокарда (ИМ; коды МКБ-10, содержащие I21) и по поводу инсульта (коды МКБ-10, содержащие I60–I64) после индексной даты. Частоту этих сердечно-сосудистых событий сравнивали между группами лечения в полной когорте, а также у пациентов с ССЗ и без них. Считалось, что пациенты имели ССЗ в анамнезе, если у них было одно или несколько из следующих состояний и/или процедур: ИМ, СН, нестабильная стенокардия, инсульт, фибрилляция предсердий и/или окклюзия периферических артерий, чрескожное коронарное вмешательство или аортокоронарное шунтирование (табл. Д2).

Статистический анализ

Исходные характеристики пациентов, включая возраст, пол, индекс массы тела, индекс коморбидности Чарлсона, адаптированный индекс тяжести осложнений диабета [20], сопутствующие заболевания и принимаемые лекарственные средства из данных, доступных на индексную дату или в период до нее, были обобщены по группам лечения (иНГЛТ-2 или иДПП-4) и по группам лечения, стратифицированным по времени гСН от индексной даты (стратификация задним числом: <30 и ≥30 сут). Коды для переменных, используемых для расчета индекса коморбидности Чарлсона и адаптированного индекса тяжести осложнений диабета, показаны в табл. Д3 и Д4. Взвешенные характеристики пациентов были рассчитаны с использованием метода обратного взвешивания вероятностей, который был оценен с использованием логистической регрессии. Для оценки степени баланса между группами лечения использовалась стандартизованная средняя разница; если она превышала 0,1 между группами лечения, это считалось ковариативным дисбалансом. Категориальные переменные представлены с использованием частот и процентов; непрерывные переменные представлены с использованием среднего значения (стандартное отклонение [SD]) и медианы (межквартильный интервал [МКИ]; первый квартиль [Q1] и третий квартиль [Q3]). Где это необходимо, были исчислены недостающие данные; для недостающих значений индекса массы тела применялось однократное исчисление среднего значения в каждой стране, созданной по полу, возрасту и группе лечения. Приверженность лечению, определяемая как время от исходной даты до прекращения лечения, суммировалась с использованием среднего значения (SD) и медианы [Q1; Q3] и оценивалась по льготному периоду в 60 дней. Таким образом, считалось, что пациенты прекратили лечение, если период между датой предыдущего назначения плюс дневной запас препарата и текущим назначением составлял >60 сут или если пациент переключился на препарат сравнения или добавил его. Однако если этот период составлял ≤60 сут, пациенты считались продолжающими лечение. Как для основных, так и для дополнительных показателей примерный уровень заболеваемости на 1000 человеко-лет для каждого интересующего сердечно-сосудистого события (гСН, смерть от всех причин, сочетание гСН или смерти от всех причин, ИМ и инсульта) рассчитывался путем деления числа произошедших сердечно-сосудистых событий после индексной даты на общее время от индексной даты до конца наблюдения, определяемого как дата, когда произошло любое из следующих событий: конец периода данных; первое основное событие после индексной даты; прекращение лечения. Для сравнения риска сердечно-сосудистых событий между группами лечения были рассчитаны отношения рисков (ОР) и 95% доверительные интервалы (ДИ) с использованием модели Кокса с обратным взвешиванием вероятностей. Для оценки времени от начала лечения до возникновения сердечно-сосудистых событий проводился взвешенный анализ Каплана–Мейера с использованием оценочно-го обратного взвешивания вероятностей на исходном уровне. Пациенты подвергались цензуре, если они переходили с иНГЛТ-2 на иДПП-4 или наоборот; анализ данных проводился до цензурирования. Были проведены

анализы чувствительности для примерного уровня заболеваемости и ОР для гСН. Для ОР сердечно-сосудистых событий был проведен апостериорный анализ подгрупп с использованием возраста пациента (<75 и ≥75 лет). Все анализы проводились для полной когорты и подгрупп с СС3 с использованием программного обеспечения SAS Studio 3.8 (Basic Edition; SAS Institute, Кэри, Северная Каролина, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

В исследование были включены 625 739 пациентов с СД2, которые соответствовали критериям отбора в течение периода исследования и не имели записей после смерти (рис. 1). Из них 57 070 пациентов (9,1%) впервые получали иНГЛТ-2, а 568 669 пациентов (90,9%) — иДПП-4. Среди принимавших иНГЛТ-2 23 015 пациентов (40,3%) имели СС3 в анамнезе, а 34 055 пациентов (59,7%) — нет. Среди принимавших иДПП-4 237 923 пациента (41,8%) имели СС3 в анамнезе, а 330 746 (58,2%) — нет. После корректировки с обратным взвешиванием вероятностей полная когорта включала 623 705 пациентов: 53 772 впервые начали принимать иНГЛТ-2 (с СС3 в анамнезе: n=21 651; без СС3 в анамнезе: n=33 159) и 569 933 впервые начали прием иДПП-4 (с СС3 в анамнезе: n=238 574; без СС3 в анамнезе: n=330 996).

Демографические и исходные клинические характеристики пациентов

Взвешенные демографические и исходные клинические характеристики пациентов в целом были сходными между группами иНГЛТ-2 и иДПП-4 в полной когорте и в подгруппах СС3 (табл. 1). В полной когорте средний возраст пациентов в группах иНГЛТ-2 и иДПП-4 составил 69,4 года (SD 12,4 года) и 70,2 года (SD 13,0 лет) соответственно; >60% пациентов были мужчинами. Уровни гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) были выше в группе иНГЛТ-2 по сравнению с группой иДПП-4 в полной когорте и в подгруппах СС3. Тем не менее этот показатель не использовался для оценки с обратным взвешиванием вероятностей, потому что базовые записи пациентов о HbA_{1c} были ограничены. Наиболее распространенными препаратами классов иНГЛТ-2 и иДПП-4 были эмпаглифлозин (32,3%) и ситаглиптин (38,2%) соответственно (табл. Д5).

Приверженность лечению

Среднее время от индексной даты до прекращения лечения было в целом одинаковым или немного больше у пациентов, получавших иНГЛТ-2, по сравнению с пациентами, получавшими иДПП-4, в полной когорте и обеих подгруппах СС3 (табл. Д6).

Примерная частота интересующих СС3

В полной когорте пациенты, получавшие иНГЛТ-2, имели более низкую общую частоту гСН по сравнению с пациентами, получавшими иДПП-4 (иНГЛТ-2: 10,97 на 1000 человеко-лет; иДПП-4: 15,26 на 1000 человеко-лет; табл. 2). Аналогично примерная частота гСН была численно ниже у пациентов, получавших иНГЛТ-2, чем у пациентов, получавших иДПП-4, среди пациентов без

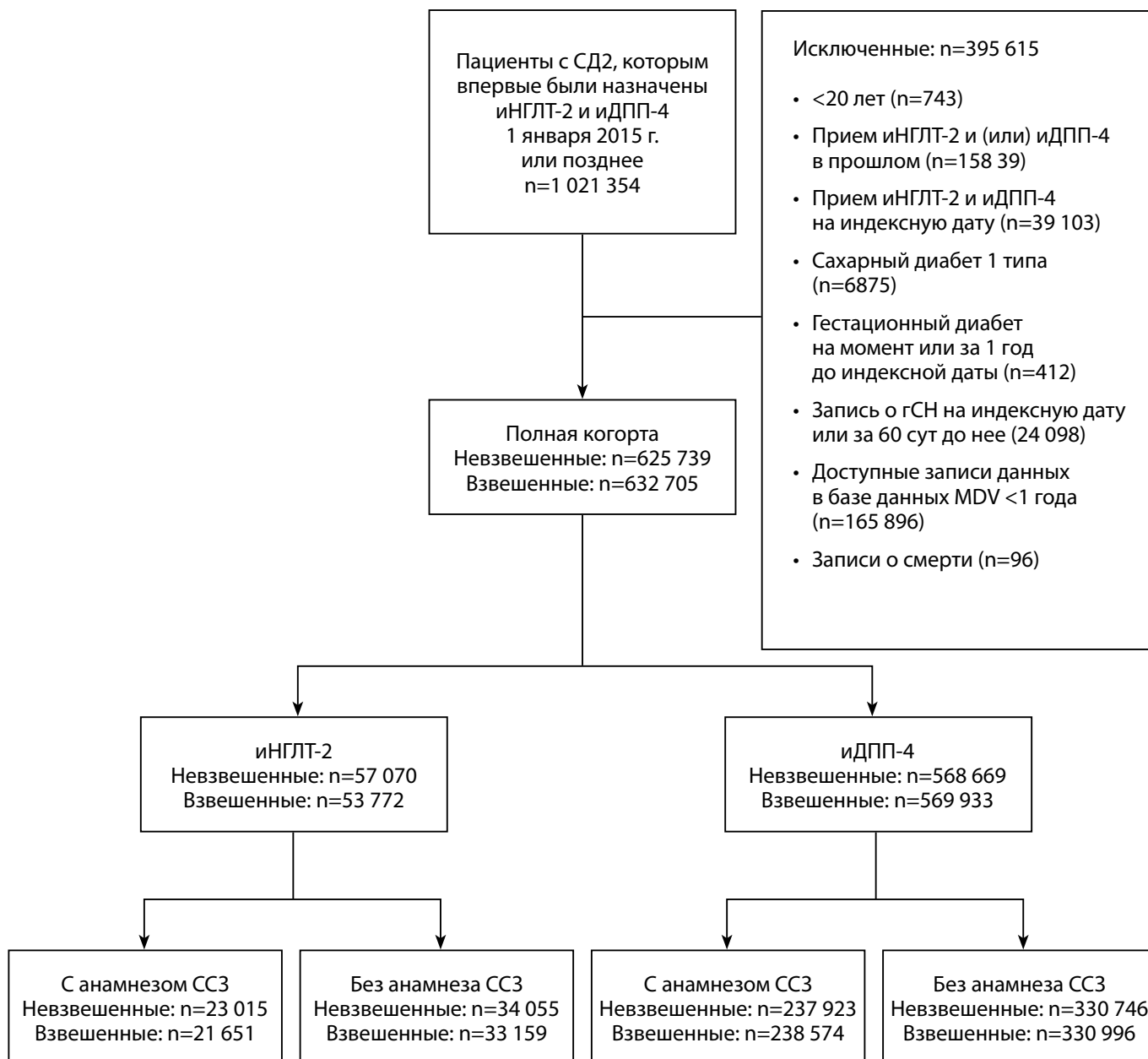


Рисунок 1. Распределение пациентов. СС3 — сердечно-сосудистые заболевания; иДПП-4 — ингибиторы дипептидилпептидазы-4; иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2; гСН — госпитализация по поводу сердечной недостаточности; MDV — база данных Medical Data Vision; СД2 — сахарный диабет 2 типа.

СС3 в анамнезе (1,42 против 5,18 на 1000 человеко-лет), но была одинаковой среди пациентов с СС3 в анамнезе (26,21 против 28,72 на 1000 человеко-лет). Кроме того, общая частота смерти от всех причин, сочетания гСН и/или смерти от всех причин и госпитализации по поводу инсульта также была ниже у пациентов, получавших иНГЛТ-2, по сравнению с пациентами, получавшими иДПП-4, в полной когорте и обеих подгруппах СС3. Однако общая частота госпитализации по поводу ИМ была ниже у пациентов, получавших иНГЛТ-2, по сравнению с пациентами, получавшими иДПП-4, только среди пациентов без СС3 в анамнезе; аналогично примерная частота между группами лечения наблюдалась в полной когорте и обеих подгруппах СС3.

Снижение риска гСН

Модель Кокса с обратным взвешиванием вероятностей показала, что было значительное снижение риска

гСН у пациентов, получавших иНГЛТ-2, по сравнению с пациентами, получавшими иДПП-4, среди пациентов без СС3 в анамнезе (ОР 0,507; 95% ДИ 0,283–0,907), но не во всей когорте (ОР 0,936; 95% ДИ 0,765–1,146) или среди пациентов с СС3 в анамнезе (ОР 0,978; 95% ДИ 0,707–1,353; рис. 2). В трех анализах чувствительности с обратным взвешиванием вероятностей ОР для гСН в полной когорте и обеих подгруппах СС3 наблюдались последовательные результаты (табл. 7).

В анализе Каплана–Мейера взвешенная кумулятивная частота гСН оказалась выше у пациентов, получавших иНГЛТ-2, по сравнению с пациентами, получавшими иДПП-4, примерно до 60 сут после начала лечения для всей когорты и среди пациентов с СС3 в анамнезе (рис. 3 А, В; табл. Д8 и Д9). Среди пациентов без СС3 в анамнезе взвешенная кумулятивная частота гСН, как правило, была ниже у пациентов, получавших иНГЛТ-2, чем у пациентов, получавших иДПП-4, почти во всех времен-

Таблица 1. Взвешенные демографические данные пациентов и исходные клинические характеристики†

Характеристики‡	Полная когорта			С анамнезом ССЗ			Без анамнеза ССЗ		
	иНГЛТ-2 (n=53 772)	иДПП-4 (n=569 933)	SMD	иНГЛТ-2 (n=21 651)	иДПП-4 (n=238 574)	SMD	иНГЛТ-2 (n=33 159)	иДПП-4 (n=330 996)	SMD
Возраст (лет)									
Медиана [Q1; Q3]	71 [62; 78]	72 [63; 80]	0,0580	73 [66; 80]	74 [67; 81]	0,0575	69 [60; 76]	70 [60; 78]	0,0568
Среднее [§] (SD)	69,4 (12,4)	70,2 (13,0)		72,3 (11,1)	72,9 (11,4)		67,5 (12,6)	68,2 (13,6)	
Мужчины	34 550 (64,3)	352 051 (61,8)	0,0514	14 499 (67,0)	156 066 (65,4)	0,0328	20 500 (61,8)	195 678 (59,1)	0,0554
Средний ИМТ, кг/м ² (SD)	24,7 (3,6)	24,4 (3,9)	0,0879	24,4 (3,6)	24,1 (3,8)	0,0894	24,8 (3,7)	24,6 (4,0)	0,0655
HbA _{1c} (%), n	4442	48 734	–	1930	21 228	–	2571	27 462	–
Среднее (SD)	8,0 (1,8)	7,7 (1,8)	0,1761	7,9 (1,6)	7,5 (1,5)	0,2917	8,2 (1,9)	7,9 (1,9)	0,1315
Средний индекс коморбидности Чарлсона (SD)	2,9 (2,0)	2,8 (2,0)	0,0122	3,5 (2,0)	3,5 (2,0)	0,0034	2,4 (1,8)	2,4 (1,8)	0,0038
Средний индекс осложнений сахарного диабета (SD)	1,4 (1,5)	1,3 (1,5)	0,0323	2,5 (1,3)	2,5 (1,4)	0,0087	0,5 (0,9)	0,5 (0,9)	0,0151
Курение, n	34 751	415 478	–	14 344	185 330	–	21 759	230 028	–
Курильщики	16 901 (48,6)	187 209 (45,1)	0,0717	7048 (49,1)	87 465 (47,2)	0,0388	10 386 (47,7)	99 547 (43,3)	0,0895
Сопутствующие заболевания									
Хроническая болезнь почек	4505 (8,4)	44 878 (7,9)	0,0184	2632 (12,2)	28 074 (11,8)	0,0119	1793 (5,4)	16 811 (5,1)	0,0147
Нефропатия	8400 (15,6)	84 638 (14,9)	0,0215	4187 (19,3)	44 071 (18,5)	0,0221	4186 (12,6)	40 516 (12,2)	0,0116
Ретинопатия	5553 (10,3)	59 692 (10,5)	0,0048	2126 (9,8)	23 304 (9,8)	0,0018	3520 (10,6)	36 328 (11,0)	0,0116
Инфаркт миокарда	1977 (3,7)	18 547 (3,3)	0,0231	1781 (8,2)	18 377 (7,7)	0,0193	0	0	0
Инсульт	6633 (12,3)	67 022 (11,8)	0,0177	6147 (28,4)	67 153 (28,1)	0,0054	0	0	0
Сердечная недостаточность	9241 (17,2)	91 116 (16,0)	0,0322	8427 (38,9)	90 981 (38,1)	0,0162	0	0	0
Стенокардия	9143 (17,0)	92 078 (16,2)	0,0228	8482 (39,2)	91 907 (38,5)	0,0134	0	0	0
Фибрилляция предсердий	4349 (8,1)	44 035 (7,7)	0,0134	3965 (18,3)	44 040 (18,5)	0,0038	0	0	0
Заболевания периферических артерий	648 (1,2)	7233 (1,3)	0,0058	591 (2,7)	7240 (3,0)	0,0183	0	0	0
Артериальная гипертензия	28 248 (52,5)	303 667 (53,3)	0,0150	15 083 (69,7)	165 478 (69,4)	0,0066	13 012 (39,2)	138 084 (41,7)	0,0504
Дислипидемия	21 717 (40,4)	232 223 (40,7)	0,0073	11 532 (53,3)	126 323 (52,9)	0,0063	9929 (29,9)	105 694 (31,9)	0,0430

Окончание табл. 1

Характеристики [‡]	Полная когорта			С анамнезом ССЗ			Без анамнеза ССЗ		
	иНГЛТ-2 (n=53 772)	иДПП-4 (n=569 933)	SMD	иНГЛТ-2 (n=21 651)	иДПП-4 (n=238 574)	SMD	иНГЛТ-2 (n=33 159)	иДПП-4 (n=330 996)	SMD
Процедуры									
Аортокоронарное шунтирование	280 (0,5)	1945 (0,3)	0,0274	257 (1,2)	1942 (0,8)	0,0374	0	0	0
Чрескожное коронарное вмешательство	2182 (4,1)	20 060 (3,5)	0,0282	1955 (9,0)	19 907 (8,3)	0,0244	0	0	0
Вмешательство на сонных артериях	83 (0,2)	644 (0,1)	0,0113	77 (0,4)	627 (0,3)	0,0164	1 (0,0)	20 (0,0)	0,0034
Бариатрические операции	0	6 (0,0)	0,0014	0	1 (0,0)	0,0001	0	3 (0,0)	0,0008
Лекарственные средства									
БГ	11 715 (21,8)	123 027 (21,6)	0,0049	3942 (18,2)	40 447 (17,0)	0,0329	8189 (24,7)	82 413 (24,9)	0,0047
Производные сульфонилмочевины	9777 (18,2)	96 099 (16,9)	0,0348	3958 (18,3)	39 431 (16,5)	0,0463	6097 (18,4)	56 654 (17,1)	0,0333
Агонисты рецептора ГПП-1	870 (1,6)	9754 (1,7)	0,0073	348 (1,6)	4023 (1,7)	0,0062	527 (1,6)	5786 (1,7)	0,0125
Глиниды	3009 (5,6)	30 000 (5,3)	0,0147	1322 (6,1)	12 840 (5,4)	0,0312	1763 (5,3)	17 149 (5,2)	0,0061
Тиазолидиндионы только/с БГ или СМ	3032 (5,6)	28 380 (5,0)	0,0294	1162 (5,4)	11 275 (4,7)	0,0293	1936 (5,8)	17 068 (5,2)	0,0300
Ингибиторы α-глюкозидазы	6488 (12,1)	65 577 (11,5)	0,0174	3038 (14,0)	29 471 (12,4)	0,0497	3675 (11,1)	36 089 (10,9)	0,0057
Инсулины	18 178 (33,8)	190 820 (33,5)	0,0069	7612 (35,2)	82 978 (34,8)	0,0079	11 105 (33,5)	107 868 (32,6)	0,0192
Липидоснижающие средства	22 113 (41,1)	229 906 (40,3)	0,0160	11 228 (51,9)	120 877 (50,7)	0,0238	10 930 (33,0)	108 804 (32,9)	0,0019
α-Блокаторы	1788 (3,3)	18 037 (3,2)	0,0090	876 (4,0)	9975 (4,2)	0,0067	888 (2,7)	8066 (2,4)	0,0153
β-Блокаторы	9437 (17,5)	92 921 (16,3)	0,0332	6566 (30,3)	70 619 (29,6)	0,0159	2551 (7,7)	22 051 (6,7)	0,0399
Блокаторы кальциевых каналов	18 525 (34,5)	193 392 (33,9)	0,0109	8925 (41,2)	95 871 (40,2)	0,0211	9812 (29,6)	97 445 (29,4)	0,0033
Ингибиторы АПФ	3365 (6,3)	34 639 (6,1)	0,0075	2236 (10,3)	24 323 (10,2)	0,0044	1030 (3,1)	10 170 (3,1)	0,0019
БРА	13 021 (24,2)	140 743 (24,7)	0,0112	6277 (29,0)	69 619 (29,2)	0,0042	6942 (20,9)	71 138 (21,5)	0,0136
БРА с блокаторами кальциевых каналов	2636 (4,9)	26 123 (4,6)	0,0150	1064 (4,9)	11 318 (4,7)	0,0080	1625 (4,9)	14 779 (4,5)	0,0206
БРА с диуретиками	1027 (1,9)	10 232 (1,8)	0,0086	438 (2,0)	4743 (2,0)	0,0024	601 (1,8)	5493 (1,7)	0,0117
Диуретики	9848 (18,3)	95 946 (16,8)	0,0389	5928 (27,4)	63 498 (26,6)	0,0172	3837 (11,6)	32 364 (9,8)	0,0581
Антагонисты альдостерона	3023 (5,6)	29 041 (5,1)	0,0234	1971 (9,1)	20 655 (8,7)	0,0156	1020 (3,1)	8345 (2,5)	0,0336

[‡] Данные были получены на основе данных, доступных на индексную дату или на дату, ближайшую к индексной дате в период до индексации. Индексная дата была определена как дата первого зарегистрированного приема ингибитора натрий-глюкозного котранспортера-2 (иНГЛТ-2) или ингибитора дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4). Предындексный период определялся как период от 1 года до 1 дня до индексной даты. ^{*} Данные n (%), если не указано иное. [§] Средний возраст > 100 лет был округлен до 100 лет. АПФ — ангиотензинпревращающий фермент; БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина; БГ — бигуаниды; ИМТ — индекс массы тела; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; ГПП-1 — глюкагоноподобный пептид-1; HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; SD — стандартное отклонение; SMD — стандартизированная разность средних значений; СМ — сульфонилмочевина.

Таблица 2. Частота сердечно-сосудистых заболеваний, представляющих интерес

	Полная когорта		С анамнезом ССЗ		Без анамнеза ССЗ	
	иНГЛТ-2 (n=57 070)	идПП-4 (n=568 669)	иНГЛТ-2 (n=23 015)	идПП-4 (n=237 923)	иНГЛТ-2 (n=34 055)	идПП-4 (n=330 746)
гСН (основной анализ)						
События, n	390	4708	359	3795	31	913
Человеко-лет	35 557,4	308 481,8	13 698,6	132 143,6	21 858,8	176 338,2
Заболеваемость [†] (95% ДИ)	10,97 (9,91–12,11)	15,26 (14,83–15,70)	26,21 (23,57–29,06)	28,72 (27,81–29,65)	1,42 (0,96–2,01)	5,18 (4,85–5,52)
гСН (анализ чувствительности)*						
События, n	359	4125	329	3345	30	780
Человеко-лет	33 231,4	285 361,8	12 946,2	122 692,7	20 285,2	162 669,1
Заболеваемость [†] (95% ДИ)	10,80 (9,71–11,98)	14,46 (14,02–14,90)	25,41 (22,74–28,31)	27,26 (26,35–28,20)	1,48 (1,00–2,11)	4,80 (4,46–5,14)
Смерть от всех причин						
События, n	260	10 486	162	5300	98	5186
Человеко-лет	35 777,2	312 419,8	13 891,5	135 121,2	21 885,7	177 298,6
Заболеваемость [†] (95% ДИ)	7,27 (6,41–8,21)	33,56 (32,92–34,21)	11,66 (9,94–13,60)	39,22 (38,18–40,29)	4,48 (3,64–5,46)	29,25 (28,46–30,06)
гСН или смерть от всех причин						
События, n	631	14 651	503	8649	128	6002
Человеко-лет	35 580,1	309 104,0	13 708,8	132 431,5	21 871,3	176 672,6
Заболеваемость [†] (95% ДИ)	17,73 (16,38–19,17)	47,40 (46,63–48,17)	36,69 (33,55–40,04)	65,31 (63,94–66,70)	5,85 (4,88–6,96)	33,97 (33,12–34,84)
Госпитализация по поводу ИМ						
События, n	69	733	52	476	17	257
Человеко-лет	35 747,8	311 902,6	13 871,4	134 770,9	21 876,4	177 131,7
Заболеваемость [†] (95% ДИ)	1,93 (1,50–2,44)	2,35 (2,18–2,53)	3,75 (2,80–4,92)	3,53 (3,22–3,86)	0,78 (0,45–1,24)	1,45 (1,28–1,64)
Госпитализация по поводу инсульта						
События, n	173	3672	117	2689	56	983
Человеко-лет	35 714,9	310 206,9	13 846,2	133 530,8	21 868,6	176 676,2
Заболеваемость [†] (95% ДИ)	4,84 (4,15–5,62)	11,84 (11,46–12,23)	8,45 (6,99–10,13)	20,14 (19,38–20,91)	2,56 (1,93–3,33)	5,56 (5,22–5,92)

[†]Заболеваемость — число событий на 1000 человеко-лет. * Анализ чувствительности с использованием льготного периода в 30 дней. ДИ — доверительный интервал; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; идПП-4 — ингибиторы дипептидилпептидазы-4; иНГЛТ-2 — ингибитор натрий-глюкозного котранспортера-2; гСН — госпитализация по поводу сердечной недостаточности; ИМ — инфаркт миокарда.

ных точках, начиная с 90-х суток после начала лечения (рис. 3 С; табл. Д10).

Среди пациентов с ССЗ в анамнезе и эпизодом гСН <30 сут от индексной даты наличие гипогликемии было выше у пациентов, получавших иНГЛТ-2 (37,8%; 54 из 143), по сравнению с пациентами, получавшими идПП-4 (1,2%; 8 из 642; табл. Д11). Аналогично средний возраст пациентов с гипогликемией, получавших иНГЛТ-2, был выше, чем пациентов, получавших идПП-4 (84,7 и 78,6 года соответственно), и у большей доли пациентов индексный год был 2015 (97,5 и 24,1% соответственно). Кроме того, пациенты, получавшие иНГЛТ-2, имели более высокую распространенность сопутствующей хронической болезни почек, нефропа-

тии и дислипидемии, а также использовали несколько противодиабетических препаратов, включая инсулины, чем пациенты, получавшие идПП-4. И наоборот, гипогликемия отмечалась всего у 3,2% пациентов, получавших иНГЛТ-2, с ССЗ в анамнезе и эпизодом гСН ≥30 сут с индексной даты, что было аналогично пациентам, получавшим идПП-4 (1,9%; табл. Д12).

Снижение риска смерти от всех причин

Риск смерти от всех причин был значительно ниже у пациентов, получавших иНГЛТ-2, по сравнению с пациентами, получавшими идПП-4, во всей когорте (ОР 0,592; 95% ДИ 0,481–0,729), пациентов как с ССЗ (ОР 0,573; 95% ДИ 0,437–0,752), так и без них (ОР 0,640; 95% ДИ 0,457–0,897).

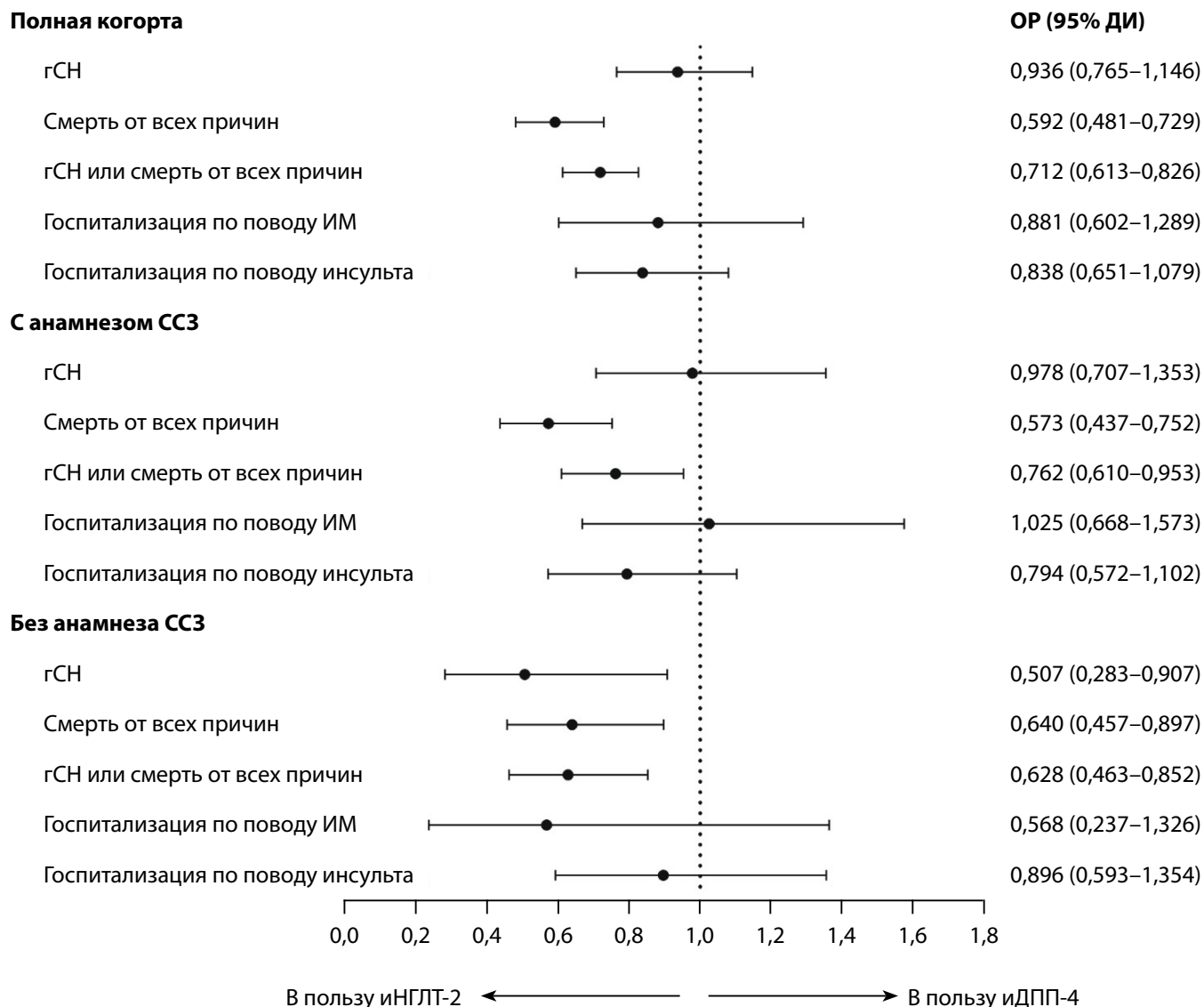


Рисунок 2. Лесовидная диаграмма риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности (гСН), смерти от всех причин, сочетания гСН и/или смерти от всех причин, госпитализации по поводу инфаркта миокарда (ИМ) и госпитализации по поводу инсульта в полной когорте и у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) или без них в анамнезе. ДИ — доверительный интервал; ОР — отношение рисков; иНГЛТ-2 — ингибитор натрий-глюкозного котранспортера-2; иДПП-4 — ингибиторы дипептидилпептидазы-4.

в анамнезе (рис. 2). Взвешенная кумулятивная частота смерти от всех причин была ниже у пациентов, получавших иНГЛТ-2, по сравнению с пациентами, получавшими иДПП-4, во всех временных точках после начала лечения в полной когорте и обеих подгруппах ССЗ (рис. 4, табл. Д8–Д10).

Снижение риска сочетания гСН и/или смерти от всех причин

Значительное снижение риска сочетания гСН и/или смерти от всех причин наблюдалось у пациентов, получавших иНГЛТ-2, по сравнению с пациентами, получавшими иДПП-4, в полной когорте и обеих подгруппах ССЗ (рис. 2). Взвешенная кумулятивная частота сочетания гСН и/или смерти от всех причин также была ниже у пациентов, получавших иНГЛТ-2, по сравнению с пациентами, получавшими иДПП-4, почти во всех временных точках после начала лечения в полной когорте и обеих подгруппах ССЗ (рис. 5; табл. Д8–Д10).

Снижение риска госпитализации по поводу ИМ или инсульта

Значительного снижения риска госпитализации по поводу ИМ или инсульта у пациентов, получавших иНГЛТ-2, по сравнению с пациентами, получавшими иДПП-4, в полной когорте и обеих подгруппах ССЗ не наблюдалось (рис. 2). Совокупная частота госпитализаций по поводу ИМ или инсульта была одинаковой в обеих группах лечения во всех временных точках после начала лечения в полной когорте и обеих подгруппах ССЗ (табл. Д8–Д10).

Анализ по подгруппам

В полной когорте и среди пациентов с ССЗ в анамнезе риск всех сердечно-сосудистых событий, за исключением госпитализации по поводу ИМ, был значительно ниже при использовании иНГЛТ-2 по сравнению с иДПП-4 у пациентов в возрасте <75 лет, но не у пациентов в возрасте ≥75 лет (рис. 6).

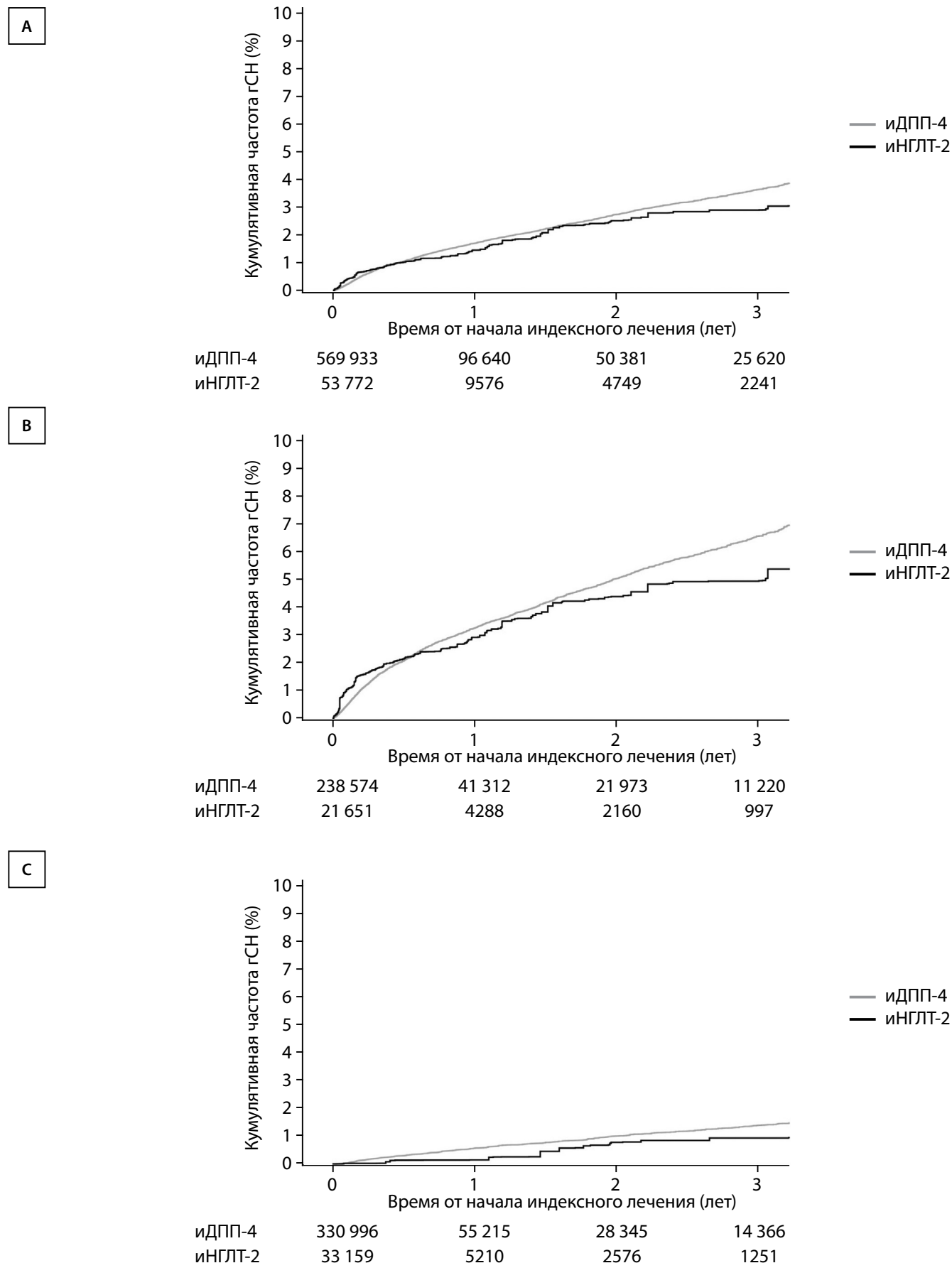


Рисунок 3. Кривая Каплана–Мейера кумулятивной частоты госпитализаций по поводу сердечной недостаточности (гСН) в (А) полной когорте, (В) у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) в анамнезе и (С) у пациентов без ССЗ в анамнезе. Взвешенная кумулятивная частота гСН у пациентов, получавших ингибитор натрий-глюкозного котранспортера-2 (иНГЛТ-2), была выше, чем у пациентов, получавших ингибитор дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4), через 30–60 сут после индексной даты, в полной когорте и у пациентов с ССЗ в анамнезе; кумулятивная частота гСН имела тенденцию быть ниже у пациентов, получавших иНГЛТ-2, чем у пациентов, получавших иДПП-4, через 1 год с индексной даты. Напротив, среди пациентов без ССЗ в анамнезе кумулятивная частота гСН у пациентов, получавших иНГЛТ-2, была ниже почти во всех временных точках, начиная с 90 дней после индексной даты, чем у пациентов, получавших иДПП-4.

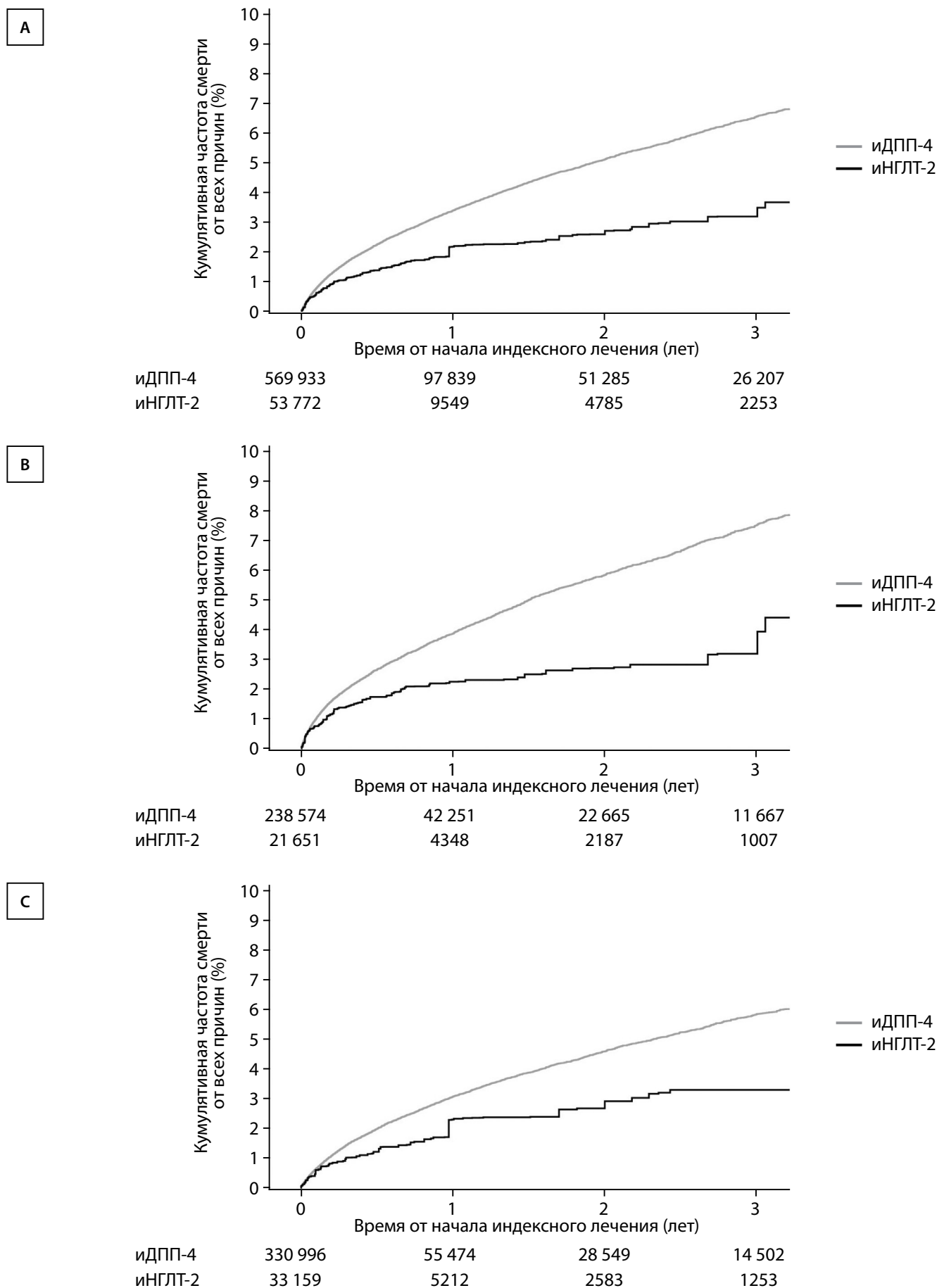


Рисунок 4. Кривая Каплана–Мейера кумулятивной частоты смерти от всех причин в (А) полной когорте, (В) у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) в анамнезе и (С) у пациентов без ССЗ в анамнезе. Взвешенная кумулятивная частота смерти от всех причин была ниже у пациентов, получавших ингибитор натрий-глюкозного котранспортера-2 (иНГЛТ-2), по сравнению с пациентами, получавшими лечение ингибитором дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4), во всех временных точках после начала приема соответствующих препаратов в полной когорте и в обеих подгруппах по ССЗ.

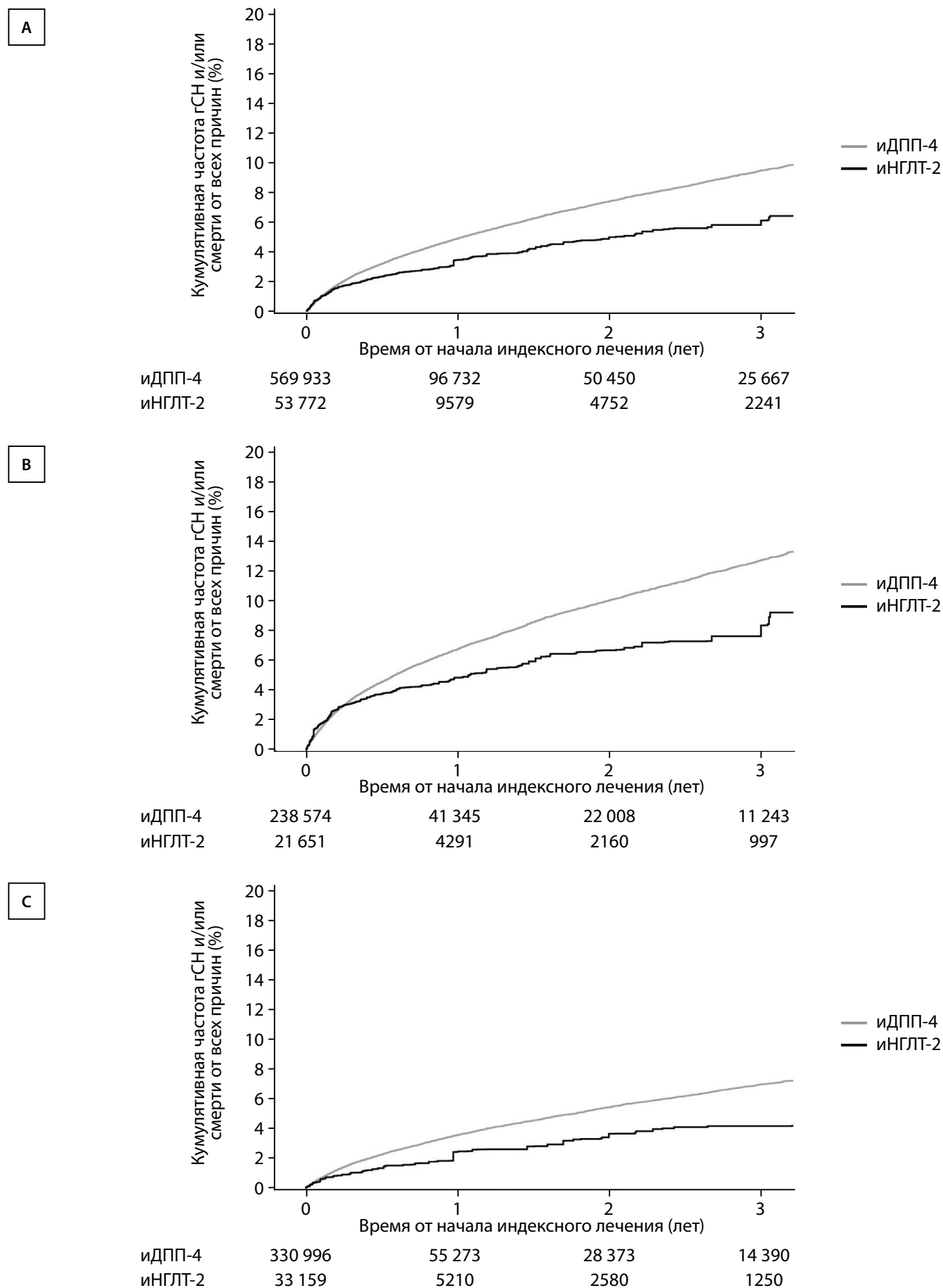


Рисунок 5. Кривая Каплана–Мейера кумулятивной частоты сочетания госпитализаций по поводу сердечной недостаточности (гСН) и/или смерти от всех причин в (А) полной когорте, (В) у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) в анамнезе и (С) у пациентов без ССЗ в анамнезе. Взвешенная кумулятивная частота сочетания гСН и/или смерти от всех причин была ниже у пациентов, получавших ингибитор натрий-глюкозного котранспортера-2 (иНГЛТ-2), по сравнению с пациентами, получавшими лечение ингибитором дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4), почти во всех временных точках после начала приема соответствующих препаратов в полной когорте и в обеих подгруппах по ССЗ.

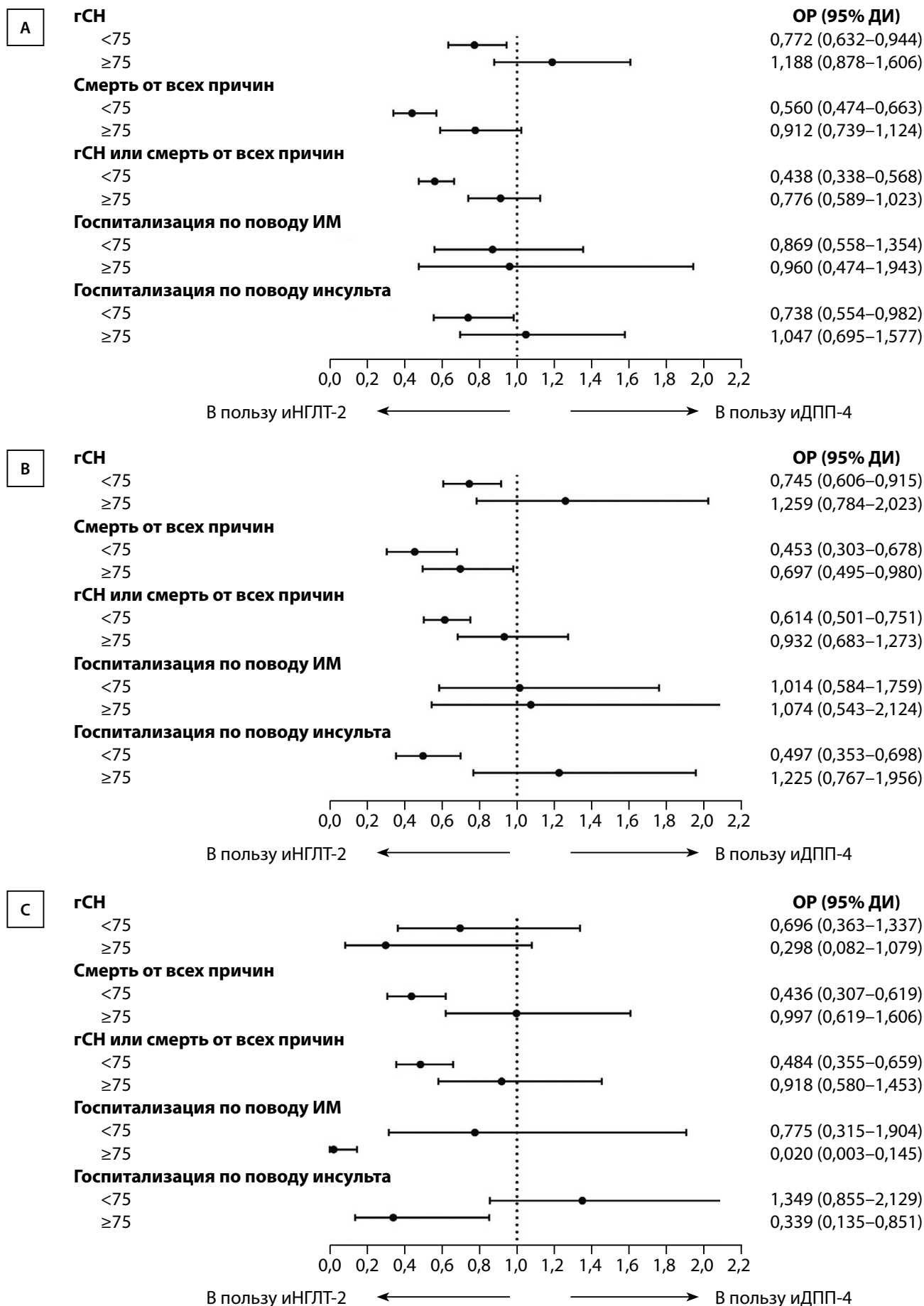


Рисунок 6. Подгрупповой анализ (<75 лет; ≥75 лет). Лесовидная диаграмма риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности (гСН), смерти от всех причин, гСН или смерти от всех причин, госпитализации по поводу инфаркта миокарда (ИМ) и госпитализации по поводу инсульта в (А) полной когорте, (В) у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) в анамнезе и (С) у пациентов без ССЗ в анамнезе. ДИ — доверительный интервал; ОР — отношение рисков; иНГЛТ-2 — ингибитор натрий-глюкозного котранспортера-2; иДПП-4 — ингибиторы дипептидилпептидазы-4.

Среди пациентов без ССЗ в анамнезе риск смерти от всех причин и сочетания гСН или смерти от всех причин был значительно ниже при использовании иНГЛТ-2 по сравнению с иДПП-4 только у пациентов в возрасте <75 лет. Однако риск госпитализации по поводу ИМ или инсульта был значительно снижен на фоне приема иНГЛТ-2 только у пациентов в возрасте ≥75 лет.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем крупном ретроспективном когортном исследовании, основанном на административных данных больниц, изучался риск развития сердечно-сосудистых событий у >600 000 пациентов с СД2, недавно начавших прием иНГЛТ-2 или иДПП-4, с использованием моделей Кокса с обратным взвешиванием вероятностей. В этом исследовании риск гСН, смерти от всех причин и сочетания гСН или смерти от всех причин был значительно снижен при использовании иНГЛТ-2 по сравнению с иДПП-4 среди пациентов без ССЗ в анамнезе. Во всей когорте и среди пациентов с ССЗ в анамнезе, по сравнению с иДПП-4, иНГЛТ-2 также были связаны со значительным снижением риска смерти от всех причин и сочетания гСН и/или смерти от всех причин, но не гСН. Эти результаты свидетельствуют о том, что раннее лечение иНГЛТ-2 может помочь предотвратить развитие гСН и смерть от всех причин у пациентов с СД2 без ССЗ в анамнезе. Кроме того, эти результаты подчеркивают пользу иНГЛТ-2 и поддерживают использование этого класса препаратов у японских пациентов с СД2.

На сегодня положительные эффекты иНГЛТ-2 для профилактики гСН при СД2 противоречивы. Четыре РКИ продемонстрировали преимущества иНГЛТ-2 в снижении заболеваемости гСН по сравнению с плацебо у пациентов с СД2 с высоким риском ССЗ [1–6]; в этих исследованиях наблюдалось относительно одинаковое процентное снижение случаев гСН [21]. Аналогичным образом, два обсервационных исследования (CVD-REAL и CVD-REAL 2) показали значительно более низкий риск гСН у пациентов с СД2, получавших иНГЛТ-2, по сравнению с другими сахароснижающими препаратами, независимо от наличия у пациентов ССЗ [7–9]. В настоящем исследовании иНГЛТ-2 значительно снижали риск гСН почти на 50% у пациентов без ССЗ в анамнезе, что согласуется с результатами крупного многонационального обсервационного исследования применения иНГЛТ-2 у пациентов с СД2 без ССЗ и почечных заболеваний [12]. Эти результаты также отражают итоги недавнего обсервационного исследования, в котором сообщалось о значительном улучшении функции левого желудочка в группе эмпаглифлозина по сравнению с контрольной группой, особенно при ранней кардиомиопатии, связанной с СД2, по сравнению с прогрессирующей кардиомиопатией [22]. Кроме того, в настоящем исследовании иНГЛТ-2 были связаны со значительно сниженным риском развития гСН у пациентов с СД2 в возрасте до 75 лет, но не у пациентов в возрасте ≥75 лет, что позволяет предположить зависимость положительных эффектов иНГЛТ-2 от возраста пациентов с СД2 [10]. Таким образом, хотя на эффект иНГЛТ-2 в предотвращении гСН потенциально влияют другие факторы, включая возраст, тяжесть ССЗ, наличие микро- и макро-сосудистых осложнений и этническую принадлежность,

которые в дополнение к более строгим критериям приемлемости РКИ также могут объяснить различия, наблюдаемые между РКИ и обсервационными исследованиями, результаты настоящего исследования показали, что раннее лечение иНГЛТ-2 может быть эффективным для снижения риска гСН у пациентов без ССЗ в анамнезе.

В настоящем исследовании кумулятивная заболеваемость гСН была выше при применении иНГЛТ-2, чем при применении иДПП-4, на ранних этапах лечения в полной когорте и среди пациентов с ССЗ в анамнезе. Эти результаты могут быть частично объяснены тем фактом, что пациенты, получавшие иНГЛТ-2, с ССЗ в анамнезе и эпизодом гСН вскоре после начала лечения имели исходные характеристики, свидетельствующие о более высоком риске гСН по сравнению с пациентами, получавшими иДПП-4. По сравнению с пациентами, получавшими иДПП-4, эти пациенты, получавшие иНГЛТ-2, были старше и имели более высокую распространенность гипогликемии, поскольку их лечили несколькими противодиабетическими препаратами с инсулином или без него. Распространенность сопутствующих заболеваний, включая хроническую болезнь почек и нефропатию, также была выше у этих пациентов, получавших иНГЛТ-2, чем у пациентов, получавших иДПП-4, и почти все они начали лечение в 2015 г., то есть приблизительно вскоре после того, как иНГЛТ-2 стали впервые назначаться в Японии. Кроме того, учитывая, что результаты исследования сердечно-сосудистых исходов эмпаглифлозина у пациентов с СД2 (EMPA-REG OUTCOME – Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients) были опубликованы в 2015 г. [1], врачи в то время, возможно, предпочли бы назначать иНГЛТ-2 пациентам с более тяжелой формой СД2 и ССЗ. Тем не менее в более поздней фазе наблюдалась более низкая кумулятивная частота событий гСН, что позволяет предположить, что долгосрочное использование иНГЛТ-2 может показать большую пользу в снижении риска гСН независимо от ССЗ в анамнезе пациентов.

Как и в предыдущих исследованиях, начало приема иНГЛТ-2 было связано со значительным снижением риска смерти от всех причин и сочетания гСН или смерти от всех причин по сравнению с началом приема иДПП-4 у пациентов без ССЗ в анамнезе [12, 13, 23]. В настоящем исследовании кумулятивная частота смерти от всех причин и сочетания гСН и/или смерти от всех причин также была ниже во всех временных точках после начала лечения. В Японии назначение иНГЛТ-2 остается редким по сравнению с иДПП-4 [16, 24]. В действующем японском руководстве по лечению сахарного диабета нет конкретной схемы лечения СД2, и выбор препарата осуществляется лечащим врачом с учетом фармакологического профиля и безопасности, а также возраста пациента и течения заболевания [15]. Фактически иНГЛТ-2 рекомендуется по сравнению с другими противодиабетическими препаратами только у пациентов с атеросклеротическими ССЗ или высоким/очень высоким риском ССЗ в соответствии с европейскими рекомендациями [25], а также у пациентов с СН или высоким риском ССЗ в японском консенсусном заявлении [14]. Таким образом, результаты настоящего исследования показали, что иНГЛТ-2 также могут быть рекомендованы для более широкой популяции пациентов. Кроме того, иНГЛТ-2 являются

потенциальными препаратами первой линии для лечения СД2 в Японии с целью предотвращения ГСН, смерти от всех причин и сочетания ГСН и смерти от всех причин даже у пациентов без ССЗ в анамнезе.

В настоящем исследовании иНГЛТ-2 не были связаны со значительным снижением риска госпитализации по поводу ИМ или инсульта по сравнению с иДПП-4 в полной когорте и обеих подгруппах ССЗ. Эти результаты были аналогичны результатам предыдущих обсервационных исследований [11, 12]. Однако противоречивые результаты наблюдались в субанализе исследования «Сравнительная эффективность сердечно-сосудистых исходов у новых пользователей ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера-2» (CVD-REAL 2), которое показало, что иНГЛТ-2 значительно снижают риск ИМ и инсульта по сравнению с иДПП-4 [23]. Кроме того, корейское ретроспективное когортное исследование пожилых пациентов с СД2 и недавнее японское когортное исследование пациентов с СД2 без установленных ССЗ и почечных заболеваний показали, что иНГЛТ-2 были связаны со значительно сниженным риском инсульта, но не ИМ, по сравнению с иДПП-4 [10, 13]. В настоящем исследовании риск госпитализации по поводу инсульта был значительно снижен у пациентов в возрасте до 75 лет, получавших иНГЛТ-2, по сравнению с иДПП-4, в полной когорте и среди пациентов с ССЗ в анамнезе, но частота госпитализации по поводу ИМ или инсульта была значительно снижена при использовании иНГЛТ-2 по сравнению с иДПП-4 у пациентов в возрасте ≥ 75 лет без ССЗ в анамнезе. Таким образом, преимущества иНГЛТ-2 при этих сердечно-сосудистых событиях также могут зависеть от характеристик пациента, включая возраст и сопутствующие заболевания.

Сильные стороны настоящего исследования включали статистические методы. Для оценки эффекта лечения у пациентов с СД2 из базы данных MDV использовали обратное взвешивание вероятностей, а эффекты лечения иНГЛТ-2 и иДПП-4 сравнивали с использованием реальных характеристик пациентов, только что начавших терапию препаратами этих классов. В этом исследовании приняли участие 57 070 и 568 669 пациентов, впервые начавших прием иНГЛТ-2 и иДПП-4 соответственно. Средний возраст пациентов был выше, чем в предыдущих исследованиях [12, 13, 23], что, по-видимому, лучше отражает истинный возраст населения Японии с СД2. Таким образом, метод обратного взвешивания вероятностей мог бы обеспечить большую обобщаемость результатов исследования, чем в предыдущих исследованиях, в которых обычно использовалось сопоставление показателей склонности. Кроме того, предыдущие исследования должны были рассмотреть «систематическую ошибку выжившего» [26]; в настоящем исследовании, поскольку был выбран дизайн для новых пользователей, нам не требовалось устранять эту ошибку.

Ограничения настоящего исследования включали административную базу данных. Мы не смогли учесть какие-либо неизвестные искажающие факторы, которые потенциально определяли выбор терапии и исходы. Поскольку важная клиническая информация и информация о заболевании, включая тяжесть ССЗ в анамнезе пациентов, не была доступна в базе данных MDV, в этом исследовании также не удалось оценить, как тяжесть ССЗ могла

повлиять на исходы. База данных также не отслеживает пациентов, если они меняют больницу; следовательно, пациенты могли быть подсчитаны и зарегистрированы несколько раз. Кроме того, смерти, произошедшие вне больниц, не учитывались. Тем не менее, поскольку большинство смертей в Японии происходит в больницах [27], предполагается, что влияние этого ограничения незначительно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящее исследование дополнительно подтвердило, что иНГЛТ-2 связаны со значительным снижением сердечно-сосудистых событий в более широкой популяции пациентов с СД2 в Японии, особенно у тех, у кого нет анамнеза ССЗ. Полученные данные свидетельствуют о том, что раннее начало терапии иНГЛТ-2 может оказывать кардиопротективное действие у пациентов без ССЗ в анамнезе. В совокупности иНГЛТ-2 не следует исключать в качестве варианта лечения первой линии для улучшенного и комплексного контроля СД2 и профилактики ССЗ, особенно ГСН и смерти от всех причин, у пациентов с СД2.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Благодарности. Это исследование спонсировалось Astellas Pharma Inc. Помощь в составлении медицинских текстов была предоставлена Hana Nomura, BPharm (с отличием), и Prudence Stanford, доктор философии, из ProScribe — Envision Pharma Group, и финансировалась Astellas Pharma Inc. Услуги ProScribe соответствуют международным рекомендациям для надлежащей практики публикации (GPP3). Помощь в разработке протокола и окончательного отчета об исследовании была предоставлена Broadstreet HEOR и профинансирована Astellas Pharma Inc. Astellas Pharma Inc. участвовала в разработке дизайна исследования, сборе данных, анализе данных и подготовке рукописи.

Конфликт интересов. A. Kashiwagi получал финансирование в качестве консультанта группы Sunstar. S. Shoji, S. Onozawa, Y. Kosakai и Y. Ito являются сотрудниками Astellas Pharma Inc. M. Waratani является бывшим сотрудником Astellas Pharma Inc. M. Waratani сменила место работы после завершения исследования; в настоящее время она работает директором по исследованиям экономики здравоохранения и результатов, медицинские вопросы, Alexion Pharma GK Alexion-AstraZeneca Rare Disease, AstraZeneca.

Одобрение протокола исследования. Комитет Японии по рассмотрению протоколов по медицинским вопросам рассмотрел и одобрил протокол исследования до начала исследования.

Информированное согласие: не требуется.

Дата утверждения реестра и регистрационный номер исследования: нет данных.

Исследования на животных: недоступны.

ЗАЯВЛЕНИЕ О ДОСТУПНОСТИ ДАННЫХ

Исследователи могут запросить доступ к анонимным данным участников, данным испытаний и протоколам клинических испытаний, спонсируемых Astellas, на сайте www.clinicalstudydatarequest.com. Критерии Astellas по обмену данными см. на странице <https://clinicalstudydatarequest.com/Study-Sponsors/Study-Sponsors-Astellas.aspx>

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Дополнительную информацию можно найти онлайн в разделе «Вспомогательная информация» в конце этой статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. 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>
2. Fitchett D, Inzucchi SE, Cannon CP, et al. Empagliflozin reduced mortality and hospitalization for heart failure across the spectrum of cardiovascular risk in the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Circulation*. 2019;139(11):1384-1395. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037778>
3. Guthrie R. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *Postgrad Med*. 2018;130(2):149-153. doi: <https://doi.org/10.1080/00325481.2018.1423852>
4. 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>
5. 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>
6. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;380(24):2295-2306. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811744>
7. Kosiborod M, Lam CSP, Kohsaka S, et al. Cardiovascular events associated With SGLT-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(23):2628-2639. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.03.009>
8. Cavender MA, Norhammar A, Birkeland KI, et al. SGLT-2 inhibitors and cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(22):2497-2506. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.01.085>
9. Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, et al. Lower risk of heart failure and death in patients initiated on sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs. *Circulation*. 2017;136(3):249-259. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029190>
10. Han SJ, Ha KH, Lee N, Kim DJ. Effectiveness and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors compared with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in older adults with type 2 diabetes: A nationwide population-based study. *Diabetes, Obes Metab*. 2021;23(3):682-691. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.14261>
11. Kohsaka S, Takeda M, Bodegård J, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors compared with other glucose-lowering drugs in Japan: Subanalyses of the CVD-REAL 2 Study. *J Diabetes Investig*. 2021;12(1):67-73. doi: <https://doi.org/10.1111/jdi.13321>
12. Birkeland KI, Bodegård J, Banerjee A, et al. Lower cardiorenal risk with <scp>sodium-glucose</scp> cotransporter-2 inhibitors versus dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes without cardiovascular and renal diseases: A large multinational observational study. *Diabetes, Obes Metab*. 2021;23(1):75-85. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.14189>
13. Komuro I, Kadowaki T, Bodegård J, et al. Lower heart failure and chronic kidney disease risks associated with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor use in Japanese type 2 diabetes patients without established cardiovascular and renal diseases. *Diabetes, Obes Metab*. 2021;23(S2):19-27. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.14119>
14. Araki E, Tanaka A, Inagaki N, et al. Diagnosis, prevention, and treatment of cardiovascular diseases in people with type 2 diabetes and prediabetes — A consensus statement jointly from the Japanese circulation society and the Japan diabetes society. *Circ J*. 2020;85(1):82-125. doi: <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-20-0865>
15. Araki E, Goto A, Kondo T, et al. Japanese clinical practice guideline for diabetes 2019. *J Diabetes Investig*. 2020;11(4):1020-1076. doi: <https://doi.org/10.1111/jdi.13306>
16. Nishimura R, Kato H, Kisanuki K, et al. Treatment patterns, persistence and adherence rates in patients with type 2 diabetes mellitus in Japan: a claims-based cohort study. *BMJ Open*. 2019; 9: e025806.
17. Tanaka S, Seto K, Kawakami K. Pharmacoeconomics in Japan: medical databases and research achievements. *J Pharm Heal Care Sci*. 2015;1(1):16. doi: <https://doi.org/10.1186/s40780-015-0016-5>
18. Poole RM, Dungan RT. Ipragliflozin: First Global Approval. *Drugs*. 2014;74(5):611-617. doi: <https://doi.org/10.1007/s40265-014-0204-x>
19. Suzuki K, Hasegawa K, Watanabe M. Efficacy and patient satisfaction of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor after switching from once-daily DPP-4 inhibitor to once-weekly regimen. *J Clin Med Res*. 2018;10(8):641-647. doi: <https://doi.org/10.14740/jocmr3456w>
20. Chang HY, Weiner JP, Richards TM, et al. Validating the adapted Diabetes Complications Severity Index in claims data. *Am J Manag Care*. 2012;18(11):721-726.
21. Kashiwagi A, Araki S, Maegawa H. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors represent a paradigm shift in the prevention of heart failure in type 2 diabetes patients. *J Diabetes Investig*. 2021;12(1):6-20. doi: <https://doi.org/10.1111/jdi.13329>
22. Oka S, Kai T, Hoshino K, et al. Effects of empagliflozin in different phases of diabetes mellitus-related cardiomyopathy: a prospective observational study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2021;21(1):217. doi: <https://doi.org/10.1186/s12872-021-02024-3>
23. Kohsaka S, Lam CSP, Kim DJ, et al. Risk of cardiovascular events and death associated with initiation of SGLT2 inhibitors compared with DPP-4 inhibitors: an analysis from the CVD-REAL 2 multinational cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(7):606-615. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30130-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30130-3)
24. Ito Y, Van Schyndel J, Nishimura T, et al. Characteristics of patients with diabetes initiating Sodium Glucose Co-transporter-2 Inhibitors (SGLT2i): Real-World Results from Three Administrative Databases in Japan. *Diabetes Ther*. 2019;10(2):549-562. doi: <https://doi.org/10.1007/s13300-019-0577-7>
25. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020;41(2):255-323. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>
26. Suissa S. Reduced mortality with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in observational studies. *Circulation*. 2018;137(14):1432-1434. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032799>
27. Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare. Vital Statistics of Japan 2019: Table 1-25 Number of deaths and percentage distribution by place of occurrence, by year [Internet]. 2019 [cited March 9, 2021]. Available from: <https://www.mhlw.go.jp/english/database/db-hh/xlsx/1-25.xlsx>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Atsunori Kashiwagi**; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6049-3236>; e-mail: kashiwagi@seikoukai-sc.or.jp

ЦИТИРОВАТЬ:

Kashiwagi A., Shoji S., Onozawa S., Kosakai Y., Waratani M., Ito Y. Снижение частоты сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, получавших ингибитор натрий-глюкозного котранспортера-2, по сравнению с ингибитором дипептидилпептидазы-4: ретроспективный анализ реальных данных из административной базы данных в Японии // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т. 26. — №2. — С. 157-171. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13029>

TO CITE THIS ARTICLE:

Kashiwagi A, Shoji S, Onozawa S, Kosakai Y, Waratani M, Ito Y. Reduction in cardiovascular disease events in patients with type 2 diabetes mellitus treated with a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor versus a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor: A real-world retrospective administrative database analysis in Japan. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(2):157-171. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13029>

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

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

Преимущества лечения в Институте диабета
ФГБУ НМИЦ эндокринологии

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

Принцип максимальной органопroteкции / максимально
эффективные методы лечения при минимальной травматизации

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

Отдел прогнозирования и инноваций диабета

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

Отделение эпидемиологии и регистра сахарного диабета

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

Отделение диабетической ретинопатии и офтальмохирургии

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



Действуем

ДИАБЕТА

и его осложнений с использованием
высокотехнологичных методов медицинской
помощи

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



Отдел кардиологии и сосудистой хирургии

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



Отделение диабетической стопы

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



Отделение диабетической болезни почек и посттрансплантационной реабилитации

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

на опережение!

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

Эндокринологическая помощь в домашних условиях



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

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

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

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

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



В домашних условиях пациентам проводятся:

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

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

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

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

СОЧЕТАННОЕ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ СОННЫХ АРТЕРИЙ И АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА: ФАКТОРЫ РИСКА И БИОМАРКЕРЫ

© Е.А. Королева, Р.С. Хапаев, А.П. Лыков, А.И. Корбут, В.В. Климонтов*

Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии — филиал ФГБНУ Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск

ОБОСНОВАНИЕ. Атеросклероз сонных артерий (СА) и артерий нижних конечностей (АНК) — распространенные и потенциально жизнеугрожающие коморбидные состояния при сахарном диабете (СД).

ЦЕЛЬ. Определить факторы риска и биомаркеры сочетанного атеросклеротического поражения СА и АНК у больных СД 2 типа (СД2).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проведено одноцентровое поперечное сравнительное исследование. В исследование включен 391 больной. Всем пациентам выполнены ультразвуковое дуплексное сканирование СА и АНК, скрининг/мониторинг осложнений диабета и ассоциированных состояний, исследованы параметры гликемического контроля, биохимические параметры, показатели гемостаза. В сыворотке крови с помощью иммуноферментного анализа определяли факторы, вовлеченные в ремоделирование сосудистой стенки: кальпонин-1, релаксин, L-цитруллин, матриксные металлопротеиназы-2 и -3.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Признаки атеросклероза СА и АНК выявлены у 330 и 187 больных соответственно. У 178 пациентов выявлено сочетание атеросклероза СА и АНК. Риск сочетанного поражения СА и АНК был выше у больных с диабетической ретинопатией (ОШ=2,57; $p<0,001$), хронической болезнью почек (ОШ=4,48; $p<0,001$), инфарктом миокарда (ОШ=5,09; $p<0,001$), коронарной реваскуляризацией (ОШ=4,31; $p<0,001$) или острым нарушением мозгового кровообращения (ОШ=3,07; $p<0,001$) в анамнезе. В ROC-анализе факторами риска сочетанного атеросклероза СА и АНК являлись: возраст $\geq 65,5$ года (ОШ=3,43; $p<0,001$), соотношение окружность талии/окружность бедер (ОТ/ОБ) $\geq 0,967$ (ОШ=3,01; $p=0,001$), длительность СД $\geq 12,5$ года (ОШ=3,7; $p<0,001$), длительность инсулинотерапии $\geq 4,5$ года (ОШ=3,05; $p<0,001$), длительность артериальной гипертензии $\geq 16,5$ года (ОШ=1,98; $p=0,002$), уровень L-цитруллина сыворотки ≥ 68 мкмоль/л (ОШ=3,82; $p=0,003$), средняя амплитуда колебаний гликемии (MAGE) $\geq 3,72$ ммоль/л (ОШ=1,79; $p=0,006$). В многофакторном логистическом регрессионном анализе независимыми факторами риска атеросклероза СА и АНК были возраст ($p=0,005$), длительность СД ($p=0,0003$) и ОТ/ОБ ($p=0,004$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Сочетанное поражение СА и АНК у больных СД2 ассоциировано с возрастом, длительностью СД, абдоминальным ожирением, микрососудистыми и макрососудистыми осложнениями, вариабельностью гликемии, высоким уровнем L-цитруллина.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 2 типа; атеросклероз сонных артерий; макроангиопатия нижних конечностей; фактор риска; биомаркер

ASSOCIATION OF CAROTID ATHEROSCLEROSIS AND PERIPHERAL ARTERY DISEASE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES: RISK FACTORS AND BIOMARKERS

© Elena A. Koroleva, Rustam S. Khapaev, Alexander P. Lykov, Anton I. Korbut, Vadim V. Klimontov*

Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences (RICEL — Branch of IC&G SB RAS), Novosibirsk, Russia

BACKGROUND: Carotid atherosclerosis (CA) and lower extremity peripheral artery disease (PAD) is a common and potentially life-threatening comorbidity in diabetes.

AIM: to determine risk factors and biomarkers of the association of CA and PAD in patients with type 2 diabetes.

MATERIALS AND METHODS: A single-center cross-sectional comparative study was carried out. Three hundred ninety one patients with type 2 diabetes were included. Duplex ultrasound of carotid and low limb arteries, screening/monitoring of diabetic complications and associated diseases, and assessment of glycemic control, biochemical and coagulation parameters were performed. Factors involved in vascular wall remodeling, including calponin-1, relaxin, L-citrulline, matrix metalloproteinase-2 and -3, were measured in blood serum by ELISA.

RESULTS: The signs of CA and PAD were observed in 330 and 187 patients respectively. In 178 patients, both CA and PAD were revealed. The risk of combined involvement of carotid and lower extremity arteries was higher in patients with diabetic retinopathy (OR=2.57, $p<0.001$), chronic kidney disease (OR=4.48, $p<0.001$), history of myocardial infarction (OR=5.09, $p<0.001$), coronary revascularization (OR=4.31, $p<0.001$) or cerebrovascular accident (OR=3.07, $p<0.001$). In ROC-analysis, age ≥ 65.5 years (OR=3.43, $p<0.001$), waist-to-hip ratio ≥ 0.967 (OR=3.01, $p=0.001$), diabetes duration ≥ 12.5 years (OR=3.7,

$p < 0.001$), duration of insulin therapy ≥ 4.5 years ($OR = 3.05$, $p < 0.001$), duration of arterial hypertension ≥ 16.5 years ($OR = 1.98$, $p = 0.002$), serum L-citrulline ≥ 68 $\mu\text{mol/l}$ ($OR = 3.82$, $p = 0.003$), and mean amplitude of glucose excursions ≥ 3.72 mmol/l ($OR = 1.79$, $p = 0.006$) were the risk factors for atherosclerosis of two vascular beds. In multivariate logistic regression analysis, age, diabetes duration and waist-to-hip ratio were independent risk factors for association of CA and PAD ($p = 0.005$, $p = 0.0003$, and $p = 0.004$ respectively).

CONCLUSION: In subjects with type 2 diabetes, carotid and lower extremity atherosclerotic disease is associated with age, diabetes duration, abdominal obesity, microvascular and macrovascular complications, glucose variability, and high serum levels of L-citrulline.

KEYWORDS: type 2 diabetes; carotid atherosclerosis; peripheral artery disease; risk factor; biomarker

ОБОСНОВАНИЕ

Поражения артерий нижних конечностей (АНК) и сонных артерий (СА) входят в число наиболее распространенных и социально значимых проявлений атеросклероза при сахарном диабете (СД). Поражение АНК является фактором риска развития синдрома диабетической стопы и ампутаций конечностей — осложнений, которые в значительной степени определяют снижение качества жизни и инвалидизацию больных СД. Пятилетний риск смерти у больных с критической ишемией нижних конечностей превосходит смертность от рака молочной железы и толстого кишечника [1]. Атеросклероз СА ассоциирован с риском инсульта [2]. Пациенты с СД и гемодинамически значимым стенозом СА имеют чрезвычайно высокий риск смерти от сердечно-сосудистых причин [3].

Известно, что частота развития атеросклероза у больных СД в 2–4 раза превышает популяционную [1]. Повышению риска атеросклероза при СД 2 типа (СД2) способствует большое количество патологических процессов: накопление и изменение структуры коллагена и эластина, изменение сократительной способности сосудистой стенки, увеличение концентрации и накопление конечных продуктов гликирования [4], усиление экспрессии молекул адгезии, окислительный стресс, активация воспалительных сигнальных путей, дислипидемия, артериальная гипертензия, повышение жесткости стенки артерий [5].

Несмотря на то что традиционные факторы риска атеросклероза, такие как артериальная гипертензия, курение, дислипидемия, гипергликемия и прочие, хорошо известны, они далеко не всегда могут объяснить преимущественное развитие поражений того или иного сосудистого бассейна у конкретного пациента с СД. Это определяет необходимость дальнейшего изучения механизмов развития, идентификации медиаторов и биомаркеров сосудистых поражений разных локализаций. Отдельной задачей является установление факторов риска и биомаркеров сочетанных атеросклеротических поражений.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить факторы риска и биомаркеры сочетанного атеросклеротического поражения СА и АНК у больных СД2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Набор пациентов в исследование осуществлялся в клинике НИИКЭЛ — филиал ИЦиГ СО РАН (медицинская

организация 3-го уровня) в период с января 2016 г. по декабрь 2019 г.

Исследуемые популяции

Основную группу обследованных составили пациенты мужского и женского пола старше 30 лет, с СД2, диагностированным не менее года назад, получавшие сахароснижающую терапию. Контрольная группа формировалась из числа лиц без атеросклеротических заболеваний, с нормальным уровнем глюкозы.

Критерии исключения: диабетический кетоацидоз, гиперосмолярный синдром на момент включения в исследование; злокачественные новообразования в анамнезе; диффузные болезни соединительной ткани; терминальная стадия хронической болезни почек (ХБП) или заместительная почечная терапия.

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

Выборка исследуемых пациентов формировалась сплошным способом из числа пациентов, госпитализированных в клинику для проведения плановой специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи.

Дизайн исследования

Проведено одноцентровое сравнительное одномоментное исследование. Обследование больных проводилось в соответствии с актуальной версией «Алгоритмов оказания специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» [6] и включало скрининг/мониторинг осложнений СД и ассоциированных состояний, оценку качества гликемического контроля, биохимических параметров, показателей гемостаза. Всего в исследование включен 391 больной с СД2.

Всем пациентам выполнено ультразвуковое дуплексное сканирование СА и АНК. На основании результатов этих исследований участники были распределены на 3 группы. У больных 1-й группы не выявлено признаков атеросклеротического поражения исследованных артерий (группа СА-АНК-). У больных 2-й группы выявлено поражение только СА (группа СА+АНК-). Больные 3-й группы имели поражение двух сосудистых бассейнов (СА+АНК+).

Возраст, пол, курение, длительность СД, индекс массы тела (ИМТ), отношение «окружность талии/окружность бедер» (ОТ/ОБ), осложнения СД и ассоциированные состояния, характеристики сахароснижающей, гиполипидемической и антигипертензивной терапии, параметры гликемического контроля и вариабельности гликемии (ВГ),

панель липидных показателей, функция почек, альбуминурия, параметры гемограммы и параметры гемостаза оценивались как потенциальные факторы риска сочетанного поражения СА и АНК в моделях многофакторного логистического регрессионного анализа и анализа ROC-кривых.

В субисследование биомаркеров были включены 152 пациента с СД (не менее 40 человек из каждой группы) и 30 лиц без СД и сердечно-сосудистых заболеваний (группа сравнения). Группу сравнения составили 6 мужчин и 24 женщины в возрасте от 41 до 65 лет (медиана 46 лет). Среди этих лиц было 6 активных курильщиков, 24 человека не имели анамнеза курения. В сыворотке крови определяли факторы, вовлеченные в ремоделирование сосудистой стенки: кальпонин-1, релаксин, L-цитруллин, матриксные металлопротеиназы 2 и 3 (MMP-2 и MMP-3). В ряду этих молекул кальпонин-1 является маркером целостности гладкомышечных клеток [7], релаксин — важным регулятором сосудистого тонуса [8], L-цитруллин участвует в продукции оксида азота (NO) и в нитрозаминовом стрессе [9], MMP-2 и MMP-3 играют важную роль в атерогенезе и нестабильности атеросклеротических бляшек [10].

Методы

Исследование СА и АНК

Ультразвуковое дуплексное сканирование СА проводилось сертифицированным специалистом на экспертных ультразвуковых диагностических системах Vivid 7™ Dimension (GE Healthcare, США) и RS85-RUS (Samsung Medison, Корея) с использованием широкополосных датчиков с частотой сканирования 7–10 МГц. При сканировании руководствовались рекомендациями Мангеймского консенсуса [11]. Исследование проводили с обеих сторон на всем протяжении общей, внутренней и наружной СА, доступном для сканирования. В дистальном сантиметре общей сонной артерии измеряли максимальную толщину комплекса интима-медиа (ТКИМ). Значение ТКИМ $\geq 1,1$ мм рассматривали как увеличение [12]. Очаговое утолщение ТКИМ $>50\%$ толщины прилежащей сосудистой стенки или локальный участок с ТКИМ $>1,5$ мм и протрузией в просвет артерии расценивали как атеросклеротическую бляшку.

Сканирование АНК выполнялось сертифицированным специалистом на аппарате высокого разрешения Vivid 7™ Dimension (GE Healthcare, США) с линейным детектором 7–12 МГц. Сканирование выполняли с уровня начала общей бедренной артерии; при регистрации в просвете данной артерии времени ускорения потока более 100 мс в исследование включались общая и наружная подвздошные артерии. Далее выполняли сканирование общей, глубокой и наружной бедренных артерий, подколенной артерии, тиббио-перонеального ствола, задней и передней большеберцовых, малоберцовой артерий и тыльной артерии стопы. Оценка эхоструктуры комплекса интима-медиа осуществлялась на всем протяжении указанных артерий, измерение ТКИМ проводили на уровне артерий бедра и подколенной артерии. Увеличение ТКИМ более 50% относительно прилежащей сосудистой стенки считали патологическим. Локальное утолщение комплекса интима-медиа более 2 мм расценивали как атеросклеротическую бляшку. Выраженность

стеноза оценивали по величине соотношения пиковой систолической скорости в зоне стеноза и престенотического сегменте артерии; соотношение >2 расценивали как признак гемодинамической значимости стеноза [13].

Лабораторные исследования

Уровень гликированного гемоглобина A1c (HbA_{1c}) измеряли турбидиметрическим методом на биохимическом анализаторе AU480 (Beckman Coulter, США). Для расчета показателей ВГ использовали три ежедневных значения уровня глюкозы крови натощак и три ежедневных значения уровня глюкозы в крови через 2 ч после приема пищи в течение 5 дней. Измерения проводились с помощью глюкометра One Touch Verio® (Johnson & Johnson / LifeScan, США). На основании полученных значений с помощью калькулятора EasyGV (версия 9.0.R2) [14] рассчитывали средний уровень глюкозы, среднюю амплитуду колебаний гликемии (MAGE: Mean Amplitude of Glycemic Excursions), индекс риска гипогликемии (LBGI: Low Blood Glucose Index).

Биохимические параметры, включая глюкозу, общий холестерин, холестерин липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), холестерин липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), триглицериды, креатинин и мочевую кислоту, а также креатинин в моче, измеряли на биохимическом анализаторе AU480 (Beckman Coulter, США). Расчетную скорость клубочковой фильтрации (pCKF) рассчитывали по формуле CKD-EPI (2009). Альбумин в моче определяли иммунотурбидиметрическим методом на биохимическом анализаторе AU480 (Beckman Coulter, США). Концентрацию фибриногена, растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК), D-димера в плазме крови определяли на автоматическом анализаторе гемостаза ACL Elite Pro (Instrumentation Laboratory, США). Общий анализ крови выполняли на гематологическом анализаторе BC-5300 (Mindray Medical International Limited, Китай).

Концентрацию факторов, вовлеченных в сосудистое ремоделирование, определяли в сыворотке крови методом ИФА. Уровень кальпонина-1 определяли с помощью тест-систем CUSABIO Technology (США), релаксина и L-цитруллина — Immundiagnostik AG (Германия), MMP-2 — Abcam (Великобритания), MMP-3 — BCM Diagnostics (США).

Статистический анализ

Для проверки нормальности распределения применялся критерий Колмогорова–Смирнова. Для сравнения двух или нескольких групп использовали критерий Стьюдента или дисперсионный анализ (ANOVA) соответственно, если количественные параметры распределялись нормально; в противном случае применялся непараметрический U-критерий Манна–Уитни или H-критерий Крускала–Уоллиса. Различия в категориальных параметрах оценивали с помощью критерия χ^2 . Значения p ниже 0,05 считались значимыми. Для проверки связи между переменными применялся ранговый корреляционный анализ Спирмена. Для большинства применяемых статистических процедур использовался пакет программного обеспечения Statistica 13.0 (Dell, США). Размер выборки был рассчитан с заранее определенной частотой ошибок I рода $\alpha=0,05$ и мощностью $1-\beta=90\%$. Количественные данные представлены как медианы и межквартильные интервалы.

Для оценки факторов риска атеросклероза был проведен ROC-анализ с помощью программного пакета IBM SPSS Statistics 26.0 (IBM, США). Была рассчитана площадь под ROC-кривой (AUC) с 95% доверительными интервалами (ДИ) и *p*-значениями. Результаты считались значимыми, если AUC с нижней границей 95% ДИ была выше 0,5, а значение *p* было ниже 0,05. Значения отрезной точки были выбраны с чувствительностью (*Se*) и специфичностью (*Sp*) выше 0,55. Оценка лабораторных параметров с распределением, отличным от нормального (кальпонин-1, релаксин, L-цитруллин и MMP-2), проводилась в виде логарифмических значений (десятичный логарифм, Lg).

Оценка значимости клинических и лабораторных факторов проводилась с помощью логистического регрессионного анализа с прямым отбором переменных. Значения биомаркеров и основных лабораторных показателей как возможных факторов риска атеросклероза СА и АНК оценивали с поправкой на демографические факторы и клинические параметры. Были выбраны модели с меньшим количеством некоррелирующих параметров, более низкими значениями *p* и наибольшими AUC, *Se* и *Sp*. Для параметров, включенных в модели, были рассчитаны нескорректированные и скорректированные отношения шансов (ОШ), 95% ДИ и значения *p*. Представлены характеристики моделей (значение свободного члена, значение *p*, *Se*, *Sp*) и точки отсечки логистической функции (*Lp*).

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено Этическим комитетом НИИКЭЛ — филиала ИЦиГ СО РАН (протокол №115 от 24.12.2015 г.). Все больные давали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общая характеристика больных, включенных в исследование

В исследование включен 391 пациент с СД2, 113 мужчин и 278 женщин, от 36 до 88 лет (медиана — 65 лет). Длительность заболевания с момента постановки диагноза составила в среднем 13 лет (от 1 года до 38 лет), средний уровень HbA_{1c} — 8,5% (диапазон: 4,9–15,8%). Пациенты получали комбинированную сахароснижающую терапию, включавшую метформин (*n*=321), препараты сульфонилмочевины (*n*=128), ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2, *n*=53), ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4, *n*=50), инсулин (*n*=293). Большинство больных имели хронические осложнения СД и ассоциированные состояния: периферическую полинейропатию (*n*=336, 88%), автономную нейропатию (*n*=270, 69%), диабетическую ретинопатию (ДР, *n*=197, 52%), ХБП (*n*=123, 32%), артериальную гипертензию (АГ, *n*=377, 92%), ишемическую болезнь сердца (ИБС, *n*=151, 37%). Синдром диабетической стопы был диагностирован у 27 пациентов (7%), при этом у 10 человек была нейропатическая форма синдрома, у 17 — смешанная. Дислипидемия зарегистрирована у 356 обследованных пациентов (91%); регулярную гиполипидемическую терапию получали 173 человека (44%); 154 пациента принимали стати-

ны, 19 человек — статины и фенофибрат. О наличии кровных родственников с СД сообщили 179 человек, 154 имели кровных родственников с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Характеристика групп больных СД2 с атеросклерозом СА и АНК

У 52 (13,3%) пациентов не обнаружено атеросклеротических поражений СА и АНК; эти пациенты составили первую группу обследованных (СА-АНК-). Ультразвуковые признаки атеросклероза СА выявлены у 330 человек (84%), из них у 131 отмечено утолщение ТКИМ, у 199 — атеросклеротические бляшки. Количество больных со стенозирующим поражением СА составляло 134 человека (29,5% от всех включенных в исследование, или 40% пациентов с атеросклерозом СА), при этом гемодинамически значимый стеноз регистрировался у 39 пациентов. У 152 (40%) человек поражение СА не сочеталось с поражением АНК, эти пациенты вошли во вторую группу (СА+АНК-). Атеросклероз АНК диагностирован у 187 (47,8%) обследованных, из них 58 человек имели стеноз как минимум одной артерии (гемодинамически значимый — у 7 пациентов), 64 — окклюзию как минимум одной артерии. Хроническая ишемия нижних конечностей выявлена у 82 пациентов, ампутации в анамнезе — у 8 человек, из них 7 пациентам были выполнены малые ампутации (один или несколько пальцев стопы), 1 больному была проведена ампутация на уровне верхней трети голени по поводу флегмоны стопы. Больных с критической ишемией нижних конечностей в нашей выборке не было. У 9 пациентов атеросклероз АНК не сочетался с изменениями СА. В связи с малым числом наблюдений эти пациенты не включались в дальнейший анализ. Пациенты с сочетанием атеросклеротического поражения СА и АНК (178 человек, 46,5%) сформировали третью группу (СА+АНК+).

Клиническая характеристика групп пациентов представлена в табл. 1. Больные с поражением двух сосудистых бассейнов были старше и имели большую длительность СД и меньший ИМТ, в сравнении с пациентами с атеросклерозом СА, но без поражения АНК, а также с пациентами без признаков атеросклероза. Обе группы пациентов с атеросклерозом имели меньший ИМТ по сравнению с пациентами без поражений СА и АНК, но не различались между собой. Соотношение ОТ/ОБ оказалось больше у больных СА+АНК+ в сравнении с пациентами СА+АНК-. Кроме того, больные с поражением двух сосудистых бассейнов имели большую длительность АГ, чаще имели ДР и ИБС, в их анамнезе чаще имелись инфаркт миокарда (ИМ), коронарная реваскуляризация (КР) и острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК). У пациентов с сочетанным атеросклерозом определялись более высокие значения ТКИМ СА.

Пациенты группы СА+АНК+ чаще получали инсулин по сравнению с другими группами обследованных (табл. 2). Длительность инсулинотерапии также была больше в этой группе больных. Частота применения остальных групп сахароснижающих препаратов не различалась между группами. Больные с сочетанным поражением СА и АНК чаще получали бета-блокаторы, статины и аспирин.

Таблица 1. Клиническая характеристика групп пациентов с сахарным диабетом 2 типа с различной выраженностью атеросклероза сонных артерий и артерий нижних конечностей

Параметр	Группы больных		
	СА-АНК- (n=52)	СА+АНК- (n=152)	СА+АНК+ (n=178)
Пол, м/ж, n (%)	9/43 (21/79)	49/103 (32/68)	52/126 (29/71)
Возраст, годы	56 [50; 62]	64 [57; 69]**	68 [62,5; 71]*****
Длительность СД, годы	7 [4; 13]	10 [6; 15]	15,5 [10; 22]*****
ИМТ, кг/м ²	37,7 [32,7; 42,8]	32,8 [29,4; 36,8]*	32,1 [28,9; 37,2]**
ОТ/ОБ	0,97 [0,9; 1,04]	0,94 [0,91; 0,99]	0,98 [0,93; 1,07]###
Курение, n (%)	6 (11,5)	18 (11,8)	19 (10,7)
ДР, n (%)	20 (38,5)	64 (43)	113 (63)****
ХБП, n (%)	12 (23,1)	45 (30)	66 (37)
АГ, n (%)	48 (92,3)	147 (97)	177 (99,4)
Длительность АГ, годы	11 [7; 17]	15 [6; 22]	18 [10; 28]****
ИБС, n (%)	8 (15,4)	36 (23,4)	105 (58,7)*****
ИМ, n (%)	1 (1,9)	9 (7)	37 (21) *****
КР, n (%)	3 (5,8)	8 (6)	36 (21) ****
ОНМК, n (%)	0	8 (6)	27 (16) ***
ТКИМ СА слева, мм	0,7 [0,6; 0,8]	1,4 [1,2; 1,9]***	1,7 [1,2; 2,5]****
ТКИМ СА справа, мм	0,7 [0,6; 0,8]	1,4 [1,1; 2,2]***	1,8 [1,2; 2,8]*****

Примечания. Здесь и в табл. 2,3: данные представлены как медианы [Q1; Q3].

СА — сонные артерии; АНК — артерии нижних конечностей; СД — сахарный диабет; ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; ОБ — окружность бедер; ДР — диабетическая ретинопатия; ХБП — хроническая болезнь почек; АГ — артериальная гипертензия; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ИМ — инфаркт миокарда; КР — коронарная реваскуляризация; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ТКИМ — толщина комплекса интима-медиа.

* p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001 по сравнению с группой СА-АНК-; # p<0,05, ## p<0,01, ### p<0,001 по сравнению с группой СА+АНК-.

Таблица 2. Терапия в группах пациентов с сахарным диабетом 2 типа с различной выраженностью атеросклероза сонных артерий и артерий нижних конечностей

Параметр	Группы больных		
	СА-АНК- (n=52)	СА+АНК- (n=152)	СА+АНК+ (n=178)
Метформин, n (%)	36 (69,2)	128 (84,2)	155 (86,3)
Сульфонилмочевина, n (%)	19 (36,5)	52 (34,2)	55 (30,9)
иДПП-4, n (%)	6 (11,5)	22 (14,5)	21 (11,8)
иНГЛТ-2, n (%)	4 (7,7)	23 (15,1)	26 (14,8)
Инсулин, n (%)	30 (57,7)	108 (71)	154 (87)*****
Длительность инсулинотерапии, годы	2 [0,1; 6]	4 [1; 7]	8 [3; 12]*****
Доза инсулина, Ед/сут	37 [22; 76]	50 [32; 64]	50 [32; 68]
Доза инсулина, Ед/кг/сут	0,47 [0,26; 0,7]	0,54 [0,32; 0,71]	0,58 [0,36; 0,8]
иАПФ, n (%)	16 (30,8)	58 (37,7)	66 (36,9)
БРА, n (%)	21 (40,4)	60 (39)	86 (48)
Диуретики, n (%)	19 (36,5)	68 (44,2)	95 (53,1)
Антагонисты кальция, n (%)	17 (32,7)	51 (33,1)	69 (38,5)
Бета-блокаторы, n (%)	19 (36,5)	60 (39)	96 (53,6)****
Препараты центрального действия, n (%)	6 (11,5)	16 (10,4)	31 (17,9)
Статины, n (%)	17 (32,7)	47 (32)	109 (61)*****
Аспирин, n (%)	12 (23)	80 (52,6)***	129 (72,5)*****

Примечания. СА — сонные артерии; АНК — артерии нижних конечностей; иДПП-4 — ингибиторы дипептидилпептидазы-4; иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2; иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина.

Таблица 3. Лабораторные параметры больных сахарным диабетом 2 типа с различной выраженностью атеросклероза сонных артерий и артерий нижних конечностей

Параметр	Группы больных		
	СА-АНК- (n=52)	СА+АНК- (n=152)	СА+АНК+ (n=178)
HbA _{1c} , %	7,4 [6,2; 10,3]	8,3 [7,1; 9,5]	8,3 [7,1; 10,1]
MAGE, ммоль/л	3,0 [1,8; 4,0]	3,5 [2,5; 4,6]	4,0 [2,8; 5,2]**
LBGI, усл. ед.	0 [0; 0,22]	0,06 [0; 0,65]*	0,31 [0; 1,28]*** ##
Общий холестерин, ммоль/л	5,1 [4,4; 6,0]	5,3 [4,6; 6,3]	4,8 [4,0; 5,9]###
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	3,3 [2,9; 3,9]	3,4 [2,7; 4,1]	3,0 [2,4; 3,9]**
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,2 [1,0; 1,4]	1,2 [1,0; 1,4]	1,1 [1,0; 1,4]
Триглицериды, ммоль/л	2,5 [1,6; 3,1]	2,1 [1,4; 3,2]	1,8 [1,2; 2,4]**
Мочевая кислота, мкмоль/л	340 [263; 389]	331 [282; 393]	313 [251; 395]
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	74 [63; 90]	68 [56; 82]	64 [54; 76]**
Альбумин/креатинин мочи, мг/ммоль	1 [0,5; 2,5]	1 [0,4; 4,3]	1,4 [0,5; 4,8]
Фибриноген, ммоль/л	3,9 [3,3; 4,4]	4,3 [3,6; 4,9]*	4,4 [3,6; 5,3]*** ##
РФМК, мг/дл	7,25 [3,5; 14]	11 [4,75; 17]**	12 [4,5; 19]**
D-димер, нг/мл	265 [229; 336]	276 [237; 321]	273 [244; 330]
Кальпонин-1, нг/мл	6,4 [5,7; 7,8]	6,3 [5,7; 7]	6,7 [5,6; 8,7]
Релаксин, пг/мл	140 [59; 159]	152 [93; 167]	136 [44; 167]
L-цитруллин, мкмоль/л	48 [0; 153]	9 [0; 50]*	134 [18; 345]###
ММР-2, нг/мл	319 [220; 414]	353 [207; 469]	318 [203; 400]
ММР-3, нг/мл	9,7 [7,9; 14,5]	15,9 [7,4; 22,8]*	15,3 [9,9; 21,8]**

Примечания. СА — сонные артерии; АНК — артерии нижних конечностей; HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации; РФМК — растворимые фибрин-мономерные комплексы; ММР — матриксные металлопротеиназы.

Медиана уровня HbA_{1c} была выше на 0,9% у больных с изолированным и сочетанным атеросклерозом СА по сравнению с пациентами без атеросклероза, хотя различия между группами оказались статистически не значимыми (табл. 3). Вместе с тем величины MAGE и LBGI были значимо выше у больных с поражением двух бассейнов. Уровни общего холестерина и холестерина ЛПНП были ниже в группе пациентов с сочетанным атеросклерозом. Значимых межгрупповых различий по уровню триглицеридов, мочевой кислоты и альбуминурии выявлено не было. Уровень рСКФ был ниже у больных с поражением двух бассейнов. Концентрации РФМК и фибриногена в группах больных с атеросклерозом были значимо выше, чем у пациентов без атеросклероза, при этом уровень фибриногена был значимо выше у пациентов с сочетанным атеросклеротическим поражением по сравнению с другими группами больных. Не выявлено различий между группами по уровню D-димера (табл. 3), а также по параметрам гемограммы (данные не представлены).

Концентрация факторов, вовлеченных в сосудистое ремоделирование, у больных СД2 с атеросклерозом СА и АНК

В целом у пациентов с СД2 наблюдалось повышение уровня кальпонина-1 и прослеживалась тенденция к снижению уровня релаксина в сравнении с группой лиц без СД: 7,7 [4,4; 12,9] и 6,5 [5,6; 8,2] нг/мл; $p=0,03$, и 90 [26; 182] и 146 [57; 166] пг/мл; $p=0,13$ соот-

ветственно. Уровень L-цитрулина у лиц с СД в целом не отличался от группы сравнения: 34,5 [0; 153] и 20,2 [15; 48] мкмоль/л; $p=0,48$, при этом уровень данного показателя был значимо выше у лиц с поражением СА и АНК по сравнению с другими группами больных (табл. 3). Выявлены корреляции между концентрацией L-цитрулина и количеством атеросклеротических бляшек в СА ($r=0,22$; $p=0,005$), уровнем гемоглобина ($r=-0,5$; $p<0,0001$) и отношением альбумин/креатинин мочи ($r=0,57$; $p<0,0001$).

Прослеживалась тенденция к повышению уровня ММР-2 у больных СД2 в сравнении с группой сравнения: 314,4 [208,4; 429,6] и 254 [167,8; 341,3] нг/мл; $p=0,06$, однако значимые различия между группами пациентов не выявлены. Уровень ММР-3 в основной группе и у лиц без СД не различался: 14,8 [10,5; 24,5] и 13,5 [8,9; 20,2] нг/мл; $p=0,63$. При этом концентрация ММР-3 у больных в группах СА+АНК- и СА+АНК+ была выше, чем у пациентов без поражения СА и АНК (табл. 3). Уровень ММР-3 не различался у больных с изолированным поражением СА и поражением СА и АНК.

Значимых различий в уровне биомаркеров у пациентов с гемодинамически незначимыми и гемодинамически значимыми стенозами не было (все $p>0,05$).

Факторы риска сочетанного поражения СА и АНК у больных СД2

Вероятность одновременного поражения СА и АНК была выше у больных с ДР, ХБП, ИМ, коронарной реваскуляризацией или ОНМК в анамнезе (рис. 1).

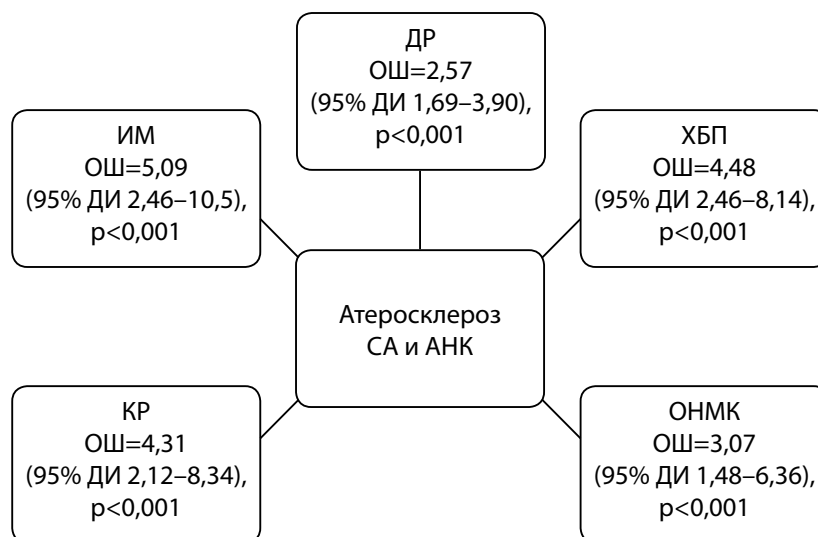


Рисунок 1. Ассоциации атеросклероза сонных артерий и артерий нижних конечностей с иными микро- и макрососудистыми осложнениями у больных сахарным диабетом 2 типа.

Примечание. СА — сонные артерии; АНК — артерии нижних конечностей; ДР — диабетическая ретинопатия; ХБП — хроническая болезнь почек; ИМ — инфаркт миокарда; КР — коронарная реваскуляризация; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения.

Согласно результатам ROC-анализа, факторами риска сочетанного атеросклероза СА и АНК являлись: возраст $\geq 65,5$ года, соотношение ОТ/ОБ $\geq 0,967$, длительность СД $\geq 12,5$ года, длительность инсулинотерапии $\geq 4,5$ года, длительность АГ $\geq 16,5$ года, уровень L-цитруллина сыворотки ≥ 68 мкмоль/л, MAGE $\geq 3,72$ ммоль/л (табл. 4).

В многофакторном логистическом регрессионном анализе (табл. 5) значимыми факторами, ассоциированными с развитием атеросклероза СА и АНК, были возраст (+8% на каждый год), длительность СД (+11% на каждый год болезни) и ОТ/ОБ (+6% на каждые 0,01 ед. отношения).

Таблица 4. Факторы риска атеросклероза сонных артерий и артерий нижних конечностей у больных сахарным диабетом 2 типа. Результаты ROC-анализа

Фактор	Отрезная точка	AUC $\pm$ SE, 95% ДИ, значение p	Se, %	Sp, %	ОШ, 95% ДИ, значение p
Возраст	$\geq 65,5$ года	0,69 $\pm$ 0,03 (0,63–0,74), p<0,001	62,8	67,0	3,43 (2,24–5,24), p<0,001
ОТ/ОБ	$\geq 0,967$	0,64 $\pm$ 0,05 (0,55–0,73), p=0,004	62,8	64,1	3,01 (1,54–5,89), p=0,001
Длительность СД	$\geq 12,5$ года	0,70 $\pm$ 0,03 (0,64–0,75), p<0,001	66,1	65,5	3,70 (2,41–5,67), p<0,001
Длительность инсулинотерапии	$\geq 4,5$ года	0,68 $\pm$ 0,03 (0,61–0,74), p<0,001	67,3	59,7	3,05 (1,84–5,04), p<0,001
Длительность АГ	$\geq 16,5$ года	0,61 $\pm$ 0,03 (0,55–0,67), p<0,001	58,4	58,5	1,98 (1,29–3,05), p=0,002
L-цитруллин плазмы	≥ 68 мкмоль/л	0,68 $\pm$ 0,06 (0,56–0,80), p=0,004	65,6	66,7	3,82 (1,57–9,31), p=0,003
MAGE	$\geq 3,7$ ммоль/л	0,58 $\pm$ 0,03 (0,52–0,64), p=0,006	56,7	57,7	1,79 (1,19–2,69), p=0,006

ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; СД — сахарный диабет; АГ — артериальная гипертензия; ОТ — окружность талии; ОБ — окружность бедер.

Таблица 5. Факторы риска атеросклероза сонных артерий и артерий нижних конечностей у больных сахарным диабетом 2 типа. Результаты многофакторного регрессионного анализа

Параметр	Скорректированное ОШ	95% ДИ	Значение p
Возраст, годы	1,08	1,02–1,14	0,005
Длительность СД, годы	1,11	1,05–1,17	0,0003
ОТ/ОБ, 0,01 ед.	1,06	1,02–1,10	0,004

Параметры модели: Свободный член = –11,9, значение p для KS-статистики <0,001, площадь под кривой ROC=0,78, Se=69,9%, Sp=70,3% для $L_p=0,61$. ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; СД — сахарный диабет; АГ — артериальная гипертензия; ОТ — окружность талии; ОБ — окружность бедер.

Нежелательные явления

В ходе исследования не зафиксировано каких-либо нежелательных явлений.

ОБСУЖДЕНИЕ

В данном исследовании мы оценили факторы риска и провели поиск возможных биомаркеров сочетанного поражения СА и АНК у больных СД2.

Репрезентативность выборок

Большое число пациентов, включенных в исследование (391 человек), отбор пациентов сплошным методом, с минимальным набором критериев исключения, позволяют считать, что выборка пациентов в целом является репрезентативной в отношении популяции больных СД2, получающих плановую специализированную и высокотехнологичную медицинскую помощь в стационарных условиях.

Сопоставление с другими публикациями

Доля пациентов с атеросклерозом СА в нашей выборке пациентов оказалась довольно высокой (84%). Отчасти это может объясняться тем, что исследование проведено среди госпитальной выборки пациентов с достаточно длительным СД2. Распространенность поражений АНК оказалась почти в 2 раза ниже (48%). Интересно, что почти все пациенты с изменениями АНК имели признаки атеросклероза СА. Отличия в распространенности поражений сосудов двух областей могут быть связаны как с различиями в диагностических критериях, так и более ранним развитием изменений в СА, чем в АНК.

В предыдущих исследованиях установлено, что развитие атеросклероза СА у больных СД2 определяется сочетанием общепопуляционных (возраст, АГ, дислипидемия, курение и др.) и характерных для СД (гипергликемия, инсулинорезистентность) факторов риска [15–18]. В целом наши результаты согласуются с этими данными. В нашем исследовании установлены значения «отрезных точек» следующих факторов риска сочетанного поражения СА и АНК: возраст $\geq 65,5$ года, соотношение ОТ/ОБ $\geq 0,967$, длительность СД $\geq 12,5$ года, длительность инсулинотерапии $\geq 4,5$ года, длительность АГ $\geq 16,5$ года. Независимыми факторами риска в модели многофакторного пошагового логистического анализа оказались возраст, длительность СД и соотношение ОТ/ОБ.

Некоторые из широко обсуждаемых факторов риска не нашли подтверждения в нашем исследовании. В частности, не была подтверждена связь атеросклероза с мужским полом. Это может объясняться преобладанием женщин в нашей выборке, что отражает особенность российской популяции больных СД2 [19]. Кроме того, женщины были несколько старше мужчин*, что могло нивелировать влияние пола как фактора риска. В нашем исследовании больные с поражением СА и АНК имели более низкий уровень холестерина ЛПНП и триглицеридов по сравнению с другими группами больных, что,

очевидно, объясняется более высокой частотой применения гиполипидемической терапии в этой группе. Мы также не выявили значимости курения как фактора риска. В целом количество курильщиков среди обследованных нами пациентов было невелико (44 человека, 11,3%). К сожалению, мы не учитывали статус курения в прошлом и интенсивность курения.

В нашей когорте продолжительностью диабета $\geq 12,5$ года оказалась независимым фактором атеросклероза СА и АНК. При этом зависимости от уровня HbA_{1c} не выявлено. Возможно, для развития атеросклероза большее значение имеет продолжительность воздействия гипергликемии, чем степень ее повышения. В ROC-анализе ВГ (MAGE $\geq 3,72$ ммоль/л) оказалась ассоциирована с сочетанным атеросклерозом. В предыдущих исследованиях описана связь ВГ с ТКИМ СА и стенозом СА у больных СД2 [18, 20]. Накапливаются данные о связи ВГ с сердечно-сосудистым риском [21]. Влияние ВГ на сосудистую стенку может быть опосредовано через окислительный стресс, неферментативное гликирование, хроническое воспаление, эндотелиальную дисфункцию, активацию тромбоцитов, нарушения ангиогенеза и почечный фиброз [22].

Проведенное исследование показало более высокую частоту других микрососудистых (ДР, ХБП) и макрососудистых (ИБС, ОНМК) поражений у больных СД с атеросклерозом СА и АНК. Тесная связь сосудистых осложнений может объясняться как общностью факторов риска, так и взаимоотягощающим течением. В частности, промотором прогрессирования атеросклероза признана ХБП [16, 17]. В нашем исследовании рСКФ была статически значимо ниже у больных с сочетанным атеросклерозом по сравнению с больными с изолированным поражением СА. При этом нам не удалось установить значимость ХБП как фактора риска в ROC-анализе и многофакторном анализе, что, вероятно, связано с относительно небольшой долей больных со снижением функции почек в нашей когорте.

В дополнение к «традиционным» факторам риска, мы оценили значение некоторых молекул, участвующих в ремоделировании сосудов и атерогенезе (кальпонин-1, релаксин, L-цитруллин, MMP-2, MMP-3) в качестве потенциальных биомаркеров атеросклероза. Выбор этих регуляторов был основан на их физиологических эффектах. Кальпонин-1 — белок, ассоциированный с тонкими миофиламентами, экспрессируется в гладкомышечных клетках и играет роль в сократимости гладкой мускулатуры [7]. Релаксин — пептидный гормон, регулирующий тонус сосудов [8]. L-цитруллин — заменимая альфа-аминокислота с антиоксидантными и сосудорасширяющими свойствами [9]. Ферменты-металлопротеиназы (MMP-2, MMP-3) участвуют в обмене коллагена, ремоделировании сосудов, репарации и ангиогенезе [10]. У больных СД2 нами зафиксировано повышение уровня кальпонина-1 и MMP-3, связь с развитием атеросклероза СА и АНК показал L-цитруллин. Ранее показана ассоциация между уровнем L-цитруллина в сыворотке крови и стенозом СА у больных СД2 [18]. Установлена значимость L-цитруллина как фактора сердечно-сосудистого риска у лиц без сердечно-сосудистых заболеваний [23]. Показано, что нарушения L-аргинин-NO-L-цитруллинового пути при СД связаны с воспалением и окислительным стрессом [24].

* Средний возраст женщин и мужчин 66 (60–70) и 61,5 (55–68) лет соответственно, $p=0,0004$.

Клиническая значимость результатов

Полученные данные свидетельствуют о более частом развитии поражений СА по сравнению с АНК у больных СД2. Это свидетельствует о необходимости проведения ультразвукового исследования СА у всех больных СД2 с атеросклерозом АНК. Отрезные точки ряда факторов риска, найденные нами с помощью ROC-анализа, могут использоваться в клинической практике.

Ограничения исследования

К числу ограничений исследования следует отнести набор больных в одном клиническом центре и одномоментный дизайн, который не позволяет судить о причинно-следственных связях между признаками. Несбалансированность выборки по ряду параметров могла способствовать появлению ошибки 2-го рода, когда значимость ряда факторов риска осталась неучтенной. Так, например, отсутствие данных о статусе курения в прошлом могло быть причиной недооценки курения как фактора риска атеросклероза. Протяженность стенозов/окклюзий не оценивалась специально в данном исследовании. Группа сравнения без СД была в целом моложе основной группы, так как у всех скринированных лиц старше 65 лет были обнаружены либо сердечно-сосудистые заболевания, либо субклиническое поражение СА.

Направления дальнейших исследований

В будущих исследованиях с клинико-экономическим обоснованием необходимо определить целесообразность включения ультразвукового сканирования СА в стандарты оказания помощи больным СД. Актуальной задачей остается разработка программ вторичной и третичной профилактики атеросклероза СА и АНК у больных СД. Нарушения метаболизма L-цитруллина при СД, их патогенетическая и прогностическая значимость также заслуживают дальнейшего изучения.

ческая значимость также заслуживают дальнейшего изучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования демонстрируют высокую распространенность субклинического атеросклероза СА у больных СД2. Почти в половине случаев признаки поражения СА сочетаются с макроангиопатией нижних конечностей. Атеросклероз СА и АНК ассоциирован с микрососудистыми (ДР, ХБП) и макрососудистыми (ИБС, ИМ, ОНМК) осложнениями. Риск мультифокального атеросклероза у больных СД2 возрастает с возрастом, увеличением длительности СД и, вероятно, инсулинорезистентности и ВГ. Уровень L-цитруллина в сыворотке крови может рассматриваться как перспективный маркер атеросклероза.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено за счет средств государственного задания НИИКЭЛ — филиал ИЦиГ СО РАН.

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

Участие авторов. Королева Е.А. — сбор клинического материала, статистический анализ данных, написание текста; Хапаев Р.С. — дуплексное сканирование артерий, написание текста; Лыков А.П. — специальные лабораторные исследования, написание текста; Корбут А.И. — статистический анализ, написание текста; Климонтов В.В. — концепция и дизайн исследования, анализ результатов, написание текста. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Barnes JA, Eid MA, Creager MA, Goodney PP. Epidemiology and Risk of Amputation in Patients With Diabetes Mellitus and Peripheral Artery Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020;40(8):1808-1817. doi: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.314595>
- Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al.; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics — 2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2011;123(4):e18-e209. doi: <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e3182009701> Erratum in: *Circulation.* 2011;123(6):e240. Erratum in: *Circulation.* 2011;124(16):e426.
- Hoke M, Schillinger M, Minar E, et al. Carotid ultrasound investigation as a prognostic tool for patients with diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol.* 2019;18:90. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0895-0>
- Malmstedt J, Kärvestedt L, Swedenborg J, Brismar K. The receptor for advanced glycation end products and risk of peripheral arterial disease, amputation or death in type 2 diabetes: a population-based cohort study. *Cardiovasc Diabetol.* 2015;14:93. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-015-0257-5>
- Nativel M, Potier L, Alexandre L, et al. Lower extremity arterial disease in patients with diabetes: a contemporary narrative review. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17(1):138. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0781-1>
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й вып. // *Сахарный диабет.* — 2019. — Т. 22. — Прил. 1S1. — С. 1-144. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Standards of specialized diabetes care. Ed. Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY. 9th ed. *Diabetes mellitus.* 2019;22(1S1):1-144. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM221S1>
- Liu R, Jin J.-P. Calponin Isoforms CNN 1, CNN 2 and CNN 3: Regulators for Actin Cytoskeleton Functions in Smooth Muscle and Non-Muscle Cells. *Gene* 2016;585:143-153. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2016.02.040>
- Teichman SL, Unemori E, Teerlink JR, et al. Relaxin: Review of Biology and Potential Role in Treating Heart Failure. *Curr. Heart Fail. Rep.* 2010;7:75-82. doi: <https://doi.org/10.1007/s11897-010-0010-z>
- Allerton T, Proctor D, Stephens J, et al. L-Citrulline Supplementation: Impact on Cardiometabolic Health. *Nutrients* 2018;10:921. doi: <https://doi.org/10.3390/nu10070921>
- Vacek T, Rahman S, Yu S, et al. Matrix Metalloproteinases in Atherosclerosis: Role of Nitric Oxide, Hydrogen Sulfide, Homocysteine, and Polymorphisms. *Vasc. Health Risk Manag.* 2015;11:173. doi: <https://doi.org/10.2147/VHRM.S68415>
- Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc Dis.* 2012;34(4):290-6. doi: <https://doi.org/10.1159/000343145>

12. Lim TK, Lim E, Dwivedi G, et al. Normal value of carotid intima-media thickness—a surrogate marker of atherosclerosis: quantitative assessment by B-mode carotid ultrasound. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21(2):112-6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.echo.2007.05.002>
13. Kim ES, Sharma AM, Scissons R, et al. Interpretation of peripheral arterial and venous Doppler waveforms: A consensus statement from the Society for Vascular Medicine and Society for Vascular Ultrasound. *Vasc Med*. 2020;25(5):484-506. doi: <https://doi.org/10.1177/1358863X20937665>
14. Hill N, Nick S, Choudhary P, et al. Normal Reference Range For Mean Tissue Glucose And Glycemic Variability Derived From Continuous Glucose Monitoring For Subjects Without Diabetes In Different Ethnic Groups. *Diabetes Technol Ther*. 2011;13(9):921-928. doi: <https://doi.org/10.1089/Dia.2010.0247>
15. Cardoso CRL, Marques CEC, Leite NC, Salles GF. Factors Associated with Carotid Intima-Media Thickness and Carotid Plaques in Type 2 Diabetic Patients. *J Hypertens*. 2012;30(5):940-947. doi: <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e328352aba6>
16. Yuan C, Lai CWK, Chan LWC, Chow M, Law HKW, Ying M. Cumulative Effects of Hypertension, Dyslipidemia, and Chronic Kidney Disease on Carotid Atherosclerosis in Chinese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *J Diabetes Res*. 2014;2014:179686. doi: <https://doi.org/10.1155/2014/179686>
17. Zhou Y-Y, Qiu H.-M, Yang Y, Han Y.-Y. Analysis of Risk Factors for Carotid Intima-Media Thickness in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in Western China Assessed by Logistic Regression Combined with a Decision Tree Model. *Diabetol Metab Syndr*. 2020;12:8. doi: <https://doi.org/10.1186/s13098-020-0517-8>
18. Klimontov VV, Koroleva EA, Khapaev RS, Korbut AI, Lykov AP. Carotid Artery Disease in Subjects with Type 2 Diabetes: Risk Factors and Biomarkers. *J Clin Med*. 2021;11(1):72. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm11010072>
19. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Атлас регистра сахарного диабета Российской Федерации. Статус 2018 г. // *Сахарный диабет*. — 2019. — Т. 22. — 2С. — Р. 4-61. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Atlas of Diabetes Register in Russian Federation, status 2018. *Diabetes mellitus*. 2019;22(2S):4-61. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12208>
20. Eto F, Washida K, Matsubara M, et al. Glucose Fluctuation and Severe Internal Carotid Artery Siphon Stenosis in Type 2 Diabetes Patients. *Nutrients*. 2021;13(7):2379. doi: <https://doi.org/10.3390/nu13072379>
21. Климонтов В.В. Влияние вариабельности гликемии на риск развития сердечно-сосудистых осложнений при сахарном диабете // *Кардиология*. — 2018. — Т. 58. — №10. — С. 80-87. [Klimontov VV. Impact of Glycemic Variability on Cardiovascular Risk in Diabetes. *Kardiologiya*. 2018;(10):80-87. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18087/cardio.2018.10.10152>
22. Klimontov VV, Saik OV, Korbut AI. Glucose Variability: How Does It Work? *Int J Mol Sci*. 2021;22(15):7783. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22157783>
23. Magnusson M, Wang T, Hedblad B, et al. High Levels of Arginine, Citrulline and ADMA Are Independent Predictors of Cardiovascular Disease. *Eur Heart J*. 2013;34:P5687-P5687. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh310.P5687>
24. Aguayo E, Martínez-Sánchez A, Fernández-Lobato B, Alacid F. L-Citrulline: A Non-Essential Amino Acid with Important Roles in Human Health. *Appl Sci*. 2021;11:3293. doi: <https://doi.org/10.3390/app11073293>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Климонтов Вадим Валерьевич**, д.м.н., профессор [Vadim V. Klimontov, MD, PhD, Professor]; адрес: Россия, 630060, Новосибирск, ул. Тимакова, д. 2 [address: 2 Timakov street, 630060 Novosibirsk, Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5407-8722>; eLibrary SPIN: 1734-4030; Researcher ID: R-7689-2017; Scopus Author ID: 8295977000; e-mail: klimontov@mail.ru

Королева Елена Анатольевна, к.м.н., с.н.с. [Elena A. Koroleva, MD, PhD, senior research associate]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8629-7030>; Scopus Author ID: 55522435000; eLibrary SPIN: 9085-1716; e-mail: ekoro@bk.ru

Хапаев Рустам Сагитович, к.м.н., с.н.с. [Rustam S. Khapaev, MD, PhD, senior research associate]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6861-7152>; Scopus Author ID: 26425045100; eLibrary SPIN: 2276-6771; e-mail: rskhapaev@outlook.com

Лыков Александр Петрович, к.м.н., в.н.с. [Alexander P. Lykov, MD, PhD, leading research associate]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4897-8676>; Scopus Author ID: 7005078523; eLibrary SPIN: 4883-0887; e-mail: aplykov2@mail.ru

Корбут Антон Иванович, к.м.н., с.н.с. [Anton I. Korbut, MD, PhD, senior research associate]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3502-5892>; eLibrary SPIN: 6313-6018; Researcher ID: R-7923-2017; Scopus Author ID: 57151138800; e-mail: anton.korbut@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Королева Е.А., Хапаев Р.С., Лыков А.П., Корбут А.И., Климонтов В.В. Сочетанное атеросклеротическое поражение сонных артерий и артерий нижних конечностей у больных сахарным диабетом 2 типа: факторы риска и биомаркеры // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т. 26. — №2. — С. 172-181. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12915>

TO CITE THIS ARTICLE:

Koroleva EA, Khapaev RS, Lykov AP, Korbut AI, Klimontov VV. Association of carotid atherosclerosis and peripheral artery disease in patients with type 2 diabetes: risk factors and biomarkers. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(2):172-181. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12915>

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ АУТОВЕНОЗНОГО БЕДРЕННО-ПОДКОЛЕННОГО ШУНТИРОВАНИЯ

© А.С. Артемова*, М.А. Чернявский

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

ОБОСНОВАНИЕ. Влияние сахарного диабета (СД) на отдаленную проходимость аутовенозных бедренно-подколенных шунтов окончательно не определено.

ЦЕЛЬ. Определение влияния СД на исходы аутовенозного бедренно-подколенного шунтирования в отдаленном периоде.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проанализированы результаты лечения 648 пациентов, которым выполнено аутовенозное бедренно-подколенное шунтирование. Пациенты были разделены на 2 клинические группы: в первую группу включены 367 пациентов с СД, во вторую — 281 пациент без названного заболевания. Группы не имели существенных различий по частоте встречаемости сопутствующей патологии.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Оклюзия аутовенозного кондуита в течение 5-летнего периода после хирургического лечения отмечена у 218 пациентов 1-й группы (59,4%) и 72 пациентов — 2-й (25,6%); ($p=0,007$; $\chi^2=39,05$; $OR=1,78$; $DI\ 1,53-2,12$). Средний срок службы аутовенозного бедренно-подколенного шунта составил у пациентов 1-й группы 63,49 мес, 2-й — 107,46 мес. Декомпенсированное течение СД наблюдалось у 203 (55,2%) пациентов. Среди пациентов с декомпенсированным течением СД окклюзия аутовенозного бедренно-подколенного шунта отмечена у 95 пациентов (46,8%; $p=0,449$; $\chi^2=0,57$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Наличие СД, и особенно его декомпенсированное течение, может негативно сказаться на проходимости аутовенозных бедренно-подколенных шунтов в отдаленном периоде.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: бедренно-подколенное шунтирование; окклюзия аутовенозного шунта; сахарный диабет

DIABETES MELLITUS AND LONG-TIME OUTCOMES OF AUTOVENOUS FEMORO-POPLITEAL BYPASS

© Anastasia S. Artemova*, Mikhail A. Chernyavskiy

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

BACKGROUND: the effect of diabetes mellitus on the long-term patency of autovenous femoro-popliteal bypass has not been definitively determined

AIM: to determine the effect of diabetes mellitus on the long-term outcomes of autovenous femoral-popliteal bypass.

MATERIALS AND METHODS: the results of treatment of 648 patients who underwent autovenous femoral-popliteal bypass were analyzed. The patients were divided into 2 clinical groups: the first group included 367 patients with diabetes mellitus, the second — 281 patients without the named disease. The groups did not differ significantly in the incidence of concomitant pathology.

RESULTS: occlusion of the autovenous conduit within a 5-year period after surgical treatment was observed in 218 patients of the first group (59.4%) and 72 patients of the second group (25.6%) ($p<0.01$, $\chi^2=39.05$, $RR=1.78$; $CI=1.53-2.12$). The average service life of the autovenous femoral-popliteal bypass was 63.49 months in patients of the first group, and 107.46 months in the second. The decompensated course of diabetes mellitus was observed in 203 patients (55.2%). Among patients with decompensated diabetes mellitus, occlusion of the autovenous femoral-popliteal bypass was observed in 95 patients (46.8%), in 104 patients the autovenous conduit was passable (51.2%; $p=0.449$, $\chi^2=0.57$). Decompensated course of diabetes mellitus may contribute to a decrease in the service life of autovenous femoro-popliteal bypass.

CONCLUSION: the presence of diabetes mellitus, and especially its decompensated course, can negatively affect the patency of autovenous femoro-popliteal bypass in the long term.

KEYWORDS: autovenous femoral-popliteal bypass; autovenous bypass occlusion; diabetes mellitus

ОБОСНОВАНИЕ

Периферическая артериальная болезнь — третье по встречаемости заболевание среди болезней сердечно-сосудистой системы [1]. По данным прогностических исследований, количество пациентов с названной патологией ежегодно растет, и данная тенденция сохранится в ближайшие десятилетия [2], что приведет к увеличению количества выполненных хирургических вмешательств [3]. Следует отметить, что, несмотря на развитие новых малоинвазивных методик, аутовенозное бедренно-подколенное шунтирова-

ние (ав-БПШ) остается методом выбора при пролонгированных окклюзиях поверхностной бедренной артерии [4].

Однако исходы ав-БПШ дискуссионны: одни авторы утверждают о 80% проходимости аутовенозных кондуитов в 5-летний период [5], результаты исследований других авторов свидетельствуют о том, что данный показатель не превышает 20–30% [6].

На проходимость шунта в отдаленном периоде могут повлиять уровень формирования дистального анастомоза, диаметр сосудов и аутовенозного кондуита, длина аутовенозного кондуита, состояние путей притока



и воспринимающего русла [7]. Однако влияние сопутствующей патологии на развитие названного осложнения окончательно не установлено [8]. Есть точка зрения, что дислипидемия и гипергликемия способствуют уменьшению срока службы шунта [9], исследования ряда авторов не выявили статистически значимых влияний [10].

Таким образом, влияние сахарного диабета (СД) на отдаленную проходимость аутовенозного шунта окончательно не определено.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить влияние СД на окклюзию аутовенозного бедренно-подколенного шунта в отдаленном периоде.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Время исследования. 01.2011–01.2021.

Изучаемые популяции

Изучались две популяции.

Популяция «Основная группа»: пациенты с СД, которым выполнено ав-БПШ.

Критерии включения: СД 2 типа (СД2), ав-БПШ в анамнезе, согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: отказ от участия в исследовании.

Популяция «Контрольная группа»: пациенты без СД, которым выполнено ав-БПШ.

Критерии включения: ав-БПШ в анамнезе, согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: выявленный до или после хирургического вмешательства СД2, отказ от участия в исследовании.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции

Сплошной способ формирования выборки.

Дизайн исследования

Описание дизайна исследования возможно путем перечисления характеристик дизайна исследования:

- одноцентровое;
- наблюдательное;
- динамическое;
- ретроспективное:
 - минимальный срок наблюдения — 5 лет, максимальный — 11 лет;
- двухвыборочное:
 - сравнительное;
 - контролируемое;
- нерандомизированное.

Методы

Всем пациентам проведены комплексное лабораторные и инструментальные обследования перед хирургическим вмешательством для выявления сопутствующих заболеваний. Лабораторный минимум включал клинический и биохимический анализы крови, липидограмму и коагуло-

грамму, общий анализ мочи. Инструментальное обследование было выполнено в объеме регистрации электрокардиограммы (ЭКГ) и эхокардиограммы (Эхо-КГ), суточного мониторинга ЭКГ и коронарографии при наличии выраженного нарушения сердечной деятельности. Пациенты с сопутствующими заболеваниями были консультированы специалистами для определения компенсированности сопутствующей патологии и определения противопоказаний к выполнению хирургических вмешательств.

СД2 диагностировался при гликемии натощак $\geq 7,0$ ммоль/л, или гликемии через 2 ч после последнего приема пищи, или при случайном определении $\geq 11,1$ ммоль/л, или при уровне гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) $\geq 6,5\%$, а также у пациентов, получающих гипогликемическую терапию в соответствии с клиническими рекомендациями «Сахарный диабет 2 типа у взрослых», 2019 г. [11].

Диагноз декомпенсированного СД2 устанавливался при превышении целевых уровней HbA_{1c} для каждого конкретного пациента, определенных на основании его возраста и наличия сердечно-сосудистой патологии, а также при суточных колебаниях глюкозы крови более 5 ммоль/л, наличии поражения органов-мишеней.

Дислипидемия диагностировалась при снижении уровня липопротеидов высокой плотности ниже 1,2 ммоль/л, повышении такового липопротеидов низкой плотности более 1,8 ммоль/л для пациентов высокого риска, 1,4 ммоль/л для пациентов очень высокого риска и/или уровня триглицеридов более 1,7 ммоль/л в соответствии с рекомендациями Российского общества кардиологов «Артериальная гипертензия у взрослых», 2020 г. [12]. Стадия гипертонической болезни оценивалась по наличию поражения органов-мишеней в соответствии с клиническими рекомендациями «Артериальная гипертензия у взрослых», 2020 г. Диагноз ишемической болезни сердца устанавливали при наличии жалоб на ангинозные приступы, очагов ишемии по данным ЭКГ, снижения фракции выброса левого желудочка зон гипокинезии миокарда по данным Эхо-КГ либо в случаях коронарного стентирования и ангиопластики, коронарного шунтирования в соответствии с клиническими рекомендациями Российского общества кардиологов «Стабильная ишемическая болезнь сердца», 2020 г. [13]. Функциональный класс хронической сердечной недостаточности характеризовали согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов, ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure, 2021 г. [14]. Перенесенный инфаркт миокарда подтверждался изменениями на ЭКГ, Эхо-КГ. Для определения стадии хронической болезни почек использовали диагностические критерии клинических рекомендаций по ведению пациентов с хронической болезнью почек, 2021 г. [15].

С целью оценки степени атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей было выполнено ультразвуковое дуплексное сканирование артерий нижних конечностей с измерением лодыжечно-плечевого индекса для количественного определения компенсации кровообращения. При наличии атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей, жалоб пациентов на боли в мышцах нижних конечностей при ходьбе или в покое, снижения лодыжечно-плечевого индекса менее 0,7 для количественного определения компенсации кровообращения выполняли компьютерную ангиографию или прямую цифровую ангиографию с целью комплексной оценки

состояния сосудистого русла и оценки качественных характеристик кровообращения в нижних конечностях.

Статистический анализ

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Статистический анализ проводился с использованием программы STATISTICA 13.3 (разработчик — StatSoft.Inc). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. Описание количественных показателей, имеющих нормальное распределение, приводится в виде «среднее арифметическое значение величин (М) ± стандартное отклонение (m)». При сравнении средних величин в нормально распределенных совокупностях количественных данных рассчитывался t-критерий Стьюдента. Полученные значения t-критерия Стьюдента оценивались путем сравнения с критическими значениями. Различия показателей считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$. Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона.

Этическая экспертиза

Этическая экспертиза перед началом исследования не проводилась, так как сбор данных носил ретроспективный характер, и подписания информированного согласия не требовалось.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проанализированы результаты лечения 648 пациентов, которым выполнено ав-БПШ. Пациенты были разделены на 2 клинические группы: в первую группу включены 367 пациентов с СД2, во вторую — 281 пациент без названного заболевания.

Средний возраст пациентов составил $64,87 \pm 8,45$ года. Средний возраст пациентов 1-й группы составил $64,95 \pm 8,45$ года, 2-й — $64,53 \pm 8,07$, $p = 0,52$. Отмечено преобладание лиц мужского пола — 503 мужчины (77,62%) vs 145 (22,38%) женщин: в 1-й группе — 291 (79,29%) мужчины и 76 женщин (20,71%), во 2-й — 212 мужчин (74,45%) и 69 женщин (24,56%; $p = 0,245$; $\chi^2 = 1,336$).

Группы не имели существенных различий по частоте встречаемости сопутствующей патологии (табл. 1).

Таблица 1. Встречаемость сопутствующей патологии у пациентов обеих групп

	1-я группа, n (%)	2-я группа, n (%)	p	χ^2
АГ 2-й степени	63 (17,17)	55 (19,57)	0,713	0,136
АГ 3-й степени	139 (37,87)	87 (30,96)	0,298	1,084
АГ 4-й степени	49 (13,35)	52 (18,51)	0,341	0,907
ГБ 2-й стадии	67 (18,26)	42 (14,95)	0,613	0,257
ГБ 3-й стадии	267 (72,75)	187 (66,55)		
ИБС	167 (45,50)	120 (42,70)	0,569	0,325
Стенокардия напряжения 2-го ФК	58 (15,80)	51 (18,15)	0,414	0,668
Стенокардия напряжения 3-го ФК	109 (29,70)	69 (24,56)		
ХСН 2-го ФК	35 (9,54)	21 (7,47)	0,622	0,244
ХСН 3-го ФК	59 (16,08)	33 (11,74)	0,415	0,664
ПИКС	48 (13,08)	29 (10,32)	0,507	0,442
Атеросклеротическое поражение коронарных артерий	86 (23,43)	59 (21,00)	0,733	0,117
Постоянная форма ФП	19 (5,18)	12 (4,27)	0,734	0,116
Атеросклеротическое поражение БЦА	217 (59,13)	128 (45,55)	0,067	3,388
ОНМК в анамнезе	72 (19,62)	48 (17,08)	0,585	0,298
Риск ССО 3	59 (16,08)	72 (25,62)	0,083	3,014
Риск ССО 4	308 (83,92)	209 (74,38)		
Ожирение	87 (23,71)	49 (17,44)	0,221	1,503
Гиперлипидемия	318 (86,65)	217 (77,22)	0,067	3,388
ХБП стадии 3а	7 (1,91)	9 (3,20)	0,651	0,205
ХБП стадии 3б	4 (1,09)	1 (0,36)	0,317	1,005
ХБП стадии 4	14 (3,81)	2 (0,71)	0,144	2,082
Язвенная болезнь желудка	72 (19,62)	59 (21,00)	0,861	0,031
Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки	67 (18,26)	49 (17,44)	0,713	0,136
Хронический гастрит	217 (59,13)	169 (60,14)	0,773	0,083
ЖКБ, хронический холецистит	91 (24,80)	69 (24,56)	0,870	0,027
Анемия	67 (18,26)	42 (14,95)	0,568	0,327
Хронический бронхит	154 (41,96)	109 (38,79)	0,394	0,727

Примечание. АГ — артериальная гипертензия; БЦА — брахиоцефальные артерии; ГБ — гипертоническая болезнь; ЖКБ — желчнокаменная болезнь; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ПИКС — постинфарктный кардиосклероз; ССО — сердечно-сосудистые осложнения; ФК — функциональный класс; ФП — фибрилляция предсердий; ХБП — хроническая болезнь почек; ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Особенности метаболического статуса продемонстрированы в табл. 2.

Как следует из табл. 2, пациенты обеих клинических групп не имели существенных различий в метаболическом статусе, исключение составляют показатели липидограммы, которые были выше у пациентов 1-й клинической группы.

Проанализированы особенности течения ишемии нижних конечностей у пациентов клинических групп (табл. 3).

Из приведенных в табл. 3 данных видно, что пациенты обеих клинических групп не имели существенных различий по стадии ишемии и выраженности трофических нарушений.

Таблица 2. Результаты лабораторных исследований

Показатель	1-я группа, М±m*	2-я группа, М±m*	p
Эритроциты, 10 ¹² /л	4,17±0,27	4,19±0,33	0,771
Гемоглобин, г/л	128,58±16,52	132,49±12,18	0,716
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	471±78	478±92	0,843
Лейкоциты, 10 ⁶ /л	8,76±1,49	7,96±1,25	0,627
Лимфоциты, 10 ⁶ /л	1,89±0,32	1,72±0,37	0,712
Нейтрофилы, 10 ⁶ /л	4,81±1,11	4,94±1,05	0,745
Эозинофилы, 10 ⁶ /л	0,21±0,06	0,26±0,04	0,335
Базофилы, 10 ⁶ /л	0,05±0,01	0,04±0,01	0,757
Общий белок, г/л	74,40±3,78	72,78±3,93	0,821
С-реактивный белок, мг/л	14,50±5,68	15,37±9,48	0,641
Креатинин, мкмоль/л	109,33±53,22	62,91±9,14	0,008
Мочевина, ммоль/л	5,14±0,89	4,98±0,99	0,816
Билирубин общ, ммоль/л	11,76±5,15	12,27±5,58	0,359
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	22,74±1,47	23,17±1,54	0,711
Аспартатаминотрансфераза, Ед/л	31,76±5,83	32,85±6,76	0,795
Гамма-глутамилтрансфераза, Ед/л	48,53±37,02	51,60±42,87	0,256
Калий, ммоль/л	4,78±0,50	4,60±0,49	0,761
Натрий, ммоль/л	137,93±22,17	138,38±23,60	0,821
Общий холестерин, ммоль/л	7,89±4,13	6,45±2,25	0,043
Липопротеиды низкой плотности, ммоль/л	3,19±1,21	3,48±1,82	0,045
Липопротеиды высокой плотности, ммоль/л	0,82±0,002	0,95±0,03	0,039
Триацилглицериды, ммоль/л	2,37±0,9	2,21±1,02	0,036
Коэффициент атерогенности, у.е.	5,19±1,26	4,87±1,01	0,043
Фибриноген, г/л	3,42±0,42	3,74±0,54	0,716
Протромбиновое время, с	15,47±2,38	15,44±3,95	0,596
Международное нормализованное отношение, у.е.	1,26±0,04	1,33±0,05	0,771
Активированное частичное тромбопластиновое время, с	1,25±0,28	1,26±0,34	0,642

Таблица 3. Особенности ишемии нижних конечностей у пациентов обеих клинических групп

	1-я группа, n (%)	2-я группа, n (%)	p	χ ²
Стадия ишемии 2б по классификации А.В. Покровского	93 (25,34)	55 (19,57)	0,306	1,049
Стадия ишемии 3 по классификации А.В. Покровского	169 (46,05)	139 (49,47)	0,572	0,321
Стадия ишемии 4 по классификации А.В. Покровского	105 (28,61)	87 (30,96)	0,758	0,095
Трофические изменения 1 стадии по классификации Wifl	81 (77,14)	73 (83,91)	0,212	1,561
Трофические изменения 2 стадии по классификации Wifl	21 (20,00)	14 (16,09)	0,462	0,542
Трофические изменения 3 стадии по классификации Wifl	3 (2,86)	-	0,081	3,046

Проведен анализ особенностей атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей до хирургического лечения (табл. 4).

Исходя из приведенных в табл. 4 данных, можно отметить, что у пациентов с СД2 чаще встречается кальциноз артерий голени. Также у пациентов основной группы регистрировались пролонгированные участки

гемодинамически значимого стеноза/окклюзии артерий голени.

Проанализированы особенности хирургического вмешательства (табл. 5).

У пациентов с СД2 отмечено более частое формирование проксимального анастомоза с общей бедренной артерией. Наблюдалось более частое формирование

Таблица 4. Атеросклеротическое поражение артерий нижних конечностей у пациентов клинических групп

Показатель	1-я группа	2-я группа	p	χ^2
Гемодинамически значимый стеноз общей подвздошной артерии, n (%)	98 (26,71)	68 (24,19)	0,627	0,237
Окклюзия общей подвздошной артерии, n (%)	40 (10,89)	46 (16,37)	0,301	1,070
Гемодинамически значимый стеноз наружной подвздошной артерии, n (%)	190 (51,77)	126 (44,84)	0,322	0,981
Окклюзия наружной подвздошной артерии, n (%)	80 (21,79)	49 (17,44)	0,373	0,796
Гемодинамически значимый стеноз общей бедренной артерии, n (%)	205 (55,86)	157 (55,87)	0,776	0,081
Окклюзия общей бедренной артерии, n (%)	73 (19,89)	56 (19,93)	0,724	0,125
Гемодинамически значимый стеноз подколенной артерии, n (%)	168 (45,78)	126 (44,84)	0,766	0,089
Окклюзия подколенной артерии, n (%)	108 (29,43)	123 (43,77)	0,028	4,854
Гемодинамически значимый стеноз тibiоперинеального ствола, n (%)	168 (45,78)	102 (36,29)	0,151	2,067
Окклюзия тibiоперинеального ствола, n (%)	68 (18,53)	51 (18,15)	0,856	0,033
Гемодинамически значимый стеноз передней большеберцовой артерии, n (%)	80 (21,79)	64 (22,77)	0,733	0,117
Средняя протяженность гемодинамически значимого стеноза передней большеберцовой артерии, см	16,2±4,3	7,54±1,43	0,032	-
Окклюзия передней большеберцовой артерии, n (%)	145 (39,51)	116 (41,28)	0,773	0,083
Средняя протяженность окклюзии передней большеберцовой артерии, см	12,4±3,2	5,12±2,87	0,047	-
Выраженный кальциноз передней большеберцовой артерии, n (%)	98 (43,56)	49 (27,22)	<0,001	11,54
Гемодинамически значимый стеноз задней большеберцовой артерии, n (%)	90 (24,52)	72 (25,62)	0,744	0,107
Средняя протяженность гемодинамически значимого стеноза задней большеберцовой артерии, см	16,4±5,2	9,45±3,24	0,021	-
Окклюзия задней большеберцовой артерии, n (%)	148 (40,33)	121 (43,06%)	0,667	0,185
Средняя протяженность окклюзии задней большеберцовой артерии, см	17,2±7,9	8,68±2,87	0,038	-
Выраженный кальциноз задней большеберцовой артерии, n (%)	109 (45,79)	54 (27,98)	<0,001	14,39
Гемодинамически значимый стеноз малоберцовой артерии, n (%)	135 (36,78)	98 (34,88)	0,688	0,197
Средняя протяженность гемодинамически значимого стеноза малоберцовой артерии, см	12,9±3,2	6,12±2,58	0,039	-
Окклюзия малоберцовой артерии, n (%)	115 (31,34)	89 (31,67)	0,880	0,023
Средняя протяженность окклюзии малоберцовой артерии, см	9,3±2,5	4,21±1,67	0,049	-
Выраженный кальциноз малоберцовой артерии, n (%)	78 (31,2)	41 (21,92)	0,032	4,644

Таблица 5. Характеристика хирургического вмешательства

Показатель	1-я группа, n (%)	2-я группа, n (%)	p	χ^2
Формирование проксимального анастомоза с ОБА*	265 (72,21)	180 (64,06)	0,027	4,914
Формирование проксимального анастомоза с ГБА*	102 (27,79)	101 (35,94)		
Формирование дистального анастомоза с ПКА выше щели коленного сустава	198 (53,95)	130 (46,26)	0,147	2,106
Формирование дистального анастомоза с ПКА ниже щели коленного сустава	183 (46,05)	151 (53,74)		
ав-БПШ in situ	57 (15,53)	73 (25,98)	0,002	10,190
ав-БПШ реверсированной веной	310 (84,47)	208 (74,02)		
Проведение аутовенозного кондуита по сосудисто-нервному пучку	290 (79,02)	203 (71,17)	0,046	4,017
Проведение аутовенозного кондуита подкожно	77 (20,98)	78 (28,83)		
Использование секвенционного аутовенозного шунта	37 (9,71)	16 (5,69)	0,298	1,087

*ОБА — общая бедренная артерия, ГБА — глубокая бедренная артерия, ПКА — подколенная артерия.

дистального анастомоза с подколенной артерией ниже щели коленного сустава у пациентов без СД. У пациентов 2-й клинической группы чаще использовались метод забора аутовенозного кондуита по технике *in situ*, а также проведение аутовенозного кондуита подкожно.

Первичная проходимость бедренно-подколенного шунта в ранние сроки (30 дней) составила 100%. У 147 пациентов поверхностные трофические нарушения зажили самостоятельно в течение 30 дней после хирургического вмешательства. 47 пациентам выполнена некрэктомия в 1-й месяц после хирургического вмешательства. В связи с выраженностью трофических нарушений на пораженной нижней конечности 20 пациентам выполнены малые ампутации (на уровне стопы), 3 пациентам — ампутация голени.

Окклюзия аутовенозного кондуита в течение 5-летнего периода после хирургического лечения отмечена у 218 пациентов 1-й группы (59,4%) и 72 пациентов 2-й группы (25,6%) ($p < 0,01$; $\chi^2 = 39,05$; $OR = 1,78$; $DI = 1,53 - 2,12$). У 178 (61,38%) пациентов на фоне окклюзии шунта отмечено развитие клинической картины хронической ишемии, угрожающей потери конечности, 59 (20,34%) пациентов отметили появление длительно не заживающих трофических язв, у 31 (10,69%) пациента зафиксировано наличие некрозов. 22 (7,59%) пациента были госпитализированы в отделения сосудистой хирургии с клинической карти-

ной острой ишемии оперированной нижней конечности. 19 (6,55%) пациентов перенесли некрэктомии, у 17 (5,86%) выполнены малые ампутации. Трём (1,03%) пациентам с острой ишемией в связи с развитием необратимых изменений выполнены ампутации на уровне средней трети бедра.

Показано наличие взаимосвязи средней силы между наличием СД2 и неблагоприятным исходом ав-БПШ. Средний срок службы аутовенозного кондуита среди пациентов 1-й группы составил 63,49 мес, 2-й — 107,46 мес.

Декомпенсированное течение СД2 наблюдалось у 203 (55,2%) пациентов. Среди пациентов с декомпенсированным течением СД2 окклюзия шунта отмечена у 95 больных (46,8%; $p = 0,449$; $\chi^2 = 0,57$).

Средний уровень глюкозы у пациентов 1-й группы составил $7,38 \pm 2,28$ ммоль/л, 2-й — $5,66 \pm 0,54$ ммоль/л. Представляет интерес оценка влияния нарушения углеводного обмена на проходимость аутовенозных кондуитов в отдаленном периоде. Зависимость проходимости аутовенозных кондуитов от уровня гликемии представлена на рис. 1.

У пациентов с окклюзией шунта уровень гликемии был значимо выше.

Была проанализирована связь уровня гликемии и срока службы аутовенозного кондуита у пациентов 1-й клинической группы (рис. 2).

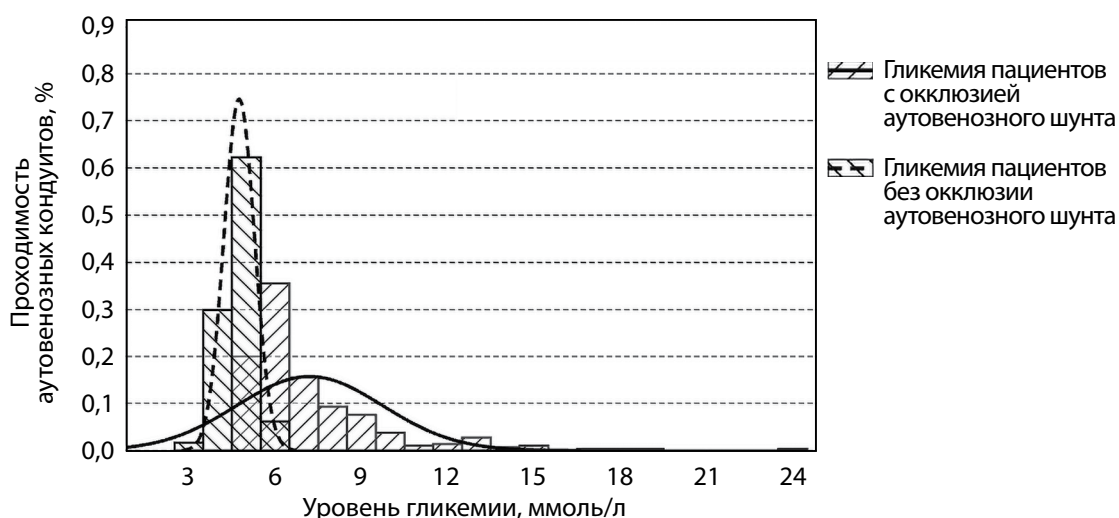


Рисунок 1. Гликемия у пациентов с/без окклюзии аутовенозных бедренно-подколенных шунтов.

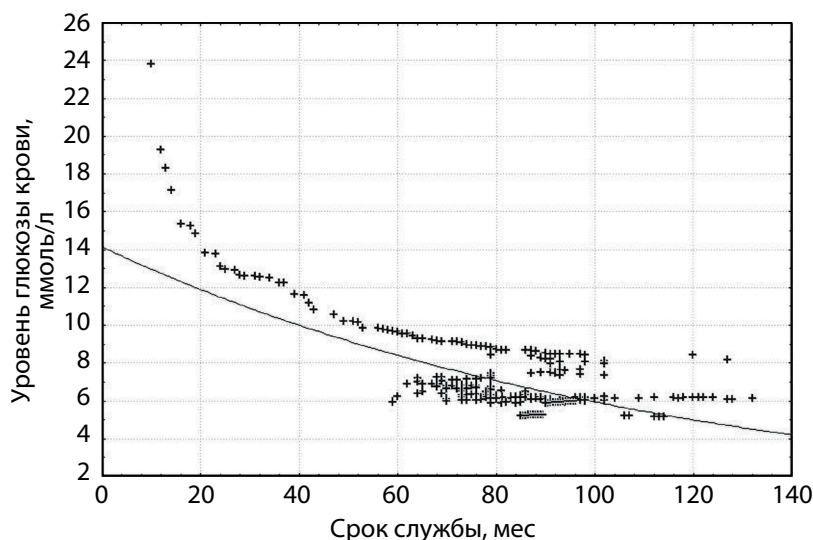


Рисунок 2. Зависимость срока службы аутовенозного кондуита от гликемии у пациентов 1-й клинической группы.

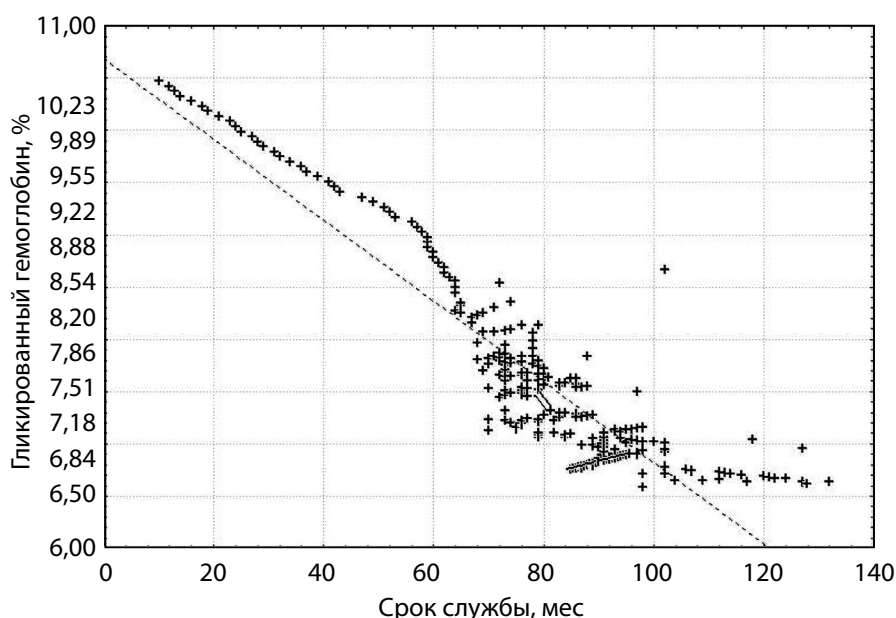


Рисунок 3. Зависимость срока службы аутовенозного кондуита от уровня гликированного гемоглобина у пациентов 1-й клинической группы.

Следует признать, что данные однократного измерения уровня глюкозы крови не могут точно описать особенности гликемического статуса. С целью более детального понимания выраженности нарушения обмена глюкозы была выполнена оценка взаимосвязи уровня HbA_{1c} и проходимости аутовенозного кондуита у пациентов 1-й группы (рис. 3).

Прослеживается прямолинейная зависимость срока службы аутовенозного кондуита от значения HbA_{1c} , следовательно, декомпенсированное течение СД2 может способствовать значимому снижению времени проходимости шунта.

Проведен однофакторный анализ влияния метаболических нарушений, сопутствующей патологии, особенностей ишемии и атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей у пациентов клинических групп в зависимости от исхода ав-БПШ (табл. 6).

Выполнен многофакторный анализ влияния выраженности сопутствующей патологии на исход ав-БПШ у пациентов с СД2 (табл. 7).

Анализируя данные табл. 6 и 7, можно сделать вывод о значимом влиянии СД2, уровня глюкозы, общего холестерина и коэффициента атерогенности, а также 4-й стадии ишемии нижних конечностей на неблагоприятный исход ав-БПШ.

Многофакторный анализ показал значимое влияние сочетания СД2 с гипертонической болезнью, гиперлипидемией и ожирением на неблагоприятный исход ав-БПШ.

Проанализирован средний срок службы аутовенозного шунта у пациентов с СД2 в зависимости от наличия сопутствующей патологии (табл. 8).

ОБСУЖДЕНИЕ

Репрезентативность выборок

Настоящие выборки можно считать репрезентативными.

Сопоставление с другими публикациями

Исходы ав-БПШ не всегда можно признать удовлетворительными: по литературным данным, в течение пяти лет подвергается окклюзии до 80% аутовенозных кондуитов [6]. Прогрессирование атеросклеротического процесса — ведущая причина неблагоприятного исхода ав-БПШ [9]. Однако факторы риска названного осложнения до настоящего времени окончательно не изучены. Есть мнение, что метаболические нарушения влияют на срок службы аутовенозного шунта. Наибольшее значение отводится СД [9].

У пациентов с СД атеросклеротическое поражение артерий нижних конечностей характеризуется более частым пролонгированным поражением артерий голени, чаще встречающимся кальцинозом артерий голени [16]. По результатам настоящего исследования также отмечено преобладание пролонгированных стенотически-окклюзионных поражений, а также выраженного кальциноза артерий у пациентов основной группы.

Названные изменения могут оказать влияние на исходы реваскуляризации: у пациентов с выраженным атеросклеротическим изменением артерий голени, наличием пролонгированного стенотически-окклюзионного поражения выполнения изолированного ав-БПШ может быть недостаточно. У данной категории пациентов применение гибридных методик с выполнением эндоваскулярной реваскуляризации артерий голени в сочетании с ав-БПШ поможет улучшить исходы ав-БПШ, снизив риск окклюзии шунта и повысив вероятность сохранения конечности в отдаленном послеоперационном периоде [10].

Формирование проксимального анастомоза с глубокой артерией бедра, дистального анастомоза с подколенной артерией ниже щели коленного сустава, использование аутовены по технике *in situ*, а также подкожное проведение аутовенозного кондуита являются одними из ведущих причин меньшего срока службы

Таблица 6. Расчет силы связи особенностей метаболического и соматического статуса, стадии ишемии и выраженности трофических нарушений, а также атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей на исход аутовенозного бедренно-подколенного шунтирования

Показатель	Коэффициент Пирсона	Сила связи
СД2	0,83	Высокая
Гипертоническая болезнь	0,73	Высокая
Гиперлипидемия	0,61	Заметная
Ожирение	0,57	Заметная
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	0,68	Заметная
Общий белок, г/л	0,59	Заметная
С-реактивный белок, мг/л	0,78	Высокая
Глюкоза, ммоль/л	0,79	Высокая
Общий холестерин, ммоль/л	0,71	Высокая
Коэффициент атерогенности, у.е.	0,76	Высокая
Стадия ишемии 3 по классификации А.В. Покровского	0,59	Заметная
Стадия ишемии 4 по классификации А.В. Покровского	0,81	Высокая
Трофические изменения 1 стадии по классификации Wifl	0,68	Заметная
Трофические изменения 2 стадии по классификации Wifl	0,63	Заметная
Гемодинамически значимый стеноз подколенной артерии ипсилатерально	0,67	Заметная
Гемодинамически значимый стеноз тibiоперинеального ствола ипсилатерально	0,55	Заметная
Выраженный кальциноз передней большеберцовой артерии	0,61	Заметная
Выраженный кальциноз задней большеберцовой артерии	0,68	Заметная
Выраженный кальциноз малоберцовой артерии	0,46	Умеренная

Таблица 7. Многофакторный анализ влияния сочетания сопутствующей патологии на исход аутовенозного бедренно-подколенного шунтирования у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Сочетание факторов риска	Окклюзия БПШ, абс. (%)	БПШ проходим, абс. (%)	p	χ^2	ОШ [#]	ДИ [#]
СД2 + гиперлипидемия	35 (12,1)	21 (5,9)	0,017	5,68	1,99	1,12–3,53
СД2 + гипертоническая болезнь	37 (12,8)	27 (7,5)	0,027	4,89	1,79	1,06–3,02
СД2 + ожирение	9 (3,1)	5 (1,4)	0,138	2,21	2,26	0,75–6,82
СД2 + гиперлипидемия + гипертоническая болезнь	42 (14,5)	9 (2,5)	0,0001	31,65	6,57	3,14–13,74
СД2 + гиперлипидемия + ожирение	38 (13,1)	12 (3,4)	0,0001	21,39	4,35	2,23–8,49
СД2 + гипертоническая болезнь + ожирение	8 (2,8)	13 (3,6)	0,53	0,39	0,75	0,31–1,84
СД2 + гиперлипидемия + гипертоническая болезнь + ожирение	17 (5,9)	11 (3,1)	0,038	3,02	1,96	0,91–4,26

Примечание. БПШ — бедренно-подколенный шунт.

Таблица 8. Средний срок службы аутовенозного кондуита в зависимости от выраженности сопутствующей патологии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Сочетание факторов риска	Срок службы, мес
СД2 + дислипидемия	32,49±10,98
СД2 + гипертоническая болезнь	26,95±9,87
СД2 + ожирение	28,82±8,92
СД2 + дислипидемия + гипертоническая болезнь	26,97±6,79
СД2 + дислипидемия + ожирение	27,39±7,13
СД2 + гипертоническая болезнь + ожирение	24,53±7,39
СД2 + дислипидемия + гипертоническая болезнь + ожирение	17,84±6,54

аутовенозного шунта [17]. Однако, несмотря на преобладание пациентов с названными техническими особенностями ав-БПШ во 2-й группе, чаще окклюзия шунта отмечена у пациентов 1-й группы.

СД увеличивает вероятность развития осложнений хирургического вмешательства (инфекция области хирургического вмешательства, тромбоз оперированного сегмента) в раннем послеоперационном периоде [18]. Однако связь нарушения углеводного обмена и окклюзии аутовенозного шунта в отдаленном периоде окончательно не подтверждена. Авторы одних исследований утверждают о меньшем сроке службы аутовенозных кондуитов у пациентов с СД, по итогам исследований других авторов, статистически значимых различий не найдено [9]. В настоящем исследовании отмечено влияние СД2 на сокращение срока службы аутовенозного кондуита.

Причиной сокращения срока службы аутовенозного кондуита может быть нарушение процессов депонирования эндотелиальной выстилки, увеличивающее проницаемость сосудистой стенки и способствующее гиперпролиферации и гиперплазии интимы [19]. Вышеназванные процессы также могут способствовать более агрессивному течению атеросклеротического процесса [20]. В данном исследовании выявлена взаимосвязь повышения уровня глюкозы крови и окклюзии аутовенозных шунтов в отдаленном периоде. Повышенный уровень HbA_{1c} также был связан с большей частотой окклюзии аутовенозных шунтов в отдаленном периоде после хирургического лечения.

Клиническая значимость результатов

Результаты исследования могут учитываться при выборе тактики хирургического лечения пациентов с атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей.

Ограничения исследования

Ограничениями настоящего исследования являются ретроспективный характер и неравномерный количественный состав клинических групп.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Коррекция углеводных нарушений у пациентов, перенесших ав-БПШ, может способствовать увеличению срока службы аутовенозных кондуитов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа не имеет финансирования.

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

Участие авторов. Артемова А.С. — участие в получении и анализе данных, написание статьи, одобрение финальной версии статьи; Чернявский М.А. — участие в разработке дизайна исследования, внесение существенных правок в статью. 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

- Campia U, Gerhard-Herman M, Piazza G, Goldhaber SZ. Peripheral artery disease: past, present, and future. *Am J Med.* 2019; 132(10):1133-1141. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.04.043>
- Fowkes FG, Aboyans V, Fowkes FJ, et al. Peripheral artery disease: epidemiology and global perspectives. *Nat Rev Cardiol.* 2017; 14(3):156-170. doi: <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2016.179>
- Decker JA, Varga-Szemes A, Schoepf UJ, et al. In-patient care trends in peripheral artery disease in the German healthcare system over the past decade. *Eur Radiol.* 2022;32(3):1697-1708. doi: <https://doi.org/10.1007/s00330-021-08285-y>
- Глушков Н.И., Иванов М.А., Артемова А.С. Итоги различных методов реваскуляризации у пациентов с критической ишемией нижних конечностей на фоне периферического атеросклероза // *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* — 2017. — Т. 10. — №3. — С. 50-56. [Glushkov NI, Ivanov MA, Artemova AS. Results of various revascularization methods in patients with critical ischemia of lower limbs due to peripheral atherosclerosis. *Kardiol i serdechno-sosudistaya khirurgiya.* 2017;10(3):50. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17116/kardio201710350-56>
- Dorigo W, Piffaretti G, Fargion A, et al. A Retrospective comparison between hybrid treatment and prosthetic above-the-knee femoropopliteal bypass in the management of the obstructive disease of the superficial femoral artery. *World J Surg.* 2020;44(10):3555-3563. doi: <https://doi.org/10.1007/s00268-020-05616-w>
- Sigvant B, Lundin F, Wahlberg E. The risk of disease progression in peripheral arterial disease is higher than expected: A meta-analysis of mortality and disease progression in peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2016;51(3):395-403. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2015.10.022>
- Özpak B. Drug-eluting balloon treatment in femoropopliteal in-stent restenosis of different lengths. *Turkish J Thorac Cardiovasc Surg.* 2020;28(3):460-466. doi: <https://doi.org/10.5606/tgkdc.dergisi.2020.18980>
- Глушков Н.И., Иванов М.А., Пуздряк П.Д., и др. Метаболические нарушения и итоги реконструктивных вмешательств у больных периферическим атеросклерозом // *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова.* — 2019. — Т. 11. — №3. — С. 33-40. [Glushkov NI, Ivanov MA, Puzdryak PD, et al. Metabolic disorder and outcomes of reconstructive interventions in patients with peripheral arterial disease. *Her North-Western State Med Univ named after I.I. Mechnikov.* 2019;11(3):33-40. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17816/mechnikov201911333-40>
- Aday AW, Everett BM. Dyslipidemia profiles in patients with peripheral artery disease. *Curr Cardiol Rep.* 2019;21(6):42. doi: <https://doi.org/10.1007/s11886-019-1129-5>
- Demarchi A, Somaschini A, Cornara S, Androulakis E. Peripheral artery disease in diabetes mellitus: focus on novel treatment options. *Curr Pharm Des.* 2020;26(46):5953-5968. doi: <https://doi.org/10.2174/1389201021666201126143217>
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Сахарный диабет 2 типа у взрослых // *Сахарный диабет.* — 2020. — Т. 23. — №25. — С. 4-102. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Diabetes mellitus type 2 in adults. *Diabetes mellitus.* 2020;23(25):4-102. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12507>
- Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 // *Российский кардиологический журнал.* — 2020. — Т. 25. — №3. — С. 3786. [Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(3):3786. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786>
- Российское кардиологическое общество (РКО). Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020 // *Российский кардиологический журнал.* — 2020. — Т. 25. — №11. — С. 4076. [Russian Society of Cardiology (RSC). 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(11):4076. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15829/291560-4071-2020-4076>

14. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure [published correction appears in Eur Heart J. 2021 Oct 14. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-3726. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
15. Ассоциация нефрологов. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП) // *Нефрология*. — 2021. — Т. 25. — №5. — С. 10-82. [Clinical recommendations. Chronic kidney disease (CKD). *Nephrology* (Saint-Petersburg). 2021;25(5):10-82. (In Russ.)].
16. Hur KY, Jun JE, Choi YJ, et al. Color Doppler ultrasonography is a useful tool for diagnosis of peripheral artery disease in type 2 diabetes mellitus patients with ankle-brachial index 0.91 to 1.40. *Diabetes Metab J*. 2018;42(1):63-73. doi: <https://doi.org/10.4093/dmj.2018.42.1.63>
17. Артемова А.С., Чернявский М.А. Связь дислипидемии и исхода аутовенозного бедренно-подколенного шунтирования // *Атеросклероз*. — 2022. — Т. 18. — №1. — С. 33-37. [Artemova AS, Chernyavskiy MA. Relationship of dyslipidemia and autovenous femoro-popliteal bypass outcome. *Atheroscler*. 2022;18(1):33-37. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.52727/2078-256X-2022-18-1-33-37>
18. Barrera-Guarderas F, Carrasco-Tenezaca F, De la Torre-Cisneros K. Peripheral artery disease in type 2 diabetes mellitus: survival analysis of an ecuadorian population in primary care. *J Prim Care Community Health*. 2020;11(3):215013272095744. doi: <https://doi.org/10.1177/2150132720957449>
19. Fan W, Han D, Sun Z, et al. Endothelial deletion of mTORC1 protects against hindlimb ischemia in diabetic mice via activation of autophagy, attenuation of oxidative stress and alleviation of inflammation. *Free Radic Biol Med*. 2017;108(3):725-740. doi: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2017.05.001>
20. Signorelli SS, Katsiki N. Oxidative stress and inflammation: their role in the pathogenesis of peripheral artery disease with or without type 2 diabetes mellitus. *Curr Vasc Pharmacol*. 2018; 16(6):547-554. doi: <https://doi.org/10.2174/1570161115666170731165121>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Артемова Анастасия Сергеевна**, аспирант [Anastasia S. Artemova, MD, PhD student]; адрес: Россия, 194156, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2 [address: 2 Akkuratova street, 194156 St. Petersburg, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4885-8156>; Researcher ID: M-3999-2017; Scopus Author ID: 57209318396; eLibrary SPIN: 7332-1585; e-mail: anastasia_artemova@mail.ru

Чернявский Михаил Александрович, д.м.н., г.н.с. [Mikhail A. Chernyavskiy, MD, PhD, senior research associate]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1214-0150>; Researcher ID: AIB-3019-2022; Scopus Author ID: 57192700135; eLibrary SPIN: 5009-7818; e-mail: gubridssch@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Артемова А.С., Чернявский М.А. Сахарный диабет и отдаленные результаты аутовенозного бедренно-подколенного шунтирования // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т. 26. — №2. — С. 182-191. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12858>

TO CITE THIS ARTICLE:

Artemova AS, Chernyavskiy MA. Diabetes mellitus and long-time outcomes of autovenous femoro-popliteal bypass. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(2):182-191. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12858>

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ВОСПАЛЕНИЯ И ИНСУЛИНОВОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ: ПЕРСПЕКТИВЫ ИММУНОРЕГУЛЯЦИИ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНОГО ИНСТРУМЕНТА ТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

© Ю.С. Стафеев^{1*}, А.Д. Юдаева^{1,2}, С.С. Мичурина^{1,3}, М.Ю. Меньшиков¹, М.В. Шестакова⁴, Е.В. Парфёнова^{1,3}

¹Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. ак. Е.И. Чазова, Москва

²Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

³Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва

⁴Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

В современном мире распространенность ожирения и сахарного диабета 2 типа (СД2) существенно возрастает. В связи с этим также повышаются риски развития сопутствующих осложнений. Звеном взаимосвязи между ожирением и его осложнениями является воспалительный процесс, который становится удобной мишенью для потенциальной антидиабетической терапии. Есть несколько стратегий противовоспалительной терапии: воздействие на секретируемые цитокины, циркулирующие липиды или внутриклеточные воспалительные сигнальные каскады. Среди цитокиновой противовоспалительной терапии наиболее сбалансированное антидиабетическое и кардиопротективное действие, по современным данным, имеют канакинумаб (антитело к рецептору интерлейкина (ИЛ)-1β) и колхицин (блокатор секреции ИЛ-6). Липид-снижающая терапия в настоящее время чрезвычайно разнообразна, но наилучшее сочетание противовоспалительного и кардиопротективного эффектов демонстрирует бемпедоевая кислота. Салицилат является ингибитором ИКК-зависимого воспалительного сигнального каскада и существенно снижает уровни гликированного гемоглобина и С-реактивного белка у пациентов с ожирением. Будущее противовоспалительной терапии СД2 может быть связано с использованием противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-37), химерных инженерных цитокинов (IC7Fc), новых ингибиторов воспалительных и цитокиновых сигнальных каскадов (иматиниб, CC90001), а также клеточной терапией (с помощью мезенхимных стромальных клеток). Таким образом, несмотря на ограничения имеющихся клинических исследований, противовоспалительные препараты потенциально могут стать звеном современной комбинированной терапии СД2 с антидиабетическим и кардиопротективным эффектами, новые находки в области потенциальной противовоспалительной терапии СД2 обладают большими перспективами в плане антидиабетического действия, а также профилактики сопутствующих осложнений.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: воспаление; ожирение; сахарный диабет 2 типа; иммунометаболизм; противовоспалительная терапия

THE INTERACTIONS BETWEEN INFLAMMATION AND INSULIN RESISTANCE: PROSPECTS OF IMMUNOREGULATION AS A POTENTIAL APPROACH FOR THE TYPE 2 DIABETES MELLITUS TREATMENT

© Iurii S. Stafeev^{1*}, Alexandra D. Yudaeva^{1,2}, Svetlana S. Michurina^{1,3}, Mikhail M. Menshikov¹, Marina V. Shestakova⁴, Yelena V. Parfyonova^{1,3}

¹National Medical Research Centre for Cardiology named after academician E.I. Chazov, Moscow, Russia

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

³Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

⁴Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

In the modern world the prevalence of obesity and type 2 diabetes mellitus (T2DM) significantly increases. In this light the risks of obesity-associated complications also grow up. The crucial linkage between obesity and its complications is inflammation, which is a convenient target for potential anti-diabetic therapy. There are some anti-inflammatory therapy strategies: action on secreted cytokines, circulating lipids or intracellular signaling cascades. Canakinumab (antibody to IL-1b receptor) and colchicine (IL-6 secretion blocker) have the most balanced anti-diabetic and cardioprotective action among cytokine anti-inflammatory therapy. Lipid-lowering therapy is very diverse, but bempedoic acid nowadays has the best combination of anti-inflammatory and cardioprotective effects. Salicylate is an inhibitor of IKK-dependent inflammatory signaling cascade and significantly lowers glycated hemoglobin and C-reactive protein levels among obese patients. The future of anti-inflammatory T2DM therapy can be related with anti-inflammatory cytokines (IL-4, IL-37), chimeric engineered cytokines (IC7Fc), novel inhibitors of inflammatory and cytokines signaling cascades (imatinib, CC90001) and cell-based therapy (mesenchymal stem cells). In summary, despite on the limitations of current clinical trials, anti-inflammatory drugs have a potential to become a part of modern combined T2DM therapy with anti-diabetic and cardioprotective properties. Novel findings in potential anti-inflammatory T2DM therapy have great perspectives in protection against T2DM and related complication prevention.

KEYWORDS: inflammation; obesity; type 2 diabetes mellitus; immunometabolism; anti-inflammatory therapy

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА: ОБЩАЯ КОНЦЕПЦИЯ

Анализируя обзор роли воспалительного процесса в развитии инсулиновой резистентности и диабет-ассоциированных нарушений в центральных инсулинозависимых тканях и органах, вышедший в предыдущем номере журнала, нетрудно заметить, что во всех органах и тканях присутствуют общие звенья, которые выглядят наиболее перспективными для нацеливания на них возможных терапевтических агентов. Прежде всего, это провоспалительные цитокины ФНО (фактор некроза опухоли), интерлейкины (ИЛ-1 β , ИЛ-6) и другие, которые опосредуют распространение воспалительного процесса на системный уровень. Также системную роль в развитии воспаления имеют молекулярные паттерны повреждения клеток, среди которых особую роль стоит уделить липидам, в частности холестерину, триглицеридам и свободным жирным кислотам: именно они способствуют активации Толл-подобных рецепторов и поддержанию латентного воспаления. Данные группы мишеней наиболее изучены в области возможностей противовоспалительной терапии ожирения и его метаболических осложнений. Другой уровень мишеней — внутриклеточные сигнальные IKK- и JNK-зависимые (IKK — I κ B kinase и JNK — c-Jun N-terminal kinases) воспалительные каскады. Наименее изученный уровень мишеней в настоящее время — возможности терапевтического воздействия на фенотип иммунных клеток жировой ткани. Ниже постараемся проанализировать те успехи, которые были достигнуты на каждом из этих направлений.

Методология подготовки данного обзора включала в себя анализ статей из базы данных PubMed по англоязычным запросам с использованием ключевых слов “type 2 diabetes”, “insulin resistance”, “adipose tissue”, “adipocytes”, “NAFLD”, “anti-inflammation”, “anti-inflammatory therapy of diabetes”, “immunoregulations in diabetes”, а также их комбинаций. Для ссылок отбирали преимущественно статьи, опубликованные за последние 10 лет в журналах с импакт-фактором выше 3. Таким образом, обзорная статья содержит сведения преимущественно из англоязычных статей в высокорейтинговых журналах, опубликованных в течение последних 10 лет, которые были отобраны по ключевым словам в базе данных PubMed.

МИШЕНЬ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ — ЦИТОКИНЫ

Концепция блокирования цитокинов впервые была описана группой выдающихся биохимиков под руководством профессоров Michael Karin и Gokhan Hotamisligil в фундаментальной работе, продемонстрировавшей роль ФНО α в развитии инсулинорезистентности в животной модели высокожировой диеты [1]. Однако первое клиническое исследование с использованием антагонистов ФНО у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2), инициированное в 1996 г., не продемонстрировало существенных позитивных эффектов, что могло быть связано с малым числом пациентов и коротким периодом использования этих препаратов, вызвавшим вопросы к статистической мощности исследования [2]. Стоит отметить, что использование антагонистов ФНО α в кли-

нических испытаниях терапии воспалительных заболеваний (ревматоидного артрита, болезни Крона и т.д.) у пациентов с СД2 значимо снижало уровень глюкозы крови. Однако данный эффект, по-видимому, был не следствием прямого действия антагонистов ФНО α на метаболизм, а опосредован действием препаратов на воспалительное заболевание [3]. Тем не менее исследования, посвященные антагонистам ФНО α при СД2, имеют под собой биологические основы и могут быть продолжены.

Другим перспективным цитокином, вовлеченным в сопряжение воспаления и инсулинорезистентности, является ИЛ-1 β . Первым препаратом для блокирования ИЛ-1 β стала анакинра — рекомбинантный аналог антагониста рецептора ИЛ-1, что приводит к его блокаде и препятствует ответу клетки на ИЛ-1 β . Результаты клинических испытаний данного препарата применительно к СД2 опубликованы в 2007 г. и продемонстрировали следующие эффекты анакинры при СД2: снижение уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), рост секреции инсулина и снижение уровня С-реактивного белка [4]. Дальнейшие исследования подтвердили роль ИЛ-1 β в нарушении секреции инсулина при СД2 [5]. Тем не менее анакинра имеет довольно небольшое время жизни в кровотоке, в связи с чем необходимы ежедневные инъекции, приводящие к развитию локальных неблагоприятных реакций в зоне введения. Прогресс технологий получения антагонистов ИЛ-1 β привел к созданию специфического антитела непосредственно против ИЛ-1 β — препарата канакинумаб, который можно вводить 1 раз в месяц или реже. Клинические исследования продемонстрировали его эффективность для коррекции СД2: амплитуда снижения HbA_{1c} достигала 0,9% [6, 7].

Столь позитивные эффекты канакинумаба послужили поводом к инициации большого клинического исследования CANTOS (Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcome Study), посвященного применению этого препарата в терапии сердечно-сосудистых заболеваний. СД2 не был целью данного исследования, однако среди большой когорты пациентов (более 10 тысяч), включенных в исследование уровня С-реактивного белка и наличия сердечно-сосудистой патологии, 90% имели нарушенный метаболизм глюкозы (40% — СД2, 50% — преддиабет). Это чрезвычайно сильный клинически релевантный аргумент в пользу важной роли латентного системного воспаления в развитии метаболических осложнений ожирения. Более того, в первые 6–9 мес терапии канакинумабом уровень HbA_{1c} значимо снижался, что свидетельствует о позитивном эффекте антагониста ИЛ-1 β на метаболизм углеводов. В то же время оказалось, что канакинумаб не предотвращает развитие СД2 (отмечен рост уровня HbA_{1c} с <6,5% до более высокого) [8]. Некоторым ограничением данных выводов является тот факт, что CANTOS выполняли на несколько специфической когорте пациентов: существенная часть пациентов перенесли инфаркт миокарда и значительно модифицировали свой образ жизни. Тем не менее данные исследования CANTOS убедительно демонстрируют важнейшую роль воспаления в развитии нарушений углеводного метаболизма, а также потенциал антагонистов ИЛ-1 β в снижении уровня HbA_{1c} и стимуляции секреции инсулина. Стоит отметить, что, помимо антидиабетических эффектов, терапия канакинумабом

приводила к снижению частоты госпитализаций и смертности, связанных с сердечной недостаточностью, особенно у пациентов с ожирением и СД2 [9, 10]. Таким образом, антагонисты ИЛ-1 β , в частности канакинумаб, являются не только потенциальными антидиабетическими препаратами, но и антидиабетическими препаратами с кардиопротективным действием.

Среди цитокинов, обладающих плейотропным действием, следует выделить ИЛ-6, который, являясь канонически провоспалительным цитокином, способен снижать инсулиновую чувствительность [11, 12]. В то же время, обладая плейотропным действием, ИЛ-6 в зависимости от условий может как ухудшать, так и улучшать инсулиновую чувствительность. По-видимому, реальная картина такова, что в контексте метаболического здоровья ИЛ-6 играет позитивную роль, в то время как в условиях ожирения его гиперэкспрессия поддерживает системное воспаление [3]. Исходя из этого, ИЛ-6 выглядит перспективной мишенью для блокирования и возможной коррекции системного воспаления при инсулиновой резистентности. Инструментарий для блокады ИЛ-6 довольно широк: это как моноклональные антитела к рецептору ИЛ-6, так и низкомолекулярные соединения в лице колхицина и метотрексата, ингибирующие продукцию ИЛ-6 [13–15]. Эффекты моноклональных антител к рецептору ИЛ-6 при СД2 исследовались по большей части на фоне аутоиммунных заболеваний. Было убедительно продемонстрировано снижение уровня HbA_{1c} на 0,7% в ходе приема сарилумаба (антитело к рецептору ИЛ-6) [16]. Метотрексат продемонстрировал усиление чувствительности инсулинозависимых тканей в экспериментальных исследованиях [17]. Более того, последний метаанализ работ с применением метотрексата продемонстрировал существенное снижение риска развития СД2 [18]. Отдельно в потенциальной терапии СД2 стоит выделить колхицин, который был использован как агент для коррекции сердечно-сосудистых заболеваний в больших клинических исследованиях LoDoCo2 и COLCOT, результаты которых продемонстрировали существенное снижение риска возникновения сердечно-сосудистых событий и ишемических сердечно-сосудистых событий соответственно на фоне терапии низкими дозировками колхицина [19]. Кроме того, терапия колхицином способна снижать риск развития СД2 и уровень хронического воспаления у пациентов с СД2 [20]. Таким образом, колхицин имеет потенциал стать антидиабетическим и кардиопротективным средством, которое может быть использовано для коррекции инсулиновой резистентности и СД2.

МИШЕНЬ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ — ЛИПИДЫ

Высокие концентрации холестерина, триглицеридов, липопротеидов и свободных жирных кислот являются активаторными стимулами для Толл-подобных рецепторов, которые способны инициировать и поддерживать хроническое воспаление при ожирении и дислипидемии [21]. При исследовании эффектов противовоспалительных препаратов анализировали изменения липидного профиля пациентов с СД2. Оказалось, что при блокаде ФНО α в специфической когорте пациентов,

страдающих также аутоиммунными заболеваниями, в разных работах продемонстрировано различное влияние на липидный метаболизм: снижение уровня общего холестерина и ЛПНП (липопротеинов низкой плотности) [22], отсутствие изменений этих параметров [23] или их увеличение на фоне блокады ФНО α -сигналинга [24]. Блокада ИЛ-1 β с помощью канакинумаба у пациентов исследования CANTOS значимо не изменяла уровни ЛПНП и ЛПВП (липопротеинов высокой плотности) [25]. Терапия колхицином в течение 1 года также существенно не изменяла липидный профиль [26]. Напротив, аспирин (ацетилсалициловая кислота) продемонстрировал позитивные эффекты на липидный профиль (снижение уровня общего холестерина и ЛПНП (липопротеинов очень низкой плотности)), но не оказал влияния на прогрессию некальцифицированных коронарных атеросклеротических бляшек [27, 28]. Суммарно эффект различных противовоспалительных препаратов на липидный профиль пациентов можно оценить как нейтральный, что, по всей вероятности, может объясняться отсутствием непосредственного влияния на липидный метаболизм. Все противовоспалительные воздействия этих препаратов осуществляются путем либо подавления действия цитокинов на целевые клетки, либо влияния на внутриклеточные воспалительные сигнальные каскады.

В свою очередь, возникает вопрос — как липидснижающая терапия влияет на уровень хронического воспаления и инсулиновую чувствительность? Наиболее широко используемая группа препаратов в липидснижающей терапии — статины, ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент-А-редуктаза), вовлеченной в синтез холестерина. Вопросу о влиянии статинов на воспалительные маркеры у пациентов с ожирением и сердечно-сосудистыми заболеваниями посвящены многие метаанализы, все они сходятся во мнении о позитивном действии статинов на уровень воспалительных маркеров (снижение уровня С-реактивного белка и т.д.) [29]. Другая существенная группа липидснижающих препаратов — ингибиторы PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9), протеазы, деградирующей рецептор ЛПНП, что приводит к увеличению концентрации ЛПНП в кровотоке. К данным препаратам относятся прежде всего эволокумаб и алирокумаб. Ингибиторы PCSK9 не оказывают значимого эффекта на уровень воспалительных маркеров [30, 31]. Эзетимиб — блокатор абсорбции холестерина из желудочно-кишечного тракта — существенно не изменяет уровень С-реактивного белка [32], в то время как бемпедоевая кислота — ингибитор цитратлиазы, фермента, принимающего участие в синтезе холестерина, способна достоверно снижать его уровень в крови [33]. Более того, по данным исследования CLEAR Serenity, частота развития СД на фоне терапии бемпедоевой кислотой была в 2 раза меньше, чем на фоне плацебо, что делает бемпедоевую кислоту предпочтительной опцией для пациентов с высоким уровнем липидов и СД2 [34].

Таким образом, только некоторые липидснижающие препараты, блокирующие синтез холестерина, являющегося медиатором воспаления, обладают противовоспалительным действием. Эффекты липидснижающей терапии на уровень гликемии и вероятность развития СД2 также неоднозначны. Применение статинов и ин-

гибиторов PCSK9 уверенно связывается с повышенным риском гипергликемии и развития СД2 во многих исследованиях [35, 36]. Терапия с участием эзетимиба и бемпедоевой кислоты сопряжена с отсутствием значимых эффектов на уровень гликемии и не увеличивает риск развития гипергликемии и СД2 [37, 38]. Резюмируя, среди липидснижающих препаратов статины и бемпедоевая кислота оказывают существенные эффекты на уровень системного воспаления, однако лишь бемпедоевая кислота при этом не оказывает существенного влияния на показатели углеводного метаболизма. Возможно, бемпедоевая кислота или комбинация низких доз статинов и бемпедоевой кислоты может быть рассмотрена как предпочтительная опция для контроля липидного профиля в сочетании с сахароснижающей терапией для пациентов с СД2.

МИШЕНЬ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ — ВНУТРИКЛЕТОЧНЫЕ СИГНАЛЬНЫЕ КАСКАДЫ

Как обсуждалось выше, альтернативный путь воздействия на воспалительный процесс при СД2 — регуляция активности классических IKK- и JNK-зависимых воспалительных сигнальных каскадов, которые вовлечены в процессы развития осложнений, ассоциированных с ожирением, во всех инсулинозависимых тканях. Коррекция активности IKK-зависимого сигнального каскада осуществляется с помощью салициловой кислоты, или аспирина, способного эффективно снижать активность IKK/NF- κ B (I κ B kinase/nuclear factor κ B) сигнального каскада. III фаза клинических испытаний салицилата применительно к СД2 продемонстрировала снижение уровней глюкозы крови натощак, С-реактивного белка и повышение концентрации высокомолекулярного адипонектина в крови [39, 40]. Тем не менее в ходе испытаний были выявлены некоторые возможные побочные эффекты, среди которых гипогликемические эпизоды, повышенная экскреция альбумина, повышение уровня ЛПНП [3]. Однако стоит отметить профилактическое действие салицилата касательно атеросклероза коронарных артерий у пациентов с дислипидемией [41]. На данный момент побочные реакции требуют дополнительных исследований для определения их частоты и клинической значимости, однако дешевизна, общемировая доступность и эффекты на биохимические показатели пациентов с СД2 делают аспирин чрезвычайно перспективным препаратом для использования в терапии СД2. Однако, поскольку салицилат давно не запатентован, ни один промышленный партнер не продвигает дальнейшую разработку и маркетинг этого классического и многообещающего противовоспалительного средства при СД2 [3].

Альтернативным IKK/NF- κ B-зависимому сигнальному каскаду является JNK/AP-1(c-Jun N-terminal kinase/activator protein-1)-зависимый воспалительный сигнальный каскад, который также вовлечен в развитие инсулинорезистентности на фоне воспаления. Ингибирование JNK показывает прекрасные результаты в коррекции инсулинорезистентности в экспериментальных условиях, начиная с работ 1990-х годов [42, 43]. Тем не менее исследования в данном направлении находятся, в самом лучшем случае, на стадии I фазы клинических испытаний, так как в настоящее время только разрабатываются се-

лективные ингибиторы JNK, возможные к клиническому применению. В 2022 г. позитивные результаты продемонстрировал селективный ингибитор JNK CC-90001 в клинических испытаниях I фазы у пациентов с фиброзом легких, что оставляет надежду на дальнейшую перспективу использования этого препарата применительно к пациентам с СД2 [44].

НОВЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ В ИММУНОРЕГУЛЯЦИИ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

Вышеописанные направления противовоспалительной терапии при СД2 содержали результаты клинических исследований. Однако фундаментальные исследования последних лет способны дать пул новых подходов и разработок для расширения инструментария противовоспалительной терапии инсулиновой резистентности и СД2.

Наиболее широкий инструментарий подготовлен в плане возможной цитокиновой терапии. Развитием ИЛ-1 β -таргетированной терапии является использование химических ингибиторов NLRP3 инфламмасомы, которая опосредует процессинг ИЛ-1 β и ИЛ-18 в активные формы, в этом случае ожидается, что блокирование данных ИЛ одновременно может дать больший эффект, нежели блокировка только ИЛ-1 β [45].

Большинство используемых сейчас стратегий цитокиновой терапии СД2 связано с попыткой ингибировать воспалительный сигналинг, блокируя рецепторы воспалительных цитокинов или связывая циркулирующие цитокины антителами. Другой подход — использование противовоспалительных и инсулинсенситизирующих цитокинов. Одним из первых цитокинов такого плана стал ИЛ-4 — противовоспалительный цитокин, способствующий активации противовоспалительного STAT6-зависимого сигналинга (STAT6 — signal transducer and activator of transcription 6), секреции противовоспалительных цитокинов и других эффектов. Была показана важная роль ИЛ-4 в развитии термогенного жира, а также стимуляции захвата глюкозы адипоцитами [46, 47]. Более того, ИЛ-4 при действии на адипоциты способен стимулировать секрецию GDF15 (growth differentiation factor 15), что снижает воспаление и усиливает инсулиновую чувствительность жировой ткани [48]. Одна из существенных проблем ИЛ-4 в настоящее время заключается в большом количестве побочных эффектов при использовании его в системном варианте, однако ведется активная работа по разработке способов таргетной доставки ИЛ-4 как с помощью генной терапии, так и с помощью частиц с контролируемым высвобождением [49]. Другим подобным цитокином является ИЛ-37: концентрация ИЛ-37 негативно коррелирует с уровнями индекса массы тела, инсулина и HOMA-IR индексом. Другие исследования показали увеличение концентрации ИЛ-37 у пациентов с морбидным ожирением спустя 6 мес после бариатрической операции [50]. В животной модели метаболического синдрома было показано, что экспрессия гена ИЛ-37 человека существенно улучшает все метаболические показатели животных [51]. Таким образом, ИЛ-37 также является перспективным цитокином для будущего развития терапии

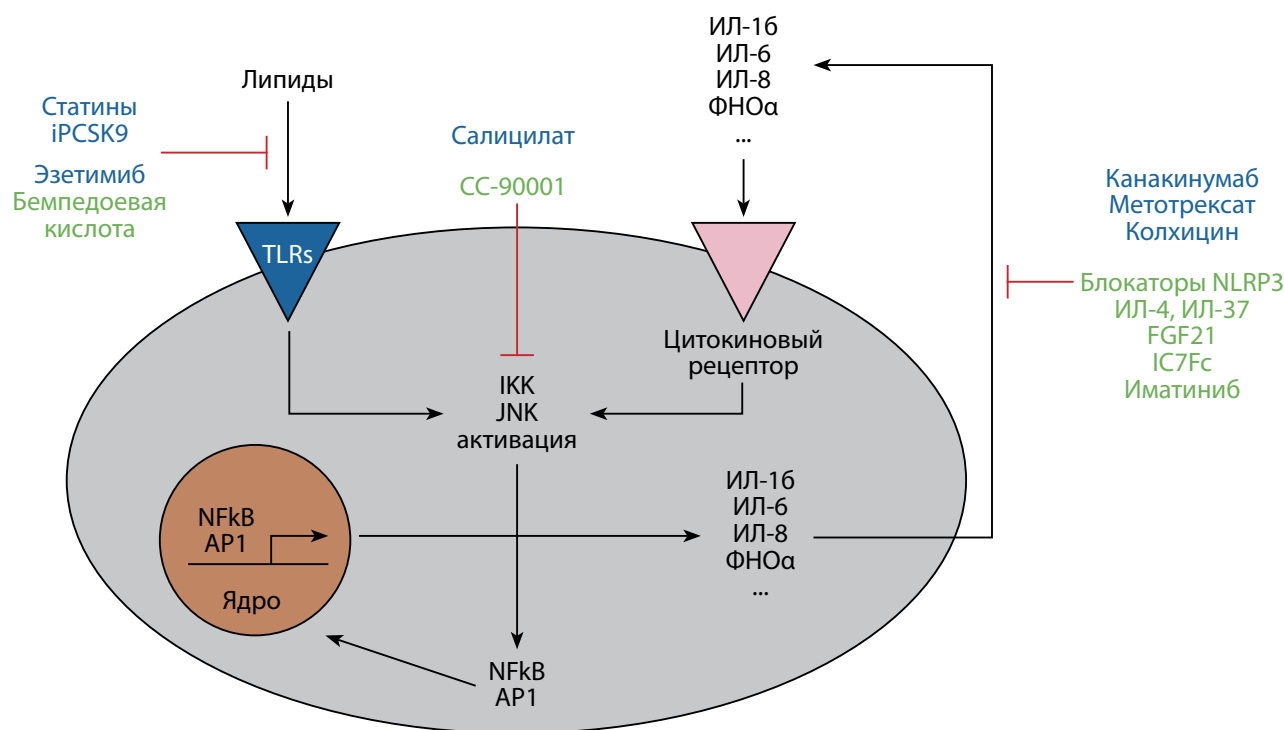


Рисунок 1. Основные фармакологические подходы к нарушению центрального воспалительного механизма развития инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа при ожирении. Среди них: блокирование липидной активации Толл-подобных рецепторов, блокирование внутриклеточных воспалительных сигнальных каскадов, блокирование действия провоспалительных цитокинов. Синим цветом выделены препараты, введенные в клиническую практику, зеленым — перспективные препараты.

Сокращения: iPCSK9 — ингибиторы субтилизин/кексин пропротеин конвертазы 9 типа; TLRs — Толл-подобные рецепторы; IKK — киназа субъединицы IκB; JNK — c-Jun-N-концевая киназа; NFκB — ядерный фактор κB; AP1 — активирующий белок 1 типа; ИЛ-1β — интерлейкин 1 бета; ИЛ-6 — интерлейкин 6; ИЛ-8 — интерлейкин 8; ФНОα — фактор некроза опухолей альфа; ИЛ-4 — интерлейкин 4; ИЛ-37 — интерлейкин 37; NLRP3 — инфламасома; FGF21 — фактор роста фибробластов 21; IC7Fc — комбинированный лиганд интерлейкин-6 + цилиарный нейротрофический фактор роста.

воспаления и СД2. Помимо классических иммунных цитокинов, выявляют другие факторы роста, адипокины и миокины, которые способны потенциально усиливать инсулиновую чувствительность, в том числе на системном уровне. Один из примеров таких цитокинов — FGF21 (fibroblast growth factor 21), который контролирует инсулиновую чувствительность на системном уровне [52]. Более того, FGF21 опосредует восстановление инсулиновой чувствительности после бариатрической операции [53]. FGF21 имеет существенный противовоспалительный эффект, который в условиях высокожировой диеты позволяет преодолевать развитие когнитивных осложнений ожирения [54], что делает FGF21 и стратегию использования экзогенных миокинов/адипокинов перспективной для терапии СД2.

Другим продолжением уже имеющихся подходов к терапии является конструирование комбинированных химерных цитокинов для улучшения инсулиновой чувствительности. Как было отмечено выше, ИЛ-6 в определенных условиях способен проявлять себя как инсулинсенсибилизирующий цитокин. Для этого рецепторсвязывающий фрагмент ИЛ-6 был вырезан из данного цитокина и присоединен к домену цилиарного нейротрофического фактора, который снижает уровень воспаления и улучшает инсулиновую чувствительность. В результате был образован химерный лиганд IC7Fc, который улучшает параметры инсулиновой чувствительности в животной модели и может быть следующим поколением цитокиновых препаратов для лечения СД2 [55, 56].

Наиболее далекое от трансляции на данный момент направление — модификация резидентных иммунных клеток для коррекции воспаления и инсулиновой резистентности. Наиболее элегантным решением может быть управление поляризацией макрофагов — конечных эффекторов иммунного ответа, которые способны регулировать уровень секреции инсулина и инсулиновую чувствительность [57]. Поляризацией макрофагов можно управлять с помощью контроля диеты, так как противовоспалительные макрофаги обладают усиленным оксидативным метаболизмом [58]. Кроме того, известен ингибитор тирозинкиназ иматиниб, который может управлять поляризацией макрофагов и улучшать системный метаболизм [59]. Также возможен подход с участием клеточной терапии — известно, что мезенхимные стромальные клетки жировой ткани здоровых людей или животных могут управлять поляризацией макрофагов жировой ткани в противовоспалительный M2-фенотип, что способствует разрешению хронического воспаления и сенсилизации тканей к инсулину [60]. Таким образом, основные направления будущей иммуномодулирующей терапии СД2 связаны с развитием инсулинсенсибилизирующих и химерных цитокиновых подходов, а также генной и клеточной терапии.

Кроме того, стоит отметить, что некоторые применяющиеся в клинической практике препараты для терапии СД2, несмотря на наличие канонического механизма действия, обладают противовоспалительными эффектами. Так, тиазолидиндионы — активаторы

транскрипционного фактора PPAR- γ , стимулирующие адипогенную дифференцировку, захват жирных кислот и глюкозы клетками, обладают противовоспалительными эффектами в популяции пациентов с СД2 [61]. Другим таким классом препаратов являются ингибиторы SGLT2 (sodium glucose transporter type 2), обнаружено противовоспалительное действие данного класса препаратов через регуляцию окислительного статуса лейкоцитов, однако механизм противовоспалительного действия ингибиторов SGLT2 нуждается в уточнении, так как пока характер данных достаточно гетерогенный [62]. Таким образом, стоит отметить, что данные препараты в составе комплексной терапии могут способствовать снижению уровня воспаления, улучшению гликемического контроля, а также профилактике сердечно-сосудистых осложнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализируя вышесказанное, результаты представленных клинических исследований (данные по всем обсуждаемым в данном обзоре клиническим исследованиям представлены в таблице) говорят о том, что потенциально противовоспалительная и иммунорегулирующая терапия может давать существенный эффект при СД2 и использоваться как компонент комбинированной терапии, особенно с учетом роли воспалительной компоненты в патогенезе осложнений СД2 и ожирения, прежде всего со стороны сердечно-сосудистой системы.

Тем не менее стоит отметить недостаточность современных мировых клинических исследований по вопросу противовоспалительной терапии СД2. Во-первых, по данным clinicaltrials.gov, среди противовоспалительных препаратов в условиях именно СД2 наиболее изученной является анакинра — 9 клинических исследований (8 — Европа, 1 — Канада), затем салицилат — 4 клинических исследования (все — США), канакинумаб — 5 клинических исследований (4 — Северная Америка, 1 — Швейцария), колхицин — 3 клинических исследования (Китай, Египет, Япония), блокаторы ФНО α — 2 клинических исследования (Италия, Дания). В сумме на мировом уровне количество исследований относительно небольшое. К сожалению, в РФ исследований противовоспалительных препаратов применительно к СД2 не проводилось и не проводится, что лишает отечественных ученых

перспективного инструмента в арсенале подходов к коррекции СД2 и сопутствующих патологий. Во-вторых, существенная часть данных по эффективности противовоспалительной терапии применительно к СД2 получена из других исследований на фоне сердечно-сосудистых или аутоиммунных заболеваний (CANTOS, LoDoCo2, COLCOT и т.д.). Все это свидетельствует в пользу того, что необходима инициация дополнительных клинических исследований применительно к СД2, особенно для противовоспалительных препаратов, показавших высокий профиль безопасности и потенциал кардиопротективного действия (салицилат, канакинумаб, колхицин), в том числе в РФ. Развитие технологий и появление новых подходов к противовоспалительной терапии инсулиновой резистентности и СД2 позволяют существенно расширить выбор препаратов и подходов. Более того, новые варианты противовоспалительных антидиабетических препаратов нередко обладают не только инсулинсенситизирующим, сахароснижающим и кардиопротективным действиями, но и защищают от развития нефропатии и нейропатии, что видно на примере FGF21. В связи с этим изучение новых противовоспалительных подходов к коррекции инсулинорезистентности и СД2 являются актуальной научной задачей, а результаты этих исследований имеют потенциал трансляции в клиническую практику.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования: Работа выполнена при финансовой поддержке проекта РФФИ №20-015-00100.

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

Участие авторов: Стафеев Ю.С. — написание, редактирование и финальное утверждение рукописи; Юдаева А.Д. — написание, редактирование рукописи; Мичурина С.С. — написание, редактирование и финальное утверждение рукописи; Меньшиков М.Ю. — редактирование и финальное утверждение рукописи; Шестакова М.В. — редактирование и финальное утверждение рукописи; Парфёнова Е.В. — редактирование и финальное утверждение рукописи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Таблица. Характеристика клинических исследований и метаанализов, обсуждаемых в данном обзоре

Препарат	Когорта пациентов	Длительность терапии	Главный эффект исследования	Ограничения исследования	Ссылка
ФНОα-специфическое антитело	Пациенты с СД2 (N=10)	4 нед	Нет эффектов на инсулиновую чувствительность	10 пациентов, короткая продолжительность	2
Анакинра	Пациенты с СД2 (N=70)	13 нед	HbA _{1c} ↓, уровень лейкоцитов ↓, уровень С-реактивного белка ↓, секреция инсулина ↑	Доза не адаптирована к весу тела	4
Анакинра	Пациенты с нарушенной глюкозной толерантностью (N=16)	4 нед	Секреция инсулина ↑	Пациенты без установленного СД2, малое число пациентов	5
Антитело к ИЛ-1β (канакинумаб)	Пациенты с СД2 (N=551)	16 нед	HbA _{1c} ↓, уровень С-реактивного белка ↓	Канакинумаб использовали как дополнение к метформину	6
Антитело к ИЛ-1β (LY2189102)	Пациенты с СД2 (N=79)	2 точки: 12 нед, 24 нед	HbA _{1c} ↓, уровень С-реактивного белка ↓, секреция инсулина ↑	Дальнейшее улучшение показателя HbA _{1c} на 24-й неделе	7
Антагонисты ИЛ-1β	Пациенты с СД2 (N=2921)	6 мес	HbA _{1c} ↓, уровень С-реактивного белка ↓	Данные метаанализа по 4 препаратам (анакинра, LY2189102, канакинумаб, гевекизумаб)	8
Антитело к ИЛ-1β (анакинра)	Пациенты после инфаркта миокарда (N=10)	2 нед	Уровень С-реактивного белка ↓, отсутствие гипертрофических изменений левого желудочка	Краткая продолжительность терапии, анализ уровня С-реактивного белка проводили спустя 72 ч после введения, малое число пациентов, короткая продолжительность	9
Антитело к ИЛ-1β (канакинумаб)	Пациенты после инфаркта миокарда, уровень С-реактивного белка > 2 мг/л (N=10061)	3,7 года	Уровень С-реактивного белка ↓, снижение числа госпитализаций пациентов с сердечной недостаточностью	39% включенных пациентов имели СД2, 50% — преддиабет	10
Антитело к рецептору ИЛ-6 (сарилумаб)	Пациенты с ревматоидным артритом и СД2 (N=184)	52 нед, 2×24 нед соответственно	HbA _{1c} ↓	Данные метаанализа 3 исследований: сарилумаб + метотрексат; сарилумаб + классическая терапия ревматоидного артрита; сарилумаб + адалимумаб	16
Метотрексат	Пациенты с ревматоидным артритом (N=113705)	Медианное время терапии: 2 года	Риск развития вновь выявленного СД2 ↓	Данные метаанализа 16 исследований: терапия метотрексатом против любой другой ревматологической терапии ревматоидного артрита	18
Колхицин	Пациенты в течение 30 дней после инфаркта миокарда (N=4745)	23 мес	Риск ишемических сердечно-сосудистых событий ↓	-	19
Колхицин	Пациенты с подагрой (N=11523)	В исследование включали пациентов с терапией колхицином в любое время	Риск развития вновь выявленного СД2 ↓	Данные исследования национального регистра Longitudinal Health Insurance Database 2000	20
Этанерцепт	Пациенты с псориазом (N=45)	24 нед	Концентрация общих липидов ↓, ЛПНП ↓, триглицериды ↓	-	22
ФНОα-блокирующие агенты (этанерцепт, инфликсимаб, адалимумаб)	Пациенты с ревматоидным артритом (N=766)	Медианное время терапии: 3 мес	Общий холестерин ↑	Данные метаанализа 15 исследований	23
Этанерцепт	Пациенты с ювенильным идиопатическим артритом (N=30)	1 год	Общий холестерин ↓, триглицериды ↓	-	24

Окончание таблицы

Препарат	Когорта пациентов	Длительность терапии	Главный эффект исследования	Ограничения исследования	Ссылка
Антитело к ИЛ-1 β (канакинумаб)	Пациенты после инфаркта миокарда, уровень С-реактивного белка > 2 мг/л (N=10061)	3,7 года	Неизменный уровень ЛПНП	39% включенных пациентов имели СД2, 50% — преддиабет	25
Колхицин	Пациенты с острым коронарным синдромом (N=80)	1 год	Неизменный уровень ЛПНП	-	26
Салицилат	Пациенты с инсулинорезистентностью и ожирением (N=41)	4 нед	Неизменный уровень ЛПНП, триглицериды ↓	Короткая продолжительность	27
Салицилат	Пациенты с лишним весом/ ожирением на терапии статинами (N=257)	30 мес	Прогрессии атеросклеротического поражения сосудов не наблюдали	-	28
Статины (симвастатин, аторвастатин, флувастатин, правастатин, розувастатин)	Пациенты на терапии статинами (N=5978)	Медианное время терапии 24 нед	Уровень С-реактивного белка ↓	Данные метаанализа 26 исследований	29
Моноклональные антитела к PCSK9 (эволокумаб, алирокумаб, бокоизумаб)	Пациенты на терапии антителами к PCSK9 (N=4198)	Медианное время терапии 12 нед	Нет эффекта на уровень С-реактивного белка	Данные метаанализа 10 исследований	30
Эзетимиб	Пациенты с высоким сердечно-сосудистым риском (N=122)	4 нед	Снижение маркеров абсорбции холестерина и отношений их концентраций к холестерину	Короткая продолжительность	32
Бемпедоевая кислота	Пациенты с высоким сердечно-сосудистым риском (N=3892)	Медианное время терапии 4 нед	Уровень ЛПНП ↓, уровень аполипопротеина В ↓, уровень С-реактивного белка ↓	Данные метаанализа 7 исследований	33
Бемпедоевая кислота	Пациенты с гиперхолестеринемией и толерантностью к статинам (N=345)	24 нед	Уровень ЛПНП ↓, общий холестерин ↓, уровень аполипопротеина В ↓, уровень С-реактивного белка ↓	-	34
Аторвастатин	Пациенты с высоким сердечно-сосудистым риском (N=75)	10 нед	Уровень ЛПНП ↓, инсулинорезистентность ↑, секреция инсулина ↑, уровень инсулина натощак ↑	-	35
Ингибиторы PCSK9 (эволокумаб, алирокумаб)	Пациенты из базы данных FAERS (FDA adverse events reporting system) на терапии ингибиторами PCSK9 (N=87 724)	-	Нарушенная гликемия натощак ↑	Данные пациентов из базы данных FAERS, неизвестна медианная продолжительность терапии	36
Эзетимиб либо эзетимиб +статины	Пациенты с ожирением и дислипидемией (N=1426)	Медианное время терапии 3 мес	Уровень глюкозы крови натощак ↓	Данные метаанализа 16 исследований	37
Бемпедоевая кислота	Пациенты с СД2, пациенты с предиабетом, пациенты с нормогликемией (N=3621)	12, 24, 52, 12 и 52 нед соответственно в разных исследованиях	Уровень ЛПНП ↓, гликемия или вновь выявленные случаи СД2 не изменились	Данные метаанализа 4 исследований	38
Салицилат	Пациенты с ожирением, возраст до 30 лет (N=20)	4 нед	Уровень глюкозы крови натощак ↓, гликированный альбумин ↓, уровень С-пептида ↓, адипонектин ↑	Малое число пациентов, продолжительность исследования	39
Салицилат	Пациенты с СД2 (N=286)	48 нед	HbA _{1c} ↓, циркулирующие иммунные клетки ↓, адипонектин ↑, ЛПНП ↑	-	40
Салицилат	Пациенты с дислипидемией (N=202)	Среди включенных пациентов группа никогда не принимала салицилат, группа на терапии салицилатом в настоящее время	Вновь выявленные случаи ишемической болезни сердца ↓	Неизвестная продолжительность исследования	41

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*. 1993;259(5091):87-91. doi: <https://doi.org/10.1126/science.7678183>
- Donath MY. Targeting inflammation in the treatment of type 2 diabetes: time to start. *Nat Rev Drug Discov*. 2014;13(6):465-476. doi: <https://doi.org/10.1038/nrd4275>
- Donath MY, Dinarello CA, Mandrup-Poulsen T. Targeting innate immune mediators in type 1 and type 2 diabetes. *Nat Rev Immunol*. 2019;19(12):734-746. doi: <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0213-9>
- Larsen CM, Faulenbach M, Vaag A, et al. Interleukin-1-receptor antagonist in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2007;356(15):1517-1526. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa065213>
- van Poppel PCM, van Asseldonk EJP, Holst JJ, et al. The interleukin-1 receptor antagonist anakinra improves first-phase insulin secretion and insulinogenic index in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16(12):1269-1273. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12357>
- Hensen J, Howard CP, Walter V, Thuren T. Impact of interleukin-1 β antibody (canakinumab) on glycaemic indicators in patients with type 2 diabetes mellitus: results of secondary endpoints from a randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Metab*. 2013;39(6):524-531. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2013.07.003>
- Sloan-Lancaster J, Abu-Raddad E, Polzer J, et al. Double-blind, randomized study evaluating the glycaemic and anti-inflammatory effects of subcutaneous LY2189102, a neutralizing IL-1 β antibody, in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36(8):2239-2246. doi: <https://doi.org/10.2337/dc12-1835>
- Kataria Y, Ellervik C, Mandrup-Poulsen T. Treatment of type 2 diabetes by targeting interleukin-1: a meta-analysis of 2921 patients. *Semin Immunopathol*. 2019;41(4):413-425. doi: <https://doi.org/10.1007/s00281-019-00743-6>
- Abbate A, Kontos MC, Grizzard JD, et al. Interleukin-1 blockade with anakinra to prevent adverse cardiac remodeling after acute myocardial infarction (Virginia Commonwealth University Anakinra Remodeling Trial [VCU-ART] Pilot study). *Am J Cardiol*. 2010;105(10):1371-1377.e1. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.12.059>
- Everett BM, Cornel JH, Lainscak M, et al. Anti-inflammatory therapy with canakinumab for the prevention of hospitalization for heart failure. *Circulation*. 2019;139(10):1289-1299. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038010>
- Rehman K, Akash MSH, Liaquat A, et al. Role of interleukin-6 in development of insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*. 2017;27(3):229-236. doi: <https://doi.org/10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.2017019712>
- Carey AL, Steinberg GR, Macaulay SL, et al. Interleukin-6 increases insulin-stimulated glucose disposal in humans and glucose uptake and fatty acid oxidation in vitro via AMP-activated protein kinase. *Diabetes*. 2006;55(10):2688-2697. doi: <https://doi.org/10.2337/db05-1404>
- Boyce EG, Rogan EL, Vyas D, et al. Sarilumab: Review of a second IL-6 receptor antagonist indicated for the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Pharmacother*. 2018;52(8):780-791. doi: <https://doi.org/10.1177/1060028018761599>
- Aggarwal A, Misra R. Methotrexate inhibits interleukin-6 production in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2003;23(3):134-137. doi: <https://doi.org/10.1007/s00296-002-0267-y>
- Martínez GJ, Robertson S, Barraclough J, et al. Colchicine acutely suppresses local cardiac production of inflammatory cytokines in patients with an acute coronary syndrome. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(8):e002128. doi: <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002128>
- Genovese MC, Burmester GR, Hagino O, et al. Interleukin-6 receptor blockade or TNF α inhibition for reducing glycaemia in patients with RA and diabetes: post hoc analyses of three randomised, controlled trials. *Arthritis Res Ther*. 2020;22(1):206. doi: <https://doi.org/10.1186/s13075-020-02229-5>
- Pirkmajer S, Kulkarni SS, Tom RZ, et al. Methotrexate promotes glucose uptake and lipid oxidation in skeletal muscle via AMPK activation. *Diabetes*. 2015;64(2):360-369. doi: <https://doi.org/10.2337/db14-0508>
- Baghdadi LR. Effect of methotrexate use on the development of type 2 diabetes in rheumatoid arthritis patients: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020;15(7):e0235637. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0235637>
- Tardif JC, Kouz S, Waters DD, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2019;381(26):2497-2505. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1912388>
- Chu CC, Chen YC, Lin MH, et al. Association between clinical use of colchicine and risk of type 2 diabetes mellitus among gouty patients: A nationwide cohort study. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(6):3395. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph19063395>
- Hwang DH, Kim J-A, Lee JY. Mechanisms for the activation of Toll-like receptor 2/4 by saturated fatty acids and inhibition by docosahexaenoic acid. *Eur J Pharmacol*. 2016;785:24-35. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2016.04.024>
- Lestre S, Diamantino F, Veloso L, et al. Effects of etanercept treatment on lipid profile in patients with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a retrospective cohort study. *Eur J Dermatol*. 2011;21(6):916-920. doi: <https://doi.org/10.1684/ejd.2011.1548>
- van Sijl AM, Peters MJL, Knol DL, et al. The effect of TNF- α blocking therapy on lipid levels in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;41(3):393-400. doi: <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2011.04.003>
- De Sanctis S, Marcovecchio ML, Gaspari S, et al. Etanercept improves lipid profile and oxidative stress measures in patients with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2013;40(6):943-948. doi: <https://doi.org/10.3899/jrheum.121281>
- Ridker PM. Canakinumab for residual inflammatory risk. *Eur Heart J*. 2017;38(48):3545-3548. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx723>
- Vaidya K, Arnott C, Martínez GJ, et al. Colchicine therapy and plaque stabilization in patients with acute coronary syndrome: A CT coronary angiography study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(2Pt2):305-316. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2017.08.013>
- Ariel D, Kim SH, Liu A, et al. Salsalate-induced changes in lipid, lipoprotein, and apoprotein concentrations in overweight or obese, insulin-resistant, nondiabetic individuals. *J Clin Lipidol*. 2015;9(5):658-663. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2015.06.009>
- Hauser TH, Salastekar N, Schaefer EJ, et al. Effect of targeting inflammation with salsalate: The TINSAL-CVD randomized clinical trial on progression of coronary plaque in overweight and obese patients using statins. *JAMA Cardiol*. 2016;1(4):413. doi: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.0605>
- Kandelouei T, Abbasifard M, Imani D, et al. Effect of statins on serum level of hs-CRP and CRP in patients with cardiovascular diseases: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Mediators Inflamm*. 2022;2022:1-20. doi: <https://doi.org/10.1155/2022/8732360>
- Cao YX, Li S, Liu HH, Li JJ. Impact of PCSK9 monoclonal antibodies on circulating hs-CRP levels: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2018;8(9):e022348. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-022348>
- Ruscica M, Tokgozoglu L, Corsini A, Sirtori CR. PCSK9 inhibition and inflammation: A narrative review. *Atherosclerosis*. 2019;288:146-155. doi: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.07.015>
- Barbosa SP, Lins LC, Fonseca FA, et al. Effects of ezetimibe on markers of synthesis and absorption of cholesterol in high-risk patients with elevated C-reactive protein. *Life Sci*. 2013;92(14-16):845-851. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2013.02.018>
- Masson W, Lobo M, Lavallo-Cobo A, Molinero G. Effect of Bempedoic Acid on atherogenic lipids and inflammation: A meta-analysis. *Clin Invest Arterioscler*. 2021;33(3):117-126. doi: <https://doi.org/10.1016/j.artopen.2020.09.002>
- Laufs U, Banach M, Mancini GBJ, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid in patients with hypercholesterolemia and statin intolerance. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(7):e011662. doi: <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.011662>
- Abbasi F, Lamendola C, Harris CS, et al. Statins are associated with increased insulin resistance and secretion. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2021;41(11):2786-2797. doi: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.121.316159>
- Goldman A, Raschi E, Cukierman-Yaffe T, et al. Hyperglycaemic disorders associated with PCSK9 inhibitors: a real-world, pharmacovigilance study. *Eur J Prev Cardiol*. 2022;29(9):1334-1342. doi: <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwab209>

37. Wu H, Shang H, Wu J. Effect of ezetimibe on glycemic control: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocrine*. 2018;60(2):229-239. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1541-4>
38. Leiter LA, Banach M, Catapano AL, et al. Bempedoic acid in patients with type 2 diabetes mellitus, prediabetes, and normoglycaemia: A post hoc analysis of efficacy and glycaemic control using pooled data from phase 3 clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2022;24(5):868-880. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.14645>
39. Fleischman A, Shoelson SE, Bernier R, Goldfine AB. Salsalate improves glycemia and inflammatory parameters in obese young adults. *Diabetes Care*. 2008;31(2):289-294. doi: <https://doi.org/10.2337/dc07-1338>
40. Goldfine AB, Fonseca V, Jablonski KA, et al. Salicylate (salsalate) in patients with type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2013;159(1):1-12. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-159-1-201307020-00003>
41. Lou G, Chen J, Xia Y. Effects of low-dose aspirin in subjects with dyslipidemia. *Lipids Health Dis*. 2016;15(1):106. doi: <https://doi.org/10.1186/s12944-016-0274-8>
42. Hirosumi J, Tuncman G, Chang L, et al. A central role for JNK in obesity and insulin resistance. *Nature*. 2002;420(6913):333-336. doi: <https://doi.org/10.1038/nature01137>
43. Hotamisligil G.S. Endoplasmic reticulum stress and the inflammatory basis of metabolic disease. *Cell*. 2010;140(6):900-917. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.02.034>
44. Popmihajlov Z, Sutherland DJ, Horan GS, et al. CC-90001, a c-Jun N-terminal kinase (JNK) inhibitor, in patients with pulmonary fibrosis: design of a phase 2, randomised, placebo-controlled trial. *BMJ Open Respir Res*. 2022;9(1):e001060. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2021-001060>
45. Marchetti C, Swartzwelter B, Gamboni F, et al. OLT1177, a β -sulfonyl nitrile compound, safe in humans, inhibits the NLRP3 inflammasome and reverses the metabolic cost of inflammation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2018;115(7):E1530-E1539. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1716095115>
46. Qiu Y, Nguyen KD, Odegaard JL, et al. Eosinophils and type 2 cytokine signaling in macrophages orchestrate development of functional beige fat. *Cell*. 2014;157(6):1292-1308. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.03.066>
47. Michurina S, Stafeev I, Beloglazova I, et al. Regulation of glucose transport in adipocytes by interleukin-4. *J Interferon Cytokine Res*. 2022;42(3):127-136. doi: <https://doi.org/10.1089/jir.2021.0213>
48. Lee SE, Kang SG, Choi MJ, et al. Growth differentiation factor 15 mediates systemic glucose regulatory action of T-helper type 2 cytokines. *Diabetes*. 2017;66(11):2774-2788. doi: <https://doi.org/10.2337/db17-0333>
49. Youngblood R, Flesher CG, Delproposto J, et al. Regulation of adipose tissue inflammation and systemic metabolism in murine obesity by polymer implants loaded with lentiviral vectors encoding human interleukin-4. *Biotechnol Bioeng*. 2020;117(12):3891-3901. doi: <https://doi.org/10.1002/bit.27523>
50. Ballak DB, van Diepen JA, Moschen AR, et al. IL-37 protects against obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Nat Commun*. 2014;5(1):4711. doi: <https://doi.org/10.1038/ncomms5711>
51. Ballak DB, Li S, Cavalli G, et al. Interleukin-37 treatment of mice with metabolic syndrome improves insulin sensitivity and reduces pro-inflammatory cytokine production in adipose tissue. *J Biol Chem*. 2018;293(37):14224-14236. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.ra118.003698>
52. Li H, Wu G, Fang Q, et al. Fibroblast growth factor 21 increases insulin sensitivity through specific expansion of subcutaneous fat. *Nat Commun*. 2018;9(1):272. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-017-02677-9>
53. Liu Q, Wang S, Wei M, et al. Improved FGF21 sensitivity and restored FGF21 signaling pathway in high-fat diet/streptozotocin-induced diabetic rats after duodenal-jejunal bypass and sleeve gastrectomy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10(1):e001060. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00566>
54. Wang Q, Yuan J, Yu Z, et al. FGF21 attenuates high-fat diet-induced cognitive impairment via metabolic regulation and anti-inflammation of obese mice. *Mol Neurobiol*. 2018;55(6):4702-4717. doi: <https://doi.org/10.1007/s12035-017-0663-7>
55. Findeisen M, Allen TL, Henstridge DC, et al. Treatment of type 2 diabetes with the designer cytokine IC7Fc. *Nature*. 2019;574(7776):63-68. doi: <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1601-9>
56. Donath MY. Designer cytokine for the treatment of diabetes. *Nat Metab*. 2019;1(10):933-934. doi: <https://doi.org/10.1038/s42255-019-0130-z>
57. Xiao X, Gaffar I, Guo P, et al. M2 macrophages promote beta-cell proliferation by up-regulation of SMAD7. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014;111(13):E1211-E1220. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1321347111>
58. Okawa T, Nagai M, Hase K. Dietary intervention impacts immune cell functions and dynamics by inducing metabolic rewiring. *Front Immunol*. 2020;11:623989. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.623989>
59. AlAsfoor S, Rohm TV, Bosch AJT, et al. Imatinib reduces non-alcoholic fatty liver disease in obese mice by targeting inflammatory and lipogenic pathways in macrophages and liver. *Sci Rep*. 2018;8(1):15331. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-32853-w>
60. Shang Q, Bai Y, Wang G, et al. Delivery of adipose-derived stem cells attenuates adipose tissue inflammation and insulin resistance in obese mice through remodeling macrophage phenotypes. *Stem Cells Dev*. 2015;24(17):2052-2064. doi: <https://doi.org/10.1089/scd.2014.0557>
61. Ceriello A. Thiazolidinediones as anti-inflammatory and anti-atherogenic agents. *Diabetes Metab Res Rev*. 2008;24(1):14-26. doi: <https://doi.org/10.1002/dmrr.790>
62. Iannantuoni F, de Maranon AM, Diaz-Morales N, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin ameliorates the inflammatory profile in type 2 diabetic patients and promotes an antioxidant response in leukocytes. *J Clin Med*. 2019;8(11):1814. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm8111814>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Стафеев Юрий Сергеевич**, к.б.н. [Iurii S. Stafeev, PhD in Biology]; адрес: Россия, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15А [address: 15A 3rd Cherepkovskaya street, 121552, Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3514-3936>; Researcher ID: O-2949-2015; Scopus Author ID: 57204688438; eLibrary SPIN: 2840-5903; e-mail: yuristafeev@gmail.com

Юдаева Александра Дмитриевна [Alexandra D. Yudaeva]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2940-0230>; Researcher ID: GWN-0814-2022; e-mail: aleksa.yudaeva@gmail.com

Мичурина Светлана Сергеевна [Svetlana S. Michurina]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6027-2217>; Scopus Author ID: 57202136814; eLibrary SPIN: 7709-0463; e-mail: michurinas192@gmail.com

Меньшиков Михаил Юрьевич, д.б.н. [Mikhail Yu. Menshikov, PhD in Biology]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9949-0534>; Researcher ID: O-2949-2015; Scopus Author ID: 6701418250; eLibrary SPIN: 2023-9908; e-mail: myumensh@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>; Researcher ID: D-9123-2012; Scopus Author ID: 7004195530; eLibrary SPIN: 7584-7015; e-mail: nephro@endocrincentr.ru

Парфёнова Елена Викторовна, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [Yelena V. Parfyonova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0969-5780>; Researcher ID: B-9307-2014; Scopus Author ID: 57190312316; eLibrary SPIN: 9042-7848; e-mail: yeparfyon@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Стафеев Ю.С., Юдаева А.Д., Мичурина С.С., Меньшиков М.Ю., Шестакова М.В., Парфенова Е.В. Взаимодействие воспаления и инсулиновой резистентности: перспективы иммунорегуляции как потенциального инструмента терапии сахарного диабета 2 типа // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т. 26. — №2. — С. 192-202. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12982>

TO CITE THIS ARTICLE:

Stafeev IS, Yudaeva AD, Michurina SS, Menshikov MY, Shestakova MV, Parfyonova YV. The interactions between inflammation and insulin resistance: prospects of immunoregulation as a potential approach for the type 2 diabetes mellitus treatment. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(2):192-202. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12982>

К 100-ЛЕТИЮ НОБЕЛЕВСКОЙ ПРЕМИИ «ЗА ОТКРЫТИЕ ИНСУЛИНА»

© С.Т. Магеррамова, А.С. Одарченко*, Я.А. Эль-Тарави, Д.К. Эрикенова, М.В. Шестакова

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

Состояние, которое сегодня известно под термином «сахарный диабет» (СД), было описано еще в 1550 г. до нашей эры, когда аюрведические врачи отметили сладкий вкус мочи у больных с полиурией, что зафиксировано в папирусе Эберса. Этот факт позволяет считать СД одним из самых известных издревле заболеваний. На протяжении всего этого времени ученые со всего мира пытались «разгадать» это «загадочное» состояние, найти его причину и способы излечения от болезни. Поэтому длительная история существования СД богата разнообразными открытиями, которые оказали колоссальное влияние на развитие не только эндокринологии, но и всей медицинской науки. Так, открытие и дальнейшее изучение инсулина стало наиболее важным поворотным моментом для жизни пациентов с СД. Многие ученые, работавшие над изучением структуры молекулы инсулина, разработавшие новые методы изучения этой важной молекулы, были по достоинству награждены Нобелевской премией. В данном обзоре освещены самые, на наш взгляд, важные научные работы XX в., которые сыграли ключевую роль в открытии лекарства для лечения больных СД.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: Нобелевская премия; лауреат; инсулин; сахарный диабет

ON THE 100TH ANNIVERSARY OF THE NOBEL PRIZE «FOR THE DISCOVERY OF INSULIN»

© Sara T. Magerramova, Arina S. Odarchenko*, Yasmin A. El-Taravi, Diana K. Erikenova, Marina V. Shestakova

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

The condition known today as diabetes mellitus was described as early as 1550 B.C. in the papyrus of Ebers, when Ayurvedic physicians noted the sweet taste of urine in patients with polyuria. This fact allows diabetes to be considered as one of the most well-known antiquity diseases. During all these thousands of years scientists have been trying to «unravel» this «mysterious» condition, and to find the cause and ways to cure the disease. Therefore, the long history of the diabetes existence is rich in discoveries, which often had a tremendous impact on all medicine. Insulin discover and investigation has become a key moment in diabetes history. A lot of scientists who have worked on the study of the insulin structure and developed new methods have been honored with the Nobel Prize. In our opinion, this review highlights the most important works of the 20th century, which played a key role in the discovery of a drug for the treatment of diabetes mellitus patients.

KEYWORDS: Nobel Prize; laureate; insulin; diabetes mellitus

НОБЕЛЕВСКАЯ ПРЕМИЯ «ЗА ОТКРЫТИЕ ИНСУЛИНА» (1923 Г.)

Открытие инсулина является величайшим прорывом в истории медицины. Инсулин стал эликсиром жизни для миллионов пациентов с сахарным диабетом (СД) по всему миру. Статья посвящена истории знаменитых ученых, которые внесли огромный вклад в изучение механизмов развития этого серьезного заболевания и методов его лечения.

Открытие инсулина в Университете Торонто в 1921–1922 гг. стало одним из самых драматических событий в истории лечения больных с СД. Воздействие инсулина было столь сенсационным из-за невероятного эффекта, который он оказывал на пациентов, что многие его сравнивали с чудом современной медицины [1].

От идеи к воплощению

Впервые в ходе экспериментов на собаках Оскар Минковский и Джозеф фон Меринг выяснили, что удаление поджелудочной железы приводит к развитию тяжелого

диабета и впоследствии к летальному исходу. С тех пор клиницисты и физиологи пытались выделить из поджелудочной железы некий экстракт, который мог бы быть полезен при лечении самого заболевания. В 1908 г. немецкий врач Георг Людвиг Зальцер попробовал ввести спиртовые экстракты поджелудочной железы шестерым больным СД и получил обнадеживающие результаты.

Было предпринято немало попыток выделить сахароснижающий экстракт из поджелудочной железы животных такими учеными разных стран, как Скотт, Паулеско, Кляйнер, Мурлин. Но ни одна из этих работ не завершилась успехом.

Наиболее близки к решению проблемы получения инсулина были работы выдающегося российского ученого-патологоанатома Соболева Леонида Васильевича (1876–1921).

Соболев Л.В. в 1901 г. в своей диссертации «К морфологии поджелудочной железы при перевязке ее протока, при диабете и некоторых других условиях» опытным путем доказал, что при перевязывании выводного протока поджелудочной железы у собак, кошек и кроликов



Рисунок 1. Фредерик Грант Бантинг.

Фотография из свободного источника. Торонто, 1923 г.

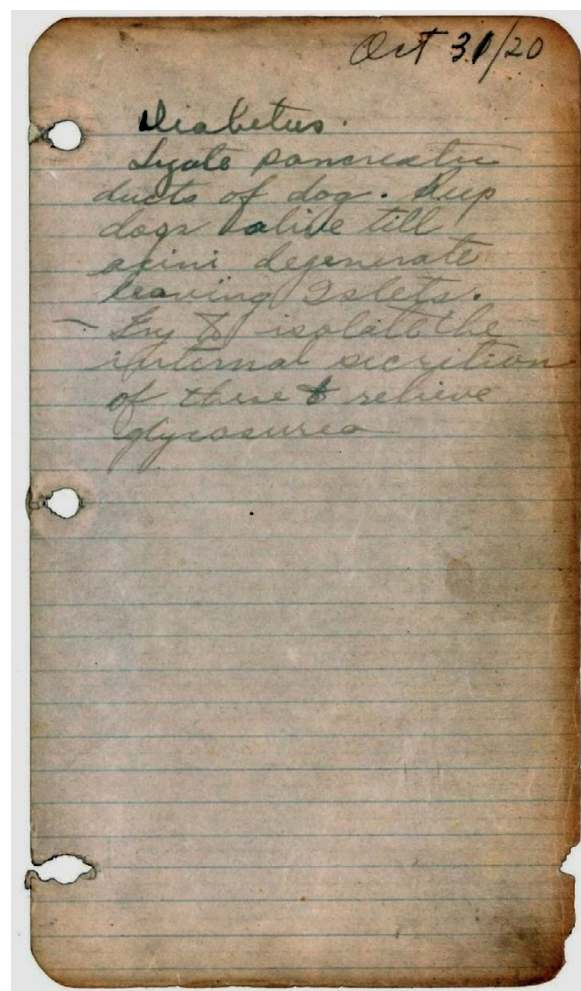


Рисунок 2. Блокнот Бантинга.

Страница из записной книжки Бантинга от 31 октября 1920 г. Воспроизведено с разрешения Библиотеки редких книг Томаса Фишера, Университет Торонто, Торонто, Онтарио, Канада.

развивается атрофия только той части железы, которая имеет отношение к пищеварению, однако эти изменения не затрагивают соседствующие в железе панкреатические островки (островки Лангерганса).

Следует отметить, что в русской литературе конца XIX в. — первой четверти XX в. такие анатомические обособленные скопления клеток называли «островками Лангерганса-Соболева».

В немецком медицинском журнале Virchows Arch. Path. Anat в 1902 г. Соболев изложил результаты своих исследований по выделению инсулина из поджелудочной железы телят. Он считал, что у них, наряду с другими новорожденными животными и человеческими младенцами, островки Лангерганса хорошо развиты, тогда как пищеварительные клетки, продуцирующие панкреатический сок, работают не на полную мощность [2].

Стоит отметить, что исследования Соболева Л.В. шли параллельно с научной деятельностью канадских ученых Ф. Бантинга и Ч. Беста — будущих Нобелевских лауреатов, но, к сожалению, в их работах не содержалось ссылок на работу русского исследователя.

В субботу, 30 октября 1920 г., Фредерик Грант Бантинг (14.11.1891–21.02.1941), 28-летний канадский врач и хирург, преподаватель кафедр хирургии и физиологии в медицинской школе Западного университета в Онтарио (Канада), зашел в библиотеку медицинской

школы, чтобы просмотреть журналы в рамках подготовки к своей лекции о поджелудочной железе, которая была назначена на понедельник (рис. 1). Он отметил интересную статью в ноябрьском номере журнала «Хирургия, Гинекология и Акушерство» «Связь островков Лангерганса с диабетом с особым упором на случаи литиаза поджелудочной железы», автором которой был Мозес Бэррон. На рис. 2 показана страница из блокнота Бантинга, где он нацарапал «31» поверх исходной записи «30/20 октября». Эта заметка отмечает время, инициировавшее открытие инсулина и все, что за этим последовало [3].

8 ноября 1920 г. состоялась встреча Бантинга и профессора физиологии Джона Джеймса Рикарда Маклеода (06.09.1876–16.03.1935), основным направлением научной деятельности которого являлся метаболизм углеводов, в частности, изучение СД. Маклеод предполагал, что нарушение работы именно поджелудочной железы являлось основной причиной развития диабета, но на тот момент объяснить ее роль в данной патологии он не мог [4]. Однако профессор отнесся скептически к идее Фредерика о перевязке протоков поджелудочной железы, ведь он прекрасно знал, что многие опытные ученые уже проводили исследования и попытки лечения пациентов с СД, и они не увенчались успехом. В итоге Маклеод принял решение предоставить Бантингу свою лабораторию

для проведения экспериментов, и в мае 1921 г. Фредерик переехал в Торонто.

В то время в Университете Торонто в бакалавриате по специальности «Физиология и биохимия» учились два друга, Эдвард Кларк Ноубл и Чарлз Герберт Бест (27.02.1899–31.03.1978). Поскольку они работали в лаборатории Маклеода, профессор рассчитывал, что они предоставят необходимые биохимические знания, а Бантинг будет ответственен за хирургическую часть. Жребием было решено, что в первый месяц Бантингу будет ассистировать Бест, а во второй месяц лета ему будет помогать Ноубл. Однако после того как Бесту потребовался целый месяц, чтобы стать компетентным ассистентом хирурга, план изменился, и смена помощника казалась неразумным решением [5].

Эксперименты Бантинга и Беста

На 1-м этапе эксперимента Бантинг и Бест перевязывали протоки поджелудочной железы у собак. Однако первая собака умерла от случайной передозировки анестетика, затем потеряли еще одну из-за сильного кровотечения. Другая собака пережила операцию, но затем скончалась от инфекции. Спустя неделю неудачных попыток Бантинг приспособился к технологии выполнения операции и добился полного восстановления одной собаки после первого этапа. Попытки повторить свой успех не завершились успехом: две собаки умерли от инфекции, а у третьей не были перевязаны протоки, так как они были маленькие, и их трудно было найти.

Для эксперимента Маклеод планировал выделить всего 10 или 20 подопытных собак, но за две недели Бантинг уже поработал на десятке. Поэтому в течение лета 1921 г. ученые искали собак на улицах Торонто и платили за каждую от 1 до 3 долларов. В истории даже описывают случай, как однажды Бантинг воспользовался собственным галстуком вместо поводка, чтобы довести собаку до лаборатории [6].

Вскоре исследователи научились перевязывать протоки поджелудочной железы у собак. После полного восстановления от первого этапа операции Фредерик приступал ко второму этапу – сначала собак хлороформировали, затем поджелудочную железу каждой из них удаляли. По результатам гистологического исследования было подтверждено отсутствие здоровых ацинусов. Полученный материал разделяли на маленькие кусочки, измельчали с песком и экстрагировали при помощи физиологического раствора.

3 августа 1921 г. Бест и Бантинг приступили к испытаниям выделенного экстракта на собаке с СД, развившимся в результате панкреатэктомии. Первой собакой, у которой нормализовался уровень глюкозы в крови после внутривенных инъекций, стала лабораторная собака №33 по кличке Марджори. Ученые назвали этот препарат *ислетин* (от англ. *islet* – островок), который позже был переименован в инсулин. Бантинг написал Маклеоду о своих открытиях и выводах 9 августа 1921 г. [3, 7].

Четвертый участник эксперимента — кто он?

После сенсационного открытия экстракта Бантингу и Бесту потребовалась помощь квалифицированного биохимика для очистки сырого экстракта поджелудочной железы. 12 декабря 1921 г. Джеймс Бертрам Коллип (20.11.1892–19.06.1965), канадский биохимик, изучающий гормоны, начал работу над экстрактом. Испытания проводили на кроликах. В ходе экспериментов было обнаружено, что экстракт снижает уровень сахара в крови у здорового кролика. Вскоре в своем первом эксперименте на собаке Коллип заметил, что экстракт избавляет от кетонурии – еще одного признака тяжелого диабета.

Среди первых экспериментов по введению экстракта стоит отметить историю от 20 декабря 1921 г., когда Бантинг втайне от своих коллег предложил своему однокласснику, страдающему диабетом, доктору



Рисунок 3. Признание за открытие инсулина.

Фредерик Грант Бантинг, Джеймс Рикард Маклеод, Чарлз Герберт Бест, Джеймс Бертрам Коллип.

Джо Гилкристу, у которого начиналось быстрое ухудшение состояния, выпить немного экстракта [6]. Но, к сожалению, пероральное введение не оказало никакого эффекта на состояние больного.

Леонард Томпсон, 14-летний мальчик с тяжелым СД 1 типа и сильным истощением, 23 января 1922 г. стал первым пациентом, которому ввели 15 мл концентрированного инсулина Коллипа, после чего состояние юноши существенно улучшилось, исчез запах ацетона, появился аппетит.

Стоит отметить, что менее чем за 14 дней до этого препарат Бантинга и Беста вызвал только стерильные абсцессы у того же пациента. За эти 2 недели Коллип разработал протокол экстракции с использованием 90% спирта, что стало ключевым моментом в создании растворимого инсулина. Этот технический прорыв поднял препарат Бантинга и Беста до уровня, достаточно чистого для использования у человека.

В итоге Томпсон прожил еще 13 лет и в 1935 г., в возрасте 27 лет, умер не от СД, а от пневмонии.

Всего через 2 года, 25 октября 1923 г., после успешного применения инсулина у больных СД, Нобелевский комитет присудил Бантингу и Маклеоду Нобелевскую премию по физиологии и медицине за открытие инсулина [7]. Это был первый и единственный случай, когда работа ученых заслужила столь скорого признания. Бантинг разделил свои призовые поровну с Бестом, а Маклеод — с Коллипом, потому что считали, что их помощники также достойны награждения (рис. 3).

В 1923 г. Бантинг, Бест и Коллип получили патент на инсулин и метод его производства. Бантинг сказал: «Инсулин принадлежит не мне, он принадлежит всему миру», тем самым отразив позицию всех трех ученых, почти сразу они продали его Университету Торонто за символическую сумму — по 1\$ каждому.

Открытие инсулина — это огромный прорыв в истории медицины, в особенности эндокринологии. Благодаря ему миллионы людей с СД по всему миру могут жить так же, как и люди без СД, не изнуряя себя очень строгой, вплоть до истощения, диетой.

НОБЕЛЕВСКАЯ ПРЕМИЯ ЗА ОТКРЫТИЕ СТРУКТУРЫ ИНСУЛИНА (1958 Г.)

Английский биохимик Фредерик Сэнгер (13.08.1918–19.11.2013) по достоинству считается «отцом геномики», а также является единственным двукратным Нобелевским лауреатом по химии (рис. 4). Работы ученого оказали колоссальное влияние на развитие современной генетики и молекулярной биологии.

Фредерик Сэнгер, решив связать свою профессиональную деятельность с биохимией, учился в колледже святого Иоанна в Кембридже, где позже работал над диссертацией. Под влиянием своего научного руководителя, профессора А. Нойбергера, Сэнгер сосредоточился на метаболизме лизина, а также на питательной ценности картофеля, в то время считавшейся важной проблемой, стоящей перед Англией. После того, как Ф. Сэнгер защитил докторскую степень в 1943 г., специалист по химии белков и глава отдела биохимии, профессор А.К. Чибналл предложил молодому ученому место в лаборатории и свободу для проведе-

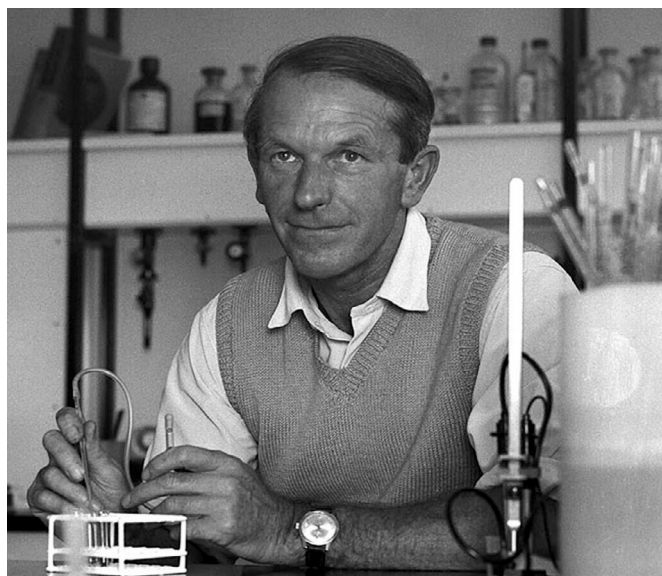


Рисунок 4. Фредерик Сэнгер.

Фото из открытого источника.

ния собственных исследований. Получив стипендию Beit Memorial Fellowship, Ф. Сэнгер обратил свое внимание на изучение структуры инсулина, что было разумным выбором, поскольку это был один из очень немногих белков, который в то время можно было получить в чистом виде. Именно этот выбор и определил карьерный взлет ученого.

Первоначально Сэнгер стремился исследовать две цепочки одновременно. Первая цепь, помеченная как А, имела глицин на своем конце, а вторая, помеченная как В, имела фенилаланин. Однако вскоре стало ясно, что цепь А, хотя и более короткая из двух, будет труднее поддаваться анализу. Поэтому Сэнгер решил сначала сосредоточить свои усилия на фрагменте В. Большая часть работы над цепью В была проведена Хансом Таппи, исследователем-биохимиком, который присоединился к Сэнгеру из Австрии в конце 1940-х годов. Сначала их рабочий процесс был затруднен тем фактом, что кислотный гидролиз не приводил к образованию достаточно длинных фрагментов цепи. После долгих размышлений они решили перейти от кислотного гидролиза к ферментативному. Первоначально ученые воздерживались от использования протеолитических ферментов, так как считалось, что они могут привести к перестройке пептидных связей путем транспептидирования или фактического обращения гидролиза вспять. Однако вскоре Сэнгер и Таппи выяснили, что протеолитические ферменты приводят к образованию более крупных фрагментов без изменения их аминокислотного расположения, которые как правило, труднее разделить на фракции с помощью бумажной хроматографии. Однако их относительно немного, поэтому полученные смеси менее сложны. По существу, использовались те же методы для изучения ферментационных пептидов, которые ученые использовали и для кислотных, в основном полагаясь на бумажную хроматографию.

В течение года Таппи идентифицировал и определил последовательность всех 30 аминокислот в цепи В [8]. Сэнгер, по достоинству ценивший тяжелую работу Таппи, позже рассказывал: «Большая часть работы требовала

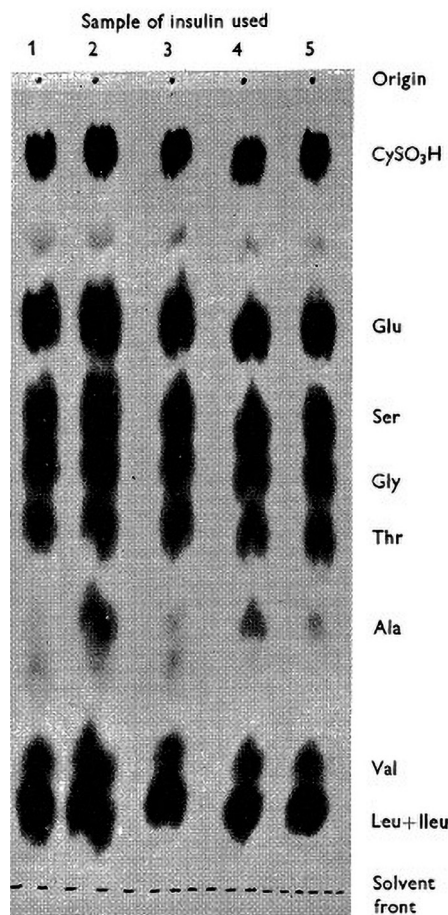


Рисунок 5. Бумажная хроматограмма образца инсулина из одного из экспериментов Сэнгера.

использования бумажной хроматографии; хроматографический кабинет находился в другом конце коридора на подвальном этаже, и в то время обычным зрелищем был Таппи, идущий на полной скорости по этому коридору с хроматограммами. Он никогда не бегал, но, чтобы не отставать от него, любому другому приходилось бежать» [9].

После ухода Таппи, когда его стипендия закончилась, Сэнгер приступил к работе над цепью А, содержащей 21 аминокислоту, при содействии Теда О.П. Томпсона, его австралийского аспиранта. Определение структуры этой цепи оказалось намного сложнее, чем цепи В. Идентифицировать аминокислоты в цепи В помог тот факт, что некоторые из его аминокислот встречаются в молекуле только один раз, обычно ближе к концу цепи. Напротив, в цепи А было меньше уникальных аминокислот, что затрудняло определение их структуры. Однако к 1953 г. Сэнгеру и Томпсону удалось секвенировать каждую аминокислоту всей цепи А [10].

После этого успеха Сэнгер начал изучать состав количество и расположение дисульфидных мостиков и химических связей, которые соединяли две цепи вместе, с помощью А.П. Райла, Лесли Ф. Смит и Рут Китаи. Среди трудностей они отмечали, что кислотный гидролиз имеет тенденцию перестраивать дисульфидные мостики. Однако после некоторых проб и ошибок с кислотным гидролизом они преодолели эту проблему.

К 1955 г. Сэнгер и его команда секвенировали полный состав из 51 аминокислоты в двух цепочках инсулина и определили положение и состав трех дисульфидных мостиков, которые их соединяют (рис. 5, 6).

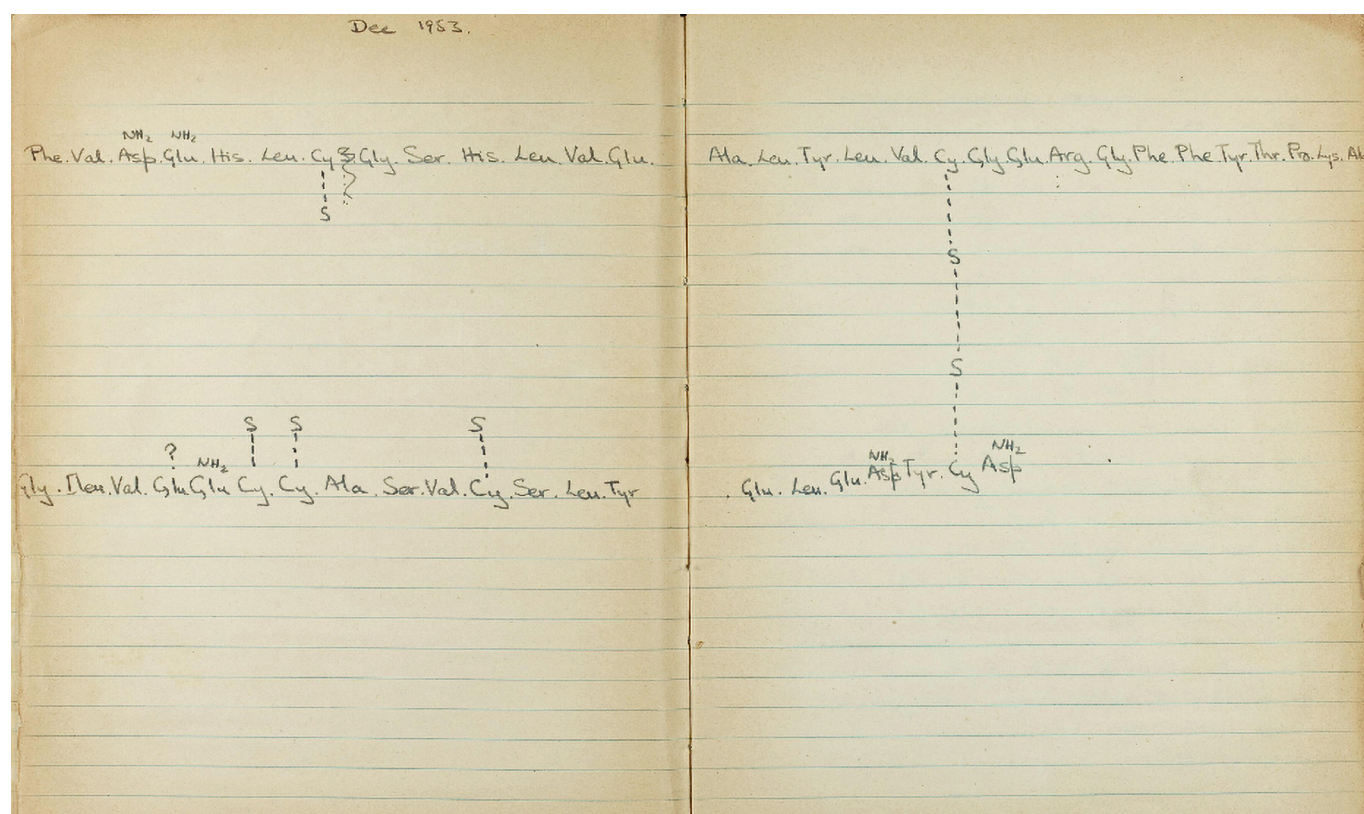


Рисунок 6. Лабораторная тетрадь Сэнгера «Инсулин» 9/13, стр. 3.

Предоставлено библиотекой Wellcome, файл SA / BIO / P/1/15. Показан набросок Сэнгера последовательности аминокислот в обеих цепях А и В инсулина. Пунктирные линии с буквой «S» представляют гипотетические дисульфидные мостики между двумя цепями, которые Сэнгеру еще предстояло разработать на этом этапе.



Рисунок 7. Розалин Ялоу, Соломон Берсон.

Фото из открытого источника.

Многие элементы метода химической деградации Сэнгера не были новыми. Например, методы, которые он использовал для расщепления и разделения аминокислот, а затем их количественного определения, соответствовали некоторым методам аналитической химии, применяемым Чибноллом и его командой. Аналогичным образом, использование Сэнгером перекрытий во фрагментах для восстановления молекулы инсулина отражало то, как работали химики-синтики. Однако нововведением было использование частичного, а не полного гидролиза, а также 2,4-динитрофторбензола для маркировки и идентификации аминокислот и бумажной хроматографии. Такие инновации смогли обеспечить способ расщепления сложного белка на управляемые фрагменты, и это облегчило точную идентификацию аминокислот и их последовательности.

В 1950-е годы научное общество было убеждено, что аминокислоты в белке связаны случайным образом, и огромное достижение Сэнгера состояло в том, что он смог доказать, что инсулин — а значит, предположительно, и другие белки, — имеет точные аминокислотные последовательности.

Вдохновленные результатами Сэнгера, многие другие ученые начали упорядочивать аминокислоты в других белках.

Это знаковое достижение было вознаграждено Нобелевской премией по химии 1958 г. В своей нобелевской речи Фредерик Сэнгер отметил:

«Если подвести итоги в конце дня, недели или месяца и спросить себя, чего я на самом деле достиг за этот период, ответ часто будет «ничего» или очень мало. Человек может впасть в уныние и задаваться вопросом, действительно ли это стоит всех усилий, которые он посвящает какой-то маленькой научной детали, которая на самом деле может никогда не материализоваться. В такие моменты, как сейчас, понимаешь, что это всегда стоит того, и я чрезвычайно благодарен Академии и Нобелевскому фонду за то, что они оказали мне такую большую поддержку».

НОБЕЛЕВСКАЯ ПРЕМИЯ ЗА РАДИОИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ИНСУЛИНА И ДРУГИХ ГОРМОНОВ (1977 г.)

Первой американской женщиной, которая была удостоена Нобелевской премии по физиологии и медицине «За развитие радиоиммунологических методов определения пептидных гормонов» в 1977 г., стала доктор Розалин Ялоу. Она была выдающейся фигурой в мире науки и неизменным образцом подражания для клинических исследователей на протяжении более полувека.

В те времена женщинам было сложнее получить высшее образование, а тем более докторскую степень. Однако Р. Ялоу преуспела в обучении, окончив выпускные курсы с отличием, и получила докторскую степень по физике в 1945 г. Получив приглашение от доктора Бернарда Розвит, руководителя отдела лучевой терапии больницы Бронкса, Р. Ялоу присоединилась к зарождающейся радиоизотопной службе. К ее научной деятельности вскоре присоединился Соломон Берсон, врач-терапевт, и они проработали вместе более двух десятилетий (рис. 7) [11, 12].

В своих первых исследованиях Ялоу и Берсон использовали радиоактивный йод для изучения физиологии щитовидной железы. В 1952 г. ученые опубликовали важную статью о выведении йода щитовидной железой и почками.

Несколько лет спустя ученый-клиницист И. Артур Мирски выдвинул гипотезу о том, что СД, возможно, вызван не дефицитом секрета инсулина, а аномально быстрым расщеплением инсулина инсулиназой печени и предложил Ялоу и Берсону проверить это.

В 1950-х годах для лечения СД использовался бычий инсулин, но ученые знали, что со временем у пациентов развивается резистентность к нему. Для Ялоу, чей муж был диабетиком, эти исследования имели особую ценность [13]. Ялоу и Берсон выдвинули гипотезу, что эндогенный инсулин стимулирует выработку антител.

Чтобы проверить ее, ученые изучили метаболизм ^{131}I -меченого бычьего инсулина после внутривенного введения пациентам с СД и без него. Затем они измеряли радиоактивность в серийных образцах крови **на специальных счетчиках — радиоспектрометрах**. Оказалось, что скорость выведения меченых молекул инсулина из плазмы была ниже у испытуемых, которые ранее получали инсулин в качестве лечения диабета или шоковой терапии при шизофрении [14].

Дальнейший анализ показал, что сывороточные глобулины связывали радиоактивно меченый инсулин, что и подтвердило их гипотезу. Мало кто понимал в то время, насколько фундаментальны были знания, полученные в ходе этого значимого эксперимента. Во-первых, была продемонстрирована основная причина резистентности к бычьему инсулину. Во-вторых, ученые доказали, что такой маленький пептид, как инсулин, может вызывать серьезный иммунный ответ. В-третьих, это открытие было сделано при помощи радиоиммунологического анализа (РИА) — **метода количественного определения биологически активных веществ в биологических жидкостях, основанного на конкурентном связывании искомым стабильных и аналогичных им меченных радионуклидом веществ со специфическими связывающими системами, с последующей детекцией**. Классические иммунологические методы того времени были недостаточно развиты и требовали видимой для глаза реакции (осадок, агглютинация) для обнаружения антител, которые, как предполагали Ялоу и Берсон, были в такой низкой концентрации в сыворотке крови, что не выпадали в осадок [15]. Впервые со времен работы первых пионеров эндокринологии, таких как Клод Бернар и Оскар Минковский, количество гормона в крови можно было измерить — с точностью и специфичностью.

Однако идея, что инсулин может вызывать выработку антител, была неприемлема для иммунологов середины 1950-х годов. Поэтому оригинальная статья, описывающая результаты данного исследования, была отклонена Journal of Clinical Investigation, о чем Ялоу неоднократно рассказывала впоследствии на многих выступлениях, демонстрируя репродукцию письма с отказом [14].

Разработка РИА инсулина привела к созданию аналогичных методов определения концентрации белков и пептидов, а также очень широкого спектра других биологических молекул, например лекарств, стероидов, циклических аденозинмонофосфатов и вирусов. Высокие чувствительность и специфичность метода позволяют его использовать даже в сложных биологических жидкостях [14].

Ялоу твердо считала, что их открытие должно быть доступным. Она не запатентовала метод РИА, несмотря на огромный коммерческий потенциал. В течение следующих 20 лет Ялоу и Берсон совместно со многим учеными со всего мира разрабатывали методы РИА гормона роста человека, адренокортикотропного, паратиреоидного гормонов, гастрина и многих других веществ [16]. Как правило, каждый новый анализ добавлял новые биологические идеи и новые инструменты для лечения заболеваний человека. Среди индивидуальных анализов наибольший эффект на благосостояние человека, вероятно,

был получен от использования РИА для обнаружения вирусов, в частности гепатита В и ВИЧ [17]. В дополнение к их важной роли в диагностике тесты минимизировали возможность заражения опасными для жизни инфекциями, передаваемыми при гемотрансфузиях. Но в то время ни слушатели в мае 1960 г., ни читатели в июле того же года не могли себе представить масштабы этой революции не только в эндокринологии, но и во всей биологии и медицине [16].

После смерти Берсона в 1972 г. Розалин продолжила их общее дело. До получения Нобелевской премии она опубликовала множество важнейших работ о строении и функциях большого числа гормонов.

Спустя 5 лет, в 1977 г., Нобелевский комитет присудил доктору Розалин Ялоу половину Нобелевской премии по физиологии и медицине за развитие радиоиммунологических методов определения пептидных гормонов, а другая половина была разделена между французским ученым Роже Гийменом и польским ученым Эндрю Виктором Шалли за открытия, связанные с секрецией пептидных гормонов мозга. К сожалению, Берсон не получил данную награду, так как премия не присуждается посмертно. В своей нобелевской речи Ялоу отметила важность связей между поколениями: *«Мы завещаем вам, следующему поколению, наши знания, но также и наши проблемы. Пока мы еще живы, давайте объединим руки, сердца и умы, чтобы вместе работать над их решением, чтобы ваш мир был лучше, чем наш, а мир ваших детей — еще лучше»*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Открытие инсулина – величайший прорыв XX в. в лечении больных СД. Получение инсулина, открытие его структуры, использование РИА для изучения метаболизма эндогенного инсулина — эти работы внесли неоценимый вклад в развитие не только диабетологии, но и других разделов медицины. Благодаря им врачи по всему миру помогают тысячам людей в ежедневной борьбе с СД. Тем не менее наука не стоит на месте, и мы верим, что поколение молодых ученых, которые получили от старших коллег столь весомый багаж знаний, способны совершить новые прорывы во благо человечества.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

Вклад авторов. Магеррамова С.Т., Одарченко А.С. — поиск и обзор литературы, дизайн работы, написание и редактирование текста рукописи, финальный анализ результатов; Эль-Тарави Я.А., Эрикенова Д.К. — редактирование текста рукописи, финальный анализ результатов; Шестакова М.В. — концепция и дизайн работы, редактирование текста рукописи, финальный анализ результатов. 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. Bliss M. The Discovery of Insulin: Special Centenary Edition. University of Toronto Press; 2021.
2. Ssobolew L.W. Zur normalen und pathologischen Morphologie der inneren Secretion der Bauchspeicheldrüse. *Archiv f. pathol. Anat.* 1902;168:91-128. <https://doi.org/10.1007/BF01942304>
3. Hegele RA, Maltman GM. Insulin's centenary: the birth of an idea. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(12):971-977. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30337-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30337-5)
4. Маклеод, Джон. В: Википедия [Интернет]. 2022 [цитируется по 19 декабрь 2022 г.]. Доступно по: https://ru.wikipedia.org/w/index.php?title=%D0%9C%D0%B0%D0%BA%D0%BB%D0%B5%D0%BE%D0%B4_%D0%94%D0%B6%D0%BE%D0%BD&oldid=123995917
5. Wright JR Jr. Almost famous: E. Clark Noble, the common thread in the discovery of insulin and vinblastine. *CMAJ.* 2002;167(12):1391-1396.
6. Bliss M. Banting: A Biography. University of Toronto Press; 1992.
7. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1923 [Интернет]. NobelPrize.org. [цитируется по 18 декабря 2022 г.]. Доступно по: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1923/banting/biographical/>
8. Sanger F, Tuppy H. The amino-acid sequence in the phenylalanyl chain of insulin. I. The identification of lower peptides from partial hydrolysates. *Biochem J.* 1951;49(4):463-481. doi: <https://doi.org/10.1042/bj0490463>
9. Sanger F. Sequences, sequences, and sequences. *Annu Rev Biochem.* 1988;57:1-28. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev.bi.57.070188.000245>
10. Sanger F, Thompson EO. The amino-acid sequence in the glycol chain of insulin. II. The investigation of peptides from enzymic hydrolysates. *Biochem J.* 1953;53(3):366-374. doi: <https://doi.org/10.1042/bj0530366>
11. Bauman WA, Langhoff E. Rosalyn Sussman Yalow: Bronx gal who made great. *Ann NY Acad Sci.* 2011;1237:1-3. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2011.06214.x>
12. Glick S. Rosalyn Sussman Yalow (1921-2011). *Nature.* 2011;474(7353):580. Published 2011 Jun 29. doi: <https://doi.org/10.1038/474580a>
13. Tan SY, Bracha A. Rosalyn Yalow (1921-2011): Madame Curie from the Bronx. *Singapore Med J.* 2019;60(7):337-338. doi: <https://doi.org/10.11622/smedj.2019073>
14. Yalow RS. Radioimmunoassay: a probe for the fine structure of biologic systems. *Science.* 1978;200(4347):1236-1245. doi: <https://doi.org/10.1126/science.208142>
15. Kyle RA, Shampo MA. Rosalyn Yalow — pioneer in nuclear medicine. *Mayo Clin Proc.* 2002;77(1):4. doi: <https://doi.org/10.4065/77.1.4>
16. Roth J. A tribute to Rosalyn S. Yalow [published online ahead of print, 2011 Jul 1]. *J Clin Invest.* 2011;121(8):2949-2951. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI59319>
17. Walsh JH, Yalow RS, Berson SA. Radioimmunoassay of Australia antigen. *Vox Sang.* 1970;19(3):217-224. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1423-0410.1970.tb01515.x>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Одарченко Арина Сергеевна**, клинический ординатор [Arina S. Odarchenko, MD, clinical resident]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1044-142X>; Researcher ID: AGZ-4253-2022; e-mail: arina.odarchenko@yandex.ru

Магеррамова Сара Тофиковна, клинический ординатор [Sara T. Magerramova, MD, clinical resident]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8860-8509>; eLibrary SPIN: 6694-2647; e-mail: sara.magerramova@mail.ru

Эль-Тарави Ясмин Ахмед Али, клинический ординатор [Yasmin A. El-Taravi, MD, clinical resident]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4218-4456>; Researcher ID: GNW-6289-2022; Scopus Author ID: 57222549640; eLibrary SPIN: 5838-3273; e-mail: yasmin.el-taravi@bk.ru

Эрикенова Диана Кемаловна, клинический ординатор [Diana K. Erikenova, MD, clinical resident]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9396-5017>; e-mail: diana.eriknova@mail.ru

Шестакова Марина Владимировна, д.м.н., профессор, академик РАН [Marina V. Shestakova, MD, PhD, Professor, Academician of Russian Academy of Medical Science]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5057-127X>; Researcher ID: D-9123-2012; Scopus Author ID: 7004195530; eLibrary SPIN: 7584-7015; e-mail: nephro@endocrincentr.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Магеррамова С.Т., Одарченко А.С., Эль-Тарави Я.А., Эрикенова Д.К., Шестакова М.В. К 100-летию Нобелевской премии За открытие инсулина // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т. 26. — №2. — С. 203-210. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13012>

TO CITE THIS ARTICLE:

Magerramova ST, Odarchenko AS, El-Taravi YA, Erikenova DK, Shestakova MV. On the 100th anniversary of the Nobel prize For the discovery of insulin. *Diabetes Mellitus.* 2023;26(2):203-210. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13012>

РЕЗОЛЮЦИЯ СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ ПО АКТУАЛЬНЫМ ВОПРОСАМ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО КОТРАНСПОРТЕРА 2-ГО ТИПА И АГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРОВ ГЛЮКАГОНОПОДОБНОГО ПЕПТИДА 1 В ТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

© От имени рабочей группы экспертов РАЭ:

М.Б. Анциферов¹, Г.Р. Галстян², Т.Ю. Демидова³, А.В. Зилов⁴, Т.Н. Маркова⁵, А.М. Мкртумян⁵, Н.А. Петунина⁴, Ю.Ш. Халимов⁶, М.Ш. Шамхалова², М.В. Шестакова²

¹Эндокринологический диспансер, Москва

²Национальный исследовательский центр эндокринологии, Москва

³Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

⁴Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва

⁵Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва

⁶Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Заболеваемость сахарным диабетом 2 типа (СД2) характеризуется неизменным ростом во всем мире. Современная терапия СД2 требует комплексного лечения и должна быть направлена не только на снижение показателей гликемии, но и на управление рисками сердечно-сосудистых и почечных осложнений. За последние годы в Российской Федерации вырос процент назначений ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2) и агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (арГПП-1). В настоящее время отдельные компании — производители наиболее популярных арГПП-1 сообщили о снижении поставок препаратов в ряд стран. При участии членов Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) был проведен экспертный совет, посвященный актуальным вопросам применения иНГЛТ-2 и арГПП-1 в терапии СД2. По итогу совещания эксперты сделали выводы, что сложившаяся ситуация с ограничением доступности препаратов класса арГПП-1 не представляет серьезного риска для лечения пациентов с СД2; иНГЛТ-2 имеют приоритетность выбора перед арГПП-1 в отношении профилактики прогрессирования хронической сердечной недостаточности и хронической болезни почек, а также сопоставимы по степени снижения риска прогрессирования атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний и влиянию на оцениваемые клинические исходы. Эффективность иНГЛТ-2 в отношении контроля гликемии уступает таковой у препаратов класса арГПП-1, в связи с чем замена арГПП-1 на иНГЛТ-2 может потребовать дополнительного назначения антидиабетических препаратов других классов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 2 типа; ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа; агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1; сопоставимость

THE ADVISORY BOARD RESOLUTION ON THE USE OF SODIUM-GLUCOSE COTRANSPORTER 2 INHIBITORS AND GLUCAGON-LIKE PEPTIDE 1 RECEPTOR AGONISTS IN TYPE 2 DIABETES

© On behalf of Working Group of Russian Endocrinology Association

Mikhail B. Antsiferov¹, Gagik R. Galstyan², Tatiana Yu. Demidova³, Alexey V. Zilov⁴, Tatiana N. Markova⁵, Ashot M. Mkrtumyan⁵, Nina A. Petunina⁴, Iurii S. Khalimov⁶, Minara S. Shamkhalova², Marina V. Shestakova²

¹Endocrinological Dispensary, Moscow, Russia

²Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

⁴I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

⁵A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

⁶Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

Type 2 diabetes is characterized by increasing incidence and prevalence all-over the world. Current therapeutic management of type 2 diabetes is complex and is based not only on glycemic control, but also on cardiovascular and renal risks reduction. In previous years the use of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i) and glucagon-like peptide 1 receptor agonists (GLP-1 RA) increased in Russian Federation. Some manufacturers of the most widely used GLP-1 RA reported the supply decline in several countries. On Advisory board with participation of the Russian Endocrinology Association members the topics of SGLT2i and GLP-1 RA use in type 2 diabetes were discussed. The experts made conclusion that the decrease in access to GLP-1 RA does not pose serious risk for treatment of type 2 diabetes patients. SGLT2i show benefits in risk reduction of HF and CKD progression compering to GLP-1 RA, and in general show comparable efficacy in risk reduction of ACVD outcomes. SGLT2i show less glycemic efficacy in comparison with GLP-1 RA, and their replacement may need adding antidiabetic agents from other groups.

KEYWORDS: type 2 diabetes; sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors; glucagon-like peptide 1 receptor agonists; comparability

Заболеваемость сахарным диабетом 2 типа (СД2) характеризуется неизменным ростом во всем мире. В Российской Федерации отмечаются те же тенденции. По данным РОССТАТА, в 2022 г. на диспансерном учете состояли 5,1 млн пациентов с СД, из которых 93% — пациенты с СД2 [1]. Высокая медико-социальная значимость СД2 определяется не только ростом заболеваемости, но и рисками развития осложнений. Известно, что СД2 ассоциирован с развитием атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ), хронической сердечной недостаточности (ХСН), хронической болезни почек (ХБП).

Современная терапия СД2 требует комплексного лечения и должна быть направлена не только на снижение показателей гликемии, но и на управление рисками сердечно-сосудистых и почечных осложнений. Среди большого количества антидиабетических средств ключевую позицию занимают современные классы препаратов, такие как ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2) и агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа (арГПП-1). Они способны повлиять на такие клинические показатели жизни пациента с СД2, как смертность от сердечно-сосудистых причин, развитие фатальных и нефатальных инфарктов миокарда, инсультов, ХСН и ХБП [2].

Во всем мире частота назначения как иНГЛТ-2, так и арГПП-1 повышается пропорционально увеличению числа пациентов с СД2, имеющих АССЗ или факторы риска развития АССЗ. В проспективном наблюдательном исследовании DISCOVER анализировались данные 14 576 пациентов с СД2 из 37 стран мира. На момент включения в исследование (2015 г.) терапия инновационными препаратами в добавление к базовой терапии была инициирована у 10,8% пациентов, из них иНГЛТ-2 получали 8,7%, арГПП-1 — 2,1%. Через 3 года наблюдения (к 2018–2019 гг.) данный показатель увеличился суммарно до 16,1% (из них иНГЛТ-2 получали 12,8%, арГПП-1 — 2,6%, 0,7% пациентов — оба препарата) [3].

За последние годы в Российской Федерации также вырос процент назначений иНГЛТ-2 и арГПП-1. Так, по данным Федерального регистра пациентов с СД (ФРСД), с 2016 по 2022 гг. частота назначения больным с СД2 арГПП-1 выросла с 0,1 до 1,0%, а иНГЛТ-2 — с 0,3 до 8,7% [4]. Столь скромные значения далеки от ожидаемой потребности в назначении этих групп препаратов, несмотря на то, что национальные и международные клинические рекомендации позиционируют эти две группы препаратов как болезнь-модифицирующие средства, влияющие на ожидаемую продолжительность жизни [2, 5, 6].

Однако как в мире, так и в России усиливается тенденция к назначению препаратов из группы арГПП-1 больным с ожирением, численность которых во много раз превышает количество больных СД2. Ряд препаратов из группы арГПП-1 (семаглутид, дулаглутид), зарегистрированных в Российской Федерации исключительно для лечения больных СД2, используется пациентами с ожирением или избытком массы тела без СД2 (т.е. не по показаниям — «офф-лейбл»). Эта тенденция поддерживается тем, что в некоторых странах ряд препаратов из группы арГПП-1 уже зарегистрирован для лечения ожирения. В настоящее время отдельные компании-производители наиболее популярных арГПП-1 сообщили о снижении

поставок препаратов в ряд стран, включая Россию. В России выписка арГПП-1 по показанию «СД2» составляет на начало 2023 г. 1% от 4,8 млн больных СД2, т.е. ориентировочно 48 тыс. человек. В этой ситуации необходимо предусмотреть варианты оптимизации терапии для пациентов, которым планировалась инициация лечения арГПП-1.

При участии членов Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) 16 февраля 2023 г. был проведен экспертный совет, посвященный актуальным вопросам применения иНГЛТ-2 и арГПП-1 в терапии СД2 и разработке позиции по необходимости реструктуризации терапии пациентов вследствие ограниченной доступности некоторых препаратов класса арГПП-1. В обсуждении под председательством д.м.н., профессора Анциферова М.Б. приняли участие: академик РАН, д.м.н., профессор Шестакова М.В., д.м.н., профессор Галстян Г.Р., д.м.н., профессор Демидова Т.Ю., к.м.н. Зилов А.В., д.м.н., профессор Маркова Т.Н., д.м.н., профессор Мкртумян А.М., д.м.н., профессор, член-корр. РАН Петунина Н.А., д.м.н. профессор Халимов Ю.Ш., д.м.н., профессор Шамхалова М.Ш.

В рамках совещания эксперты обсудили международные и российские клинические рекомендации по ведению пациентов с СД2, место иНГЛТ-2 и арГПП-1 в терапии. В начале 2023 г. были опубликованы обновленные рекомендации Американской диабетической ассоциации (ADA), в которых подробно освещен алгоритм выбора сахароснижающей терапии при СД2. Согласно данному алгоритму, при наличии у пациента АССЗ или указаний на высокий сердечно-сосудистый (СС) риск предпочтительным выбором является препарат из классов иНГЛТ-2 или арГПП-1 с доказанными СС-преимуществами. Если у пациента с СД2 имеется ХСН, то следует отдать предпочтение препаратам из класса иНГЛТ-2 с доказанными преимуществами у данной категории пациентов. В случае наличия ХБП пациенту рекомендован иНГЛТ-2 с убедительными доказательствами по замедлению прогрессирования ХБП. Препараты из группы арГПП-1 могут быть назначены данной категории пациентов при непереносимости иНГЛТ-2 или наличии противопоказаний к их применению. Также эксперты отметили преимущество ряда представителей класса арГПП-1 в плане поддержания гликемического контроля и управления массой тела [5].

Подобный пациентоориентированный подход к выбору терапии отражен и в российских рекомендациях. Согласно «Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» (10-й выпуск, 2021 г.) [2], выбор терапии следует осуществлять в зависимости от доминирующей клинической проблемы пациента. Отмечено, что у больных с множественными сердечно-сосудистыми факторами риска преимущество имеет назначение иНГЛТ-2 или арГПП-1. Пациентам с АССЗ рекомендуется использование в составе сахароснижающей терапии или арГПП-1, или иНГЛТ-2, обладающих доказанными СС-преимуществами, с целью снижения СС и почечных рисков. При наличии ХСН показано применение иНГЛТ-2. У пациентов с СД2 и ХБП рекомендованы иНГЛТ-2 или арГПП-1 с предпочтительным выбором иНГЛТ-2 при наличии выраженной альбуминурии (>30 мг/ммоль). При наличии сопутствующего ожирения у пациентов с СД2 в качестве приоритетной терапии указаны как арГПП-1, так и иНГЛТ-2 [2].

Эксперты также обратили внимание на клинические рекомендации KDIGO (2022) по управлению СД при ХБП. Согласно данному документу, иНГЛТ-2 относятся к терапии первой линии у пациентов с СД2 и ХБП [6].

В отношении влияния на почечные исходы следует подчеркнуть преимущество класса иНГЛТ-2 по сравнению с арГПП-1. По данным сетевого метаанализа, опубликованного в 2022 г., применение иНГЛТ-2 по сравнению с арГПП-1 было ассоциировано с более значимым снижением риска развития почечных исходов у пациентов с СД2 как с альбуминурией, так и без нее [7].

Обсуждая кардио/нефропротекцию, эксперты подчеркнули более широкий профиль эффектов, характерных для класса иНГЛТ-2, с преимуществами в отношении влияния на почечные исходы и течение ХСН. Таким образом, у пациентов с СД2 и ХСН, а также у пациентов с СД2 и ХБП выбор иНГЛТ-2 предпочтителен [5, 8].

Исходя из анализа доказательной базы, эксперты заключили, что у пациентов с СД2 и установленным СС-заболеванием/указанием на высокий СС-риск препараты классов арГПП-1 и иНГЛТ-2 с доказанными преимуществами могут рассматриваться как взаимозаменяемые.

Обсуждая возможность замены арГПП-1 на иНГЛТ-2 у пациентов с СД2 эксперты сошлись во мнении, что следует рассматривать данный вопрос не только с позиций кардио/нефропротекции, но и с точки зрения коррекции гликемии, а также влияния на массу тела.

С позиции коррекции гликемии, при рассмотрении возможности взаимозаменяемости, следует учитывать в целом более выраженный сахароснижающий эффект препаратов класса арГПП-1 по сравнению с иНГЛТ-2. Вопрос о необходимости усиления терапии может быть решен путем комбинирования с препаратами других классов, в т.ч. ингибиторами дипептидилпептидазы-4 (идПП-4), препаратами инсулина, включая фиксированную комбинацию арГПП-1 с базальным инсулином.

При рассмотрении возможности замены арГПП-1 на иНГЛТ-2 у пациентов с ожирением и СД2 необходимо учитывать большую эффективность арГПП-1 в отношении снижения массы тела. В связи с этим в таких случаях особое внимание следует уделить вопросам соблюдения рационального питания, повышения физической актив-

ности и обучения пациентов с СД2. Кроме того, следует обсудить с пациентами возможные побочные эффекты иНГЛТ-2.

КЛЮЧЕВЫЕ ВЫВОДЫ

1. Сложившаяся ситуация с ограничением доступности препаратов класса арГПП-1 не представляет серьезного риска для лечения пациентов с СД2.
2. иНГЛТ-2 имеют приоритетность выбора перед арГПП-1 в отношении профилактики прогрессирования ХСН.
3. иНГЛТ-2 имеют приоритетность выбора перед арГПП-1 в отношении профилактики прогрессирования ХБП.
4. иНГЛТ-2 и арГПП-1 сопоставимы по степени снижения риска прогрессирования АССЗ и влиянию на оцениваемые клинические исходы.
5. Эффективность иНГЛТ-2 в отношении контроля гликемии уступает таковой у препаратов класса арГПП-1, в связи с чем замена арГПП-1 на иНГЛТ-2 может потребовать дополнительного назначения антидиабетических препаратов других классов (метформин, идПП-4, пиоглитазон, препараты сульфонилмочевины, инсулин, базальный инсулин+арГПП-1).
6. иНГЛТ-2, по сравнению с арГПП-1, в меньшей мере снижают массу тела. В связи с этим пациентам с СД2 и ожирением после замены арГПП-1 на иНГЛТ-2 должна быть дополнительно разъяснена необходимость более строгого контроля питания и соблюдения режима физической активности.
7. Необходимо проводить активную разъяснительную работу с пациентами с целью недопущения случаев получения или покупки арГПП-1 вне официальных аптек сетей в связи с высоким риском приобретения контрафактных некачественных препаратов и возможности развития неблагоприятных последствий их применения.
8. Адаптацию к выбору терапии рекомендуется отразить в «Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным с сахарным диабетом», методических и учебных пособиях.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Демографический ежегодник России. 2021; Стат. Сб. Д 31. — М.: Росстат-М; 2021. — 256 с. [Demograficheskij ezhegodnik Rossii. 2021; Stat. Sb. D 31. Moscow: Rosstat-M; 2021. 256 p. (In Russ.).]
2. 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. — №S1. — С. 1-235. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU, et al. Standards of specialized diabetes care. Diabetes Mellitus. 2021;24(S1):1-235 (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.14341/DM12802>
3. Arnold SV, Tang F, Cooper A, et al. Global use of SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes. Results from DISCOVER. BMC Endocr Disord. 2022;22(1):111. doi: <https://doi.org/10.1186/s12902-022-01026-2>
4. Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Шестакова М.В., и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета на 01.01.2023 года // Сахарный диабет. — 2023 (в печати). [Dedov II, Mokrysheva NG, Shestakova MV, et al. Saharnyj diabet v Rossijskoj Federacii: dinamika jepidemiologicheskij pokazatelej po dannym Federal'nogo registra saharnogo diabeta na 01.01.2023 goda. Diabetes mellitus. 2023 (in print). (In Russ.).]
5. El Sayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. American Diabetes Association. Standards of Care in Diabetes — 2023. Diabetes Care. 2023;46(S1):S1-S4.
6. Rossing P, Caramori ML, Chan JCN, et al. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. Kidney Int. 2022;102(5):S1-S127. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.06.008>
7. Kawai Y, Uneda K, Yamada T, et al. Comparison of effects of SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists on cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes mellitus patients with/without albuminuria: A systematic review and network meta-analysis. Diabetes Res Clin Pract. 2022;183:109146. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109146>
8. Das SR, Everett BM, Birtcher KK, et al. 2020 Expert consensus decision pathway on novel therapies for cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes. J Am Coll Cardiol. 2020;76(9):1117-1145. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.037>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

Анциферов Михаил Борисович, д.м.н., профессор [Mikhail B. Antsiferov, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9944-2997>; eLibrary SPIN: 1035-4773; e-mail: antsiferov@rambler.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

Демидова Татьяна Юльевна, д.м.н., профессор [Tatiana Y. Demidova, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6385-540X>; Researcher ID: D-3425-2018; Author ID: 7003771623;

eLibrary SPIN: 9600-9796; e-mail: t.y.demidova@gmail.com

Зилов Алексей Вадимович, к.м.н., доцент [Alexey V. Zilov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3494-8011>;

eLibrary SPIN: 8575-1247; e-mail: zilov_a_v@staff.sechenov.ru

Маркова Татьяна Николаевна, д.м.н., профессор [Tatiana N. Markova, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8798-887X>; eLibrary SPIN: 5914-2890; e-mail: markovatn18@yandex.ru

Мкртумян Ашот Мусаелович, д.м.н., профессор [Ashot M. Mkrtumyan, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1316-5245>; Author ID: 513441; eLibrary SPIN: 1980-8700; e-mail: vagrashot@mail.ru

Петунина Нина Александровна, д.м.н., профессор [Nina A. Petunina, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9390-1200>; eLibrary SPIN: 9784-3616; e-mail: napetunina@mail.ru

Халимов Юрий Шавкатович, д.м.н., профессор [Iurii S. Khalimov, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7755-7275>; eLibrary SPIN: 7315-6746; e-mail: yushkha@gmail.com

Шамхалова Минара Шамхаловна, д.м.н., профессор [Minara S. Shamkhalova, MD, PhD];

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, Academician of the Russian Academy of Sciences]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5057-127X>;

eLibrary SPIN: 7584-7015; e-mail: Shestakova.Marina@endocrincentr.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Анциферов М.Б., Галстян Г.Р., Демидова Т.Ю., Зилов А.В., Маркова Т.Н., Мкртумян А.М., Петунина Н.А., Халимов Ю.Ш., Шамхалова М.Ш., Шестакова М.В. Резолюция совета экспертов по актуальным вопросам применения ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа и агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 в терапии сахарного диабета 2 типа // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т. 26. — №2. — С. 211-214. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13034>

TO CITE THIS ARTICLE:

Antsiferov MB, Galstyan GR, Demidova TY, Zilov AV, Markova TN, Mkrtumyan AM, Petunina NA, Khalimov IS, Shamkhalova MS, Shestakova MV. The advisory board resolution on the use of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and glucagon-like peptide 1 receptor agonists in type 2 diabetes. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(2):211-214. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13034>

ЭКЗОКРИННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 1 И 2 ТИПА

© М.В. Шестакова¹, И.В. Маев², А.С. Аметов³, М.Б. Анциферов^{3,4}, Д.С. Бордин^{2,5,7}, Г.Р. Галстян¹, Ф.Х. Дзгоева^{1*}, Ю.А. Кучерявый⁸, А.М. Мкртумян^{2,5}, Т.В. Никонова¹, Е.Ю. Пашкова^{3,6}

¹Национальный исследовательский центр эндокринологии, Москва

²Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва

³Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва

⁴Эндокринологический диспансер, Москва

⁵Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова, Москва

⁶Городская клиническая больница им. С.П. Боткина, Москва

⁷Тверской государственный медицинский университет, Тверь

⁸Ильинская больница, Красногорск

Сахарный диабет — заболевание как эндо-, так и экзокринной части поджелудочной железы. Экзокринная недостаточность поджелудочной железы при сахарном диабете может встречаться у каждого 2–3-го пациента и влиять не только на качество, но и на продолжительность жизни. При этом диагностике и лечению панкреатической недостаточности не уделяется должного внимания. Эндокринолог, как основной специалист, ведущий пациентов с сахарным диабетом наравне с гастроэнтерологом и терапевтом, может предположить наличие экзокринной недостаточности поджелудочной железы у пациента и самостоятельно принимать решение о ее коррекции с помощью заместительной ферментной терапии адекватными дозами.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ферментная недостаточность; экзокринная недостаточность поджелудочной железы; ЭНПЖ; сахарный диабет; панкреатин; заместительная ферментная терапия; минимикросферы.

PANCREATIC EXOCRINE INSUFFICIENCY IN DIABETES MELLITUS

© Marina V. Shestakova¹, Igor V. Maev², Alexander S. Ametov³, Mikhail B. Antsiferov⁴, Dmitry S. Bordin^{2,5,7}, Gagik R. Galstyan¹, Fatima K. Dzgoeva^{1*}, Yuri A. Kucheryavyy⁸, Ashot M. Mkrtumyan^{2,5}, Tatiana V. Nikonova¹, Evgeniya Y. Pashkova^{3,6}

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

⁴Endocrinological Dispensary of the Moscow City Health Department, Moscow, Russia

⁵A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Centre, Moscow, Russia

⁶Botkin Hospital, Moscow, Russia

⁷Tver State Medical University, Tver, Russia

⁸Ilyinsky Hospital, Krasnogorsk, Russia

Diabetes is disease of both the endo- and exocrine parts of the pancreas. Pancreatic exocrine insufficiency (PEI) can occur in every 2–3 patients with diabetes and affect not only the quality, but also life expectancy. At the same time, the diagnosis and treatment of PEI is not getting enough attention. The endocrinologist, as the main specialist leading patients with diabetes, can diagnose and treat patients with pancreatic exocrine insufficiency and diabetes using adequate doses of pancreatic enzyme replacement therapy (PERT).

KEYWORDS: pancreatic exocrine insufficiency; PEI; pancreatic enzyme replacement therapy; PERT; diabetes; pancreatin; minimicrospheres.

ВВЕДЕНИЕ

Экзокринная недостаточность поджелудочной железы (ЭНПЖ), или ферментная недостаточность (ФН), — это нарушение секреции пищеварительных ферментов поджелудочной железы (ПЖ), таких как амилаза, липаза и протеазы. При этом дефицит панкреатической липазы не может быть компенсирован другими отделами желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [1, 2].

В результате прогрессирующей ЭНПЖ возникают мальабсорбция (нарушение всасывания в тонкой кишке)

и мальнутриция (недостаточность питания) из-за недостаточной выработки ферментов для переваривания питательных веществ, особенно жиров [2]. У пациентов с нарушениями экзокринной функции ПЖ может и не наблюдаться симптомов заболевания или они могут быть слабовыраженными: легкий дискомфорт в области живота, незначительное вздутие, нормальная дефекация. Следует отметить высокие компенсаторные возможности организма в отношении дефицита ферментов (в норме ПЖ может выделять до 2 млн ЕД липазы в сутки), вследствие чего основные клинические симптомы

ЭНПЖ — стеаторея, вздутие или метеоризм, дискомфорт и боли в животе — обычно возникают, когда выработка ферментов ПЖ уже снижается до показателей ниже 10% от физиологической нормы [3, 4].

Прогрессирование ЭНПЖ также может приводить к дефициту жирорастворимых витаминов (А, D, Е, К) и альбумина из-за нарушений всасывания [3]. Дефицит витамина D, последующие остеопения и остеопороз, остеопороз-ассоциированные переломы — широко распространенные осложнения ЭНПЖ [5–8]. В некоторых случаях на фоне ЭНПЖ также может наблюдаться дефицит витамина В₁₂ из-за нарушений всасывания в тонкой кишке [9].

Наиболее изученными причинами развития ЭНПЖ являются хронический панкреатит и муковисцидоз, однако нарушения экзокринной функции ПЖ также могут возникать и на фоне других патологий, которым на данный момент уделяется недостаточно внимания в клинической практике. Клинические исследования и рекомендации по диагностике и коррекции ФН также сфокусированы на пациентах с хроническим панкреатитом или муковисцидозом. Данные о распространенности, патофизиологии и терапии ЭНПЖ при других заболеваниях остаются ограниченными. Важным этапом в терапии ЭНПЖ является разработка клинических рекомендаций Европейского панкреатического клуба, публикация которых запланирована на 2024 г. В рекомендациях планируется раскрыть проблему диагностики и терапии ЭНПЖ не только при хроническом или остром панкреатите, но также и при других состояниях, которые реже ассоциируются с развитием ФН ПЖ: хирургические операции ЖКТ, сахарный диабет (СД) и другие заболевания [10].

Настоящий обзор посвящен проблеме ЭНПЖ при СД 1 (СД1) и 2 типа (СД2): рассмотрены актуальные методы диагностики ЭНПЖ, предполагаемые механизмы развития ЭНПЖ на фоне СД, частота встречаемости ЭНПЖ у пациентов с СД, а также возможная терапевтическая стратегия коррекции ЭНПЖ в данной когорте пациентов. Клиническая картина ЭНПЖ у пациентов с СД зачастую оказывается «стертой», особенно на ранних стадиях, что приводит к несвоевременной диагностике и недооцененной важности коррекции ФН. Поскольку данный вопрос ранее мало освещался в медицинском сообществе, данная работа открывает возможность для дальнейшего обсуждения ЭНПЖ в контексте диабетологии. Обзор подготовлен по результатам Совета экспертов с участием авторов.

ДИАГНОСТИКА ЭКЗОКРИННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Различают первичную и вторичную ЭНПЖ. Первичная обусловлена утратой функции самого органа, вторичная — нарушением условий для работы ферментов в двенадцатиперстной кишке. В клинической практике зачастую встречается сочетание обеих форм ЭНПЖ [1].

Существует несколько механизмов развития ЭНПЖ [1, 11]:

- структурные изменения в паренхиме и сокращение объема ацинарной ткани ПЖ на фоне таких заболеваний, как хронический панкреатит и муковисцидоз, а также после проведения резекции ПЖ;
- ингибирование или инактивация секреции ферментов ПЖ;

- асинхронное поступление ферментов ПЖ и химуса в тонкую кишку, в том числе после операций на органах ЖКТ;
- нарушение поступления панкреатического секрета в тонкую кишку при обструкции панкреатического протока.

Наиболее часто ЭНПЖ наблюдается у пациентов с хроническим панкреатитом: распространенность колеблется от 30% при легком течении заболевания до 85% при тяжелом течении [12]. Однако ЭНПЖ также может развиваться и при других патологических состояниях, включая:

- злокачественные новообразования ПЖ;
- СД;
- целиакию;
- синдром раздраженного кишечника;
- синдром избыточного бактериального роста;
- воспалительные заболевания кишечника;
- наследственный гемохроматоз [11, 13].

У пациентов с подтвержденным хроническим панкреатитом тяжелого течения, муковисцидозом, злокачественными новообразованиями или острым панкреатитом с разрушением головки ПЖ, тотальной панкреатэктомией в анамнезе вероятность ЭНПЖ приближается к 100%. Диагноз может быть поставлен на основании жалоб пациента даже без проведения диагностических тестов для подтверждения ЭНПЖ [14, 15].

При отсутствии вышеуказанных заболеваний диагностику ЭНПЖ рекомендуется проводить при следующих состояниях:

- хронический панкреатит легкой или средней степени;
- тяжелый острый панкреатит с некрозом;
- опухоль в хвосте или теле ПЖ;
- дистальная панкреатэктомия;
- перенесенная гастроинтестинальная хирургия;
- целиакия;
- воспалительные заболевания кишечника;
- **СД при наличии соответствующей клинической картины** [15, 16].

Диагноз ЭНПЖ может быть установлен при наличии двух из трех составляющих: симптомы мальдигестии и мальабсорбции, снижение уровня нутритивных маркеров, снижение экзокринной функции ПЖ по результатам теста на фекальную эластазу 1 (ФЭ-1) или коэффициента абсорбции жиров (КАЖ) (рис. 1) [15,16].

Для диагностики ЭНПЖ могут применяться прямые и косвенные функциональные тесты ПЖ, некоторые из которых, однако, сегодня недоступны в России и ряде других стран. Ранее проводились исследования аспиринов ПЖ путем прямой стимуляции ацинарных и протоковых клеток ПЖ методом секретин-панкреозиминовых, секретин-церулеиновых или секретин-холецистокининовых тестов, которые считались золотым стандартом диагностики нарушений экзокринной функции ПЖ [17]. Несмотря на высокую чувствительность и точность прямых тестов, они обладают такими недостатками, как высокая стоимость, трудоемкое и длительное выполнение и инвазивность. В ряде стран для диагностики ЭНПЖ и контроля за эффективностью терапии применяются ¹³С-дыхательные тесты с триглицеридами (¹³С-ДТ) [15, 16]. В России эти тесты не зарегистрированы [18].

Определение КАЖ является золотым стандартом диагностики ЭНПЖ при проведении клинических исследований. Для подсчета КАЖ пациент в течение 72 ч потребляет 100 г жира/сутки и производит сбор кала. КАЖ менее 93% считается патологическим [19]. Суточная экскреция более 7 г жира в стуле свидетельствует о мальабсорбции жира, тогда как экскреция более 15 г в сутки считается тяжелой мальабсорбцией жира. Поскольку оценка содержания жира в фекалиях в течение 3 дней является простым испытанием как для пациентов, так и для лабораторного персонала, в рутинной практике измерение КАЖ применяется очень редко [19].

В настоящее время в клинической практике доступно лабораторное исследование экзокринной функции ПЖ путем измерения ФЭ-1 методом иммуноферментного анализа [20]. Протеолитический фермент ФЭ-1 синтезируется в ацинарных клетках ПЖ и проходит через ЖКТ почти в неизмененном виде, а также не изменяется под влиянием питания и терапии ферментами, что позволяет использовать данный показатель как объективный маркер секреторной функции ПЖ. Уровень ФЭ-1 коррелирует с уровнями амилазы, липазы и трипсина [20]. Однако тест на ФЭ-1 не широко доступен, а также может предполагать оплату за счет средств пациента.

- Уровень ФЭ-1 выше 200 мкг/г кала считается нормальным.
- Уровень ФЭ-1 от 100 до 200 мкг/г определяется как легкая или умеренная форма ЭНПЖ.
- При снижении уровня ФЭ ниже 100 мкг/г диагностируется тяжелая форма ЭНПЖ [17, 21].

Следует отметить, что нормальные значения ФЭ-1 не позволяют полностью исключить вероятность вторичной ЭНПЖ у пациента, поскольку чувствительность данного показателя снижена при легкой и умеренной ЭНПЖ [17]. В метаанализе 8 исследований была определена чувствительность теста на уровень ФЭ-1: 54% для легкой ЭНПЖ,

75% — для умеренной, 95% — для тяжелой; общая специфичность теста на ФЭ-1 составила 79% [22].

При диарее, вызванной любыми заболеваниями или приемом лекарственных препаратов, может отмечаться ложноположительный результат, обусловленный разбавлением образца кала, что может быть устранено путем лиофилизации [23]. Дополнительно для диагностики ЭНПЖ может быть проведено измерение КАЖ.

Для подтверждения мальнутриции, вызванной ЭНПЖ, и определения нутритивного статуса оцениваются антропометрические показатели, клинический анализ крови (абсолютное число лимфоцитов, концентрация гемоглобина), а также проводится ряд биохимических исследований [15, 16]. В рамках антропометрии у пациентов измеряется толщина кожно-жировой складки и окружность мышц на уровне середины плеча, а также рассчитывается индекс массы тела (ИМТ). Биохимические маркеры включают следующие показатели: общий белок, альбумин, преальбумин, ретинол-связывающий белок, трансферрин, железо, магний, цинк, витамины А, D, К, Е, В₁₂, фолиевая кислота [15, 16]. Отсутствие динамики уровня 25-ОН-витамина D крови при приеме адекватных доз холекальциферола также можно рассматривать как один из признаков ЭНПЖ [24]. В рутинной клинической практике врачи в большей степени опираются на клиническую картину и результаты ультразвукового исследования ПЖ. Исследования уровня ФЭ-1 и маркеров нутритивного статуса практически не проводятся у пациентов с СД, что снижает качество диагностики ЭНПЖ.

Полезным инструментом может оказаться применение опросника PEI-Q для диагностики ЭНПЖ. С его помощью можно предположить ЭНПЖ у пациента, определить ее степень, осуществлять контроль проводимой терапии и улучшать приверженность к лечению. Опросник PEI-Q валидирован в нескольких европейских странах [25, 26].



Рисунок 1. Алгоритм диагностики ферментной недостаточности

ФЭ-1 — фекальная эластаза-1; С13-ДТ — 13С-дыхательные тесты с триглицеридами; КАЖ — коэффициент абсорбции жира



Рисунок 2. Распространенность экзокринной недостаточности поджелудочной железы у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа [27].

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ЭКЗОКРИННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Поскольку ЭНПЖ обнаруживается у большинства пациентов с панкреатогенным диабетом [13], исследования распространенности ЭНПЖ у пациентов с диабетом обычно сосредоточены на СД1 и СД2.

В ранних исследованиях с использованием прямых функциональных тестов ЭНПЖ наблюдалась в среднем у 52,4% пациентов с СД [27]. Согласно результатам актуального систематического обзора 2018 г., средняя распространенность ЭНПЖ, диагностируемая по уровню ФЭ-1 <200 мкг/г, составляет около 40% (26–74%) при СД1 и 27% (10–56%) при СД2 (рис. 2) [27].

В метаанализе 17 исследований, включавших в общей сложности 3 662 пациента с СД, ЭНПЖ, определяемая как снижение концентрации ФЭ-1 ≤200 мкг/г кала, наблюдается у 38,62% пациентов с СД1 и у 28,12% пациентов с СД2 [28].

По результатам литературного обзора 2011 г. нарушение экзокринной функции ПЖ отмечается в среднем у 51% (26–74%) пациентов с СД1 и у 32% (28–36%) пациентов с СД2 [29].

Однако не все исследования демонстрируют высокую распространенность ЭНПЖ у пациентов с СД. Так, в смешанной когорте пациентов с СД1 и СД2 снижение уровня ФЭ-1 наблюдалось только у 13% испытуемых, а результаты С13-ДТ были в пределах нормы у всех пациентов с низкой ФЭ-1. Определение ФЭ-1, по-видимому, не может использоваться в качестве единственного маркера ЭНПЖ при СД [30].

Таким образом, согласно последним данным, у пациентов с СД ЭНПЖ наблюдается в достаточно высоком проценте случаев: при СД1 — у 30–50% пациентов, при СД2 — у 20–30% пациентов.

Однако, несмотря на высокую распространенность ЭНПЖ при СД, серьезной проблемой сегодня является низкий уровень осведомленности врачей, отсутствие понимания механизмов развития заболевания и его последствий для пациентов с СД, важности своевременной диагностики и лечения.

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ЭКЗОКРИННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Основным клиническим и диагностическим признаком СД является гипергликемия, вызванная нарушением секреции инсулина, резистентностью к действию инсулина в периферических тканях или обоими факторами. СД1 возникает вследствие аутоиммунного разрушения инсулин-продуцирующих бета-клеток ПЖ, приводящего к абсолютной недостаточности инсулина. СД2 ассоциируется с прогрессирующим снижением секреции инсулина бета-клетками, зачастую возникающим на фоне инсулинорезистентности [31].

Несмотря на принципиально разные механизмы патогенеза, ЭНПЖ достаточно распространена как при СД1, так и при СД2 [27]. Поскольку экзокринная и эндокринная части ПЖ взаимодействуют между собой анатомически и физиологически, образуя островково-ацинарную ось, нарушение функции одной из частей органа может негативно повлиять и на функционирование другой [32,33]. Так, нарушение экзокринной функции ПЖ может приводить к изменению эндокринной функции ПЖ — панкреатогенному диабету, или СД типа 3С [34]. Показана строгая взаимосвязь между развитием ЭНПЖ и утратой функциональности бета-клеток ПЖ. Имеются данные о том, что ферменты ПЖ могут непосредственно влиять на гомеостаз

глюкозы в крови и секрецию инсулина независимо от пищеварительных функций [32]. Таким образом, СД может рассматриваться не только как заболевание эндокринной, но и экзокринной части ПЖ.

Этиология и патофизиологические механизмы, ассоциирующиеся с ЭНПЖ как у пациентов с СД1, так и СД2 продолжают активно изучаться в настоящее время. Предполагается, что ЭНПЖ может развиваться на фоне таких факторов, как хроническое воспаление в ПЖ, атрофия ПЖ, фиброзные изменения органа вследствие аутоиммунных реакций или гормональной дисфункции при СД1 или СД2. Гормоны ПЖ посредством внутрипанкреатической портальной циркуляции оказывают регуляторное влияние на ацинарные клетки, при этом инсулин выделяется своим трофическим действием. Со временем при СД происходят атрофия ПЖ и снижение экзокринной функции. На микроциркуляторное русло островковых клеток влияют диабетическая микроангиопатия и последующая ишемия экзокринной части ПЖ, а также вегетативная нейропатия, ведущая к нарушению энтеропанкреатических рефлексов. Инфильтрация иммунными клетками (в основном CD8+, CD4+ и CD11c+) и аутоантителами, нацеленными на экзокринный компартмент, обнаруживается как при СД1, так и при СД2. Увеличение отложений коллагена и утрата ремоделирования внеклеточного матрикса за счет активации звездчатых клеток ПЖ приводят к развитию фиброза ПЖ. Также обсуждается, что накопление внеклеточного жира способствует развитию ЭНПЖ [4, 22, 27].

Согласно данным наиболее актуальных литературных источников в настоящий момент предложены пять основных гипотез развития ЭНПЖ при СД [4, 22, 27].

1. Первая гипотеза заключается в том, что вырабатываемые эндокринными клетками ПЖ гормоны (не только инсулин) участвуют в регулировании функции экзокринной части ПЖ (глюкагон, соматостатин, грелин, панкреатический полипептид). Считается, что у пациентов с СД возникают нарушения регуляции или дефицит данных гормонов, что негативным образом влияет на функциональную активность близлежащих ацинарных клеток.
2. Вторая основана на хорошо изученном трофическом действии инсулина на ацинарные клетки: инсулин усиливает синтез пищеварительных ферментов, а также увеличивает поглощение глюкозы ацинарными клетками. Следовательно, на фоне дефицита инсулина при СД развивается ацинарная атрофия ПЖ.
3. Третья гипотеза состоит в том, что ЭНПЖ может быть связана со снижением энтеропанкреатического рефлекса и экзокринной функции в результате вегетативной нейропатии и гастропареза как осложнений диабета.
4. Четвертая гипотеза основывается на аутоиммунных механизмах. Обсуждается, что антитела к островковым клеткам могут перекрестно вырабатываться и к ацинарным клеткам, а антитела к экзокринным клеткам ПЖ, например, антитела к цитокератину, могут вызывать недостаточность ПЖ.
5. Также предполагается, что микрососудистые осложнения на фоне СД могут нарушать кровоснабжение ПЖ и приводить к фиброзу, что ведет к возникновению ЭНПЖ. Однако научные данные о микрососуди-

стых осложнениях противоречивы, механизм требует более детального изучения.

На рисунке 3 представлена обобщенная схема возможных механизмов развития ЭНПЖ при СД. *Большинство описанных механизмов говорит о первичной абсолютной ЭНПЖ, а значит, утрате пациентом способности к полноценному пищеварению и необратимости данных изменений* [22].

Несмотря на ряд исследований, посвященных вышеперечисленным гипотезам развития ЭНПЖ при СД, сведения о патофизиологических механизмах ограничены, необходимо дальнейшее детальное изучение данного вопроса. Кроме того, предложенные объяснения не всегда позволяют определить причину развития ЭНПЖ в каждом конкретном случае. ЭНПЖ может быть как причиной эндокринной дисфункции, приводящей к развитию СД, так и ее следствием [4]. Тем не менее, учитывая последствия ЭНПЖ, независимо от механизма развития, данное состояние, безусловно, нуждается в коррекции.

СТРАТЕГИЯ КОНТРОЛЯ ЭКЗОКРИННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Тяжелое течение ЭНПЖ у пациентов с СД может сопровождаться потерей веса, остеопорозом, саркопенией, различными проявлениями нехватки витаминов и микроэлементов и даже увеличением смертности [35, 36]. Однако, как свидетельствует клиническая практика, большинство пациентов с СД сталкиваются со среднетяжелым течением, которое проявляется неспецифическими симптомами: дискомфортом или болью в животе, метеоризмом, диареей. В ряде случаев указанные жалобы могут отсутствовать, поскольку пациенты избегают жирной/богатой белком пищи, вызывающей дискомфорт, иногда переходят на вегетарианство. Также у пациентов может наблюдаться избыточная масса тела или ожирение, несмотря на очевидный нутритивный дефицит.

Для коррекции нарушений пищеварения и предотвращения симптомов мальабсорбции и мальнутриции, возникающих при ЭНПЖ и негативно влияющих на качество и продолжительность жизни пациентов с СД, показана заместительная ферментная терапия (ЗФТ) [37]. Однако в текущей практике ЗФТ крайне редко назначается пациентам с СД, поскольку отсутствуют четкое понимание роли заместительной терапии и преемственность между эндокринологом, гастроэнтерологом и терапевтом.

Поскольку в настоящее время не разработаны клинические рекомендации по диагностике и коррекции ЭНПЖ у пациентов с СД, при выборе ЗФТ предлагается ориентироваться на руководства по коррекции ФН при хроническом панкреатите или муковисцидозе как на наиболее изученные патологии, ассоциирующиеся с развитием ЭНПЖ.

ЗФТ должна быть своевременной, в адекватных дозировках и достаточной длительности. Согласно последним клиническим руководствам, для лечения пациентов с ЭНПЖ рекомендуется ЗФТ с использованием миникросфер диаметром менее 2 мм с энтеросолюбильным покрытием, содержащих от 40 000 ЕД липазы на основной прием пищи и как минимум 10 000–25 000 ЕД на перекус. Такие дозировки обусловлены физиологической

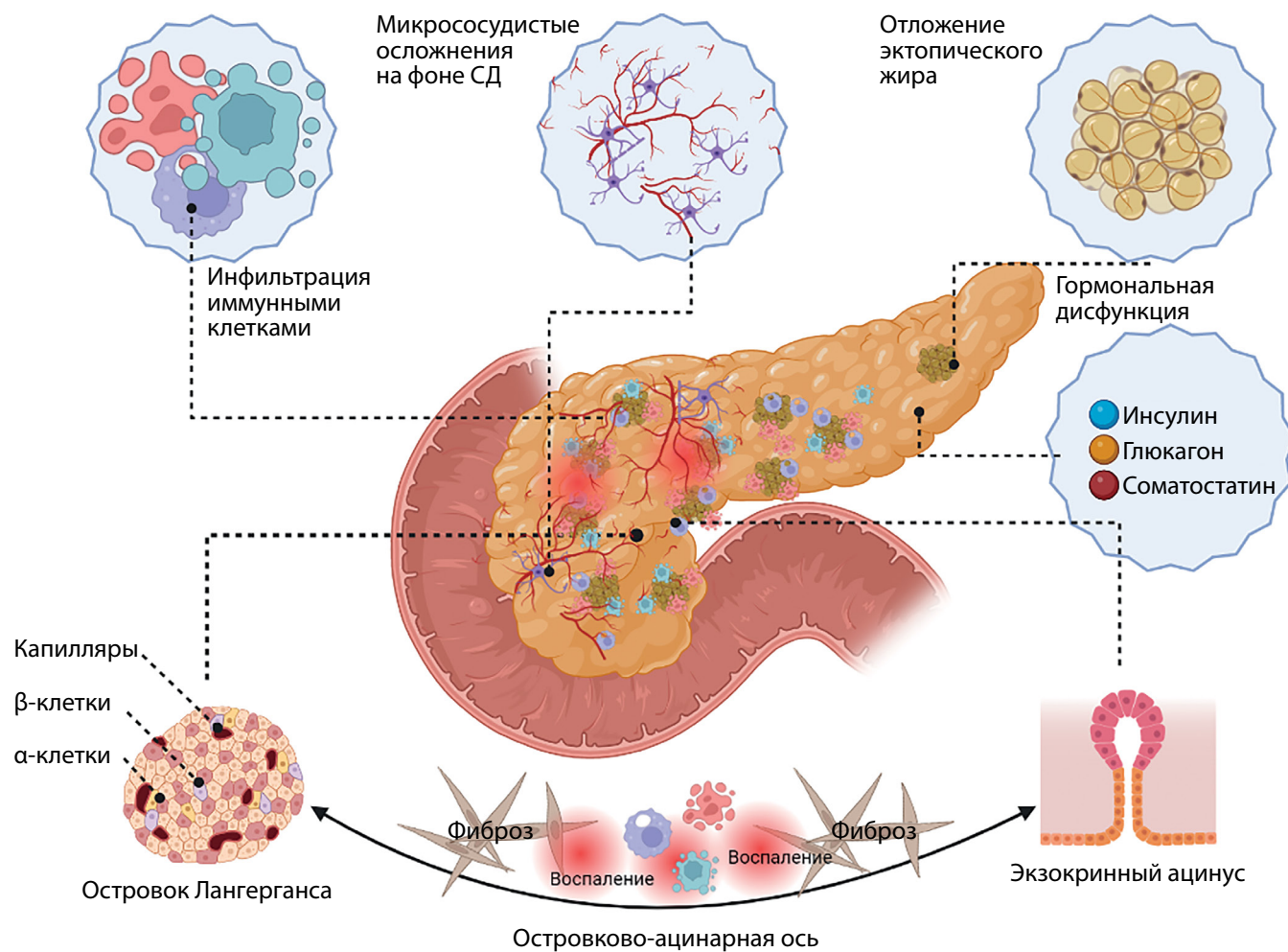


Рисунок 3. Факторы, способствующие развитию экзокринной недостаточности поджелудочной железы у пациентов с сахарным диабетом [22].

нормой и призваны компенсировать необходимый минимум 5–10% функции ПЖ. Применение более низких дозировок может лишь незначительно облегчать симптомы стеатореи, что не приведет к восстановлению нутритивного статуса пациента [14, 17, 37–41].

Предполагая ЭНПЖ даже в отсутствие лабораторно-инструментального подтверждения диагноза, врач-эндокринолог может назначить терапию ферментами ПЖ на 4–6 недель, как это отмечено в европейских рекомендациях NaPan EU, а ответ на терапию будет являться дополнительным подтверждением диагноза [17]. Важно помнить, что в случае первичной недостаточности ПЖ, которая ассоциирована со значительным снижением функции ПЖ при СД, пациент нуждается в пожизненной (постоянной) ЗФТ. Доказанный профиль безопасности терапии говорит о том, что при этом не происходит угнетения функции ПЖ или привыкания. Говорить об угнетении функции не представляется возможным, когда железа функционирует всего на 5–10% [14, 17, 38–41].

В случаях неудовлетворительного клинического ответа рекомендуется увеличить дозу ЗФТ в 2–3 раза или использовать ингибиторы протонной помпы. При сохранении симптомов мальабсорбции рекомендована дополнительная диагностика для поиска альтернативной причины нарушения пищеварения, в т.ч. синдрома избыточного бактериального роста [17]. По прошествии 6 месяцев должны осуществляться контроль ЗФТ, оценка клинической картины, маркеров мальнутриции [39].

Минимикросферы — препарат выбора для ЗФТ ввиду минимального размера частиц, обеспечивающих наиболее физиологичный процесс пищеварения. Применение более крупных частиц панкреатина ассоциировано с более низкой эффективностью ЗФТ [55]. Высокие профили эффективности и безопасности минимикросфер панкреатина подтверждены множественными клиническими исследованиями [14, 17, 37–41]. При этом важно подчеркнуть, что таблетированный панкреатин и панкреатин растительного происхождения практически бесполезны и в настоящее время не рекомендованы к применению у пациентов с ЭНПЖ [14, 17, 37–41].

Терапия ЭНПЖ должна быть основана на комплексном подходе, который включает в себя как ЗФТ, так и коррекцию диеты и образа жизни. Пациентам с СД и ЭНПЖ рекомендован отказ от курения и алкоголя. При симптоматической ЭНПЖ пациентам без ожирения рекомендуется избегать специального ограничения потребления жиров. Доза ЗФТ также корректируется в зависимости от количества потребляемых жиров. Диета с низким содержанием жиров может вызывать сокращение секреции ферментов ПЖ, приводит к нестабильности эндогенной липазы. Кроме того, ограничение жиров в рационе может дать ложноположительный эффект и замаскировать начало мальабсорбции из-за уменьшения стеатореи, что, в свою очередь, негативно повлияет на оценку эффективности ЗФТ при низких дозах панкреатина (менее 25 000 ЕД на основной прием пищи). Также пациентам

с ЭНПЖ не рекомендована диета с высоким содержанием клетчатки, поскольку она приводит к ингибированию активности липазы [26, 42]. *На фоне ЗФТ предполагается более раннее насыщение, а значит, пациенту будет легче скорректировать диету, объем принимаемой пищи, что может дополнительно способствовать коррекции веса у пациентов с ожирением* [43–47].

Назначение ЗФТ пациентам с СД, по-видимому, также влияет на эти параметры ввиду снижения мальнутриции и мальабсорбции, однако необходимы дополнительные исследования для подтверждения этого факта.

Нарушение переваривания жиров на фоне ЭНПЖ у пациентов с СД может приводить к дефициту необходимых жирорастворимых витаминов и других микроэлементов, особенно витамина В₁₂ [9, 26, 42]. Кроме того, у пациентов с СД отмечается повышенный риск переломов костей [48]. Было показано, что ЗФТ в дозировке 40 000 ЕД на прием пищи у пациентов с СД приводила к увеличению содержания витамина D в сыворотке крови, что может способствовать снижению повышенного риска переломов [49].

Эффективность и безопасность ЗФТ у пациентов с СД изучались в ходе клинических исследований. В проспективном исследовании с участием 546 пациентов с СД заместительная терапия минимикросферами панкреатина в дозировке 40 000 ЕД на прием пищи показала профиль безопасности, сопоставимый с плацебо, без негативного влияния на показатели метаболизма глюкозы [49]. В ряде исследований показано преимущество ЗФТ у пациентов с нарушениями функции ПЖ и непереносимостью глюкозы: улучшались показатели гликемического контроля и повышалась реакция на инсулин и инкретин [50, 51]. В трех исследованиях показана эффективность ЗФТ у пациентов с СД и хроническим панкреатитом: ЗФТ ассоциировалась со значительным снижением уровней глюкозы в плазме крови после приема пищи и гликозилированного гемоглобина по сравнению с исходным уровнем [52–54].

У пациентов с СД снижается секреция глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (ГИП), индуцируемая поступлением питательных веществ в тонкий кишечник. Было показано, что на фоне ЗФТ сниженная функция ГИП восстанавливается, что приводит к восстановлению инкретинового эффекта жиров и восстановлению показателей толерантности к глюкозе. Данный эффект ЗФТ важен для контроля гликемии у пациентов с СД и ЭНПЖ [50].

Таким образом, согласно результатам исследований, ЗФТ может эффективно и безопасно применяться у пациентов с СД. Тем не менее очевидны научный интерес и потребность в дальнейших исследованиях для более детального изучения клинических последствий ЭНПЖ и сопутствующей ЗФТ у пациентов с СД, а также потенциальное влияние ЗФТ на уровень гликемического контроля.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ЭНПЖ может встречаться при многих заболеваниях и состояниях, в том числе и при СД1 и СД2, когда распространенность доходит до 50% [27].

СД — заболевание как эндо-, так и экзокринной части ПЖ, одна из частых, но не всегда диагностируемых причин ЭНПЖ. Так, по мнению авторов, при абсолютно различном патогенезе СД1 и СД2 и различных проявлениях предполагается модель абсолютной недостаточ-

ности ПЖ в сочетании с глюкозотоксичностью. Сегодня наступает новый виток в диабетологии и понимании механизмов развития ЭНПЖ у пациентов с СД. В свете имеющихся научных данных мы предполагаем, что ЭНПЖ у пациентов с СД2, по сути, может являться следствием «диабетического фибролипоматоза».

ЭНПЖ негативно влияет на общее состояние пациентов с СД, а также снижает эффективность основной терапии. Однако на сегодняшний день эта проблема остается недооцененной в рутинной практике эндокринолога. Это связано с низкой информированностью среди врачей, а также «маскировкой» симптомов ЭНПЖ распространенными побочными эффектами от лекарственной терапии (метформин, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1) [22].

Пациентам с СД необходимы своевременная и достаточная коррекция нутритивного статуса с помощью ферментов ПЖ для эффективности лечения в целом и улучшения качества и продолжительности жизни [43–47]. Ввиду улучшения выживаемости и показателей качества жизни ЗФТ при СД может быть не менее значимой, чем терапия других сопутствующих патологий у таких коморбидных пациентов. **Эндокринолог, как основной специалист**, ведущий пациентов с СД наравне с гастроэнтерологом и терапевтом, может предположить наличие ЭНПЖ у пациента и **самостоятельно принимать решение о коррекции с помощью ЗФТ**. Коррекция ЭНПЖ у пациентов с СД требует комплексного подхода, который включает лекарственную терапию препаратами панкреатина, коррекцию рациона и образа жизни.

При наличии ЭНПЖ пациенту с СД может быть показана **длительная**, постоянная ЗФТ. Основываясь на существующих клинических рекомендациях по терапии ЭНПЖ, предложена адекватная стартовая дозировка ЗФТ у пациентов с СД: **40 000–50 000 ЕД на основной прием пищи и половина этой дозы на перекус**. При общении с пациентом важно подробно объяснить необходимость пожизненной терапии, поскольку это во многих случаях воспринимается пациентами негативно, имеет оттенок безысходности и не мотивирует пациента на лечение. ЗФТ может назначаться на длительный период с регулярным контролем каждые 6 месяцев выраженности клинической симптоматики и маркеров мальнутриции (данные антропометрии, жирорастворимые витамины, содержание белка и микроэлементов в крови). В неоднозначной ситуации врач-эндокринолог может назначить ЗФТ на 4–6 нед для оценки ответа на терапию или до окончательного подтверждения диагноза [14, 17, 38–41].

Препаратом выбора, отмеченным в актуальных руководствах по коррекции ЭНПЖ, является панкреатин **в минимикросферах** размером менее 2 мм, который соответствует всем современным требованиям [14, 17, 38–41].

Необходим междисциплинарный подход для того, чтобы точнее определить взаимосвязь ЭНПЖ и СД, установить потенциальные патофизиологические механизмы, а также дифференцировать ЭНПЖ, вызванную иными причинами, не связанными с СД. Кроме того, необходима разработка и валидация руководящих принципов и клинических руководств для СД, которые будут содержать информацию для клиницистов о необходимости диагностики и своевременной коррекции ЭНПЖ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

Ограничения исследования. Поскольку проблема экзокринной недостаточности поджелудочной железы у пациентов с сахарным диабетом остается малоизученной, в работе приведены ссылки на исследования и клинические рекомендации хронического панкреатита как на наиболее изученную патологию, ассоциирующуюся с ферментной недостаточностью. Авторы статьи декларируют важность дальнейшего изучения данной темы и необходимость разработки клинических рекомендаций по коррекции экзокринной недостаточности поджелудочной железы при сахарном диабете.

Участие авторов. Шестакова М.В. — концепция и дизайн статьи, внесение в текст статьи правок с целью повышения научной ценности статьи; Маев И.В. — концепция и дизайн статьи, внесение

в текст статьи правок с целью повышения научной ценности статьи; Аметов А.С. — редактирование текста статьи, внесение правок с целью повышения научной ценности статьи; Анциферов М.Б. — редактирование текста статьи, внесение правок с целью повышения научной ценности статьи; Бордин Д.С. — концепция и дизайн статьи, сбор и анализ данных, составление текста статьи; Галстян Г.Р. — редактирование текста статьи, внесение правок с целью повышения научной ценности статьи; Дзгоева Ф.Х. — редактирование текста статьи, внесение правок с целью повышения научной ценности статьи; Кучерявый Ю.А. — концепция и дизайн статьи, внесение в текст статьи правок с целью повышения научной ценности статьи; Мкртумян А.М. — редактирование текста статьи, внесение правок с целью повышения научной ценности статьи; Никонова Т.В. — концепция и дизайн статьи, сбор и анализ данных, составление текста статьи; Пашкова Е.Ю. — редактирование текста статьи, внесение правок с целью повышения научной ценности статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией и выразили согласие нести ответственность за все аспекты проведенной работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Lindkvist B. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency. *World J Gastroenterol*. 2013;19(42):7258. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i42.7258>
- Pezzilli R. Exocrine pancreatic insufficiency in adults: A shared position statement of the Italian association for the study of the pancreas. *World J Gastroenterol*. 2013;19(44):7930. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i44.7930>
- Lindkvist B, Domínguez-Muñoz JE, Luaces-Regueira M, et al. Serum nutritional markers for prediction of pancreatic exocrine insufficiency in chronic pancreatitis. *Pancreatol*. 2012;12(4):305-310. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pan.2012.04.006>
- Altay M. Which factors determine exocrine pancreatic dysfunction in diabetes mellitus? *World J Gastroenterol*. 2019;25(22):2699-2705. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i22.2699>
- Ahmed A, Deep A, Kothari DJ, Sheth SG. Bone disease in chronic pancreatitis. *World J Clin Cases*. 2020;8(9):1574-1579. doi: <https://doi.org/10.12998/wjcc.v8.i9.1574>
- Barkin JA, Barkin JS. Chronic Pancreatitis and Bone Disease. *Journal of Clinical Densitometry*. 2020;23(2):237-243. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2019.08.004>
- Tignor AS, Wu BU, Whitlock TL, et al. High Prevalence of Low-Trauma Fracture in Chronic Pancreatitis. *American Journal of Gastroenterology*. 2010;105(12):2680-2686. doi: <https://doi.org/10.1038/ajg.2010.325>
- Duggan SN, Smyth ND, Murphy A, et al. High Prevalence of Osteoporosis in Patients With Chronic Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2014;12(2):219-228. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.06.016>
- Guéant J-L, Guéant-Rodriguez R-M, Alpers DH. Vitamin B12 absorption and malabsorption. *Vitam Horm*. 2022;119:241-274. doi: <https://doi.org/10.1016/bs.vh.2022.01.016>
- European Pancreatic Club (EPC), European Digestive Surgery (EDS), European Society for Primary Care Gastroenterology (ESCPG), European Society for Paediatric Gastroenterology H and N (ESPGHAN), European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), European Society of Digestive Oncology (ESDO), European Society of Primary Care Gastroenterology (ESPCG). *European Guideline on the Diagnosis and Therapy of Pancreatic Exocrine Insufficiency (PEI)*. 2023. Доступно по: <https://europeanpancreaticclub.org/about-us/diagnosis-and-treatment-guidelines/> Ссылка активна на 09.05.2023
- Capurso G, Traini M, Picicchi M, et al. Exocrine pancreatic insufficiency: prevalence, diagnosis, and management. *Clin Exp Gastroenterol*. 2019;12:129-139. doi: <https://doi.org/10.2147/CEG.S168266>
- Hart PA, Conwell DL. Diagnosis of Exocrine Pancreatic Insufficiency. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2015;13(3):347-353. doi: <https://doi.org/10.1007/s11938-015-0057-8>
- Singh VK, Haupt ME, Geller DE, et al. Less common etiologies of exocrine pancreatic insufficiency. *World J Gastroenterol*. 2017;23(39):7059-7076. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i39.7059>
- Smith RC, Smith SF, Wilson J, et al. Summary and recommendations from the Australasian guidelines for the management of pancreatic exocrine insufficiency. *Pancreatol*. 2016;16(2):164-180. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pan.2015.12.006>
- Diéguez-Castillo C, Jiménez-Luna C, Prados J, et al. State of the Art in Exocrine Pancreatic Insufficiency. *Medicina (B Aires)*. 2020;56(10):523. doi: <https://doi.org/10.3390/medicina56100523>
- Dominguez-Muñoz JE. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency. *Curr Opin Gastroenterol*. 2018;34(5):349-354. doi: <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000459>
- Löhr JM, Domínguez-Munoz E, Rosendahl J, et al. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterol J*. 2017;5(2):153-199. doi: <https://doi.org/10.1177/2050604616684695>
- Кучерявый ЮА., Бордин ДС. Обзор клинических рекомендаций по диагностике и лечению экзокринной панкреатической недостаточности // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2021 — №11. — С. 5-14. [Kucheryavyy YuA, Bordin DS. A brief review of clinical guidelines for the diagnosis and treatment of exocrine pancreatic insufficiency. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;11(1):5-14. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-195-11-5-14>
- Бордин ДС, Дубцова ЕА, Винокурова ЛВ, и др. Функциональная недостаточность поджелудочной железы после хирургического лечения в свете последних международных рекомендаций // *Альманах клинической медицины*. — 2017. — Т. 45. — №5. — С. 358-365. [Bordin DS, Dubtsova EA, Vinokurova LV, et al. Functional pancreatic insufficiency after surgical treatment in the light of the latest international recommendations. *Alm Clin Med*. 2017;45(5):358-365. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2017-45-5-358-365>
- Dominguez-Muñoz JE, D. Hardt P, Lerch MM, Löhr MJ. Potential for Screening for Pancreatic Exocrine Insufficiency Using the Fecal Elastase-1 Test. *Dig Dis Sci*. 2017;62(5):1119-1130. doi: <https://doi.org/10.1007/s10620-017-4524-z>
- Lankisch PG. Secretion and absorption (methods and functions). *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2009;23(3):325-335. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2009.03.001>
- Radlinger B, Ramoser G, Kaser S. Exocrine Pancreatic Insufficiency in Type 1 and Type 2 Diabetes. *Curr Diab Rep*. 2020;20(6):18. doi: <https://doi.org/10.1007/s11892-020-01304-0>
- Fischer B, Hoh S, Wehler M, et al. Faecal Elastase-1: Lyophilization of Stool Samples Prevents False Low Results in Diarrhoea. *Scand J Gastroenterol*. 2001;36(7):771-774. doi: <https://doi.org/10.1080/003655201300192058>
- Bertolaso C, Groleau V, Schall JJ, et al. Fat-Soluble Vitamins in Cystic Fibrosis and Pancreatic Insufficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;58(4):443-448. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000272>

25. Johnson CD, Williamson N, Janssen-van Solingen G, et al. Psychometric evaluation of a patient-reported outcome measure in pancreatic exocrine insufficiency (PEI). *Pancreatol.* 2019;19(1):182-190. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pan.2018.11.013>
26. Dominguez-Muñoz JE. Management of pancreatic exocrine insufficiency. *Curr Opin Gastroenterol.* 2019;35(5):455-459. doi: <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000562>
27. Zsóri G, Illés D, Terzin V, et al. Exocrine pancreatic insufficiency in type 1 and type 2 diabetes mellitus: do we need to treat it? A systematic review. *Pancreatol.* 2018;18(5):559-565. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pan.2018.05.006>
28. Mohapatra S, Majumder S, Smyrk TC, et al. Diabetes Mellitus Is Associated With an Exocrine Pancreatopathy. *Pancreas.* 2016;45(8):1104-1110. doi: <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000609>
29. Hardt PD, Ewald N. Exocrine Pancreatic Insufficiency in Diabetes Mellitus: A Complication of Diabetic Neuropathy or a Different Type of Diabetes? *Exp Diabetes Res.* 2011;2011:1-7. doi: <https://doi.org/10.1155/2011/761950>
30. Søfteland E, Poulsen JL, Starup-Linde J, et al. Pancreatic exocrine insufficiency in diabetes mellitus - prevalence and characteristics. *Eur J Intern Med.* 2019;68:18-22. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2019.07.021>
31. Petersmann A, Müller-Wieland D, Müller UA, et al. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes.* 2019;127(S 01):S1-7. doi: <https://doi.org/10.1055/a-1018-9078>
32. Pierzynowski SG, Gregory PC, Filip R, et al. Glucose homeostasis dependency on acini-islet-acinar (AIA) axis communication: a new possible pathophysiological hypothesis regarding diabetes mellitus. *Nutr Diabetes.* 2018;8(1):55. doi: <https://doi.org/10.1038/s41387-018-0062-9>
33. Barreto SG, Carati CJ, Toouli J, Saccone GTP. The islet-acinar axis of the pancreas: more than just insulin. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology.* 2010;299(1):G10-22. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00077.2010>
34. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care.* 2022;45(Supplement_1):S17-38. doi: <https://doi.org/10.2337/dc22-S002>
35. de la Iglesia-Garcia D, Vallejo-Senra N, Iglesias-Garcia J, et al. Increased Risk of Mortality Associated With Pancreatic Exocrine Insufficiency in Patients With Chronic Pancreatitis. *J Clin Gastroenterol.* 2018;52(8):e63-72. doi: <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000917>
36. Perbtani Y, Forsmark CE. Update on the diagnosis and management of exocrine pancreatic insufficiency. *F1000Res.* 2019;8:1991. doi: <https://doi.org/10.12688/f1000research.20779.1>
37. Ивашкин ВТ, Маев ИВ, Охлобыстин АВ, и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению экзокринной недостаточности поджелудочной железы // *Российский Журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии.* — 2018. — Т. 28. №228. — С. 72-100. [Ivashkin VT, Mayev IV, Okhlobystin AV, et al. Diagnostics and treatment of pancreatic exocrine insufficiency: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 2018;28(2):72-100. (In Russ.)) doi: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-2-72-100>
38. Hammer HF. Pancreatic Exocrine Insufficiency: Diagnostic Evaluation and Replacement Therapy with Pancreatic Enzymes. *Digestive Diseases.* 2010;28(2):339-343. doi: <https://doi.org/10.1159/000319411>
39. Российское общество хирургов, Российская Гастроэнтерологическая Ассоциация, Ассоциация хирургов-гепатологов, Эндоскопическое общество «РЭнДО». Хронический панкреатит. Клинические рекомендации. 2020. [Rossiiskoe obshchestvo khirurgov, Rossiiskaia Gastroenterologicheskaja Assotsiatsiia, Assotsiatsiia khirurgov-gepatologov, Endoskopicheskoe obshchestvo «REndO». Khronicheskii pankreatit. Klinicheskie rekomendatsii 2020. (In Russ.)). Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/273_4 Ссылка активна на 09.05.2023
40. Союз педиатров России, Ассоциация медицинских генетиков, Российское респираторное общество, Российское трансплантологическое общество, Ассоциация детских врачей Московской области. Кистозный фиброз (муковисцидоз). Клинические рекомендации. 2021. [Soiuz pediatrov Rossii, Assotsiatsiia meditsinskikh genetikov, Rossiiskoe respiratornoe obshchestvo, Rossiiskoe transplantologicheskoe obshchestvo, Assotsiatsiia detskikh vrachei Moskovskoi oblasti. Kistoznyi fibroz (mukovistsidoz). Klinicheskie rekomendatsii. 2021. (In Russ.)). Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/372_2 Ссылка активна на 09.05.2023
41. Shimizu K, Ito T, Irisawa A, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for chronic pancreatitis 2021. *J Gastroenterol.* 2022;57(10):709-724. doi: <https://doi.org/10.1007/s00535-022-01911-6>
42. Dominguez-Muñoz JE, Phillips M. Nutritional Therapy in Chronic Pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am.* 2018;47(1):95-106. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2017.09.004>
43. Layer P, Kashinskaya N, Gubergrits N. Contribution of pancreatic enzyme replacement therapy to survival and quality of life in patients with pancreatic exocrine insufficiency. *World J Gastroenterol.* 2019;25(20):2430-2441. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i20.2430>
44. Roberts KJ, Schrem H, Hodson J, et al. Pancreas exocrine replacement therapy is associated with increased survival following pancreatoduodenectomy for periampullary malignancy. *HPB.* 2017;19(10):859-867. doi: <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2017.05.009>
45. Partelli S, Frulloni L, Minniti C, et al. Faecal elastase-1 is an independent predictor of survival in advanced pancreatic cancer. *Digestive and Liver Disease.* 2012;44(11):945-951. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jld.2012.05.017>
46. Domínguez-Muñoz JE, Nieto-García L, López-Díaz J, et al. Impact of the treatment of pancreatic exocrine insufficiency on survival of patients with unresectable pancreatic cancer: a retrospective analysis. *BMC Cancer.* 2018;18(1):534. doi: <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4439-x>
47. Gubergrits NB, Byelyayeva NV, Klochkov AY, et al. Enzyme replacement therapy, life quality and expectancy of patients with chronic pancreatitis and exocrine pancreatic insufficiency. *Bulletin of the Club of Pancreatologists.* 2018;41(3):10-16. doi: <https://doi.org/10.33149/vkp.2018.03.02>
48. Jackuliak P, Payer J. Osteoporosis, Fractures, and Diabetes. *Int J Endocrinol.* 2014;2014:1-10. doi: <https://doi.org/10.1155/2014/820615>
49. Ewald N, Bretzel RG, Fantus IG, et al. Pancreatin therapy in patients with insulin-treated diabetes mellitus and exocrine pancreatic insufficiency according to low fecal elastase 1 concentrations. Results of a prospective multi-centre trial. *Diabetes Metab Res Rev.* 2007;23(5):386-391. doi: <https://doi.org/10.1002/dmrr.708>
50. Ebert R, Creutzfeldt W. Reversal of impaired GIP and insulin secretion in patients with pancreatogenic steatorrhea following enzyme substitution. *Diabetologia.* 1980;19(3):198-204. doi: <https://doi.org/10.1007/BF00275269>
51. Knop FK, Vilsbøll T, Larsen S, et al. Increased postprandial responses of GLP-1 and GIP in patients with chronic pancreatitis and steatorrhea following pancreatic enzyme substitution. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism.* 2007;292(1):E324-330. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00059.2006>
52. O'Keefe SJD, Cariem AK, Levy M. The Exacerbation of Pancreatic Endocrine Dysfunction by Potent Pancreatic Exocrine Supplements in Patients with Chronic Pancreatitis. *J Clin Gastroenterol.* 2001;32(4):319-323. doi: <https://doi.org/10.1097/00004836-200104000-00008>
53. Mohan V, Poongothai S, Pitchumoni CS. Oral pancreatic enzyme therapy in the control of diabetes mellitus in tropical calculous pancreatitis. *International Journal of Pancreatol.* 1998;24(1):19-22. doi: <https://doi.org/10.1007/BF02787526>
54. Whitcomb DC, Bodhani A, Beckmann K, et al. Efficacy and Safety of Pancrelipase/Pancreatin in Patients With Exocrine Pancreatic Insufficiency and a Medical History of Diabetes Mellitus. *Pancreas.* 2016;45(5):679-686. doi: <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000514>
55. Adler G, Mundlos S, Kuhnelt P et al., New Methods for Assessment of Enzyme Activity. *Digestion* 1993, 54 p: 3-9.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*Дзгоева Фатима Хаджимуратовна, к.м.н. [Fatima K. Dzgoeva, MD, PhD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia];
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0327-4619>; eLibrary SPIN: 9315-0722; e-mail: fatima.dzgoeva@gmail.com

Шестакова Марина Владимировна, д.м.н., профессор, академик РАН [Marina V. Shestakova, MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5057-127X>; Scopus Author ID: 7004195530; eLibrary SPIN: 7584-7015; e-mail: Shestakova.Marina@endocrincentr.ru

Маев Игорь Вениаминович, д.м.н., профессор, академик РАН [Igor V. Maev, MD, PhD, Academician of the Russian Academy of Sciences]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>; Scopus Author ID: 7006155179; ResearcherID: N-9320-2014; eLibrary SPIN: 1994-0933; e-mail: igormaev@rambler.ru

Аметов Александр Сергеевич, д.м.н., профессор [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., профессор [Mikhail B. Antsiferov, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9944-2997>; eLibrary SPIN: 1035-4773; e-mail: antsiferov@rambler.ru

Бордин Дмитрий Станиславович, д.м.н., профессор [Dmitry S. Bordin, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2815-3992>; Scopus Author ID: 57559491100; ResearcherID: M-4708-2017; eLibrary SPIN: 6331-6323, e-mail: dbordin@mail.ru

Галстян Гагик Радикович, д.м.н., профессор [Gagik R. Galstyan, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6581-4521>; Scopus Author ID: 6701438348; eLibrary SPIN: 9815-7509; e-mail: galstyangagik964@gmail.com

Кучерявый Юрий Александрович, к.м.н., доцент [Yury A. Kucheryavyy, MD, PhD, Associate Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7760-2091>; eLibrary SPIN: 4503-8807; e-mail: proped@mail.ru

Мкртумян Ашот Мусаелович, д.м.н., профессор [Ashot M. Mkrtumyan, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1316-5245>; Author ID: 513441; eLibrary SPIN: 1980-8700; e-mail: vagrashot@mail.ru

Никонова Татьяна Васильевна, д.м.н. [Tatiana V. Nikonova, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5656-2596>; Scopus Author ID: 55553886600; eLibrary SPIN: 8863-0201; e-mail: tatiana_nikonova@mail.ru

Пашкова Евгения Юрьевна, к.м.н. [Evgeniya Y. Pashkova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1949-914X>; Scopus Author ID: 57226576419; eLibrary SPIN: 4948-8315; e-mail: parlodel@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Шестакова М.В., Маев И.В., Аметов А.С., Анциферов М.Б., Бордин Д.С., Галстян Г.Р., Дзгоева Ф.Х., Кучерявый Ю.А., Мкртумян А.М., Никонова Т.В., Пашкова Е.Ю. Экзокринная недостаточность поджелудочной железы при сахарном диабете 1 и 2 типа // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т. 26. — №2. — С. 215-224. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13027>

TO CITE THIS ARTICLE:

Shestakova MV, Maev IV, Ametov AS, Antsiferov MB, Bordin DS, Galstyan GR, Dzgoeva FK, Kucheryavyy YA, Mkrtumyan AM, Nikonova TV, Pashkova EY. Pancreatic exocrine insufficiency in diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(2):215-224. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13027>

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.

