

ISSN: 2713-0177 (Print)
ISSN: 2713-0185 (Online)

ЕОСИС ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

НАУЧНОЕ ИЗДАНИЕ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

Гастроэндокринология

2023 / Том 4 / № 3





Форсига® - единственный сахароснижающий препарат, показавший комплексную кардио-ренальную защиту* у пациентов с СД 2 типа с двумя и более факторами СС риска¹⁻⁴

FORSIGA, 10 мг (дапафенил). Краткая инструкция по медицинскому применению. Регистрационный номер: ПП-002596. Торговое название: Форсига (FORSIGA). Международное непатентованное название: дапафенил. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Показания к применению: Сахарный диабет 2 типа у взрослых пациентов в дополнение к диете и физическим упражнениям для улучшения гликемического контроля в качестве: монотерапии, когда применение метформина невозможно ввиду непереносимости; комбинированной терапии с метформин, производными сульфонилмочевины (в том числе, в комбинации с метформин), тиазолидиндионами, ингибиторами дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) (в том числе, в комбинации с метформин), агонистами рецепторов глюкагоноподобного полипептида-1 (ППП-1) экстендированного действия в комбинации с метформин, производными сульфонилмочевины или инсулином (в том числе, в комбинации с одним или двумя гипогликемическими препаратами для перорального применения) при отсутствии адекватного гликемического контроля на данной терапии; стартовой комбинированной терапии с метформин, при непереносимости данной терапии. Сахарный диабет 2 типа у взрослых пациентов с установленным диагнозом сердечно-сосудистого заболевания или двумя и более факторами сердечно-сосудистого риска* для снижения риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности. *возраст у мужчин ≥ 55 лет и ≥ 60 лет у женщин и наличие не менее одного фактора риска: дислипидемия, артериальная гипертензия, курение. Хроническая сердечная недостаточность. Хроническая сердечная недостаточность. ПН-IV функциональный класс по классификации (NYHA) со сниженной фракцией выброса у взрослых пациентов для снижения риска сердечной смерти и госпитализации по поводу сердечной недостаточности. Хроническая болезнь почек. Хроническая болезнь почек у взрослых пациентов с риском ее прогрессирования для уменьшения риска устойчивого снижения GFR, наступления терминальной стадии хронической почечной недостаточности, смерти от сердечно-сосудистого заболевания и госпитализации по поводу сердечной недостаточности. Противопоказания. Гиперчувствительность или наличие в анамнезе анафилактического шока к дапафенилу или любому из вспомогательных веществ в составе препарата. Сахарный диабет 1-го типа. Диабетический кетоацидоз. Нарушение функции почек при расчетной СКФ (с СКФ) < 25 мл/мин/1,73 м² (для начала терапии). Терминальная стадия хронической почечной недостаточности, требующая проведения диализа. Наследственная непереносимость лактозы, дефицит лактазы или синдром мальабсорбции галактозы. Беременность и период грудного вскармливания. Возраст до 18 лет (в связи с отсутствием клинических данных по эффективности и безопасности дапафенила в данной возрастной группе). С осторожностью: печеночная недостаточность тяжелой степени, инфекция мочевыводящих путей, повышение показателей гематологии. Применение в период беременности и грудного вскармливания. Беременность. В связи с тем, что применение дапафенила в период беременности не изучено, препарат противопоказан в период беременности. В случае диагностированной беременности терапии дапафенилом должны быть прекращены. Период грудного вскармливания. Неизвестно, проникает ли дапафенил и/или его неактивные метаболиты в грудное молоко. Нельзя исключать риск для новорожденных/младенцев. Дапафенил противопоказан в период грудного вскармливания. Способ применения и дозы. Внутрь, независимо от приема пищи, не разжевывая. ДД. Монотерапия: рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг 1 раз в сутки. Комбинированная терапия: рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг 1 раз в сутки в комбинации с метформин, производными сульфонилмочевины (в том числе, в комбинации с метформин), тиазолидиндионами, ингибиторами ДПП-4 (в том числе, в комбинации с метформин), агонистами рецепторов ППП-1 — экстендированного действия, в комбинации с метформин, препаратами инсулина (в том числе, в комбинации с одним или двумя гипогликемическими препаратами для перорального применения). С целью снижения риска гипогликемии при совместном назначении препарата Форсига с препаратами инсулина или препаратами, повышающими секрецию инсулина (например, производными сульфонилмочевины), может потребоваться снижение дозы препаратов инсулина или препаратов, повышающих секрецию инсулина. Стартовая комбинированная терапия с метформин: рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг 1 раз в сутки, доза метформина — 500 мг 1 раз в сутки. В случае неадекватного гликемического контроля для метформина следует увеличить. ДД у взрослых пациентов с установленным диагнозом сердечно-сосудистого заболевания или двумя и более факторами сердечно-сосудистого риска для снижения риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности: рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг 1 раз в сутки. Хроническая сердечная недостаточность. Рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг 1 раз в сутки. Побочное действие. Профиль безопасности дапафенила оценивался в клинических исследованиях безопасности и эффективности дапафенила при применении для терапии СД2, хронической сердечной недостаточности и хронической болезни почек, в период постмаркетингового наблюдения. Профиль безопасности дапафенила по изучаемым в исследовании показателям был сопоставим. Токсичная гипогликемия и диабетический кетоацидоз наблюдались только у пациентов с сахарным диабетом. Нежелательные реакции не были дозозависимыми. Возможные на фоне терапии дапафенилом нежелательные реакции (распределены по системно-органным классам с указанием частоты их возникновения согласно рекомендациям ВОЗ: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($< 1/1000$, $< 1/100$), очень редко ($< 1/10000$ и неупоминанной частоты (невозможно оценить на основании имеющихся данных). Инфекционные и паразитарные заболевания: частота — вульвовагинит, баланит и связанные с ними генитальные инфекции¹; инфекция мочевыводящих путей²; нечасто³ — вульвовагинальный зуд, грибовидные инфекционные заболевания; очень редко — некротизирующий фасциит пролежня (гангрена Фурье). Нарушения со стороны обмена веществ и питания: очень часто — гипогликемия (при применении в комбинации с производными сульфонилмочевины или инсулином); нечасто⁴ — снижение ОЦК⁵, жажда, редко — диабетический кетоацидоз (при применении при ДД)⁶. Нарушения со стороны нервной системы: часто⁷ — головокружение. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: нечасто⁸ — запор, очень редко — рвота. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто⁹ — сыпь, очень редко — ангионевротический отек. Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: часто¹⁰ — боль в спине. Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: часто¹¹ — дисурия, полиурия; нечасто¹² — цистит. Полиурия и инструментальные данные: часто¹³ — дислинеаризация, повышение значений креатинина на начальном этапе терапии; нечасто¹⁴ — повышение концентрации креатинина в крови на начальном этапе терапии. Представлены данные применения препарата до 24 недель (краткосрочная терапия) независимо от приема дополнительного гипогликемического препарата. * См. соответствующий подраздел ниже для получения дополнительной информации. Вульвовагинит, баланит и связанные с ними генитальные инфекции включали, например, следующие заранее определенные предпочтительные термины: вульвовагинальный грибовидный отек, вагинальный зуд, баланит, грибовидные инфекции половых органов, вульвовагинальный кандидоз, вульвовагинит, кандидоз, генитальный кандидоз, инфекция половых органов, инфекция половых органов у мужчин, инфекция половых органов, зуд, зуд, бактериальный баланит, абсцесс вульвы. ** Инфекция мочевыводящих путей включает следующие предпочтительные термины, перечисленные в порядке убывания частоты: инфекция мочевыводящих путей, цистит, инфекция мочевыводящих путей, вызванная бактериями рода Escherichia, инфекция мочеполового тракта, пиелонефрит, тригонит, уретрит, инфекция почек и простаты. ¹ Снижение ОЦК включает, например, следующие заранее определенные предпочтительные термины: обезвоживание, гипотония, артериальная гипотензия. Полиурия включает предпочтительные термины: полиурия, полиурия и усиление диуреза. ² Средние значения значений гематологии от исходных значений в группе дапафенила 10 мг и в группе плацебо, соответственно, составили: общий гемоглобин 2,5% по сравнению с 0,0%; гемоглобин HbA1c 0,6% по сравнению с 0,2%; гемоглобин HbA1c 1,9% по сравнению с 1,0%; триглицериды -2,7% по сравнению с 0,7%. Отмечено в исследовании DECADE. Частота основана на годовом показателе. ³ НР отмечены при постмаркетинговом наблюдении. Сыпь включает следующие предпочтительные термины, перечисленные в порядке частоты развития в клинических исследованиях: сыпь, генерализованная сыпь, зудящая сыпь, макулопупулезная сыпь, пустулезная сыпь, везикулярная сыпь, эритематозная сыпь. В плацебо-контролируемых и с активным контролем клинических исследованиях (группа, получающая дапафенил: n=5936, контрольная группа: n=3403) частота развития сыпи была сопоставима у пациентов, получавших дапафенил (1,4%), и пациентов в контрольной группе (1,4%), что соответствует категории «частота часто». Отмечены у $\geq 2\%$ пациентов, принимавших дапафенил в дозе 10 мг, и у $\geq 1\%$ пациентов, принимавших дапафенил в дозе 5 мг, и у $\geq 1\%$ пациентов и у $\geq 0,1\%$ пациентов (каждый из них) в группе дапафенила 10 мг по сравнению с группой плацебо, вне зависимости от приема дополнительного гипогликемического препарата. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Форсига (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг). Регистрационное удостоверение ПП-002596 от 21.08.2014 г. Номер обращения FOR-BU-14991. Дата обращения - 11.16.2024. Дата дачения - 11.16.2024.

СД — сахарный диабет, СС — сердечно-сосудистый, ПН — терминальная почечная недостаточность, ГН — госпитализация по причине сердечной недостаточности.

* Под «кардио-ренальной защитой» подразумевается снижение риска ГН и комбинированной «почечной» конечной точки: ухудшение функции почек, ДТН или почечная смерть у пациентов с СД2 и двумя факторами (СС-риск (возраст у мужчин ≥ 55 лет или ≥ 60 лет у женщин и наличие не менее одного фактора риска: дислипидемия, артериальная гипертензия, курение).

¹ Wivott S, D et al. N Engl J Med 2019; 380:345-357.

² Moenem O et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019 Aug;7(8):606-617.

³ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Форсига (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг). Регистрационное удостоверение ПП-002596 от 21.08.2014.

⁴ Zekher TA, Wivott SD, Raz L et al. Lancet. 2019 Jan 5;393(10160):31-39, Supplement to: Zekher TA, Wivott SD, Raz L et al. Lancet 2018; published online Nov 10.

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания.

Перед назначением ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению препарата Форсига® (дапафенил).

ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз» 123112, г. Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д. 21, стр. 1, Башня «ОКО», 30 этаж.

Тел.: +7 (495) 799-56-00, факс: +7 (495) 799-56-08, www.astrazeneca.ru, info@astrazeneca.ru

FOR-BU-14979. Дата обращения 25.04.2023. Дата дачения 25.04.2025.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Демидова Татьяна Юльевна, д-р мед. наук, проф.,
ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский
медицинский университет им. Н. И. Пирогова»
(Москва, Россия)

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе
по надзору в сфере связи, информационных технологий
и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)
Рег. номер: пп № ФС77-78860 от 04.08.2020

Периодичность: 4 раза в год

Установочный тираж: 5 000 экз.

Полнотекстовые версии всех номеров размещены
на сайте Научной Электронной Библиотеки:
www.elibrary.ru

Правила публикации авторских материалов и архив номеров:
<http://endofocus.elpub.ru>

Полное или частичное воспроизведение материалов,
опубликованных в журнале, допускается
только с письменного разрешения редакции

Ответственность за достоверность
рекламных публикаций несет рекламодатель

Согласно рекомендациям Роскомнадзора
выпуск и распространение данного
производственно-практического издания допускаются
без размещения знака информационной продукции

Адрес редакции:

115054, г. Москва, Жукова пр-д,
д. 19, эт. 2, пом. XI.

e-mail: focus-endo@yandex.ru

Издатель: Издательство «Перо»,

e-mail: info@pero-print.ru
Тел. +7 (495) 973 72 28, www.pero-print.ru

Отдел рекламы и распространения

Сальников А. В.
e-mail: sale@pero-print.ru

Выпускающий редактор

Нечаева О. В.

Компьютерная верстка

Юхнова Н. М.

Отпечатано: Издательство «Перо»,
109052, Москва, Нижегородская ул.,
д. 29–33, стр. 27, ком. 105
www.pero-print.ru

Номер подписан в печать: 19.12.2023

Цена свободная

© FOCUS Эндокринология

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Акарачкова Елена Сергеевна, д-р мед. наук, врач-невролог, президент
АНО «МО «Стресс под контролем»; Реабилитационный центр Rehaline,
ORCID: 0000-0002-7629-3773 (Москва, Россия)

Аметов Александр Сергеевич, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО «Российская
медицинская академия непрерывного профессионального образования»,
ORCID: 0000-0002-7936-7619 (Москва, Россия)

Анциферов Михаил Борисович, д-р мед. наук, проф., ГБУЗ «Эндокринологический
диспансер Департамента здравоохранения г. Москвы», ORCID: 0000-0002-9944-2997
(Москва, Россия)

Базарбекова Римма Базарбековна, д-р мед. наук, АГИУВ, проф., Казахский медицинский
университет непрерывного образования (Астана, Республика Казахстан)

Бардымова Татьяна Прокопьевна, д-р мед. наук, проф., Иркутская государственная
медицинская академия последипломного образования — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО,
ORCID: 0000-0003-4241-2217 (Иркутск, Россия)

Воевода Михаил Иванович, член-корр. РАН, д-р мед. наук, проф.,
ФГБУ «Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины» СО РАМН,
ORCID: 0000-0001-9425-413X (Новосибирск, Россия)

Волкова Анна Ральфовна, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «Первый
Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова»,
ORCID: 0000-0002-5189-9365 (Санкт Петербург, Россия)

Волкова Наталья Ивановна, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «Ростовский государственный
медицинский университет», ORCID: 0000-0003-4874-7835 (Ростов-на-Дону, Россия)

Вагапова Гульнара Рифатовна, д-р мед. наук, проф., Казанская государственная
медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО (Казань, Россия)

Воробьев Сергей Владиславович, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «Ростовский
государственный медицинский университет», ORCID: 0000-0001-7884-2433
(Ростов-на-Дону, Россия)

Галстян Гагик Радикович, д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»,
ORCID: 0000-0001-6581-4521 (Москва, Россия)

Карпов Юрий Александрович, д-р мед. наук, проф., ФГБУ «Российский кардиологический
научно-производственный комплекс», ORCID: 0000-0003-1480-0458 (Москва, Россия)

Киселева Татьяна Петровна, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «Уральский государственный
медицинский университет», ORCID: 0000-0003-0425-6567 (Екатеринбург, Россия)

Кисляк Оксана Андреевна, д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Российский национальный
исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» (Москва, Россия)

Куницина Марина Алексеевна, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «Саратовский
государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского»,
ORCID: 0000-0003-1397-1327 (Саратов, Россия)

Мацкеплишвили Симон Теймуразович, член-корр. РАН, д-р мед. наук, проф.,
ФГБОУ ВО «МГУ им. М. В. Ломоносова», ORCID: 0000-0002-5670-167X (Москва, Россия)

Мкртумян Ашот Мусаселович, д-р мед. наук, проф., Московский государственный
медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова, ORCID: 0000-0003-1316-5245
(Москва, Россия)

Моругова Татьяна Вячеславовна, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «Башкирский
государственный медицинский университет», ORCID: 0000-0001-7405-486X (Уфа, Россия)

Никитин Игорь Геннадьевич, д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Российский национальный
исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова»,
НМИЦ «Лечебно-реабилитационный центр», ORCID: 0000-0003-1699-0881 (Москва, Россия)

Ойоткинова Ольга Шонкоровна, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «МГУ
им. М. В. Ломоносова», ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский
медицинский университет им. Н. И. Пирогова», ORCID: 0000-0002-9856-8643 (Москва, Россия)

Остроумова Ольга Дмитриевна, д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «РНИМУ
им. Н. И. Пирогова», ФГБОУ ДПО РМАНПО, ORCID: 0000-0002-0795-8225 (Москва, Россия)

Руктыкина Людмила Александровна, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «Новосибирский
государственный медицинский университет», ORCID: 0000-0002-6762-5238
(Новосибирск, Россия)

Суплотова Людмила Александровна, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ»,
ORCID: 0000-0001-9253-8075 (Тюмень, Россия)

Стронгин Леонид Григорьевич, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «Приволжский
исследовательский медицинский университет», ORCID: 0000-0003-2645-2729
(Нижний Новгород, Россия)

Шамхалова Минара Шамхаловна, д-р мед. наук, проф., ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр эндокринологии», ORCID: 0000-0002-3433-0142 (Москва, Россия)

Шестакова Марина Владимировна, акад. РАН, д-р мед. наук, проф.,
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии»,
ORCID: 0000-0003-3893-9972 (Москва, Россия)

Научный редактор

Ушанова Фатима Омариевна, канд. мед. наук, доцент кафедры эндокринологии,
ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет
им. Н. И. Пирогова» (Москва, Россия)

FOCUS Endocrinology

Scientific and Practical journal

2023 / Vol. 4 / № 3

EDITOR-IN-CHIEF

Tatiana Yu. Demidova, D. Sci. (Med.), Prof.,
Pirogov Russian National
Research Medical University (Moscow, Russia)

Scientific peer-reviewed medical journal

The journal is registered with the Federal Service for Supervision
of Communications, Information Technology
and Mass Media (Roskomnadzor)
Registration Certificate: EL No. FS77-78860 of August 4, 2020

Periodicity: 4 issues per year

Circulation: 5 000 copies

Complete versions of all issues are published:
www.elibrary.ru

Instructions for authors:
<http://endofocus.elpub.ru>

Submit a manuscript:
<http://endofocus.elpub.ru>

**For information on how to request permissions
to reproduce articles/information from this journal,
please contact with publisher**

**The mention of trade names, commercial products
or organizations, and the inclusion of advertisements
in the journal do not imply endorsement by editors,
editorial board or publisher**

Editorial office:

Zhukov proezd, 19, floor 2, room XI. Moscow 115054, Russia
e-mail: focus-endo@yandex.ru

Publisher: Pero Publishing House,
e-mail: info@pero-print.ru
Тел. +7 (495) 973 72 28, www.pero-print.ru

Advertising and Distribution department

Andrey V. Salnikov
e-mail: sale@pero-print.ru

Assistant Managing Editor
Olga V. Nechaeva

Design, desktop publishing
Natalia M. Yukhnova

Printed: Pero Publishing House
Nizhegorodskaya str., 29-33, p. 27, room 105, Moscow 109052
www.pero-print.ru

The price is free

© **FOCUS Endocrinology**

EDITORIAL BOARD

Elena S. Akarachkova, D. Sci. (Med.), International Society "Stress under Control",
Rehabilitation center Rehaline, ORCID: 0000-0002-7629-3773 (Moscow, Russia)

Alexander S. Ametov, D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuing
Professional Education, ORCID: 0000-0002-7936-7619 (Moscow, Russia)

Mikhail B. Antsiferov, D. Sci. (Med.), Prof., Endocrinological Dispensary of DZ of the city
of Moscow, ORCID: 0000-0002-9944-2997 (Moscow, Russia)

Rimma B. Bazarbekova, D. Sci. (Med.), Prof., Kazakh Medical University of Continuing
Education (Astana, Republic of Kazakhstan)

Tatiana P. Bardymova, D. Sci. (Med.), Prof., Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate
Education — Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional
Education, ORCID: 0000-0003-4241-2217 (Irkutsk, Russia)

Mikhail I. Voevoda, Corr. Memb. RAS, D. Sci. (Med.), Prof., Research Institute of Internal
and Preventive Medicine — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch
of Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0001-9425-413X (Novosibirsk, Russia)

Anna R. Volkova, D. Sci. (Med.), Prof., First Pavlov State Medical University,
ORCID: 0000-0002-5189-9365 (St. Petersburg, Russia)

Natalia I. Volkova, D. Sci. (Med.), Prof., Rostov State Medical University,
ORCID: 0000-0003-4874-7835 (Rostov-on-Don, Russia)

Gulnara R. Vagapova, D. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical Academy (Kazan, Russia)

Sergey V. Vorobyev, D. Sci. (Med.), Prof., Rostov State Medical University,
ORCID: 0000-0001-7884-2433 (Rostov-on-Don, Russia)

Gagik R. Galstyan, D. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Endocrinology Center,
ORCID: 0000-0001-6581-4521 (Moscow, Russia)

Yury A. Karpov, D. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center of Cardiology,
ORCID: 0000-0003-1480-0458 (Moscow, Russia)

Tatiana P. Kiseleva, D. Sci. (Med.), Prof., Ural State Medical University,
ORCID: 0000-0003-0425-6567 (Ekaterinburg, Russia)

Oksana A. Kislyak, D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University,
(Moscow, Russia)

Marina A. Kunitsina, D. Sci. (Med.), Prof., V. I. Razumovsky Saratov State Medical University,
ORCID: 0000-0003-1397-1327 (Saratov, Russia)

Simon T. Matskeplishvili, Corr. Memb. RAS, D. Sci. (Med.), Prof., Lomonosov Moscow State
University, ORCID: 0000-0002-5670-167X (Moscow, Russia)

Ashot M. Mkrtumyan, D. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of medicine
and dentistry, ORCID: 0000-0003-1316-5245 (Moscow, Russia)

Tatiana V. Morugova, D. Sci. (Med.), Prof., Bashkir State Medical University,
ORCID: 0000-0001-7405-486X (Ufa, Russia)

Igor G. Nikitin, D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University,
National Medical Research Treatment and Rehabilitation Center, ORCID: 0000-0003-1699-0881
(Moscow, Russia)

Olga Sh. Oinotkina, D. Sci. (Med.), Prof., Lomonosov Moscow State University Medical
Center, Pirogov Russian National Research Medical University, ORCID: 0000-0002-9856-8643
(Moscow, Russia)

Olga D. Ostroumova, D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical
University, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education,
ORCID: 0000-0002-0795-8225 (Moscow, Russia)

Lyudmila A. Ruyatkina, D. Sci. (Med.), Prof., Novosibirsk State Medical University,
ORCID: 0000-0002-6762-5238 (Novosibirsk, Russia)

Lyudmila A. Suplotova, D. Sci. (Med.), Prof., Tyumen State Medical University,
ORCID: 0000-0001-9253-8075 (Tyumen, Russia)

Leonid G. Strongin, D. Sci. (Med.), Prof., Privolzhsky Research Medical University,
ORCID: 0000-0003-2645-2729 (Nizhny Novgorod, Russia)

Minara Sh. Shamkhalova, D. Sci. (Med.), Full Prof., Endocrinology Research Centre,
ORCID: 0000-0002-3433-0142 (Moscow, Russia)

Marina V. Shestakova, Acad. RAS, D. Sci. (Med.), Full Prof., Endocrinology Research Centre,
ORCID: 0000-0003-3893-9972 (Moscow, Russia)

Scientific Editor

Fatima O. Ushanova, C. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Endocrinology,
Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

СОДЕРЖАНИЕ

Содержание регуляторных В-лимфоцитов при аутоиммунной надпочечниковой недостаточности

Трошина Е. А., Нуралиева Н. Ф., Дьяков И. Н., Юкина М. Ю., Гаврилова М. В.,
Чернышова И. Н., Снегирева Н. А., Свитич О. А., Дедов И. И.

6

**Семаглутид в терапии сахарного диабета 2 типа:
обзор накопленных данных от идеи создания до настоящего времени**

Демидова Т. Ю., Ушанова Ф. О., Богачева Т. Л.

13

Гендерные различия генетической предрасположенности к сахарному диабету 2 типа

Авзалетдинова Д. Ш., Моругова Т. В., Кочетова О. В.

29

**Улучшение восприятия терапии иГларЛикси в сравнении со смешанным инсулином
при переводе с базального инсулина: исходы сообщаемые пациентами в исследовании SoliMix**

Яновская Е. А., Яновская М. Е.

36

**Новые перспективы междисциплинарного применения метформина в клинической практике врача:
роль в лечении неалкогольной жировой болезни печени**

Демидова Т. Ю., Измайлова М. Я., Белова К. М., Титова В. В.

41

**Взаимосвязь эндокринной и гастроэнтерологической патологии:
пищевые волокна как механизм управления**

Теплова А. С., Демидова Т. Ю., Лобанова К. Г.

48

**Клинический калькулятор расчета аппендикулярной скелетно-мышечной массы пожилых пациентов
по данным антропометрии и биоимпедансного анализа**

Первышин Н. А., Булгакова С. В., Курмаев Д. П., Тренева Е. В., Шамин Е. А.

56

**Экстрагликемические эффекты ингибиторов НГЛТ2 и влияние на НАЖБП,
как эффективный путь улучшения кардиоренального прогноза у пациентов СД 2 типа**

Демидова Т. Ю., Измайлова М. Я., Скуридина Д. В.

62

**НГЛТ 1 типа как терапевтическая мишень при сахарном диабете 2 типа.
Основы патофизиологии и функциональных возможностей в свете доказательных фактов**

Теплова А. С., Иброхимов Х. Х., Эрдынеева А. С., Демидова Т. Ю.

69

Постприандиальная гиперинсулинемическая гипогликемия

Ахмедова А. А., Ушанова Ф. О.

74

Ремиссия сахарного диабета 2 типа у пациента с ожирением и гипогонадизмом

Саргсян Э. Ж., Скуридина Д. В., Лобанова К. Г.

80

CONTENTS

The content of regulatory B-lymphocytes in autoimmune adrenal insufficiency

Troshina E.A., Nuralieva N.F., Dyakov I.N., Yukina M.Yu., Gavrilova M.V.,
Chernyshova I.N., Snegireva N.A., Svitich O.A., Dedov I.I.

6

Semaglutide in type 2 diabetes management: review of current evidence from concept to date

Demidova T.Yu., Ushanova F.O., Bogacheva T. L.

13

Sex differences in type 2 diabetes genetic susceptibility

Avzaletdinova D.S., Morugova T.V., Kochetova O.V.

29

**Improved perception of IGLARLIXI therapy compared to mixed insulin when transferred from basal insulin:
outcomes reported by patients in the SoliMix study**

Elena A. Yanovskaya, Mariya E. Yanovskaya

36

**New prospects for the interdisciplinary use of metformin in clinical practice:
its role in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease**

Tatyana Yu. Demidova, Mariam Ya. Izmailova, Karina M. Belova, Victoria V. Titova

41

The relationship of endocrine and gastroenterological pathology: dietary fiber as a mechanism of management

Anna S. Teplova, Tatyana Y. Demidova, Kristina G. Lobanova

48

**Clinical calculator for calculating appendicular musculoskeletal mass of elderly patients according
to anthropometry and bioimpedance analysis**

Nikolai A. Pervyshin, Svetlana V. Bulgakova, Dmitry P. Kurmaev,
Ekaterina V. Treneva, Evgeniy A. Shamin

56

**Extraglycemic effects of NGLT2 inhibitors and effects on NAFLD as an effective way to improve
cardiorenal prognosis in patients with type 2 diabetes**

Tatyana Yu. Demidova, Mariam Ya. Izmailova, Daria V. Skuridina

62

**The sodium-glucose cotransporter isoform 1 as a target for influence in type 2 diabetes:
basic physiology and functional properties in the light of evidence-based facts**

Anna S. Teplova, Khudoyberdi Kh. Ibrokhimov, Ayana S. Erdyneeva, Tatiana Y. Demidova

69

Postprandial hyperinsulinemic hypoglycemia

Akmedova.A.A., Ushanova F.O.

74

Remission of type 2 diabetes mellitus in a patient with obesity and hypogonadism

Ellen Zh. Sargsyan, Darya V. Skuridina, Christina G. Lobanova

80

Слово главного редактора

Уважаемые коллеги!



Представляем вашему вниманию очередной номер научно-практического журнала «Focus Эндокринология», посвященный гастроэнтерологическим аспектам эндокринных заболеваний, находящихся на стыке гастроэнтерологической и эндокринологической практики. Гастроэндокринология является новым и чрезвычайно актуальным направлением современной медицины, изучающим последствия гормональной дисрегуляции на уровне желудочно-кишечного тракта, а также многогранную роль гастро-энтеро-гепатологической оси в развитии самих эндокринных заболеваний.

Известно, что в стенке кишечника локализируются эндокринные клетки, синтезирующие многочисленные гормоны, пептиды и другие биологические агенты, выполняющие регуляцию локальных и системных процессов, а кишечная микробиота выполняет множественные функции, определяющие жизнедеятельность человеческого организма, участвует в метаболизме и процессах сигнализации, поддерживая физиологические и патологические процессы. Все больше изучается метаболическая функция гепатоцитов

и роль печени в формировании эндокринных и сердечно-сосудистых заболеваний, множественной коморбидности и преждевременной летальности.

В данном номере представлены литературные данные и клинические наблюдения о взаимосвязи эндокринной патологии с гастроэнтерологическими нарушениями, состоянием кишечной микробиоты и функцией печени, освещены современные диагностические подходы к выявлению НАЖБП на разных стадиях и соответствующие терапевтические возможности. Отдельный блок данных посвящён ведению больных с предиабетом, ХСН, ожирением и пациентов с сахарным диабетом. Вы познакомитесь с клиническим наблюдением по достижению ремиссии сахарного диабета 2 типа у пациента с ожирением, описанием идиопатической реактивной гипогликемии и способами ее коррекции. Мы поделимся последними данными о терапевтических эффектах менее селективных препаратов класса ингибиторов НГЛТ-2/1 с фокусом на кишечные механизмы и особенностями длительно действующих агонистов рГПП-1, определяющих спектр их клинической эффективности и перспективы дальнейшего применения.

Мы рады информировать вас о современных достижениях в эндокринологии, поддерживать ваше желание совершенствоваться и помогать развиваться в профессии. Материалы номера содержат самую актуальную информацию, которая поможет более уверенно внедрять современные знания в клиническую практику.

*Главный редактор журнала
доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой эндокринологии
лечебного факультета РНИМУ имени Н.И. Пирогова*

Т.Ю. Демидова



Содержание регуляторных В-лимфоцитов при аутоиммунной надпочечниковой недостаточности

Трошина Е. А.¹, Нуралиева Н. Ф.¹, Дьяков И. Н.², Юкина М. Ю.¹, Гаврилова М. В.², Чернышова И. Н.², Снегирева Н. А.², Свитич О. А.², Дедов И. И.¹

¹ Государственный научный центр Российской Федерации Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова»

Введение: в настоящее время сохраняет свою актуальность необходимость расширения знаний о механизмах нарушения иммунной толерантности при аутоиммунной надпочечниковой недостаточности (АНН). Не исключается, что при АНН возникают нарушения в системе регуляторных В-лимфоцитов (Breg).

Цель: оценить состояние В-регуляторного звена иммунитета при АНН.

Материал и методы: содержание Breg оценивалось у пациентов с АНН, в том числе с изолированной АНН и АНН в составе аутоиммунного полигlandулярного синдрома 2 типа (АПС-2) и в составе АПС-1, у пациентов с первичной надпочечниковой недостаточностью (1-АНН) неаутоиммунного генеза, условно здоровых лиц без АНН и аутоиммунных заболеваний.

Результаты: выявлено снижение содержания Breg *in vivo* при изолированной АНН и АНН в составе АПС-2 по сравнению с условно здоровыми. Содержание Breg *in vivo* при 1-АНН неаутоиммунного генеза статистически не отличалось от показателей условно здоровых.

Заключение: впервые в мире обнаружена тенденция к снижению содержания Breg при АНН, обусловленной нарушением периферической иммунной толерантности. Таким образом, данные клетки могут рассматриваться как перспективные маркеры прогнозирования, ранней диагностики и дифференциальной диагностики АНН.

Ключевые слова: первичная надпочечниковая недостаточность, нарушение иммунной толерантности, регуляторные В-лимфоциты

Для цитирования: Трошина Е. А., Нуралиева Н. Ф., Дьяков И. Н., Юкина М. Ю., Гаврилова М. В., Чернышова И. Н., Снегирева Н. А., Свитич О. А., Дедов И. И. Содержание регуляторных В-лимфоцитов при аутоиммунной надпочечниковой недостаточности. *FOCUS Эндокринология*. 2023; 4(3): 6–12. doi: 10.15829/2713-0177-2023-3-10

The content of regulatory B-lymphocytes in autoimmune adrenal insufficiency

Troshina E. A.¹, Nuralieva N. F.¹, Dyakov I. N.², Yukina M. Yu.¹, Gavrilova M. V.², Chernyshova I. N.², Snegireva N. A.², Svitich O. A.², Dedov I. I.¹

¹ «Endocrinology research center» State funded research facility of the Ministry of Health of Russian Federation

² I.I. Mechnikov Scientific Research Institute of Vaccines and Serums

Introduction: Currently, the need to expand knowledge about the mechanisms of impaired immune tolerance in autoimmune adrenal insufficiency (AAI) remains relevant. It is not excluded that in AAI there are disturbances in the system of regulatory B-lymphocytes (Breg).

Objective: To assess the state of the B-regulatory cells system of immunity in AAI.

Material and methods: the content of Breg was evaluated in patients with AAI, including isolated AAI and AAI as part of autoimmune polyglandular syndrome type 2 (APS-2) and as part of APS-1, in patients with primary adrenal insufficiency (1-AI) of non-autoimmune genesis, conditionally healthy individuals without AI and autoimmune diseases.

Results: A decrease in the content of Breg *in vivo* was revealed in patients with isolated AAI and AAI in the composition of APS-2 compared with conditionally healthy participants. The content of Breg *in vivo* in patients with 1-AI of non-autoimmune genesis did not statistically differ from the indicators of conditionally healthy participants.

Conclusion: for the first time in the world, a tendency to a decrease in the content of Breg in AAI, caused by a disturbance of peripheral immune tolerance, was found. Thus, these cells can be considered as promising markers for the prognosis, early diagnosis, and differential diagnosis of AAI.

Keywords: Primary adrenal insufficiency, impaired immune tolerance, regulatory B-lymphocytes

For citation: Troshina E.A., Nuralieva N.F., Dyakov I.N., Yukina M.Yu., Gavrilova M.V., Chernyshova I.N., Snegireva N.A., Svitich O.A., Dedov I.I. The content of regulatory B lymphocytes in autoimmune adrenal insufficiency. *FOCUS Endocrinology*. 2023; 4(3): 6-12. doi: 10.15829/2713-0177-2023-3-10

Введение

Первичная надпочечниковая недостаточность (1-НН) — это тяжелое жизнеугрожающее заболевание с высоким риском развития аддисонического криза. Наиболее часто 1-НН развивается вследствие аутоиммунной деструкции коры надпочечников — аутоиммунная надпочечниковая недостаточность (АНН), серологическим маркером которой являются антитела к 21-гидроксилазе (АТ к P450c21). АНН нередко сочетается с аутоиммунным поражением других эндокринных и неэндокринных органов в рамках аутоиммунных полигландулярных синдромов (АПС) 1 и 2 типов: АПС-1 и АПС-2, соответственно.

В настоящее время сохраняет свою актуальность необходимость расширения знаний о механизмах нарушения иммунной толерантности (ИТ) при АНН для разработки эффективных методов предупреждения развития заболевания. Не исключается, что при АНН возникают нарушения в системе регуляторных В-лимфоцитов (Breg), которые отвечают за поддержание периферической ИТ.

Принадлежность клеток к В-лимфоцитарному ряду определяет поверхностный маркер CD19. Однако В-лимфоциты экспрессируют и множество других маркеров. Среди Breg, которые в норме составляют менее 10% циркулирующих В-лимфоцитов, наиболее изучена субпопуляция, имеющая фенотип CD24^{hi}CD38^{hi} (с высоким уровнем экспрессии поверхностных маркеров CD24 и CD38) и ингибирующая иммунный ответ за счет продукции противовоспалительного цитокина ИЛ-10 (В10-лимфоциты (В10)) [1–4].

Изменения в системе Breg обнаружены при целом ряде аутоиммунных заболеваний (АИЗ): рассеянном склерозе, системной красной волчанке, ревматоидном артрите, синдроме Шегрена, аутоиммунном буллезном дерматозе, сахарном диабете 1 типа, аутоиммунном тиреоидите, болезни Грейвса [1, 3, 5–7]. В связи с чем не исключается, что изменение функциональных и фенотипических свойств данных клеток является пусковым фактором развития АНН [3, 8]. Однако исследований, посвященных роли данных клеток в патогенезе АНН у человека, ранее не проводилось. Более того, на животных моделях АНН Breg также не изучались.

Цель

Оценить состояние В-регуляторного звена иммунитета при 1-НН.

Материалы и методы

В период 2018–2021 гг. проведено активное одномоментное сравнительное исследование, включающее пациентов с изолированной АНН и в составе АПС-1 и –2, с 1-НН неаутоиммунного генеза и условно здоровых участников. Набор пациентов в группы

проводился в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» на основании соответствия критериям включения и при отсутствии критериев невключения (Таблица 1).

Включенные в исследование распределены в следующие группы:

–1: пациенты с АНН (n = 94):

–1a: пациенты с изолированной АНН и АНН в составе АПС-2 (n = 77),

–1b: пациенты с АНН в составе АПС-1 (n = 17),

–2: пациенты с 1-НН неаутоиммунного генеза (n = 23),

–3: условно здоровые лица без НН и АИЗ (n = 44).

Из 23 пациентов группы 2 у n = 17 1-НН развилась в исходе двусторонней адреналэктомии по поводу феохромоцитомы, у n = 3 — в рамках адренолейкодистрофии, у n = 2 — в рамках X-сцепленной врожденной гипоплазии надпочечников, у n = 1 — в рамках синдрома Олгрива.

Во всех группах изучалось содержание Breg *in vivo* среди всех мононуклеаров периферической крови (РВМС), а также способность В-клеток периферической крови дифференцироваться в Breg *in vitro*.

Методы исследования

Лабораторные методы исследования

Определение АТ к P450c21 осуществлялось методом ИФА с использованием коммерческих наборов: BioVendor, Чехия (АТ к P450c21). Референсный интервал составлял < 0,4 Ед/мл.

Иммунологические методы исследования

Оценку В-регуляторного компонента иммунной системы проводили в ФГБНУ «НИИВС им. И. И. Мечникова».

Определяли процентное содержание CD24^{hi}CD38^{hi} Breg от общего числа В-лимфоцитов в РВМС участников исследования сразу после выделения и после инкубации *in vitro*. Способность В-клеток дифференцироваться в CD24^{hi}CD38^{hi} Breg под действием активаторов оценивали по индукции *in vitro*.

Выделение РВМС: для получения РВМС 7,0–7,5 мл цельной крови наслаивали на среду для сепарации лимфоцитов на основе фиколла с плотностью 1,077 г/мл (Cargicorn; Sigma, США) и центрифугировали при 1200 g в течение 25 минут. РВМС собирали микропипеткой и разбавляли фосфатно-солевым буфером Дульбекко (DPBS; Пан-ЭКО, Россия) минимум в 3 раза. Затем клетки осаждали центрифугированием при 400 g в течение 10 минут, ресуспендировали в 10 мл DPBS и снова осаждали центрифугированием при 400 g в течение 10 минут. Полученные клетки взвешивали в полной среде, содержащей 10% ЭТС (сыворотка крови эмбриональная телячья), глутамин, антибиотики и буфер HEPES (4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоновая кислота) и подсчитывали число.

Определение содержания в РВМС В-лимфоцитов, имеющих фенотип Breg: клетки осаждали центрифугированием при 1500 оборотов/минут в течение 5

Таблица 1
Критерии включения и невключения

Критерии включения и невключения	Группа с АНН	Группа с 1-НН неаутоиммунного генеза	Группа здоровых лиц
Критерии включения¹			
Мужской и женский пол	+	+	+
Возраст 18 лет и старше	+	+	+
Повышенный уровень антител к 21-гидроксилазе и/или мутация гена <i>AIRE</i> и/или наличие, по крайней мере, двух компонентов АПС-1	+	-	-
Верифицированный, в соответствии с международными клиническими рекомендациями, диагноз 1-НН	+	+	-
Двусторонняя адреналэктомия по поводу феохромоцитомы в анамнезе ² или наследственные формы неаутоиммунной 1-НН	-	+	-
Медикаментозная компенсация 1-НН и сопутствующей эндокринной патологии	+	+	НП
Нормальный уровень альдостерона, ренина, АКТГ; кортизол утром (06:00–10:00) или в ходе пробы с инсулиновой гипогликемией ≥ 500 нмоль/л ³	-	-	+
Критерии невключения⁴			
Беременность, период лактации	+	+	+
Наличие родственника с неаутоиммунной наследственной 1-НН	-	-	+
Острые инфекции, обострение хронических заболеваний, тяжелые психические заболевания	+	+	+
Тяжелые, угрожающие жизни состояния: декомпенсация ХСН, ХБП СЗб и более, легочная и печеночная недостаточности	+	+	+
Патология иммунной системы (включая врожденные и приобретенные иммунодефицитные состояния; реакции гиперчувствительности в период участия в исследовании)	+	+	+
Прием препаратов, влияющих на функцию иммунной системы (ИЛ, ИФН, иммуноглобулины, иммунодепрессанты, цитостатики), в том числе в анамнезе	+	+	+
Проведение вакцинаций/ревакцинаций в течение месяца перед включением в исследование	+	+	+
Эндогенный (манифестный и субклинический) гиперкортицизм, в том числе в анамнезе	-	+	+
Наличие аутоиммунных заболеваний	-	+	+
Наличие злокачественных онкологических заболеваний, в том числе в анамнезе	-	-	+
Сахарный диабет 2 типа, индекс массы тела ≥ 25 кг/м ²	-	-	+
Гипопитуитаризм любого генеза	-	-	+
Лечение глюкокортикоидами, ферментными ингибиторами (митотан, кетоконазол и т.д.), в том числе в анамнезе	-	-	+
Наличие объемных образований и/или повреждение ткани надпочечников, в том числе в анамнезе: оперативные вмешательства; кровоизлияние; на фоне инфильтративных заболеваний (гемохроматоз, амилоидоз, саркоидоз); инфекций (туберкулез, микозы и т.д.)	-	-	+

Примечания: АНН – аутоиммунная надпочечниковая недостаточность; 1-НН – первичная надпочечниковая недостаточность; АПС-1 – аутоиммунный полигландулярный синдром 1 типа; АКТГ – адренокортикотропный гормон; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ХБП – хроническая болезнь почек; ИЛ – интерлейкины; ИФН – интерфероны; НП – не применимо.

минут, после чего удаляли среду, ресуспендировали осадок, отмывали 2 раза 1 мл буфера для окрашивания (1% ЭТС, DPBS, 0,1% NaN₃), ресуспендировали в 1 мл буфера для окрашивания. Переносили пробы в микроцентрифужные пробирки типа Eppendorf объемом 0,5 мл по 0,3–0,7 млн, добавляли буфер для окрашивания до 0,5 мл, осаждали центрифугированием при 1500 оборотов/минуту в течение 5 минут, ресуспендировали. Проводили поверхностное окрашивание. К ресуспендированным клеткам добавляли 30 мкл буфера для окрашивания и по 1 мкл на пробу: FITC⁵-меченые АТ мыши к CD38 человека (Sony clone HIT2), PE⁶-меченые АТ мыши к CD24 человека (Sony clone ML5) и PECY7⁷-АТ мыши к CD19 челове-

ка (Sony clone H1B19). Инкубировали 30 минут при +4 °С. В качестве изотипического контроля использовали клетки, инкубированные с мышиными FITC–IgG1 (Sony clone MOPS21), PE–IgG1 (Sony clone MOPS21), APCCY7–IgG1 (Sony clone MOPS21) и PECY7–IgG1 (Sony clone MOPS21). Отмывали 1 раз 1 мл буфера для окрашивания.

Индукция Breg *in vitro*: PBMC отмывали 2 раза DPBS (Пан-ЭКО, Россия) с 2% ЭТС, центрифугируя в течение 5 минут при 400 g. Выделенные клетки вносили по 1,5 млн в 1 мл полной среды (RPMI1640 (Roswell Park Memorial Institute medium; Gibco, США) с 10% ЭТС (Capricorn, Германия), 2мМ глутамин (Gibco, США), 1мМ пирувата (Gibco, США), 100

¹ «+» – наличие критерия является основанием для включения в исследование, «-» – отсутствие критерия является основанием для исключения из исследования.

² Пациенты включены в исследование не ранее чем через 6 месяцев после оперативного лечения.

³ При уровне кортизола утром < 500 нмоль/л (n = 21 участнику) проводилась проба с инсулиновой гипогликемией.

⁴ «+» – наличие критерия является основанием для невключения в исследование, «-» – наличие критерия не является основанием для исключения из исследования.

⁵ Краситель изотиоцианат флуоресцеина.

⁶ Краситель фикоэритрин.

⁷ Краситель фикоэритрин-Су7.

Ед/мл пенициллина (Gibco), 100 мкг/мл стрептомицина (Gibco, США)) в лунки 24-луночных планшетов и инкубировали *in vitro* в течение 72 ч при +37 °C в CO₂ инкубаторе при содержании 5% CO₂ в атмосфере. Для индукции Breg к части суспензии РВМС в момент внесения *in vitro* добавляли смесь активаторов CpG⁸ типа В (0,7 мкг/мл; Miltenyi Biotec, Германия) и CD40L (0,1 мкг/мл; Miltenyi Biotec, Германия). За 5 часов до окончания культивирования добавляли вторую группу активаторов: РМА (50 нг/мл; Sigma, США) и йономицин (500 нг/мл; Sigma, США) и антибиотик Брефельдин А (BD Cytotfix/Cytoperm Plus Fixation/Permeabilization Kit, BD Biosciences, США). По окончании 72-часовой инкубации собирали клетки, которые отмывали и окрашивали флуоресцентными красителями к поверхностным маркерам CD38, CD24, CD19, как описано выше.

Определение содержания CD19⁺CD24^{hi}CD38^{hi} клеток в РВМС проводилось методом проточной цитофлуориметрии на приборе Beckman Coulter EPICS XL; результаты анализировали с помощью SYSTEM II (Beckman COULTER, США).

Статистический анализ

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью стандартных методов статистического анализа с использованием пакета программного обеспечения: STATISTICA 13 (StatSoft, США, 2017). Для анализа распределения количественных признаков использованы критерии Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Для количественных признаков указаны медиана и интерквартильный интервал. Так как распределение признаков было отличным от нормального, применялись непараметрические тесты. Для выявления связи между па-

раметрами определялся коэффициент корреляции Спирмена. С целью сравнения количественных данных двух независимых выборок применялся U-критерий Манна-Уитни; трех и более независимых выборок – критерий Краскела-Уоллиса; качественных признаков – тест Хи-квадрат и Хи-квадрат с поправкой Йейтса. Критический уровень статистической значимости при проверке статистических гипотез был принят равным 0,05. Для коррекции проблемы множественности проверки гипотез применялась поправка Бонферрони. После применения поправки значения *p* в диапазоне между рассчитанным и 0,05 интерпретировались как статистическая тенденция.

Этическая экспертиза

Локальным этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, согласно протоколу № 8 заседания от 25.04.2018 г., постановлено, что представленная научная работа соответствует этическим стандартам добросовестной клинической практики. Все пациенты и условно здоровые лица подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты

Клиническая характеристика групп 1–3 приведена в Таблице 2.

Общее содержание В-лимфоцитов *in vivo* в каждой из групп значимо не отличалось от показателя условно здоровых (9,2% [6,8%; 12,7%]): 1а – 10,6% [7,2%; 16,4%], *p* = 0,151; 1б – 5,6% [3,9%; 12,4%], *p* = 0,198; 2 – 10,3% [7,9%; 15,5%], *p* = 0,275 (U-критерий Манна-Уитни, пороговый *p*₀ = 0,017 после применения поправки Бонферрони: 3 сравнения).

Таблица 2
Клиническая характеристика участников исследования

Показатель	Группа 1 n = 94	Группа 1а n = 77	Группа 1б n = 17	Группа 2 n = 23	Группа 3 n = 44	<i>p</i> **
Возраст, лет*	38 [29; 49]	42 [32; 50]	30 [24; 37]	37 [29; 38]	28 [25; 29]	< 0,001 (<i>p</i> _{1а-3} < 0,001)
Пол (Ж), n (%)	76 (81)	64 (83)	12 (71)	10 (43)	37 (84)	0,001 (<i>p</i> _{1а-2} = <i>p</i> ₂₋₃ < 0,001)
Длительность приема глюкокортикоидов, лет*	4,4 [0,7; 11,0]	3,5 [0,6; 9,0]	9,5 [2,2; 21,0]	6,0 [3,3; 10,0]	неприменимо	0,030
Число сопутствующих эндокринных аутоиммунных заболеваний	1 [1; 2]	1 [0; 1]	2 [1; 2]	0	0	< 0,001 (<i>p</i> _{1а-1б} = <i>p</i> _{1а-2} = <i>p</i> _{1а-3} = <i>p</i> _{1б-2} = <i>p</i> _{1б-3} < 0,001)
Число сопутствующих неэндокринных аутоиммунных заболеваний*	0 [0; 1]	0 [0; 1]	2 [1; 3]	0	0	< 0,001 (<i>p</i> _{1а-1б} = <i>p</i> _{1б-2} = <i>p</i> _{1б-3} < 0,001)
Антитела к 21-гидроксилазе, Ед/мл (РИ < 0,4)*	22,99 [3,81; 53,12]	33,12 [12,41; 58,02]	1,58 [0,29; 3,69]	0,02 [0,01; 0,10]	0,03 [0,01; 0,14]	< 0,001 (<i>p</i> _{1а-1б} < 0,001)

* Ме [Q1; Q3]

** Сравнение групп 1а, 1б, 2 и 3; в скобках приведены значимые различия, выявленные при анализе *post hoc*. Для количественных признаков: критерий Краскела-Уоллиса, для качественных признаков – тест Хи-квадрат и Хи-квадрат с поправкой Йейтса. Пороговый *p*₀ = 0,008 (после применения поправки Бонферрони: 6 гипотез). Для попарных сравнений количественных признаков: U-критерий Манна-Уитни. Пороговый *p*₀ = 0,001 (после применения поправки Бонферрони: 6 сравнений). Полужирным и курсивным шрифтами выделены статистически значимые различия.

Примечания: Ж – женский пол; РИ – референсный интервал.

⁸ Дезоксицитидин-фосфат-дезоксигуанозин.

В отношении содержания Breg *in vivo* (Рисунок 1) выявлено снижение данного показателя при изолированной АНН и АНН в составе АПС-2 (2,5% [1,1%; 5,3%]) по сравнению с условно здоровыми (3,3% [2,0%; 5,5%]), $p = 0,034$ (с учетом поправки на множественность сравнений, пороговый $p_0 = 0,017$; различие выявлено на уровне статистической тенденции). У пациентов с АПС-1 обнаружено незначимое ($p = 0,369$) повышение содержания Breg *in vivo* (6,4% [0,3%; 14,2%]). Содержание Breg *in vivo* при 1-НН неаутоиммунного генеза (3,1% [0,6%; 6,4%]) статистически не отличалось от показателей условно здоровых, $p = 0,304$.

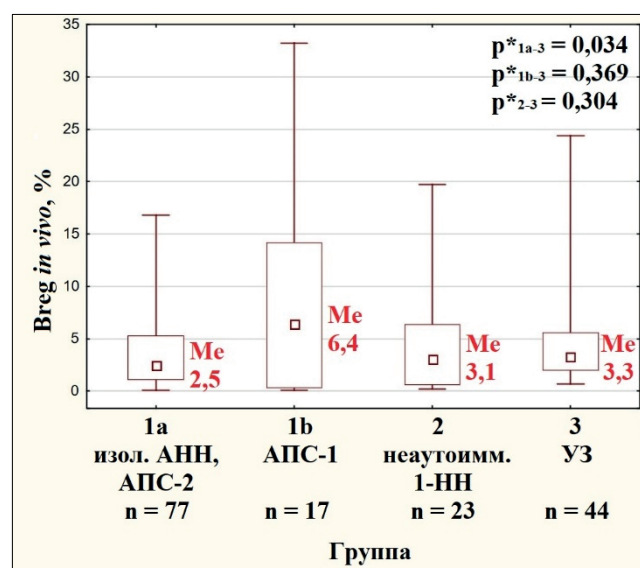


Рисунок 1. Доля регуляторных В-лимфоцитов от всех В-лимфоцитов *in vivo* у участников групп 1a, 1b, 2 и 3

* Сравнение групп 1a и 3, групп 1b и 3, групп 2 и 3. U-критерий Манна-Уитни. Пороговый $p_0 = 0,017$ (после применения поправки Бонферрони: 3 сравнения).

Примечания: Breg – регуляторные В-лимфоциты; Me – медиана; изол. АНН – изолированная аутоиммунная надпочечниковая недостаточность; АПС-2 – аутоиммунный полигланулярный синдром 1 типа; АПС-2 – аутоиммунный полигланулярный синдром 2 типа; неаутоимм. – неаутоиммунная; 1-НН – первичная надпочечниковая недостаточность; УЗ – условно здоровые.

Уровень индукции Breg *in vitro* в группе условно здоровых составил: без добавления специфических активаторов: 0,9% [0,4%; 2,9%]; с добавлением активаторов: 2,3% [0,7%; 5,7%]; абсолютный прирост: 0,3% [–0,1%; 2,5%]; кратность: 1,5 [1,0; 3,6]. Значимые различия для всех групп пациентов по уровню индукции Breg *in vitro* (как без, так и с добавлением специфических активаторов) при сравнении с условно здоровыми отсутствовали.

При оценке содержания Breg *in vivo* и длительности 1-НН / уровня АТ к Р450с21 в группах 1a и 1b значимых корреляций не обнаружено (Таблица 3). С целью уточнения ассоциации выраженности нарушения ИТ и степени снижения Breg проведена оценка содержания данных клеток у пациентов группы 1a с разным числом сопутствующих АИЗ: значимых отличий не

обнаружено. Согласно полученным результатам, при увеличении числа АИЗ от 1 до 3 отмечено снижение Breg *in vivo* (Рисунок 2). Однако у пациентов с 4 АИЗ выявлено высокое содержание Breg *in vivo*. При этом медиана содержания Breg *in vivo* в данной группе превышала не только медиану группы 1a, но и медиану группы 3. Так как все пациенты с 4 АИЗ имели, по крайней мере, одно неэндокринное АИЗ, мы предположили, что данный фактор может оказывать влияние на уровень Breg. Однако при сравнении содержания Breg *in vivo* у пациентов с АНН и 1 сопутствующим эндокринным АИЗ (эАИЗ; $n = 35$; 2,3% [1,3%; 5,6%]) и у пациентов с АНН и 1 сопутствующим неэндокринным АИЗ ($n = 5$; 2,9% [1,6%; 6,7%]) значимых отличий не выявлено, $p = 0,734$ (U-критерий Манна-Уитни, пороговый $p = 0,05$).

При анализе содержания Breg с учетом числа АИЗ исключительно эндокринных органов мы также не обнаружили значимых отличий между группами. Однако при увеличении числа эАИЗ от 1 до 3 отмечено снижение Breg *in vivo* (Рисунок 3).

Обсуждение

Отсутствие нарушения дифференцировки Breg *in vitro*, несмотря на снижение содержания *in vivo*, при АПС-2 и изолированной АНН свидетельствует о том, что выявленные изменения в периферической крови обусловлены воздействием некоего фактора в организме пациентов, но не в самой способности В-клеток дифференцироваться в Breg. Выявленная у пациентов группы 1a тенденция к снижению содержания Breg, предположительно, является маркером АИЗ. Необходимо также отметить, что значимые отличия в содержании Breg в группах 2 и 3 не выявлены, соответственно, можно сделать вывод об отсутствии влияния заместительной терапии 1-НН на полученные результаты. Также примечательно, что в группе с АПС-1 отмечался более высокий уровень Breg, по сравнению с условно здоровыми. Это, по нашему мнению, может быть обусловлено компенсаторным повышением уровня Breg в ответ на нарушение центральной ИТ.

Суммируя вышесказанное, в результате проведенного исследования установлена тенденция к снижению уровня Breg у пациентов с аутоиммунной эндокринопатией, обусловленной нарушением периферической ИТ. Таким образом, снижение Breg в периферической крови может быть предложено в качестве маркера, свидетельствующего об аутоиммунном процессе. Однако определить, является ли снижение Breg причиной нарушения периферической ИТ и инициации аутоиммунного процесса или же, наоборот, результатом развивающегося АИЗ, невозможно.

При дальнейшем анализе факторов, которые могли оказать влияние на содержание Breg, мы обратили

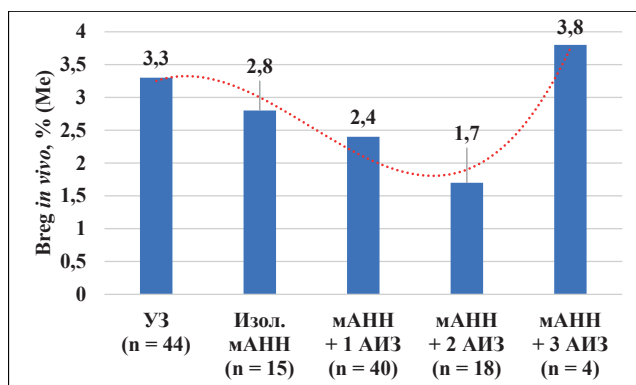


Рисунок 2. Содержание регуляторных В-лимфоцитов *in vivo* у участников группы 3 и пациентов группы 1а с разным числом аутоиммунных заболеваний

Примечания: Breg – регуляторные В-лимфоциты; Me – медиана; УЗ – условно здоровые; изол. – изолированная; мАНН – манифестная аутоиммунная надпочечниковая недостаточность; АИЗ – аутоиммунное заболевание.

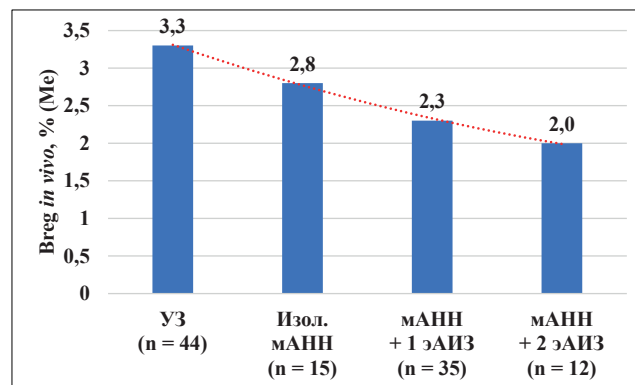


Рисунок 3. Содержание регуляторных В-лимфоцитов *in vivo* у участников группы 3 и пациентов группы 1а с разным числом эндокринных аутоиммунных заболеваний

Примечания: Breg – регуляторные В-лимфоциты; Me – медиана; УЗ – условно здоровые; изол. – изолированная; мАНН – манифестная аутоиммунная надпочечниковая недостаточность; эАИЗ – эндокринное аутоиммунное заболевание.

Таблица 3
Корреляция содержания регуляторных В-лимфоцитов *in vivo* и *in vitro* с уровнем антител к 21-гидроксилазе и длительностью аутоиммунной надпочечниковой недостаточности у участников групп 1а и 1б

Группа		Антитела к 21-гидроксилазе						Длительность аутоиммунной надпочечниковой недостаточности					
		1а			1б			1а			1б		
		Общ.	М	Ж	Общ.	М	Ж	Общ.	М	Ж	Общ.	М	Ж
		n = 77	n = 13	n = 64	n = 17	n = 5	n = 12	n = 77	n = 13	n = 64	n = 17	n = 5	n = 12
Breg <i>in vivo</i> , %	r*	0,136	0,071	0,144	-0,143	-0,103	-0,091	-0,034	-0,320	0,055	0,280	0,564	0,183
	p	0,277	0,817	0,305	0,610	0,870	0,803	0,772	0,286	0,674	0,293	0,322	0,591

* Корреляция Спирмена. Пороговый $p_0 = 0,5$.

Примечания: Breg – регуляторные В-лимфоциты; общ. – все участники, входящие в группу; М – мужской пол; Ж – женский пол.

внимание на длительность НН. Так как истинную длительность заболевания (от момента появления АТ к Р450с21) оценить практически невозможно, мы оценивали продолжительность приема пациентами препаратов глюкокортикоидов. В нашей выборке статистически значимого отличия в длительности заместительной терапии между группами не отмечалось. В то же время, по уровню АТ к Р450с21 выявлено значимое отличие при сравнении групп 1а и 1б. Однако, так как содержание Breg не коррелирует с длительностью НН и уровнем АТ к Р450с21 в группах 1а и 1б, можно сделать вывод об отсутствии связи между этими показателями.

По нашему мнению, главным фактором, который мог оказать влияние на содержание Breg, является число сопутствующих АИЗ: как эндокринных, так и неэндокринных. Мы не выявили значимых отличий в содержании Breg у пациентов с АНН группы 1а и разным числом сопутствующих АИЗ, в том числе эАИЗ, однако, при увеличении числа сопутствующих эАИЗ медиана Breg *in vivo* уменьшается. Таким образом, усиление нарушения ИТ (что проявляется увеличением числа сопутствующих эАИЗ) ассоциировано со снижением Breg *in vivo*. Важно отметить, что мы не выявили подобной ассоциации

при анализе пациентов не только с эАИЗ, но и с неэндокринными АИЗ. Такой результат может быть обусловлен увеличением содержания Breg с низкой функциональной активностью при неэндокринных АИЗ, о чем сообщали Santaguida M.G. и соавт. [9]. Суммируя вышесказанное, наиболее вероятно, снижение содержания Breg является характеристикой эАИЗ.

Заключение

Таким образом, впервые в мире обнаружена тенденция к снижению содержания Breg при АНН, обусловленной нарушением периферической иммунной толерантности. Важно отметить, что изменения в системе Breg не зависят от длительности патологического процесса, заместительной терапии гипокортицизма и уровня антител к 21-гидроксилазе, а также числа сопутствующих аутоиммунных заболеваний. Таким образом, данные клетки могут рассматриваться как перспективные маркеры прогнозирования, ранней диагностики и дифференциальной диагностики АНН. Актуальной задачей представляется продолжение исследования с целью выявления молекулярных мишеней для таргетного воздействия на Breg и разработки новых методов лечения.

Литература/References

- Mauri, C. Human regulatory B cells in health and disease: therapeutic potential / C. Mauri, M. Menon // J Clin Invest. – 2017. – Vol. 127, № 3. – P. 772–779.
- Лушова, А. А. Субпопуляции В-лимфоцитов: функции и молекулярные маркеры / А. А. Лушова, Э. А. Жеремян, Е. А. Астахова, А. Б. Спиридонова [и др.] // Иммунология. – 2019. – Т. 40, № 6. – P. 63–76.
- Lykken, J. M. Regulatory B10 cell development and function / J. M. Lykken, K. M. Candando, T. F. Tedder // Int Immunol. – 2015. – Vol. 27, № 10. – P. 471–477.
- Esteve-Solé, A. Characterization of the highly prevalent regulatory CD24hiCD38hi B-Cell population in human cord blood / A. Esteve-Solé, I. Teixidó, A. Deyá-Martínez [et al.] // Front Immunol. – 2017. – Vol. 8. – ID 201.
- Santaguida, M. G. BREG cells in Hashimoto's thyroiditis isolated or associated to further organ-specific autoimmune diseases / M. G. Santaguida, I. Gatto, G. Mangino [et al.] // Clin Immunol. – 2017. – Vol. 184. – P. 42–47.
- Kristensen, B. Characterization of regulatory B cells in Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis / B. Kristensen, L. Hegedüs, S. K. Lundy [et al.] // PLoS One. – 2015. – Vol. 10, № 5. – P. 1–13.
- Kleffel, S. Interleukin-10+regulatory b cells arise within antigen-experienced CD40+B cells to maintain tolerance to islet autoantigens / S. Kleffel, A. Vergani, S. Tezza [et al.] // Diabetes. – 2015. – Vol. 64, № 1. – P. 158–171.
- Ray, A. Mechanisms of Regulatory B cell Function in Autoimmune and Inflammatory Diseases beyond IL-10 / A. Ray, B. N. Dittel // J. Clin. Med. – 2017. – Vol. 6, № 1. – ID 12.
- Santaguida, M. G. BREG cells in Hashimoto's thyroiditis isolated or associated to further organ-specific autoimmune diseases / M. G. Santaguida, I. Gatto, G. Mangino [et al.] // Clin Immunol. – 2017. – Vol. 184. – P. 42–47.

Отношения и деятельность: Работа выполнена в рамках гранта РНФ 22–15–00135 «Научное обоснование, разработка и внедрение новых технологий диагностики коморбидных йододефицитных и аутоиммунных заболеваний щитовидной железы, в том числе с использованием возможностей искусственного интеллекта».

Трошина Е. А., д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, директор Института клинической эндокринологии ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Адрес: 117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11; email: troshina@inbox.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8520-8702>,
Нуралиева Н. Ф., научный сотрудник отделения терапии заболеваний щитовидной железы, надпочечников и ожирения ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Адрес: 117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11; email: dr.nuralievaf@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6876-3336>,
Дьяков И. Н., к.б.н., заведующий лабораторией биосинтеза иммуноглобулинов ФГБНУ НИИВС им. И. И. Мечникова; Адрес: 105064, Москва, Малый Казенный переулок, д. 5а; email: dyakov.ilya@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6348-6867>,
Юкина М. Ю., к.м.н., заведующая отделением терапии заболеваний щитовидной железы, надпочечников и ожирения ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Адрес: 117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11; email: kuronova@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8771-8300>,
Гаврилова М. В., к.б.н., научный сотрудник лаборатории биосинтеза иммуноглобулинов ФГБНУ НИИВС им. И. И. Мечникова. Адрес: 105064, Москва, Малый Казенный переулок, д. 5а; email: gavrilovamv@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6936-2486>,
Чернышова И. Н., к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории биосинтеза иммуноглобулинов ФГБНУ НИИВС им. И. И. Мечникова. Адрес: 105064, Москва, Малый Казенный переулок, д. 5а; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5053-2433>,
Снегирева Н. А., научный сотрудник лаборатории биосинтеза иммуноглобулинов ФГБНУ НИИВС им. И. И. Мечникова. Адрес: 105064, Москва, Малый Казенный переулок, д. 5а; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5399-3224>,
Свитич О. А., д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, директор, заведующая лабораторией молекулярной иммунологии ФГБНУ «НИИВС им. И. И. Мечникова»; Адрес: 105064, Москва, Малый Казенный переулок, д. 5а; email: svitichoa@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1757-8389>,
Дедов И. И., д.м.н., профессор, академик, член Президиума РАН, Президент ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России; Адрес: 117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11; e-mail: dedov@endocrincentr.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8175-7886>.

*Автор, ответственный за контакт: dr.nuralievaf@yandex.ru

Рукопись получена 18.09.2023 Рецензия получена 26.10.2023

Принята к публикации 17.11.2023

Relationships and Activities: The work was carried out within the framework of the Russian Science Foundation grant 22–15–00135 “Scientific substantiation, development and implementation of new technologies for diagnosing comorbid iodine deficiency and autoimmune thyroid diseases, including using the capabilities of artificial intelligence.”

Troshina E. A. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director of the Institute of Clinical Endocrinology of the State Scientific Center of the Russian Federation, Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Endocrinology» of the Ministry of Health of Russia. Address: 117292, Moscow, st. Dmitry Ulyanov, 11; email: troshina@inbox.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8520-8702>,
***Nuralieva N. F.** – Researcher, Department of Therapy of Diseases of the thyroid, Adrenal Glands and Obesity, State Scientific Center of the Russian Federation, Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center of Endocrinology” of the Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 117292, Moscow, st. Dmitry Ulyanov, 11; email: dr.nuralievaf@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6876-3336>,
Dyakov I. N. – Candidate of Biological Sciences, Head of the Laboratory of Immunoglobulin Biosynthesis, Federal State Budgetary Scientific Institution Research Institute of Internal Medicine named after. I. I. Mechnikov; Address: 105064, Moscow, Maly Kazenny Lane, 5a; email: dyakov.ilya@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6348-6867>,
Yukina M. Yu. – Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Therapy of Diseases of the Thyroid, Adrenal Glands and Obesity, State Research Center of the Russian Federation, Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Endocrinology» of the Ministry of Health of Russia. Address: 117292, Moscow, st. Dmitry Ulyanov, 11; email: kuronova@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8771-8300>,
Gavrilova M. V. – Candidate of Biological Sciences, Researcher, Laboratory of Immunoglobulin Biosynthesis, Federal State Budgetary Institution Research Institute of Internal Medicine named after. I. I. Mechnikov. Address: 105064, Moscow, Maly Kazenny Lane, 5a; email: gavrilovamv@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6936-2486>,
Chernyshova I. N. – Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher at the Laboratory of Immunoglobulin Biosynthesis of the Federal State Budgetary Institution Research Institute of Internal Medicine named after. I. I. Mechnikov. Address: 105064, Moscow, Maly Kazenny Lane, 5a; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5053-2433>,
Snegireva N. A. – Researcher, Laboratory of Immunoglobulin Biosynthesis, Federal State Budgetary Institution NIIVS named after. I. I. Mechnikov. Address: 105064, Moscow, Maly Kazenny Lane, 5a, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5399-3224>,
Svitich O. A. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, Head of the Laboratory of Molecular Immunology, Federal State Budgetary Institution «NIIVS named after. I. I. Mechnikov»; Address: 105064, Moscow, Maly Kazenny Lane, 5a; email: svitichoa@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1757-8389>,
Dedov I. I. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician, Member of the Presidium of the Russian Academy of Sciences, President of the State Scientific Center of the Russian Federation, Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Endocrinology» of the Ministry of Health of Russia; Address: 117292, Moscow, st. Dmitry Ulyanov, 11; e-mail: dedov@endocrincentr.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8175-7886>
 *Corresponding author: dr.nuralievaf@yandex.ru

Received: 18.09.2023 Revision Received: 26.10.2023 Accepted: 17.11.2023



Семаглутид в терапии сахарного диабета 2 типа: обзор накопленных данных от идеи создания до настоящего времени

Демидова Т.Ю.¹, Ушанова Ф.О.¹, Богачева Т.Л.^{1,2}

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

² ГБУЗ «ГКБ имени В.П. Демикова ДЗМ», Москва, Россия

В клинических рекомендациях все чаще подчеркивается важность многофакторного лечения диабета 2 типа (СД2), включающее как гликемический контроль, так и контроль массы тела, всестороннее управление классическими кардиологическими факторами риска, а также использование препаратов с доказанными кардионепротетивными эффектами для снижения риска долгосрочных осложнений.

Разработка семаглутида – длительно действующего и высокомолекулярного агониста рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) на основе широкопризнанного представителя класса лираглутида – явилась важной вехой в расширении возможностей управления заболеванием, а успехи, достигнутые в клинической исследовательской программе препарата, внесли свой вклад в формирование вышеуказанных аспектов рекомендаций.

Клиническая эффективность семаглутида оценивалась в рамках программы клинических исследований SUSTAIN на более чем 10000 пациентов с СД2. Программа включает 6 основных глобальных исследований фазы IIIa (SUSTAIN 1-6) и 5 исследований фазы IIIb (SUSTAIN 7-11), а также ряд других исследований и анализов.

Разработка отечественного воспроизведенного препарата, содержащего семаглутид, позволит увеличить доступность препаратов семаглутида в РФ, а также значительно более эффективно контролировать уровень гликемии у пациентов с СД2.

В данном обзоре представлены результаты эффективности и безопасности семаглутида, включая российский биоэквивалентный препарат семаглутида.

Ключевые слова: эффективность, безопасность, SUSTAIN, post-hoc, агонист рецепторов глюкагоно-подобного пептида-1, семаглутид, сахарный диабет 2-го типа.

Для цитирования: Демидова Т.Ю., Ушанова Ф.О., Богачева Т.Л. Семаглутид в терапии СД 2 типа: обзор накопленных данных от идеи создания до настоящего времени. *FOCUS Эндокринология*. 2023; 4(3): 13-28. doi: 10.15829/2713-0177-2023-3-11

Semaglutide in type 2 diabetes management: review of current evidence from concept to date

Demidova T.Yu.¹, Ushanova F.O.¹, Bogacheva T. L.^{1,2}

¹ Pirogov Russian National Research Medical University

² Moscow Department of Health V.P. Demikhov Hospital

Clinical guidelines increasingly emphasize the importance of multifactorial treatment of type 2 diabetes (DM2), including both glycemic control and body weight control, comprehensive management of classical cardiometabolic risk factors, as well as the use of drugs with proven cardioprotective effects to reduce the risk of long-term complications.

The development of semaglutide, a long-acting and highly homologous receptor agonist of glucagon-like peptide-1 (arGPP-1) based on a widely recognized representative of the liraglutide class, was an important milestone in expanding the possibilities of disease management, and the successes achieved in the clinical research program of the drug contributed to the formation of the above aspects of the recommendations.

The clinical efficacy of semaglutide was evaluated in the framework of the SUSTAIN clinical research program for more than 10,000 patients with DM2. The program includes 6 major global studies of Phase IIIa (SUSTAIN 1-6) and 5 studies of phase IIIb (SUSTAIN 7-11), as well as a number of other studies and analyses.

The development of a domestic reproduced drug containing semaglutide will increase the availability of semaglutide preparations in the Russian Federation, as well as significantly more effectively control the level of glycemia in patients with DM2.

This review presents the results of the efficacy and safety of semaglutide, including the Russian bioequivalent drug semaglutide.

Key words: efficacy, safety, SUSTAIN, post-hoc, glucagon-like peptide-1 receptor agonist, semaglutide, type 2 diabetes.

For citation: Demidova T.Yu., Ushanova F.O., Bogacheva T.L. Semaglutide in type 2 diabetes management: review of current evidence from concept to date. *FOCUS Endocrinology*. 2023; 4(3): 13-28. doi: 10.15829/2713-0177-2023-3-11

Разработка семаглутида

Разработка инкретин-направленной терапии как терапевтической опции при СД2 началась, когда было продемонстрировано, что инкретиновый гормон — глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) — отвечает за 70% инсулиновой секреции в ответ на прием пищи, так как является агонистом рецепторов ГПП-1 (арГПП-1), которые широко представлены в организме, в первую очередь, в поджелудочной железе. Однако было показано, что этот пептидный гормон имеет короткий период полураспада (1,5 минуты), и, как следствие, его прямое терапевтическое применение оказалось сильно ограниченным.

Были предприняты поиски фармакологических агентов, сходных с нативным ГПП-1, но имеющих увеличенный период полураспада. Так появились экзендин-подобные арГПП-1. Их широкое внедрение в клиническую практику, однако, также было затруднено из-за необходимости их многократного применения в связи с их высоким клиренсом из кровотока. Одним из подходов по ограничению клиренса было использование свойств другой молекулы белковой природы — альбумина, который демонстрирует способность длительно поддерживать свою концентрацию. Альбумин является наиболее стабильным и широко представленным белком плазмы. Он обладает способностью связываться с различными гидро- и липофильными молекулами, а также рН-зависимо соединяться с Fc-рецептором, благодаря чему снижается его собственная деградация. В разработке нескольких из представителей класса арГПП-1 использовались некоторые из описанных свойств. Так, слияние пептидной цепи, аналогичной человеческому ГПП-1, с альбумином использовалось в разработке препарата альбиглутид; а слияние двух подобных цепей с Fc доменом IgG — дулаглутид.

В дальнейшем было показано, что подобные способы, сопряженные с образованием высокомолекулярных комплексов, сильно снижали потенциал действия фармакологических агентов, требуя их большей концентрации для достижения терапевтического эффекта, а также повышая частоту образования антител к ним. Поэтому следующие подходы были направлены на разработку относительно небольшой молекулы, максимально гомологичной нативному ГПП-1 и способной обратимо связываться с альбумином.

За счет большого количества липофильных сайтов связывания альбумин способен переносить жирные кислоты. Поэтому в основе метода по увеличению периода полураспада молекул белковой природы некоторые исследователи использовали модификацию их структуры путем соединения препарата с жирной кислотой. Примерами таких препаратов служат инсулин детемир и инсулин деглудек, которые применяются один раз в день. Аналогичным образом был разработан и арГПП-1 — лираглутид. В последующем

встал вопрос о возможности увеличения длительности действия подобного небольшого высокомолекулярного арГПП-1 до 1 недели. Так родилась идея создания семаглутида (la semaine в переводе с французского — «неделя»). При разработке семаглутида в последовательности лираглутида, в первую очередь, был заменен аланин в 8 положении для предотвращения деградации молекулы дипептидилпептидазой-4 (дПП-4). Для дальнейшего повышения стабильности концентрации семаглутида необходимо было подобрать жирную кислоту большей длины, которая бы увеличила аффинность к альбумину. Кроме того, указанную жирную кислоту планировалось присоединить к последовательности ГПП-1 таким образом, чтобы образующаяся молекулярная связь была гидрофильной для сохранения потенциала препарата к связыванию и с рецепторами ГПП-1. Так, в положении 26 к лизину была присоединена C18-жирная дикислота через специальный линкер.

Синтезированная молекула в дальнейшем подтвердила свои потенциальные терапевтические возможности в ранних испытаниях на животных, а исследования фармакокинетики подтвердили закладываемые в молекулу свойства. Ранние исследования также показали, что полученные свойства молекулы аналогичны таковым у лираглутида, однако проявляются с большим потенциалом как в отношении контроля углеводного метаболизма, так и в отношении способности влиять на центры пищевого поведения, а также оказывать благоприятное действие на метаболизм липидов и факторы воспаления. Это позволило инициировать программу клинических исследований для подтверждения эффективности препарата у людей [1].

Разработка воспроизведенного препарата, содержащего семаглутид, стала актуальной задачей, решение которой позволило увеличить доступность препаратов семаглутида в РФ, а также значительно более эффективно контролировать уровень гликемии у пациентов с СД2.

Клиническая программа

Клиническая программа исследований применения семаглутида у пациентов с СД2 состояла из предрегистрационных исследований гликемического контроля (SUSTAIN 1–5), исследования сердечно-сосудистой безопасности (SUSTAIN 6) и пострегистрационных исследований (SUSTAIN 7–11), а также исследования высокой дозы семаглутида (SUSTAIN FORTE). Дополнительно в программу вошли 2 исследования SUSTAIN JAPAN и исследование SUSTAIN CHINA, необходимые для локальной регистрации препарата в этих азиатских странах (не освещены в данном обзоре).

Все исследования были международными многоцентровыми и имели в целом сходный дизайн иссле-

дований. Совокупно в исследовательскую программу изучения эффективности и безопасности семаглутида вошло более 10000 пациентов.

SUSTAIN 1–5

Предрегистрационные гликемические исследования (исследования IIIa фазы)

Исследования SUSTAIN 1–5 были посвящены изучению эффективности и безопасности применения семаглутида до регистрации препарата в различных режимах назначения и в сравнении с другими терапевтическими опциями: в монотерапии в сравнении с плацебо (SUSTAIN 1); в сравнении с перорально применяемым ИДПП-4 ситаглиптином 100 мг (SUSTAIN 2); в сравнении с другим арГПП-1 – экзенатидом замедленного высвобождения 2,0 мг (SUSTAIN 3); в сравнении с базальным инсулином – гларгином (SUSTAIN 4); и в сравнении с плацебо при добавлении к имеющейся терапии базальным инсулином (SUSTAIN 5).

Эти исследования включили около 4000 пациентов в возрасте от 54 до 59 лет, с исходным HbA1c от 8,1–8,4%, исходной массой тела от 89–96 кг и длительностью СД2 от 4,2 (SUSTAIN 1) до 13,3 (SUSTAIN 5) лет. Продолжительность исследований для оценки влияния интервенции на итоговый уровень HbA1c и другие параметры составляла от 30 до 56 недель. В этом разделе представлены общие результаты по всем предрегистрационным исследованиям гликемического контроля.

Влияние на гликемический контроль

Среднее значение HbA1c от исходного уровня (диапазон 8,1–8,4%) до завершения исследований SUSTAIN 1–5 снизилось на 1,2–1,5% на терапии семаглутидом 0,5 мг и на 1,5–1,8% на терапии семаглу-

тидом 1,0 мг в сравнении со снижением на <0,1–0,4% в группах плацебо и на 0,5–0,9% на максимальных дозах препаратов сравнения (во всех сравнениях $p < 0,0001$) (Рис. 1) [2, 3].

Целевой уровень HbA1c <7,0% был достигнут у существенно большей доли пациентов (вплоть до 78,7%) в группах применения семаглутида в сравнении с группой плацебо (вплоть до 24,8%, $p < 0,0001$) и группами активного контроля (вплоть до 40%, $p < 0,05$). Также большая доля пациентов на терапии семаглутидом по сравнению с группами плацебо и группами активного контроля достигала целей HbA1c $\leq 6,5\%$ [2, 3].

Значительное снижение уровня глюкозы плазмы натошак к концу исследований было также продемонстрировано в пользу терапии семаглутидом 0,5 мг и 1,0 мг в сравнении с другими группами ($p < 0,0005$) [2, 3].

Среднее изменение HbA1c возрастало от меньшего к большему при анализе влияния исходного уровня HbA1c на эффективность семаглутида к 30 неделе в дозе 0,5 мг (–0,9%, –1,2%, –1,5%, –1,7% и –2,3%; $p = 0,247$), достигая уровня HbA1c 6,3%–7,3%, и в дозе 1,0 мг (–1,1%, –1,4%, –1,9%, –2,1% и –2,7%; $p = 0,045$), достигая уровня HbA1c 6,1%–6,9%. Пр продемонстрированная эффективность в отношении гликемического контроля была сопоставимой и не зависела от фоновой сахароснижающей терапии, длительности диабета и исходной функции бета-клетки [4].

Эффективность у разных возрастных групп ($\geq$ или <65 лет)

У более молодых пациентов межгрупповая разница HbA1c в пользу терапии семаглутидом составляла

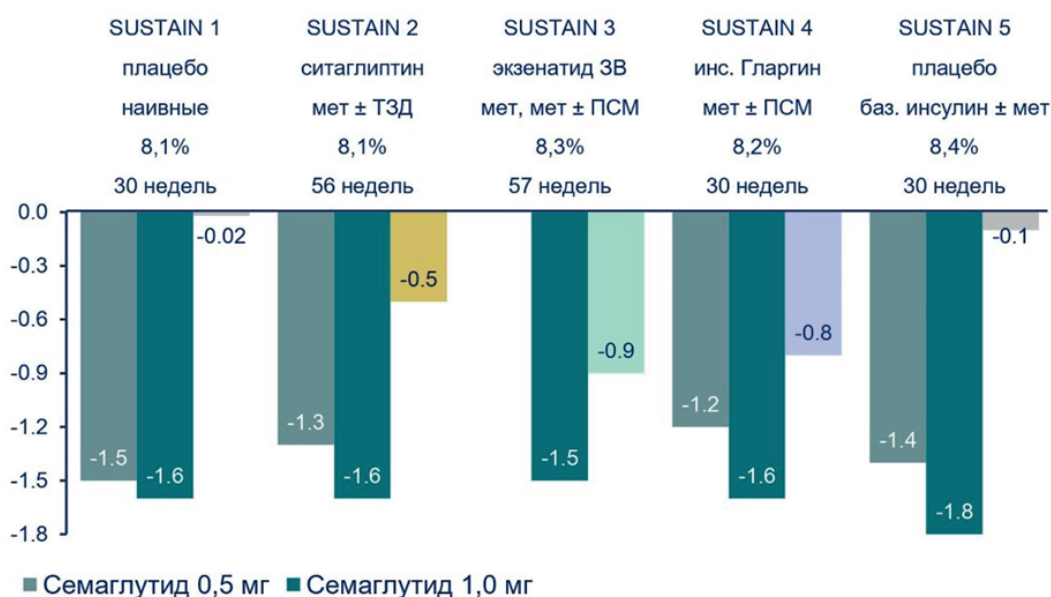


Рисунок 1. Изменение уровня HbA1c (%-ные пункты) от исходного в группах терапии семаглутидом 0,5 мг и 1,0 мг и в группах сравнения к завершению исследований SUSTAIN 1-5

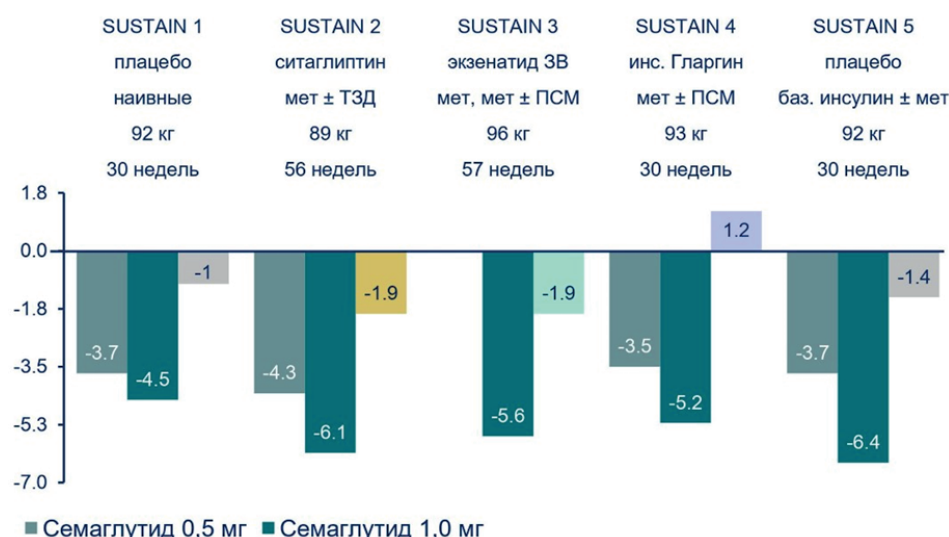


Рисунок 2. Изменение массы тела (кг) от исходной в группах терапии семаглутидом 0,5 мг и 1,0 мг и в группах сравнения к завершению исследований SUSTAIN 1–5

от $-0,37\%$ до $-1,50\%$ для 0,5 мг и от $-0,62\%$ до $-1,87\%$ для 1,0 мг. У пожилых пациентов аналогичные диапазоны составляли от $-0,43\%$ до $-1,35\%$ и от $-0,50\%$ до $-1,55\%$, соответственно. Статистической разницы между когортами разных возрастов отмечено не было.

Целевой уровень $\text{HbA}_{1c} < 7\%$ достигался у большей доли пациентов на терапии семаглутидом в обеих возрастных когортах по сравнению с группами сравнения: у более молодых – 54% – 70% для 0,5 мг и 65% – 78% для 1,0 мг против 11% – 36% у групп сравнения; у пожилых – 69% – 92% и 67% – 86% против 11% – 51% , соответственно [5].

Влияние на массу тела

Семаглутид демонстрировал значимое снижение массы тела от исходной (89–95 кг) на 3,5–4,6 кг в дозе 0,5 мг и 4,5–6,5 кг в дозе 1,0 мг (разница между дозами от 0,8 до 2,7 кг в пользу 1,0 мг) в сравнении со снижением на 1,0–1,4 кг в группе плацебо и на 1,9 кг в группах активного контроля, и повышением на 1,2 кг при сравнении с базальным инсулином ($p < 0,0001$) (Рис. 2) [2, 3].

На фоне терапии семаглутидом была выше доля пациентов, достигших снижения массы тела $\geq 5\%$ и $\geq 10\%$. Доля пациентов, продемонстрировавших снижение массы тела на $\geq 5\%$, в группах семаглутида 0,5 мг составила от 37–46% и в группах семаглутида 1,0 мг составила от 45–66% в сравнении с 7–11% в группах плацебо и 5–18% на терапии активными препаратами ($p < 0,0001$). Доля пациентов, продемонстрировавших снижение массы тела на $\geq 10\%$, в группах семаглутида достигала 26,7% в сравнении с 3% в группе плацебо ($p \leq 0,05$) и до 4% на терапии активными препаратами ($p \leq 0,0002$) [2, 3].

Соответственно степени снижению массы тела семаглутид демонстрировал уменьшение окружно-

сти талии на 3,2–4,3 см на дозе 0,5 мг и 4,1–6,0 см на дозе 1,0 мг в сравнении со снижением на 1,9–2,0 см в группах плацебо и с увеличением на 0,2 см в группе инсулина гларгина [2, 3].

Степень снижения массы тела в целом уменьшалась при повышении исходного HbA_{1c} на терапии семаглутидом 0,5 мг ($-4,4$, $-3,9$, $-3,9$, $-3,3$ и $-2,9$ кг; $p = 0,004$) и 1,0 мг ($-6,4$, $-5,9$, $-5,2$, $-4,5$ и $-4,8$ кг; $p < 0,001$). Снижение массы тела было однородным по исследованиям и не зависело от фоновой сахароснижающей терапии, длительности диабета и исходной функции бета-клетки [4].

Клинически значимое снижение массы тела наблюдалась во всех категориях исходного индекса массы тела с тенденцией к более высокому абсолютному снижению при более высоком исходном индексе массы тела [5].

В целом за время исследований 15,2–24,0% и 21,5–27,2% пациентов испытывали тошноту и рвоту на дозах 0,5 мг и 1,0 мг в сравнении с 6,0–14,1% в группах сравнения. В дополнительном анализе было продемонстрировано, что только от 0,07 до 0,5 кг в эффекте снижения массы тела могло бы быть объяснено гастроинтестинальными явлениями. В связи с чем исследователи объясняют снижение массы тела прямым механизмом действия семаглутида [5].

Эффективность у разных возрастных групп ($\geq$ или < 65 лет)

Семаглутид однородно и сопоставимо снижал массу тела от исходной в обеих возрастных когортах. Снижение массы тела составляло $-3,3$ до $-4,3$ кг (более молодые) и от $-3,6$ до $-4,6$ кг (пожилые) для 0,5 мг семаглутида; от $-4,6$ до $-6,4$ кг (более молодые) и $-4,1$ до $-6,7$ кг (пожилые) для 1,0 мг семаглутида; и от $+1,1$ до $-2,1$ кг (более молодые) и $+1,5$ до $-1,7$ кг

(пожилые) для групп сравнения. У более молодых пациентов снижение массы тела 5% отмечалось у 35%-43% в группе семаглутида 0,5 мг и 46%-62% в группе 1,0 мг семаглутида в сравнении с 4%-20% в группах сравнения. У пожилых пациентов соответствующие пропорции составили 37%-59%, 40%-79% и 4%-17% [5].

Комбинированный исход

Во вторичном анализе исследований SUSTAIN 1–5 больше пациентов на терапии семаглутидом достигло одновременного снижения как HbA1c, так и снижения массы тела. В ходе всех исследований от 78% (SUSTAIN 1) до 93% (SUSTAIN 5) пациентов, получавших семаглутид в дозе 1,0 мг, демонстрировали снижение одновременно обоих метаболических параметров [2, 3]. Дополнительный анализ комбинированного исхода продемонстрировал, что значительно ($p < 0,0001$) больше пациентов достигало HbA1c $< 7,0\%$ без набора массы тела и без тяжелых или подтвержденных симптоматических гипогликемий на терапии семаглутидом 0,5 мг (47–66%) и 1,0 мг (56–74%) по сравнению с другими группами (7%-19% – плацебо; 16–28% – активные препараты) (Рис. 3) [2, 3].

Другие показатели

Семаглутид в сравнении с группами сравнения демонстрировал сопоставимое или значимое снижение систолического артериального давления, общего холестерина, липопротеидов низкой плотности и уровня триглицеридов. Семаглутид не оказывал влияния на диастолическое артериальное давление, а также несколько повышал частоту сердечных сокращений по сравнению с другими группами (Рис. 4) [2, 3].

Функция почек

Было отмечено исходное снижение в скорости клубочковой фильтрации до примерно 12 недели на терапии семаглутидом, которое сопровождалось дальнейшим выходом на плато по данным до 30 недели исследований. Также стоит отметить, что по большей части данный эффект наблюдался у пациентов с исходно меньшим нарушением скорости клубочковой фильтрации (> 60 мл/мин/1,73 м²).

Подобный эффект ранее отмечался в исследованиях применения терапии блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы или терапии ингибиторами натрий-глюкозного ко-транспортера-2 (иНГЛТ-2). В исследованиях эти терапевтические опции продемонстрировали нефропротективное действие на долгосрочном горизонте времени, а первичное замедление скорости фильтрации этих препаратов связывают с гемодинамической адаптацией.

Однако, несмотря на стабилизацию функции почек после исходного снижения, в краткосрочных исследованиях гликемического контроля семаглутидом результирующая потеря скорости фильтрации превосходила потерю в группах сравнения.

Дополнительно была произведена оценка изменения альбуминурии. В исследованиях SUSTAIN 1–5 отношение альбуминурии на момент завершения исследования к исходному уровню составило 0,92 для семаглутида 0,5 мг и 0,84 для семаглутида 1,0 мг, в других группах активного контроля также отмечалось снижение альбуминурии, в то время как в группах плацебо было отмечено ее нарастание – 1,24. Расчетное отношение разницы между семаглутидом и плацебо составило 0,74 в пользу 0,5 мг и 0,68 в пользу 1,0 мг [6].

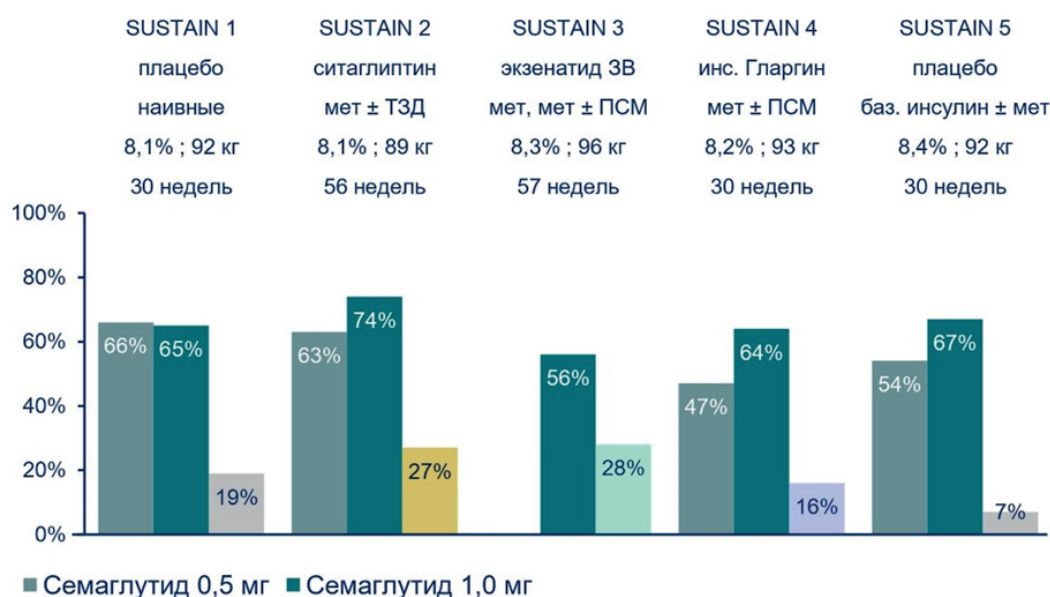


Рисунок 3. Доля пациентов (%), достигших комбинированной конечной точки HbA1c $< 7,0\%$ без набора массы тела и без тяжелых или подтвержденных симптоматических гипогликемий в группах терапии семаглутидом 0,5 мг и 1,0 мг и группах сравнения к завершению исследований SUSTAIN 1–5

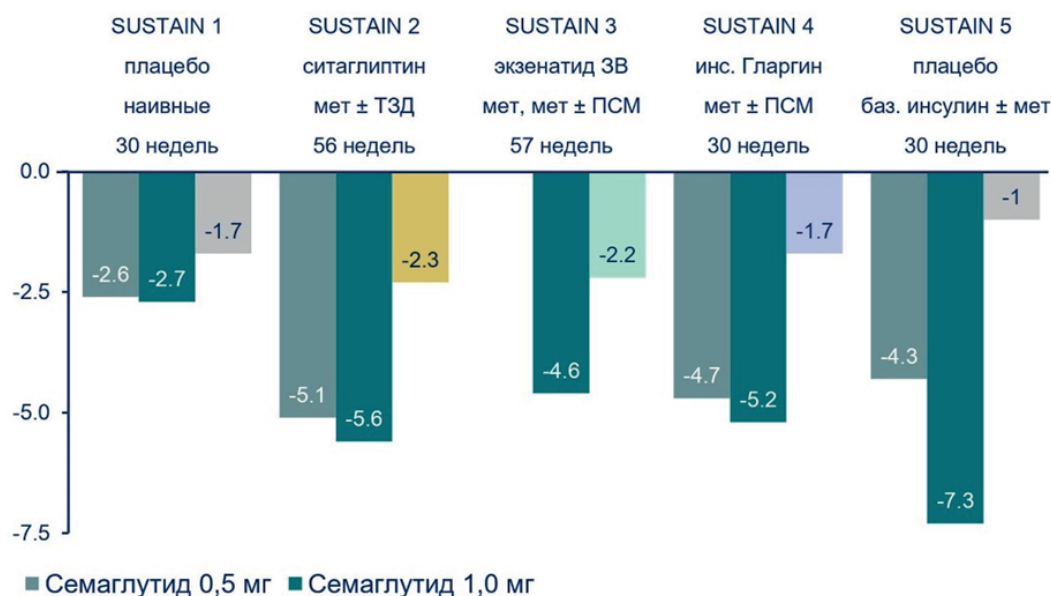


Рисунок 4. Изменение систолического артериального давления (мм рт. ст.) от исходного в группах терапии семаглутидом 0,5 мг и 1,0 мг и в группах сравнения к завершению исследований SUSTAIN 1–5.

Влияние функции почек на показатели эффективности

В исследовании SUSTAIN 4 и SUSTAIN 5 были широко представлены пациенты как с нормальной исходной функцией, так и со снижением легкой и средней степени. В дополнительном анализе этих исследований оценили влияние семаглутида на HbA1c и на массу тела.

Было показано, что эффективность семаглутида не зависела от категории исходной скорости клубочковой фильтрации: $p=0,85$ и $p=0,33$ для межгруппового различия в снижении HbA1c и $p=0,69$ и $p=0,49$ для межгруппового различия в снижении массы тела, соответственно исследованиям [7].

Функция почек в разных возрастных группах ($\geq$ или <65 лет)

Скорость клубочковой фильтрации в меньшей степени снижалась у пациентов старшей возрастной группы. Сводное среднее абсолютное снижение скорости клубочковой фильтрации к 30 неделе составляло -3,2, -2,2 и -2,5 мл/мин/1,73 м² (пожилые) и -4,8, -5,4 и -3,4 мл/мин/1,73 м² (более молодые) в группах применения семаглутида 0,5 мг, 1,0 мг и группах сравнения, соответственно [5].

Как отмечено ранее, большее снижение скорости фильтрации на фоне терапии семаглутидом на таком коротком горизонте времени могло быть опосредовано гемодинамической адаптацией, результаты будущих исследований прольют больший свет на этот механизм. Также меньшее абсолютное снижение в группе пожилых пациентов могло быть обусловлено тенденцией к более сохранной функции почек у молодых пациентов. А, как указано выше, эффект

снижения скорости клубочковой фильтрации был продемонстрирован именно у данной когорты пациентов.

Безопасность

Доля пациентов, у которых развились те или иные нежелательные явления, была сопоставимой между группами семаглутида и группами сравнения, за исключением нежелательных явлений, связанных с желудочно-кишечным трактом. Доля пациентов, у которых были отмечены гастроинтестинальные нарушения, составляла от 27–44% в группах семаглутида, 15% в группах плацебо и 15–33% в группах активного контроля. Большинство явлений непереносимости носило легкий или среднетяжелый характер и проходило со временем у большинства пациентов [2, 3]. Доля пациентов, прекративших терапию вследствие развития нежелательных явлений, также была сопоставима между группами: небольшой дисбаланс в сторону большей частоты на терапии семаглутидом возникал опять же из-за развития гастроинтестинального дискомфорта (Рис. 5) [2, 3].

Частота развития тяжелых или подтвержденных симптоматических гипогликемий была либо сопоставима, либо ниже на терапии семаглутидом в сравнении с другими группами. В целом повышение частоты подобных нежелательных явлений было зарегистрировано во всех группах, в которых в исходной схеме терапии присутствовали производные сульфонилмочевины или инсулин (Рис. 6) [2, 3].

SUSTAIN 7–11 и SUSTAIN FORTE, STEP 2

Пострегистрационные гликемические исследования (исследования IIIb фазы)

Семавик® — единый кардиометаболический подход к лечению СД2

MACE*
↓26%¹



Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников

ООО «ГЕРОФАРМ», Россия, 191119, г. Санкт-Петербург, Звенигородская ул., д. 9
Тел. (812) 703-79-75 (многоканальный)
Факс (812) 703-79-76
Телефон горячей линии: 8-800-333-4376 (звонок по России бесплатный)
www.geropharm.ru

*MACE or major adverse cardiac events – большие сердечно-сосудистые события

1. Wing RR, Lang W, Wadden TA, et al. Benefits of modest weight loss in improving cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2011;34(7):1481-1486.

Семавик®

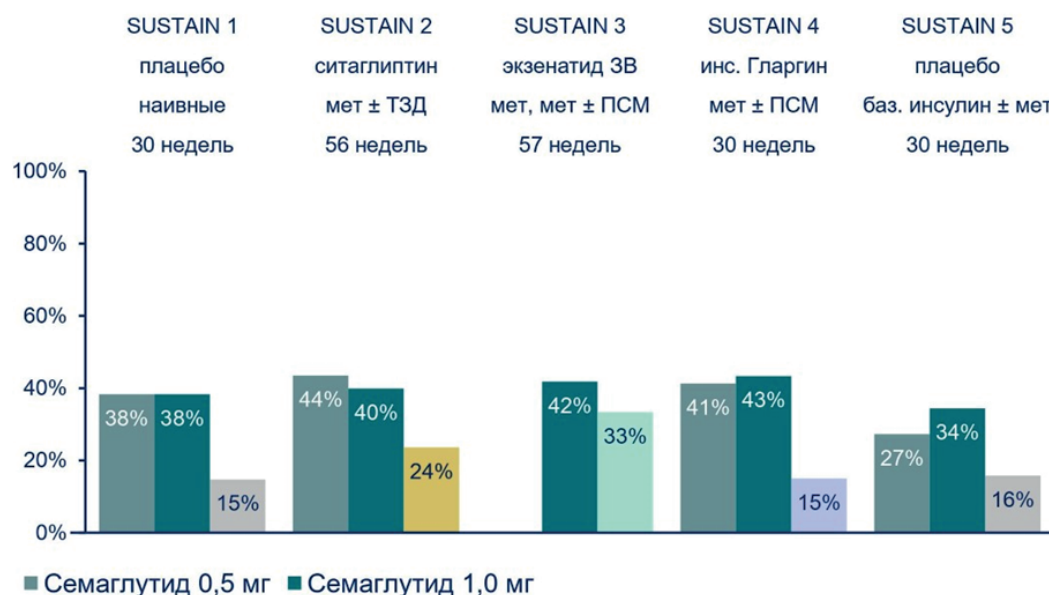


Рисунок 5. Совокупная доля пациентов (%), у которых были отмечены те или иные гастроинтестинальные нежелательные явления, в группах терапии семаглутидом 0,5 мг и 1,0 мг и группах сравнения за периоды исследований SUSTAIN 1–5

Семаглутид и другие арГПП-1

Помимо ранее упомянутого исследования сравнения эффективности семаглутида и экзенатида SUSTAIN 3, дальнейшее изучение эффективности семаглутида проходило в разрезе сравнения его с более современными длительно действующими арГПП-1, которые зарекомендовали себя в качестве эффективных препаратов как с позиции гликемического контроля, так и со стороны влияния на сердечно-сосудистый прогноз пациентов с СД2 [8].

SUSTAIN FORTE

В недавно завершившемся исследовании SUSTAIN FORTE изучалась эффективность высокой дозы семаглутида 2,0 мг у пациентов с СД 2 и недостаточным гликемическим контролем в сравнении с семаглутидом 1,0 мг. Исходный HbA1c в исследовании был выше, чем в остальных исследованиях клинической программы SUSTAIN, – 8,9%. По результатам было продемонстрировано, что повышение дозы семаглутида до 2,0 мг давало дополнительное метаболическое

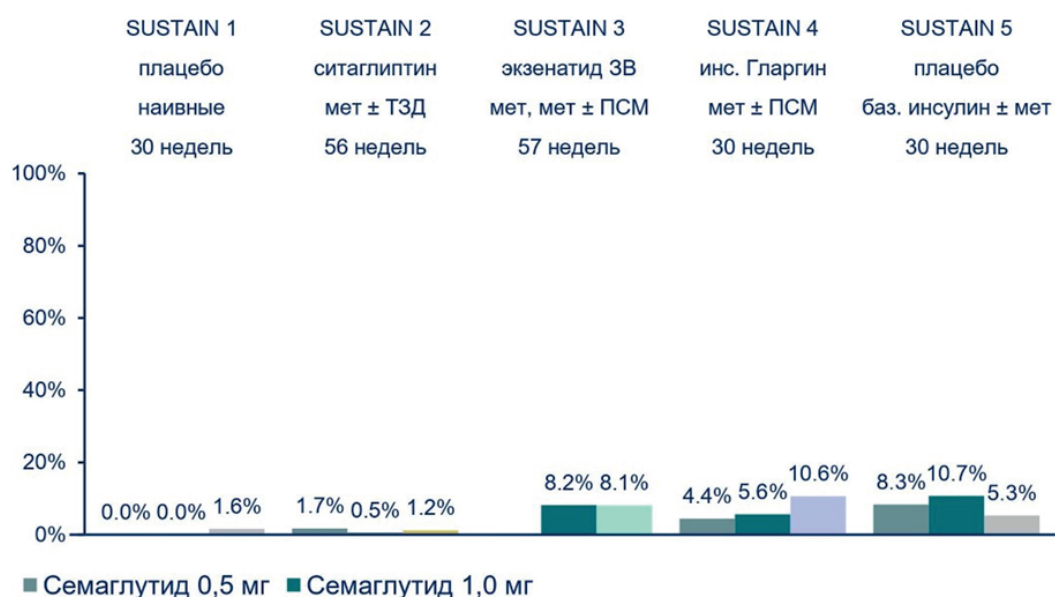


Рисунок 6. Совокупная доля пациентов (%), у которых были эпизоды тяжелых или подтвержденных симптоматических гипогликемий, в группах терапии семаглутидом 0,5 мг и 1,0 мг и группах сравнения за периоды исследований SUSTAIN 1–5

преимущество в сравнении с дозой 1,0 мг как в отношении HbA1c, так и в отношении снижения массы тела (Рис. 6) [9].

STEP2

В исследовании STEP 2 у пациентов с СД2 и избыточной массой тела или ожирением (100 кг) с небольшим повышением HbA1c (8,1%) на фоне предшествующей сахароснижающей терапии было проведено сравнение эффективности семаглутида в дозе 2,4 мг, на настоящий момент одобренной только для терапии ожирения, и семаглутида в дозе 1,0 мг. Результаты исследования опять же подтвердили дозозависимую эффективность семаглутида как с позиции гликемического контроля, так и с позиции снижения массы тела. Однако стоит подчеркнуть, что снижение HbA1c на более высокой дозе незначительно превосходило терапевтическую дозировку семаглутида 1,0 мг на контрасте с более выраженным положительным влиянием на массу тела (Рис. 7) [10].

SUSTAIN 7

Особый интерес представляет сравнительное исследование применения семаглутида в сравнении с другим арГПП-1, применяемым 1 раз в неделю, дулаглутидом. В исследовании SUSTAIN 7 проводилось попарное сравнение семаглутида в дозах 0,5 мг и 1,0 мг и дулаглутида 0,75 мг и 1,5 мг, соответственно. В обеих парах было продемонстрировано преимущество соответствующей дозы семаглутида как в отношении снижения HbA1c, так и в отношении снижения массы тела [11].

В дополнительном анализе SUSTAIN 7 было показано, что при непрямом сравнении семаглутида в дозе 0,5 мг и дулаглутида 1,5 мг наблюдался сопоставимый эффект препаратов на гликемический контроль с тенденцией к численно большему эффекту у семаглутида

0,5 мг; также было отмечено статистически значимое преимущество семаглутида 0,5 мг на снижение массы тела в сравнении с дулаглутидом 1,5 мг [12].

При изучении высоких доз дулаглутида в исследовании AWARD 11 было показано дополнительное улучшение метаболических показателей при применении дулаглутида в дозах 3,0 мг и 4,5 мг в сравнении с дозой 1,5 мг [13].

Для оценки сравнительной эффективности семаглутида были проведены не прямые анализы на основании AWARD 11 и результатов, полученных в отношении дозы семаглутида 1,0 мг в исследовании SUSTAIN 7 и дозы 2,0 мг в исследовании SUSTAIN FORTE. По итогам анализов было продемонстрировано дозозависимое преимущество семаглутида по сравнению с обеими высокими дозами дулаглутида (Рис. 8) [14, 15].

Степень преимущества, продемонстрированная в не прямых анализах, в целом согласовывалась с результатами, полученными в соответствующих клинических исследованиях (Рис. 7) [12, 14, 15].

SUSTAIN 10

В исследовании SUSTAIN 10 семаглутид в дозе 1,0 мг сравнивался с наиболее часто применяемым арГПП-1 – лираглутидом в дозе 1,2 мг 1 раз в день. По результатам исследования также был продемонстрирован больший потенциал семаглутида 1,0 мг как в отношении снижения HbA1c, так и в отношении положительного влияния на массу тела (Рис. 10) [16].

Семаглутид и иНГЛТ-2

Дополнительный интерес представляет оценка эффективности семаглутида в сравнении или в дополнение к другой современной пероральной терапии – иНГЛТ-2, также оказывающим благоприятный эффект как на гликемический контроль, так и на массу тела и имеющим ряд других плейотропных эффектов.

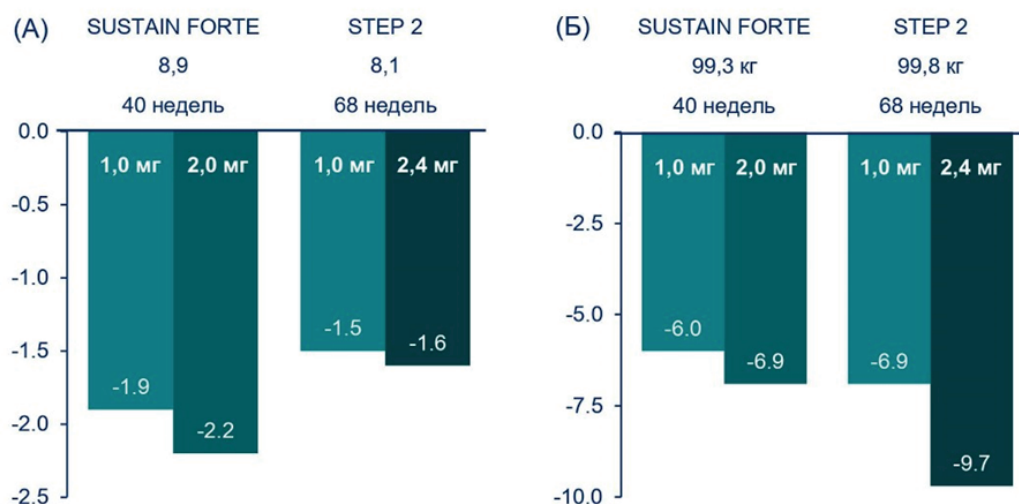


Рисунок 7. Изменение (А) HbA1c (%) и (Б) массы тела (кг) от исходных в группах терапии семаглутидом 1,0 мг, 2,0 мг и 2,4 мг к завершению исследований SUSTAIN FORTE и STEP 2

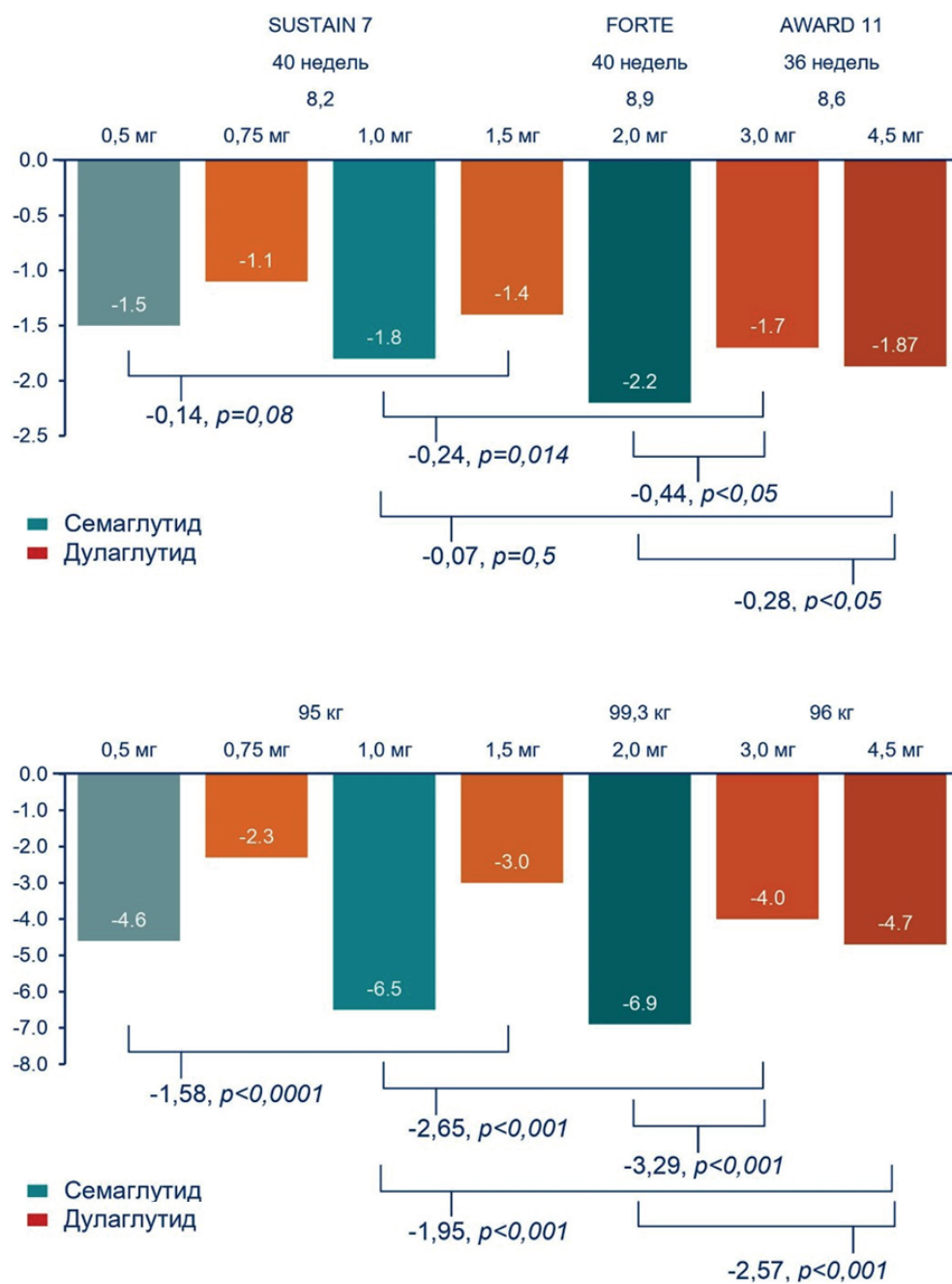


Рисунок 8. Изменение HbA1c (%) (вверху) и массы тела (кг) (внизу) от исходных в группах терапии семаглутидом 0,5 мг, 1,0 мг, 2,0 мг и группах терапии дулаглутидом 0,75 мг, 1,5 мг, 3,0 мг, 4,5 мг к завершению исследований SUSTAIN 7, SUSTAIN FORTE, AWARD 11. Значения межгрупповых различий представлены на основании не прямых сравнений в соответствующих анализах и могут не соответствовать графической репрезентации данных из соответствующих исследований.

SUSTAIN B

В исследовании SUSTAIN 8 эффективность семаглутида 1,0 мг сравнивалась с канаглифлозином 300 мг у пациентов, находящихся на недостаточном контроле (HbA1c – 8,3%) терапией метформином. По прошествии 1 года терапии результаты показали, что семаглутид 1,0 мг существенно превосходил канаглифлозин 300 мг как по степени снижения HbA1c, так и по степени снижения исходной массы тела (Рис. 9) [17]. В последующем анализе исследования было подчеркнуто, что в обеих группах снижение массы тела про-

исходило в первую очередь за счет снижения именно жировой составляющей [18].

Дополнительно здесь стоит привести результаты непрямого сравнительного анализа эффективности семаглутида 1,0 мг и эмпаглифлозина 25 мг в дополнение к метформину на основании данных SUSTAIN 2, 3, 8 и PIONEER 2 (в котором эмпаглифлозин сравнивался с пероральной формой семаглутида 14 мг). Результаты подтвердили превосходство семаглутида 1,0 мг и перед этим представителем класса иНГЛТ-2 (Рис. 9) [19].

SUSTAIN 9

В свете большого преимущества, продемонстрированного на терапии семаглутидом по сравнению с иНГЛТ-2, исследователей также интересовало, будет ли семаглутид 1,0 мг за счет комплементарных однонаправленных механизмов оказывать дополнительное преимущество у пациентов, уже находящихся на терапии иНГЛТ-2. Это интересно и в разрезе того, что эффект последних на массу тела обеспечен потерей организмом калорий и достаточно быстро выходит на плато из-за включения компенсаторных механизмов.

В исследовании SUSTAIN 9 было показано, что добавление семаглутида 1,0 мг к терапии иНГЛТ-2 у пациентов с недостаточным гликемическим контролем дает дополнительное преимущество как на снижение HbA1c, так и на дальнейшее снижение массы тела (Рис. 10) [20].

Стоит отметить, что исследование было относительно коротким и в его рамках не было отмечено очевидной тенденции к формированию плато указанных эффектов на терапии семаглутидом 1,0 мг. Также отмечались и дополнительные преимущества семаглутида 1,0 мг по снижению систолического давления, уменьшению окружности талии и благоприятного влияния на липидный профиль.

Семаглутид и инсулин

В исследованиях SUSTAIN 4 и SUSTAIN 5 у пациентов, требующих инсулинотерапии, эффективность семаглутида 0,5 мг и 1,0 мг уже оценивалась в сравнении с инсулином гларгин или в сравнении с плацебо у пациентов, находящихся на терапии базальным инсулином, соответственно исследованиям. Дальнейшей вехой в изучении применимости семаглутида у данной когорты пациентов стало исследование SUSTAIN 11.

SUSTAIN 11

В исследовании SUSTAIN 11 сравнили эффективность и безопасность добавления семаглутида 1,0 мг 1 раз в неделю или коротко действующего аналога инсулина, инсулина аспарт, 3 раза в день при интенсификации терапии пациентов, находящихся на терапии метформином и инсулином гларгин 100 Ед. Пациенты в исследовании были несколько старше и имели более длительный стаж СД2, что, в том числе, отражалось в более высоком, относительно остальной программы, исходным HbA1c – 8,6%.

Оба режима терапии по прошествии 1 года исследования продемонстрировали существенное снижение HbA1c с численным превосходством в пользу семаглутида (Рис. 10).

Стоит отметить, что для достижения этого результата в группе семаглутида требовалась значительно меньшая доза базального инсулина (на 12% меньше). Соответственно, и совокупная доза инсулина в группе семаглутида была ниже на 54%, чем в группе инсулина аспарт, так как пациенты второй группы, начиная с 4 Ед инсулина аспарт, к окончанию исследования находились на дозе 32,8 Ед.

Дополнительно была отмечена существенная межгрупповая разница по влиянию на массу тела (Рис. 10), систолическое и диастолическое артериальное давление и общий холестерин в пользу семаглутида 1,0 мг [21].

SUSTAIN 6

В аспекте безопасности стоит отдельно выделить изучение влияния семаглутида на сердечно-сосудистый риск пациентов с СД 2. В рамках клинической программы исследование SUSTAIN 6 являлось еще одним обязательным для регистрации препарата. В исследование вошло 3297 пациентов, из которых 2735 были отнесены по дизайну исследования к группе пациентов, имевших

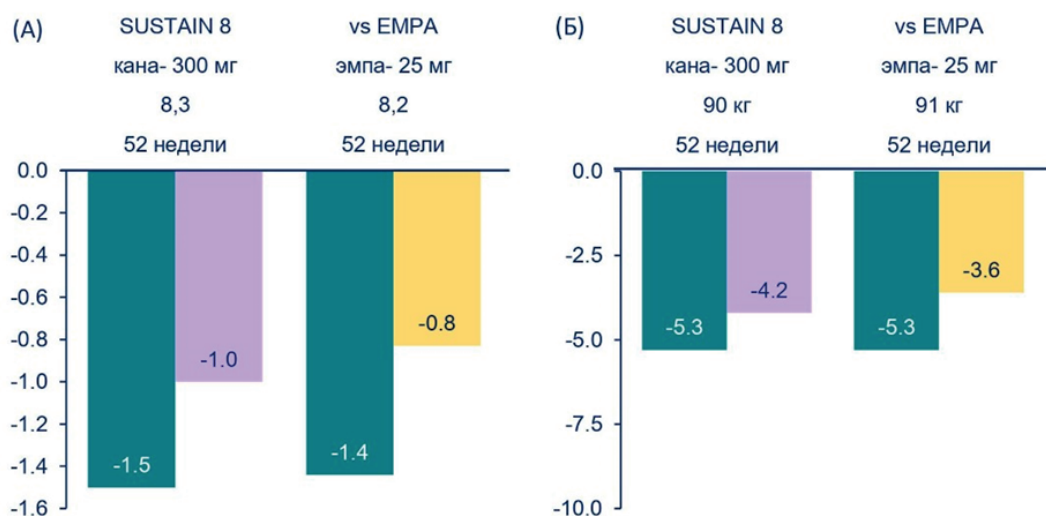


Рисунок 9. Изменение (А) HbA1c (%) и (Б) массы тела (кг) от исходных в группах терапии семаглутидом 1,0 мг и канаглифлозином 300 мг к завершению исследований SUSTAIN 8 и эмпаглифлозином 25 мг по непрямому сравнению индивидуальных пациентов данных.

высокий сердечно-сосудистый риск, в том числе и анамнез сердечно-сосудистых заболеваний.

Интересно, что, как отмечено ранее, исследование носило предрегистрационный характер, и поэтому для выполнения требований регулятора дизайн исследования закладывался на демонстрацию безопасности добавления семаглутида к стандарту терапии. Однако по результатам исследования было установлено, что семаглутид не только оказался безопасным, но и проявлял кардионепротективные эффекты в сравнении с группой пациентов, которым добавляли в схему терапии плацебо [22].

Первичная конечная точка

Первичной конечной точкой было время до наступления крупных сердечно-сосудистых событий (MACE), включавших нефатальные инфаркты, нефатальные инсульты и сердечно-сосудистую смерть [22].

Основной результат

По завершении исследования SUSTAIN 6 было показано, что семаглутид на 26% снижал относительный риск MACE. В данной выборке пациентов это выражалось в снижении абсолютного риска в группе семаглутида на 2,3% и в соответствующем NNT (числе пациентов, необходимых пролечить для предотвращения события), равном 45 за 2 года терапии (Рис. 11) [22].

Вклад в снижение MACE на терапии семаглутидом внесли статистически значимое снижение абсолютного риска инсультов на 1,1%, а также численное снижение абсолютного риска инфарктов на 1,0% и сердечно-сосудистой смерти на 0,2%.

Дополнительные анализы

В недавних дополнительных анализах были подробнее рассмотрены аспекты исследования. Так, было

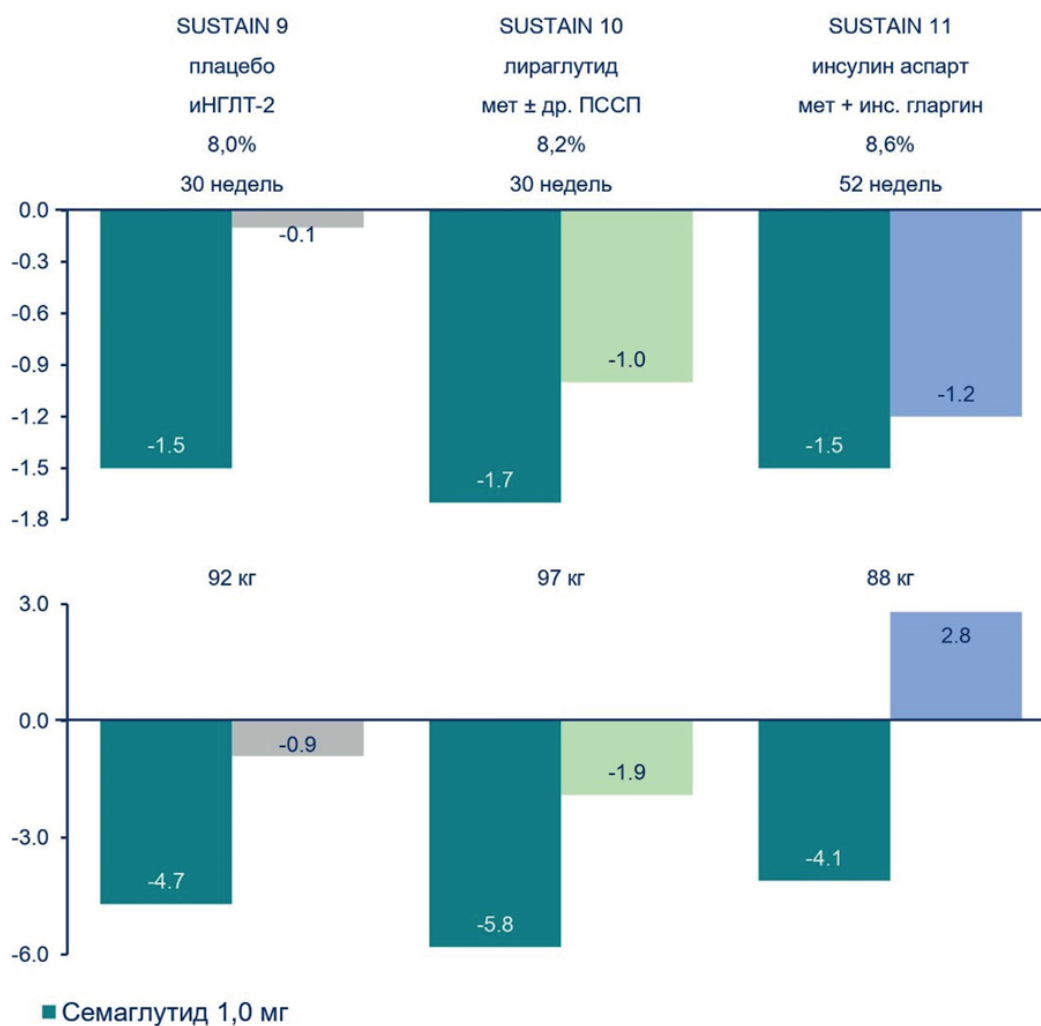


Рисунок 10. Изменение (вверху) HbA1c (%) и (внизу) массы тела (кг) от исходных в группах терапии семаглутидом 1,0 мг и группа сравнения к завершению исследований SUSTAIN 9–11.



Рисунок 11. Кумулятивные кривые наступления событий MACE в ходе исследования SUSTAIN 6. ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал, NNT – число пациентов, необходимых пролечить в течение срока, равного сроку исследования, для предотвращения одного события.

показано, что относительный риск инсультов снижался на 39% в первую очередь за счет снижения на 49% относительного риска наступления событий, связанных с окклюзией малых сосудов в головном мозге [23].

Риск коронарных событий снижался на 26% за счет как численного снижения частоты инфарктов миокарда на 26%, так и значимого снижения на 33% относительной частоты процедур, связанных с реваскуляризацией миокарда, таких как коронарное шунтирование или чрескожное коронарное вмешательство [22, 24].

Однородность эффекта

Другие анализы SUSTAIN 6 также показали, что эффект семаглутида был сопоставим в различных категориях подгрупп пациентов, включенных в исследование (нет межгрупповой разницы при $p > 0,05$).

Семаглутид в равной степени снижал риск MACE у пациентов с наличием или отсутствием сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе ($p = 0,22$) [25]. В том числе анамнез инсультов или инфарктов не влиял на эффект семаглутида как в отношении снижения риска MACE ($p = 0,75$), так и в отношении снижения частоты собственно отдельных компонентов конечной точки: инфаркта ($p = 0,67$) и инсульта ($p = 0,75$) [25].

Семаглутид также проявлял свое протективное действие независимо от длительности СД2 ($p = 0,75$) [28], пола ($p = 0,45$) [25], возраста ($p = 95$) [25].

Также на уменьшение частоты MACE на терапии семаглутидом не оказывал влияние анамнез заболеваний периферических артерий ($p = 0,49$) [27], анамнез микрососудистых осложнений ($p = 0,09$) [28], исходная скорость клубочковой фильтрации ($p = 1,00$) [29] и исходный уровень альбуминурии ($p = 0,48$) [30].

Семаглутид оказывал влияние в разных группах исходного уровня триглицеридов ($p = 0,90$) [31], исходного систолического артериального давления ($p = 0,40$) [32],

исходного индекса массы тела ($p = 0,02$) [32] и исходного уровня HbA1c ($p > 0,05$) [33], и эффект в целом не зависел от количества факторов риска, показатели которых улучшились за время исследования ($p = 0,95$) [34].

Вторичные конечные точки

Дополнительно в исследовании оценивали другие аспекты сосудистой безопасности. Среди вторичных исходов исследования помимо оценок, подтвердивших безопасность влияния семаглутида на компоненты первичной конечной точки и на другие кардиологические нозологии, проводилась оценка безопасности в отношении микрососудистых исходов, в частности, ретинопатии и развития новой или ухудшения существующей нефропатии [22].

Ретинопатия

В рамках исследования был отмечен сигнал о повышении относительного риска ретинопатии в группе применения семаглутида на 76%, которое в основном было продиктовано увеличением необходимости в фотокоагуляции сетчатки в группе семаглутида [22].

Нефропатия

На фоне применения семаглутида снижался относительный риск наступления комбинированного почечного исхода — развития новой или ухудшения существующей нефропатии, — включавшего в себя развитие устойчивой макроальбуминурии, удвоение уровня креатинина или снижение клиренса креатинина 45 мл/мин/1,73 м², необходимость в постоянной заместительной почечной терапии или смерть по почечным причинам [22].

Результаты исследования этого вторичного исхода продемонстрировали, что снижение относительного риска комбинированного почечного исхода составило 36% (Рис. 12). Меньшая частота наступления этого

события в группе терапии семаглутидом в сравнении с группой плацебо была продиктована, в первую очередь, уменьшением на 46% числа случаев развития стойкой макроальбуминурии [22].

Дополнительные анализы

Причем дополнительные анализы SUSTAIN 6 показали, что уровень исходной альбуминурии был ниже на 20% в группе 0,5 мг семаглутида и на 33% ниже в группе 1 мг по сравнению с соответствующими группами плацебо; также в группе семаглутида 0,5 мг было отмечено численное замедление падения скорости клубочковой фильтрации на 0,33 мл/мин/1,73 м²/год, а в группе 1,0 мг — значимое замедление на 0,87 мл/мин/1,73 м²/год [35].

В другом анализе было показано, что альбуминурия, в среднем, снижается на 26% в группе применения семаглутида по сравнению с плацебо: на 28% в группе исходной скорости клубочковой фильтрации 30–60 мл/мин/1,73 м² и на 26% в группе 60 мл/мин/1,73 м². Годовое снижение скорости клубочковой фильтрации также было меньше в группе семаглутида по сравнению с плацебо на 0,6 мл/мин/1,73 м²: на 1,21 мл в группе исходной скорости клубочковой фильтрации 30–60 мл/мин/1,73 м² и на 0,42 мл в группе 60 мл/мин/1,73 м². При этом продемонстрированное преимущество не зависело от сопутствующей терапии блокаторами ренин-ангиотензиновой системы [36].

Результаты открытого рандомизированного исследования фармакокинетики первого препарата семаглутид в Российской Федерации

В результате всесторонних аналитических исследований, проведенных ООО «ГЕРОФАРМ» в рамках программы исследования семаглутида, была показана высокая степень сопоставимости биоэквивалент-

та препарату сравнения в отношении характеристик действующего вещества, примесей и состава вспомогательных веществ. [37]

Целью проведенного исследования было изучение сравнительной фармакокинетики, биоэквивалентности, безопасности и переносимости препаратов Семавик® (GP40221) и Оземпик®, содержащих семаглутид, у здоровых добровольцев. Данное исследование биоэквивалентности являлось открытым рандомизированным и было проведено в параллельных группах здоровых добровольцев мужского пола с однократным введением исследуемых препаратов в дозе 0,5 мг натощак. Вывод о биоэквивалентности сравниваемых препаратов был сделан с использованием классического подхода, основанного на оценке 90%-ных доверительных интервалов для отношений средних геометрических значений первичных фармакокинетических параметров (AUC_{0-t}, C_{max}) для действующего вещества исследуемых препаратов.

По результатам исследования было показано, что значения 90% ДИ для отношений геометрических средних основных ФК-параметров семаглутида составляют 92,26–105,58% и 89,28–103,21% для AUC_{0-t} и C_{max} соответственно и укладываются в допустимые пределы 80–125%. Была доказана сопоставимая безопасность исследуемых препаратов семаглутида (Рис. 13).

С целью доказательства биоэквивалентности препаратов семаглутида и для получения наиболее достоверных данных была выбрана популяция здоровых добровольцев мужского пола в возрасте от 18 до 45 лет включительно. Такая популяция наиболее гомогенна, что позволяет снизить внутрииндивидуальную вариабельность до оптимальной для исследований биоэквивалентности.

Таким образом, полученные результаты указывают на то, что препараты Семавик® (GP40221) (ООО «ГЕРОФАРМ», Россия) и Оземпик® (Ново Нордиск А/С, Дания) могут быть признаны биоэквивалентными

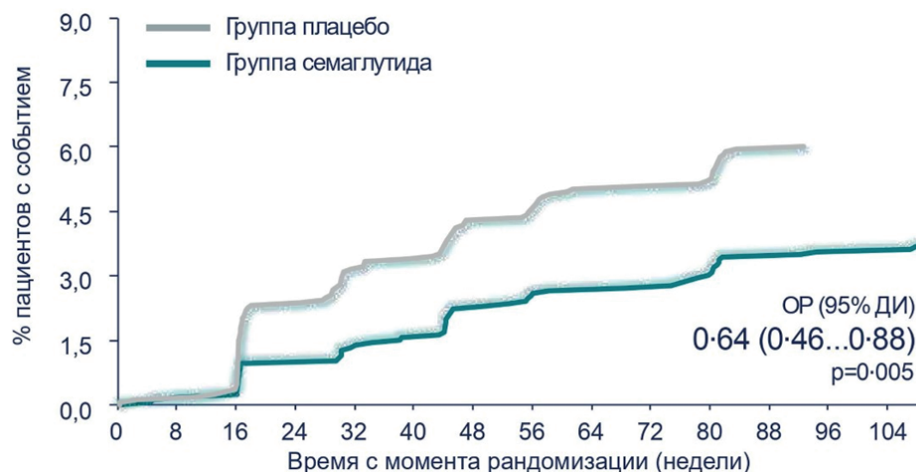


Рисунок 12. Кумулятивные кривые наступления событий комбинированного почечного исхода в ходе исследования SUSTAIN 6. ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал.

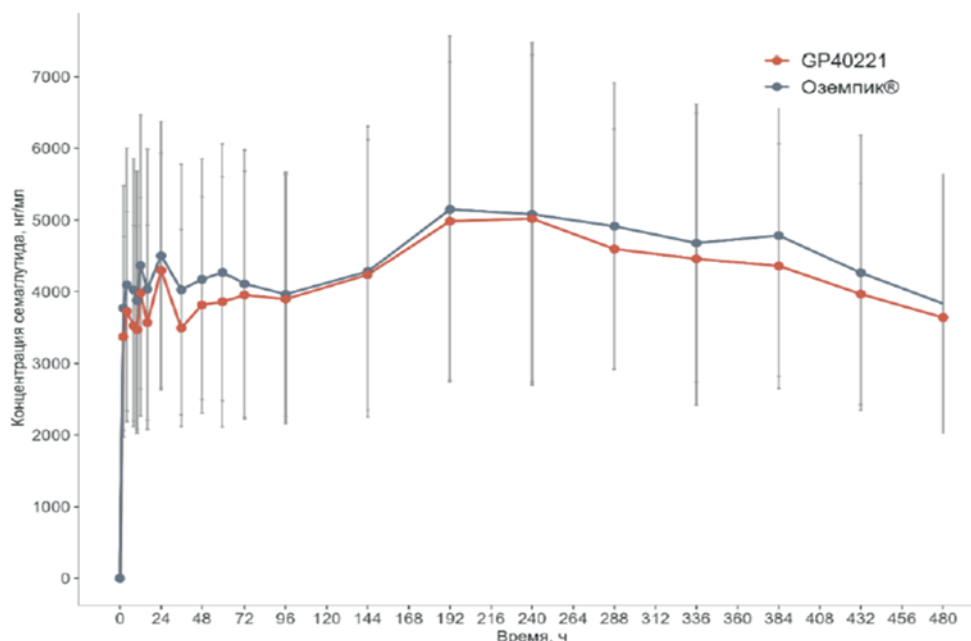


Рисунок 13. Усредненные фармакокинетические профили «концентрация-время» семаглутида в сыворотке крови добровольцев. Исследуемые препараты Семавик® (GP40221), раствор для подкожного введения 1,34 мг/мл (ООО «ГЕРОФАРМ», Россия) и Оземпик®, раствор для подкожного введения 1,34 мг/мл (Ново Нордиск А/С, Дания).

и одинаково безопасными с точки зрения клинической фармакологии [37].

Заключение

Семаглутид обеспечивает существенное снижение как HbA_{1c}, так и массы тела как в монотерапии, так и на фоне различной уже имеющейся у пациентов терапии. Профиль безопасности препарата отвечает современным ожиданиям, а явления непереносимости, присущие этому классу препаратов, носят временный характер.

Литература/References

- Knudsen LB, Lau J. The Discovery and Development of Tiraglutide and Semaglutide. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Apr 12;10:155. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00155>.
- Aroda VR, Ahmann A, Cariou B, Chow F, Davies MJ, J6dar E, Mehta R, Woo V, Lingway 1. Comparative efficacy, safety, and cardiovascular outcomes with once-weekly subcutaneous semaglutide in the treatment of type 2 diabetes: Insights from the SUSTAIN 1–7 trials. *Diabetes Metab*. 2019 Oct;45(5):409–418. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2018.12.001>.
- Goldenberg RM, Steen O. Semaglutide: Review and Place in Therapy for Adults With Type 2 Diabetes. *Can J Diabetes*. 2019 Mar;43(2):136–145. <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2018.05.008>.
- Aroda VR, Capehorn MS, Chaykin L, Frias JP, Lausvig NL, Macura S, LUDemann J, Madsbad S, Rosenstock J, Tabak O, Tadayon S, Bain SC. Impact of baseline characteristics and beta-cell function on the efficacy and safety of subcutaneous once-weekly semaglutide: A patient-level, pooled analysis of the SUSTAIN 1–5 trials. *Diabetes Obes Metab*. 2020 Mar;22(3):303–314. <https://doi.org/10.1111/dom.13896>.
- Warren M, Chaykin L, Trachtenberg D, Nayak G, Wijayasinghe N, Cariou B. Semaglutide as a therapeutic option for elderly patients with type 2 diabetes: Pooled analysis of the SUSTAIN 1–5 trials. *Diabetes Obes Metab*. 2018 Sep;20(9):2291–2297. <https://doi.org/10.1111/dom.13331>.
- Mann, J. F. E., Hansen, T., Idorn, T., Leiter, L. A., Marso, S. P., Rossing, P., Vilsb121II, T. (2020). Effects of once-weekly subcutaneous semaglutide on kidney function and safety in patients with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the SUSTAIN 1–7 randomised controlled trials. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30313-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30313-2).
- Cherney DZL, Hadjadj S, Lawson J, Mosenzon O, Tuttle K, Vrhjak B, Rasmussen S, Bain SC. Hemoglobin A1c Reduction With the GLP-1 Receptor Agonist Semaglutide Is Independent of Baseline eGFR: post hoc Analysis of the SUSTAIN and PIONEER Programs. *Kidney Int Rep*. 2022 Aug 3;7(11):2345–2355. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2022.07.167>.
- Lingway 1, Hansen T, Macura S, et al. Superior weight loss with once-weekly semaglutide versus other glucagon-like peptide-1 receptor agonists is independent of gastrointestinal adverse events BMJ Open Diabetes Research and Care 2020;8: e001706. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2020-001706>.
- Frfas JP, Auerbach P, Bajaj HS, Fukushima Y, Lingway 1, Macura S, S121ndergaard AL, Tankova TI, Tentolouris N, Buse JB. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 2–0 mg versus 1–0 mg in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN FORTE): a double-blind, randomised, phase 3B trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021 Sep;9(9):563–574. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00174-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00174-1).
- Davies M, Faarch L, Jeppesen OK, Pakseresht A, Pedersen SD, Perreault L, Rosenstock J, Shimomura 1, Viljoen A, Wadden TA, Lingway 1; STEP 2 Study Group. Semaglutide 2–4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2021 Mar 13;397(10278):971–984. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00213-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00213-0).
- Pratley RE, Aroda VR, Lingway 1, LUDemann J, Andreassen C, Navarria A, Viljoen A; SUSTAIN 7 investigators. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018 Apr;6(4):275–286. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30024-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30024-X).
- Goldenberg, R., Pratley, R. E., Aroda, V. R., Gondolf, T., Hansen, T., Lingway, 1., LUDemann, J., Skj12.1th, T. V., & Viljoen, A. (2019). 87 – Efficacy and Safety of Semaglutide 0.5 mg vs Dulaglutide 1.5 mg Once Weekly in Type 2 Diabetes: Posthoc Analysis of SUSTAIN 7. In *Canadian Journal of Diabetes* (Vol. 43, Issue 7, p. S32). Elsevier BV. <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2019.07.096>.
- Frias JP, Bonora E, Nevarez Ruiz L, Li YG, Yu Z, Milicevic Z, Malik R, Bethel MA, Cox DA. Efficacy and Safety of Dulaglutide 3.0 mg and 4.5 mg Versus Dulaglutide 1.5 mg in Metformin Treated Patients With Type 2 Diabetes in a Randomized Controlled Trial (AWARD-11). *Diabetes Care*. 2021 Mar;44(3):765–773. <https://doi.org/10.2337/dc20-1473>.
- Pratley RE, Catarig AM, Lingway 1, Viljoen A, Paine A, Lawson J, Chubb B, Gorst-Rasmussen A, Miresashvili N. An indirect treatment comparison of the efficacy of semaglutide 1.0 mg versus dulaglutide 3.0 and 4.5 mg. *Diabetes Obes Metab*. 2021 Nov;23(11):2513–2520. <https://doi.org/10.1111/dom.14497>.

15. Lingvay 1, Bauer R, Baker-Knight J, Lawson J, Pratley R. An Indirect Treatment Comparison of Semaglutide 2.0 mg vs Dulaglutide 3.0 mg and 4.5 mg Using Multilevel Network Meta-regression. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022 Apr 19;107(5):1461–1469. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab905>.
16. Capehorn MS, Catarig AM, Furberg JK, Janez A, Price HC, Tadayon S, Verges B, Marre M. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 1.0mg vs once-daily liraglutide 1.2mg as add-on to 1–3 oral antidiabetic drugs in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 10). *Diabetes Metab.* 2020 Apr;46(2):100–109. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2019.101117>.
17. Lingvay 1, Catarig AM, Frias JP, Kumar H, Lausvig NL, le Roux CW, Thielke D, Viljoen A, McCrimmon RJ. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus daily canagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 8): a double-blind, phase 3b, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019 Nov;7(11):834–844. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30311-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30311-0).
18. McCrimmon RJ, Catarig AM, Frias JP, Lausvig NL, le Roux CW, Thielke D, Lingvay 1. Effects of once-weekly semaglutide vs once-daily canagliflozin on body composition in type 2 diabetes: a substudy of the SUSTAIN 8 randomised controlled clinical trial. *Diabetologia.* 2020 Mar;63(3):473–485. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-05065-8>.
19. Lingvay 1, Capehorn MS, Catarig AM, Johansen P, Lawson J, Sandberg A, Shaw R, Paine A. Efficacy of Once-Weekly Semaglutide vs Empagliflozin Added to Metformin in Type 2 Diabetes: Patient-Level Meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 Dec 1;105(12):e4593–604. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa577>.
20. Zinman B, Bhosekar V, Busch R, Holst 1, Ludvik B, Thielke D, Thrasher J, Woo V, Philis-Tsimikas A. Semaglutide once weekly as add-on to SGLT-2 inhibitor therapy in type 2 diabetes (SUSTAIN 9): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019 May;7(5):356–367. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30066-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30066-X).
21. Kellner M, Kaltoft MS, Lawson J, Nielsen LL, Strojek K, Tabak O, Jacob S. Effect of once-weekly semaglutide versus thrice-daily insulin aspart, both as add-on to metformin and optimized insulin glargine treatment in participants with type 2 diabetes (SUSTAIN 11): A randomized, open-label, multinational, phase 3b trial. *Diabetes Obes Metab.* 2022 Sep;24(9):1788–1799. <https://doi.org/10.1111/dom.14765>.
22. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jørdar E, Leiter LA, Lingvay 1, Rosenstock J, Seufert J, Warren ML, Woo V, Hansen O, Holst AG, Pettersson J, Vilsb 1211 T; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016 Nov 10;375(19):1834–1844. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607141>.
23. Strain WD, Frenkel O, James MA, Leiter LA, Rasmussen S, Rothwell PM, Sejersten Ripa M, Truelsen TC, Husain M. Effects of Semaglutide on Stroke Subtypes in Type 2 Diabetes: Post Hoc Analysis of the Randomized SUSTAIN 6 and PIONEER 6. *Stroke.* 2022 Sep;53(9):2749–2757. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.121.037775>.
24. Kolkailah, A. A., Lingvay, 1., Dobrecky-Mery, 1., Aharonovich, A., David, J., Holse, C., Rasmussen, S., & McGuire, O. K. (2022). Effects of once-weekly subcutaneous semaglutide on coronary artery disease outcomes in patients with type 2 diabetes with or at high risk for cardiovascular disease: Insights from the SUSTAIN-6 trial. In *Diabetes, Obesity and Metabolism* (Vol. 25, Issue 4, pp. 1117–1120). Wiley. <https://doi.org/10.1111/dom.14941>.
25. Leiter LA, Bain SC, Hramiak 1, Jørdar E, Madsbad S, Gondolf T, Hansen T, Holst 1, Lingvay 1. Cardiovascular risk reduction with once-weekly semaglutide in subjects with type 2 diabetes: a post hoc analysis of gender, age, and baseline CV risk profile in the SUSTAIN 6 trial. *Cardiovasc Diabetol.* 2019 Jun 6;18(1):73. <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0871-8>.
26. Verma S, Bain SC, Monk Fries T, Mazer CD, Nauck MA, Pratley RE, Rasmussen S, Saeveireid HA, Zinman B, Buse JB. Duration of diabetes and cardiorenal efficacy of liraglutide and semaglutide: A post hoc analysis of the LEADER and SUSTAIN 6 clinical trials. *Diabetes Obes Metab.* 2019 Jul;21(7):1745–1751. <https://doi.org/10.1111/dom.13698>.
27. Verma S, Al-Omran M, Leiter LA, Mazer CD, Rasmussen S, Saeveireid HA, Sejersten Ripa M, Bonaca MP. Cardiovascular efficacy of liraglutide and semaglutide in individuals with diabetes and peripheral artery disease. *Diabetes Obes Metab.* 2022 Jul;24(7):1288–1299. <https://doi.org/10.1111/dom.14700>.
28. Verma S, Bain SC, Honore JB, F E Mann J, A Nauck M, E Pratley R, Rasmussen S, Sejersten Ripa M, Zinman B, Buse JB. Impact of microvascular disease on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: Results from the LEADER and SUSTAIN 6 clinical trials. *Diabetes Obes Metab.* 2020 Nov;22(11):2193–2198. <https://doi.org/10.1111/dom.14140>.
29. Rossing P, Bain SC, Bosch-Traberg H, Sokareva E, Heerspink HJL, Rasmussen S, Mellbin LG. Effect of semaglutide on major adverse cardiovascular events by baseline kidney parameters in participants with type 2 diabetes and at high risk of cardiovascular disease: SUSTAIN 6 and PIONEER 6 post hoc pooled analysis. *Cardiovasc Diabetol.* 2023 Aug 24;22(1):220. <https://doi.org/10.1186/s12933-023-01949-7>.
30. Verma S, David JP, Leiter LA, Michelsen MM, Rasmussen S, Bhatt DL. Semaglutide reduces the risk of major adverse cardiovascular events consistently across baseline triglyceride levels in patients with type 2 diabetes: Post hoc analyses of the SUSTAIN 6 and PIONEER 6 trials. *Diabetes Obes Metab.* 2023 Aug;25(8):2388–2392. <https://doi.org/10.1111/dom.15081>.
31. Leiter LA, Bain SC, Bhatt DL, Buse JB, Mazer CD, Pratley RE, Rasmussen S, Ripa MS, Vrazic H, Verma S. The effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists liraglutide and semaglutide on cardiovascular and renal outcomes across baseline blood pressure categories: Analysis of the LEADER and SUSTAIN 6 trials. *Diabetes Obes Metab.* 2020 Sep;22(9):1690–1695. <https://doi.org/10.1111/dom.14079>.
32. Verma S, McGuire DK, Bain SC, Bhatt DL, Leiter LA, Mazer CD, Monk Fries T, Pratley RE, Rasmussen S, Vrazic H, Zinman B, Buse JB. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists liraglutide and semaglutide on cardiovascular and renal outcomes across body mass index categories in type 2 diabetes: Results of the LEADER and SUSTAIN 6 trials. *Diabetes Obes Metab.* 2020 Dec;22(12):2487–2492. <https://doi.org/10.1111/dom.14160>.
33. L.G. Mellbin, D. L. Bhatt, J.-P. David, M. C. Petrie, S. Rasmussen, P. A. Schytz, T. Vilsb 1211. Effect of semaglutide versus placebo on cardiovascular outcomes by baseline HbA1c: SUSTAIN 6 and PIONEER 6 post hoc analysis. Session: SO 44 Lessons from trials. Oral Presentation # 594. Hybrid 58th EASD Annual Meeting. 2022. <https://www.easd.org/media-centre/home.html#resources/effect-of-semaglutide-versus-placebo-on-cardiovascular-outcomes-by-baseline-hba-sub1c-sub-sustain-6-and-pioneer-6-post-hoc-analysis>.
34. Zobel EH, von Scholten BJ, Hansen TW, Persson F, Rasmussen S, Wolthers B, Rossing P. The importance of addressing multiple risk markers in type 2 diabetes: Results from the LEADER and SUSTAIN 6 trials. *Diabetes Obes Metab.* 2022 Feb;24(2):281–288. <https://doi.org/10.1111/dom.14578>.
35. Shaman AM, Bain SC, Bakris GL, Buse JB, Idorn T, Mahaffey KW, Mann JFE, Nauck MA, Rasmussen S, Rossing P, Wolthers B, Zinman B, Perkovic V. Effect of the Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists Semaglutide and Liraglutide on Kidney Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: Pooled Analysis of SUSTAIN 6 and LEADER. *Circulation.* 2022 Feb 22;145(8):575–585. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055459>.
36. Tuttle KR, Bosch-Traberg H, Cherney DZL, Hadjadj S, Lawson J, Mosenzon O, Rasmussen S, Bain SC. Post hoc analysis of SUSTAIN 6 and PIONEER 6 trials suggests that people with type 2 diabetes at high cardiovascular risk treated with semaglutide experience more stable kidney function compared with placebo. *Kidney Int.* 2023 Apr;103(4):772–781. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.12.028>.
37. Арефьева АН, Банко ВВ, Садовских МО, Носков СМ. Первый препарат семаглутида в Российской Федерации: результаты открытого рандомизированного исследования фармакокинетики. *Медицинский совет.* 2023;17(16):77–82. <https://doi.org/10.21518/ms2023-312>.

Отношения и деятельность: нет.

Демидова Т. Ю. — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 9600–9796. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6385-540X>,

*Ушанова Ф. О. — к.м.н., доцент кафедры эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Российская Федерация, ORCID:0000-0001-5512-6899. e-mail: fati_2526@mail.ru,

Богачева Т. Л. — врач-эндокринолог ГБУЗ «ГКБ имени В. П. Демидова ДЗМ». Адрес: 109263, г. Москва, ул. Шкулева, д. 4. Ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России. ORCID: 0009-0007-5445-164X. E-mail: bogacheva@68gkb.ru.

*Автор, ответственный за контакт с редакцией: fati_2526@mail.ru

Рукопись получена 18.09.2023 Рецензия получена 26.10.2023 Принята к публикации 17.11.2023

Relationships and activities: none

Demidova T.Yu. — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Endocrinology, Pirogov Russian National Research Medical University. 117997, Moscow, st. Ostrovityanova, 1. eLIBRARY.RU SPIN: 9600–9796. ORCID: 0000-0001-6385-540X,

*Ushanova F.O. — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Endocrinology, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation, ORCID:0000-0001-5512-6899. e-mail: fati_2526@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5512-6899,

Bogacheva T. L. — endocrinologist of the State Budgetary Healthcare Institution «City Clinical Hospital named after V.P. Demikhov, Department of Health». Address: 109263, Moscow, st. Shkuleva, 4. Assistant, Department of Endocrinology Pirogov Russian National Research Medical University, ORCID: 0009-0007-5445-164X.

*Corresponding author: fati_2526@mail.ru

Received: 18.09.2023 Revision received: 26.10.2023 accepted: 17.11.2023



Гендерные различия генетической предрасположенности к сахарному диабету 2 типа

Авзалетдинова Д. Ш.¹, Моругова Т. В.¹, Кочетова О. В.²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Уфа

² Институт биохимии и генетики – обособленное структурное подразделение Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, г. Уфа

Введение. В последние годы уделяется большое внимание гендерным различиям в предрасположенности к сахарному диабету 2 типа (СД2), что обусловлено гормональными и генетическими особенностями мужчин и женщин и требует углубленного изучения.

Цель. Выявить генетические маркеры предрасположенности к СД2 в зависимости от пола по 17-ти полиморфным маркерам генов, вовлеченных в различные звенья патогенеза СД2.

Материал и методы. Включено 536 пациентов с СД2 и 1476 здоровых лиц. Амплификацию 17-ти полиморфных локусов генов проводили методом полимеразной цепной реакции. Ассоциации ДНК-полиморфизмов с СД2 оценены методом логистической регрессии с использованием программы SNPStats. Степень ассоциаций оценивали в значениях показателей отношения шансов (OR). Применяли поправку на множественность сравнений, многофакторный анализ.

Результаты. Генотипы повышенного риска СД2 для мужчин: CC маркера CCL20 rs6749704 (OR=3,85, P=0,0002) в рецессивной модели, D/I маркера CCR5 rs333 (OR=4,42, P=0,0208); по маркеру GRIA1 rs2195450 – CT и TT в доминантной модели (OR=2,42, P=0,0002), TT – в рецессивной (OR=2,89, P=0,0070). Генотипы повышенного риска СД2 у женщин по маркеру TCF7L2 rs7903146 – CT и TT в доминантной модели (OR=1,69, P=0,0003), TT – в рецессивной (OR=1,61, P=0,0124), по маркеру ADIPOQ rs17366743 – TC (OR=2,55, P=0,0168).

Заключение. Установленные генотипы повышенного риска СД2 в зависимости от гендерной принадлежности позволяют персонализировать подходы к первичной профилактике СД2.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа; генетические маркеры; полимеразная цепная реакция; гены хемокинов; глутаматные рецепторы; инсулинорезистентность; ген адипонектина ADIPOQ; ген транскрипционного фактора 7 TCF7L2.

Для цитирования: Авзалетдинова Д. Ш., Моругова Т. В., Кочетова О. В. Гендерные различия генетической предрасположенности к сахарному диабету 2 типа. *FOCUS Эндокринология*. 2023; 4(3): 29–35. doi: 10.15829/2713-0177-2023-3-12

Sex differences in type 2 diabetes genetic susceptibility

Avzaletdinova D.S.¹, Morugova T.V.¹, Kochetova O.V.²

¹ Bashkir State Medical University

² Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences

Introduction. In the last few years gender and sex differences in type 2 diabetes (T2D) predisposition are paid much attention. This gap can be caused by the hormonal and genetic background and require further traits.

Aim. The aim of this study was to identify genetic markers of T2D predisposition depending on sex using 17 polymorphic markers of genes involved in various links of T2D pathogenesis.

Material and Methods. 536 patients with T2D and 1,476 healthy individuals were examined. Amplification of 17 polymorphic gene loci was performed by polymerase chain reaction. Associations of DNA polymorphisms with T2D were evaluated by logistic regression using the SNPStats program. The degree of association was assessed in the odds ratio (OR) scores. Correction for multiplicity of comparisons and multivariate analysis was used.

Results. The genotypes of increased T2D risk for men are CC of CCL20 rs6749704 marker (OR = 3.85, P = 0.0002) in recessive model, D/I of CCR5 rs333 marker (OR = 4.42, P = 0.0208); by GRIA1 marker rs2195450 - CT and TT in the dominant model (OR = 2.42, P = 0.0002), TT - in the recessive model (OR = 2.89, P = 0.0070). The genotypes of increased risk of T2D in women according to the marker TCF7L2 rs7903146 - CT and TT in the dominant model (OR = 1.69, P = 0.0003), TT - in recessive (OR = 1.61, P = 0.0124), according to the marker ADIPOQ rs17366743 - TC (OR = 2.55, P = 0.0168).

Conclusion. The established genotypes of increased T2D risk depending on gender make it possible to personalize approaches to primary T2D prevention.

Key words: type 2 diabetes mellitus; genetic markers; polymerase chain reaction; chemokine genes; glutamate receptors; insulin resistance; adiponectin gene ADIPOQ; transcription factor 7 gene TCF7L2

For citation: Avzaletdinova D.S.1, Morugova T.V.1, Kochetova O.V. Sex differences in type 2 diabetes genetic susceptibility. *FOCUS Endocrinology*. 2023; 4(3): 29–35. doi: 10.15829/2713-0177-2023-3-12

Введение

Одним из острейших вопросов современной медицины является управление сахарным диабетом 2-го типа (СД2), что обусловлено высокой инвалидизацией и экспоненциальным ростом заболеваемости во всем мире.

В последние годы много внимания уделяется гендерным различиям заболеваемости СД2, его клинической картины, ответа на терапию, подверженности осложнениям, что связывают с гормональными, психосоциальными и генетическими аспектами.

По данным Международной федерации диабета (IDF) от 2021 года, распространенность СД2 в возрастной категории молодых и лиц среднего возраста выше среди мужчин, чем среди женщин [1]. СД2 у мужчин манифестирует в более молодом возрасте и на фоне меньшего индекса массы тела (ИМТ) по сравнению с женщинами [2, 3]. В целом, для мужчин более характерна инсулинорезистентность, гипергликемия натощак и висцеральное ожирение, чем для женщин [4]. На момент манифестации СД2 у женщин имеется большое бремя факторов риска заболевания (артериальная гипертензия, ожирение). В исследовании Karlsson T. et al. (2019) показано, что висцеральное ожирение является независимым фактором риска инсулинорезистентности, СД2 и сердечно-сосудистых заболеваний в большей степени для женщин, чем для мужчин [5].

СД2 представляет собой классическое многофакторное заболевание, к развитию которого причастно множество аллельных вариантов генов, а также триггеры окружающей среды. Большинство работ по исследованию генетических маркеров предрасположенности к СД2 направлено на исследование генов, ответственных за функцию инсулинпродуцирующих бета-клеток, а также генов, продукты которых имеют отношение к патогенезу инсулинорезистентности.

Исследования генов-кандидатов, вовлеченных в другие механизмы формирования СД2, не столь многочисленны. В настоящее время представления о патогенезе СД2 и его осложнениях значительно расширились, обсуждается роль хронического воспаления, регуляция которого осуществляется хемокинами [6]. В отношении генов, кодирующих хемокины, имеются лишь единичные разрозненные исследования их ассоциаций с СД2 [7, 8].

За последние годы стало очевидно, что решающую роль в развитии ожирения и сопутствующих ему заболеваний играет головной мозг, в том числе нарушение работы центра голода и насыщения в гипоталамусе [9]. Выдвинута гипотеза о том, что в патогенез метаболических заболеваний вовлечены гены, характеризующие психологические зависимости, в том числе причастные к нейромедиаторам центральной нервной системы, включая глутамат [10, 11]. Работ по оценке вклада генов глутаматергической системы в формирование СД2 практически нет [12].

Цель исследования: выявить генетическое маркеры предрасположенности к сахарному диабету 2 типа в зависимости от пола по 17-ти полиморфным маркерам генов, продукты которых участвуют в патогенезе СД2.

Материалы и методы: в исследование включены 536 пациентов с СД2 (132 мужчины и 404 женщины) и 1476 лиц контрольной группы (634 мужчин и 842 женщины) без клинических и лабораторных признаков СД. Медиана, первый и третий квартили (Q1; Q3) возраста в исследуемой группе составила 62,0 (55,0; 69,0) лет, в контрольной – 47,0 (40,0; 55,0) лет.

Дизайн исследования: одномоментное сравнительное исследование.

Критерии включения в основную группу:

1. Наличие информированного согласия на участие в исследовании.
2. Принадлежность к этнической группе русских, татар до 3 поколения.
3. Проживание от момента рождения в Республике Башкортостан.
4. Диагноз сахарного диабета 2 типа, установленный по критериям ВОЗ (1999).
5. Наличие сахароснижающей терапии.

Критерии исключения для основной группы:

1. Клинические признаки других типов сахарного диабета.
2. Наличие родства с другими участниками исследования.
3. Беременность, лактация.

Критерии включения в контрольную группу:

1. Наличие информированного согласия на участие в исследовании.
2. Принадлежность к этнической группе русских, татар до 3 поколения.
3. Проживание от момента рождения в Республике Башкортостан.

Критерии исключения для контрольной группы:

1. Наличие клинических и лабораторных (гипергликемия, повышение HbA1c) признаков сахарного диабета.
2. Наличие родства с другими участниками исследования.
3. Беременность, лактация.

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Все лица, участвовавшие в исследовании, подписывали информированное согласие, утвержденное локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России.

У всех больных и здоровых проводили забор 5 мл венозной крови натощак в вакуумные пробирки Vacuette. Экстракцию геномной ДНК из цельной крови осуществляли методом фенольно-хлороформной экстракции.

Аmplификацию 17-ти полиморфных локусов изучаемых генов проводили методом полимеразной цепной ре-

акции (ПЦР) синтеза ДНК на амплификаторе «Терцик» («ДНК-технология», г. Москва) и T100 Thermal Cycler (Bio-Rad, США). Для определения нуклеотидных замен проводили гидролиз амплифицированных фрагментов соответствующей рестриктазой. Фрагменты ДНК после амплификации и рестрикции разделяли при помощи электрофореза в 7% полиакриламидном геле. После окончания электрофореза гель окрашивали раствором бромистого этидия и визуализировали в проходящем ультрафиолетовом свете. Фиксацию результатов электрофореза проводили с использованием геле-документирующей системы Vilber Lourmat (Франция). Генотипирование двух локусов было выполнено с помощью ПЦР в реальном времени по технологии Taqman.

Для исследования были выбраны полиморфные маркеры генов хемокинов и их рецепторов *CCL2* (*rs1024611*), *CCL5* (*rs2107538*), *CCL11* (*rs16969415*), *CCL17* (*rs223828*), *CCL20* (*rs6749704*), *CX3CR1* (*rs3732378*) и *CCR5* (*rs333*), рецептора лептина *LEPR* (*rs1137100*), рецепторов глутамата *GRIN2B* (*rs7301328* и *rs1805476*), *GRI1A1* (*rs2195450*), транскрипционного фактора 7 *TCF7L2* (*rs7903146*), рецептора липопротеинов низкой плотности *LRP5* (*rs3736228*), активируемого пролифераторами пероксисом рецептора гамма *PPARG2* (*rs1801282*), рецептора к меланокортину 4 *MC4R* (*rs17782313*), адипонектина *ADIPOQ* (*rs17366743*), липопротеинлипазы *LPL* (*rs320*).

Размер выборки рассчитывали с помощью программного обеспечения Quanto v.1.2.4 исходя из ожидаемой мощности анализа 80% на основе частот минорных аллелей (MAF) исследованных SNP-кандидатов (1000Genomes), с учетом распространенности СД2 в РФ по состоянию на 01.01.2021 3%, среди мужчин 2%, среди женщин 4%, OR (Odds Ratio – показатель отношения шансов) 1,5–2,0 и уровне значимости 0,05 [13, 14]. Размер выборки данного исследования ($n=536$ для пациентов с СД2 и $n=1476$ для контрольной группы) был определен как достаточный для обнаружения ассоциаций между исследованными полиморфными маркерами и СД2.

Для проверки соответствия эмпирического распределения частот генотипов теоретически ожидаемому равновесию Харди-Вайнберга использовали точный критерий Фишера.

Степень ассоциаций оценивали в значениях показателей отношения шансов (Odds Ratio, OR). OR=1 рассматривали как отсутствие ассоциации; OR более 1 как положительную ассоциацию («фактор предрасположенности»), OR менее 1 – как отрицательную ассоциацию аллеля или генотипа с заболеванием («фактор устойчивости»).

Ассоциации ДНК-полиморфизмов с предрасположенностью к СД2 были оценены методом логистической регрессии путем анализа таблиц сопряженности с расчетом критерия χ^2 и OR с 95% доверительным интервалом (CI – confidence interval) с использованием статистического пакета SNPStats (Sole X. et al.,

2006). При анализе использованы аддитивная, рецессивная, доминантная и сверхдоминантная модели наследования. Выбор наиболее предпочтительной модели произведен с учетом наименьшего значения информационного критерия Акаике (AIC) [15].

Для снижения вероятности ошибок первого рода (отвержение верной нулевой гипотезы) применяли поправку на множественность сравнений по методу Бенджамини-Хохберга с использованием FDR-теста (false discovery rate).

При выявлении ассоциаций полиморфных маркеров с СД2, проводился многофакторный анализ с включением в модель в качестве независимых ковариат возраста участников исследования, ИМТ, длительности диабета, показателя HbA1c.

Результаты исследования

Данные анализа ассоциаций полиморфных маркеров генов хемокинов и их рецепторов с СД2

У мужчин выявлены статистически значимые различия в распределении частот генотипов и аллелей полиморфных маркеров *CCL2 rs1024611*, *CCR5 rs333* и *CCL20 rs6749704* между группой пациентов с СД2 и контрольной группой (Таблица 1).

У женщин выявлены статистически значимые различия в распределении частот генотипов и аллелей полиморфного маркера *CCL20 rs6749704* между группой пациентов с СД2 и контрольной группой (Таблица 1).

При проведении многофакторного анализа с включением в качестве ковариат возраста и ИМТ в группе мужчин подтвердилась ($R^2=0,1363$, $P<0,001$) ассоциация с СД2 двух выявленных ранее в ходе логистического регрессионного анализа полиморфных маркеров: *CCL20 rs6749704* ($\beta=0,3225$, $P=0,0011$), *CCR5 rs333* ($\beta=-0,2753$, $P=0,0038$). В группе женщин ассоциация полиморфного маркера *CCL20 rs6749704* ($\beta=0,03098$, $P=0,4861$) с СД2 при многофакторном анализе утратилась.

Таким образом, среди исследованных полиморфных маркеров генов хемокинов и их рецепторов независимым маркером повышенного риска СД2 для мужчин является генотип CC маркера *CCL20 rs6749704* (OR=3,85, 95% CI 2,13–6,97, $P=0,0002$) в рецессивной модели и генотип D/I маркера *CCR5 rs333* (OR=4,42, 95% CI 1,25–15,57, $P=0,0208$).

Данные анализа ассоциаций полиморфных маркеров генов рецепторов глутамата с СД2.

У мужчин выявлены статистически значимые различия в распределении частот генотипов и аллелей полиморфного маркера *GRI1A1 rs2195450* между пациентами с СД2 и лицами без диабета (Таблица 2). При проведении многофакторного анализа с включением в качестве ковариат возраста и ИМТ, ассоциация полиморфного маркера *GRI1A1 rs2195450* с СД2 в группе мужчин подтвердилась ($R^2=0,1363$, $P<0,001$; $\beta=-0,1706$, $P=0,0173$).

Таблица 1
Частоты генотипов и аллелей по полиморфным маркерам генов хемокинов и их рецепторов у пациентов с СД2 и лиц контрольной группы

Ген, SNP	Генотипы, аллели	СД2 n (%)	Контроль n (%)	P	OR (95% CI)
Мужчины					
CCL2 rs1024611	GG	3 (2,73)	45 (13,08)	0,0028	0,16 (0,05–0,53)
	AG	43 (39,09)	147 (42,73)		0,69 (0,44–1,09)
	AA	64 (58,18)	152 (44,19)		1,00
	G	49 (22,27)	237 (34,45)	0,0040	0,55 (0,40–0,80)
	A	171 (77,75)	451 (65,55)		1,82 (1,25–2,49)
	N	110	344		-
CCL20 rs6749704	CC	21 (20,0)	33 (6,1)	0,0008	4,39 (2,32–8,33)
	CT	44 (41,9)	232 (42,88)		1,31 (0,82–2,08)
	TT	40 (38,1)	276 (51,02)		1,00
	C	86 (40,95)	298 (27,54)	0,0016	1,85 (1,37–2,53)
	T	124 (59,05)	784 (72,46)		0,54 (0,40–0,73)
	N	105	541		-
CCR5 rs333	D/D	0	0	0,0208	-
	I/D	22 (22,00)	3 (6,00)		4,42 (1,25–15,27)
	I/I	78 (78,00)	47 (94,00)		1,00
	D	22 (11,00)	3 (3,00)	0,3554	2,59 (1,49–17,92)
	I	178 (89,00)	97 (97,00)		0,39 (0,06–0,67)
	N	100	50		-
Женщины					
CCL20 rs6749704	CC	57 (17,59)	18 (6,98)	0,0040	2,94 (1,65–5,26)
	CT	126 (38,89)	109 (42,25)		1,07 (0,76–1,52)
	TT	141 (43,52)	131 (50,78)		1,00
	C	240 (37,04)	145 (28,1)	0,0088	1,51 (1,14–1,83)
	T	408 (62,96)	371 (71,9)		0,66 (0,55–0,88)
	N	324	258		-

Примечания: n – число генотипов/аллелей; N – число лиц в выборке; P – статистическая значимость различий с учетом поправки на множественность сравнений; OR – показатель соотношения шансов; 95% CI – 95% доверительный интервал.

Таблица 2
Частоты генотипов и аллелей по полиморфному маркеру rs2195450 гена рецептора глутамата GRIA1 у пациентов с СД2 и лиц контрольной группы (мужчины)

Ген, SNP	Генотипы, аллели	СД2 n (%)	Контроль n (%)	P	OR (95% CI)
GRIA1 rs2195450	TT	13 (12,38)	23 (4,67)	0,0003	3,86 (1,84–8,13)
	CT	43 (40,95)	135 (27,38)		2,18 (1,38–3,43)
	CC	49 (46,67)	335 (67,95)		1,00
	T	69 (32,86)	181 (18,36)	6,6x10 ⁻⁵	2,03 (1,45–2,71)
	C	141 (67,14)	805 (81,64)		0,49 (0,37–0,69)
	N	105	493		-

Примечания: n – число генотипов/аллелей; N – число лиц в выборке; P – вероятность нулевой гипотезы с учетом поправки на множественность сравнений; OR – показатель соотношения шансов; 95% CI – 95% доверительный интервал.

Таблица 3
Анализ ассоциаций полиморфного маркера GRIA1 rs2195450 с СД2 у мужчин

Генотипы	СД2 (N=105), n (%)	Контроль (N=493), n (%)	OR (95% CI)	AIC	P
Доминантная модель					
СС	49 (46,7)	335 (68,0)	1,00	543,2	0,0002
СТ и ТТ	56 (53,3)	158 (32,0)	2,42 (1,58–3,72)		
Рецессивная модель					
СС и СТ	92 (87,6)	470 (95,3)	1,00	552,1	0,0070
ТТ	13 (12,38)	23 (4,67)	2,89 (1,41–5,91)		
Аддитивная модель	—	—	2,04 (1,48–2,81)	541,3	0,0002

Примечания: n – число лиц с данным генотипом; N – число лиц в выборке; P – вероятность нулевой гипотезы с учетом поправки на множественность сравнений; OR – показатель соотношения шансов для минорного аллеля; 95% CI – 95% доверительный интервал; AIC – информационный критерий Акаике.

У женщин между группой пациентов с СД2 и контрольной группой статистически значимых различий в распределении частот генотипов и аллелей полиморфных маркеров *GRIN2B rs7301328* и *rs1805476*, *GRI1 rs2195450* не выявлено.

По полиморфному маркеру *GRI1 rs2195450* predisposing genotypes for men are *CT* and *TT* in dominant model ($OR=2,42$, 95% CI 1,58–3,72, $P=0,0002$), *TT* in recessive model ($OR=2,89$, 95% CI 1,141–5,91, $P=0,0070$). Значимой явилась также ассоциация в аддитивной модели ($OR=2,04$, 95% CI 1,48–2,81, $P=0,0002$) (Таблица 3).

Анализ ассоциаций полиморфных маркеров генов, взаимосвязанных с функцией бета-клеток и инсулинорезистентностью, с СД2.

У мужчин не было выявлено статистически значимых различий в распределении частот генотипов и аллелей полиморфных маркеров *TCF7L2 (rs7903146)*, *LRP5 (rs3736228)*, *PPARG2 (rs1801282)*, *MC4R (rs17782313)*, *ADIPOQ (rs17366743)*, *LPL*

(*rs320*) между группой пациентов с СД2 и контрольной группой.

У женщин выявлены различия в распределении частот генотипов и аллелей полиморфных маркеров *TCF7L2 rs7903146* и *ADIPOQ rs17366743* между больными СД2 и здоровыми (Таблица 4). При проведении многофакторного анализа с включением в качестве ковариат возраста и ИМТ ($R^2=0,2748$, $P<0,001$) ассоциация полиморфных маркеров *TCF7L2 rs7903146* и *ADIPOQ rs17366743* с СД2 в группе женщин подтвердилась ($\beta=0,2228$, $P=0,0004$; $\beta=-0,1519$, $P=0,0277$, соответственно).

По полиморфному маркеру *TCF7L2 rs7903146* (Таблица 5) генотипами риска у женщин явились *CT* и *TT* в доминантной модели ($OR=1,69$, 95% CI 1,29–2,22, $P=0,0003$), *TT* в рецессивной модели ($OR=1,61$, 95% CI 1,12–2,30, $P=0,0124$). Значимой явилась также ассоциация в аддитивной модели ($OR=1,44$, 95% CI 1,20–1,73, $P=0,0003$).

По полиморфному маркеру *ADIPOQ rs17366743* генотипом риска является *TC* ($OR=2,55$, 95% CI 1,26–5,14, $P=0,0168$).

Таблица 4
Частоты генотипов и аллелей по полиморфным локусам генов у пациентов с СД2 и лиц контрольной группы (женщины)

Ген, SNP	Генотипы, аллели	СД2 n (%)	Контроль n (%)	P	OR (95% CI)
<i>TCF7L2</i> <i>rs7903146</i>	<i>TT</i>	69 (19,60)	74 (13,17)	0,0018	1,97 (1,34–2,80)
	<i>CT</i>	141 (40,06)	188 (33,45)		1,58 (1,18–2,13)
	<i>CC</i>	142 (40,34)	300 (53,38)		1,00
	<i>T</i>	279 (39,63)	336 (29,89)	0,0015	1,42 (1,18–1,69)
	<i>C</i>	425 (60,37)	788 (70,11)		0,71 (0,59–0,85)
	<i>N</i>	352	562		-
<i>ADIPOQ</i> <i>rs17366743</i>	<i>CC</i>	0 (0)	0 (0)	0,0168	-
	<i>TC</i>	37 (14,51)	11 (6,25)		2,55 (1,26–5,14)
	<i>TT</i>	218 (85,49)	165 (93,75)		1,00
	<i>C</i>	37 (7,25)	11 (3,13)	0,0300	2,58 (1,50–5,95)
	<i>T</i>	473 (92,75)	347 (96,87)		0,39 (0,17–0,67)
	<i>N</i>	255	179		-

Примечания: n – число лиц с данным генотипом/аллелем; N – число лиц в выборке; P – статистическая значимость различий с учетом поправки на множественность сравнений; OR – показатель соотношения шансов; 95% CI – 95% доверительный интервал.

Таблица 5
Анализ ассоциаций полиморфного маркера *TCF7L2 rs7903146* с СД2 (женщины)

Генотипы	СД2 (N=352), n (%)	Контроль (N=562), n (%)	OR (95% CI)	AIC	P
Доминантная модель					
CC	142 (40,3)	300 (53,4)	1,00	1207,6	0,0003
CT и TT	210 (59,7)	262 (46,6)	1,69 (1,29–2,22)		
Рецессивная модель					
CC и CT	283 (80,4)	488 (86,8)	1,00	1215,7	0,0124
TT	69 (19,6)	74 (13,2)	1,61 (1,12–2,3)		
Аддитивная модель	-	-	1,44 (1,20–1,73)	1207,1	0,0003

Примечания: n – число лиц с данным генотипом; N – число лиц в выборке; P – статистическая значимость различий с учетом поправки на множественность сравнений; OR – показатель соотношения шансов; 95% CI – 95% доверительный интервал; AIC – информационный критерий Акаике.

Обсуждение

В данном исследовании установлены ассоциации полиморфных маркеров генов хемокинов и их рецепторов с риском СД2 у мужчин. По-видимому, выявленные ассоциации реализуются через инсулинорезистентность, поскольку есть данные о том, что уровень *CCL20* в крови больных СД2 по сравнению с лицами без диабета повышен, и аллель *C* ассоциирован с повышенным уровнем *CCL20* в крови [16, 17].

CCL5 является одним из хемокинов, которые активируют макрофаги и тем самым способствуют миграции моноцитов, усилению локальной провоспалительной реакции и оксидативного стресса, развитию инсулинорезистентности. Рецептор хемокинов 5 *CCR5* экспрессируется на поверхности клеток-участников хронического низкоинтенсивного воспаления (Т-клеток, макрофагов), его лигандами являются С–С хемокины, которые действуют в основном как агонисты рецептора *CCR5*, стимулируя миграцию клеток и опосредуя воспалительные реакции (преимущественно *CCL3*, *CCL4*, *CCL5*).

Аллель *D* полиморфного маркера *rs333* гена *CCR5* характеризуется делецией 32 пар оснований в кодирующем регионе, что приводит к изменениям аминокислотной последовательности второй внутриклеточной петли рецепторного белка, ухудшает экспрессию *CCR5* на поверхности клеточной мембраны и его связывание с лигандами. Следствием этого является дисрегуляция миграции лейкоцитов и метаболического воспаления [18, 19].

В данной работе впервые выявлена ассоциация полиморфного маркера *rs2195450* гена рецептора глутамата *GRI1* с СД2 у мужчин. Глутаматная система тесно связана с ключевыми патогенетическими механизмами СД2 – ожирением и нарушением секреции инсулина. В экспериментах на животных активация рецепторов глутамата в гипоталамусе приводит к перееданию. Рецепторы глутамата также экспрессируются в поджелудочной железе, и глутамат модулирует функцию ее эндокринных клеток [20].

По-видимому, в детерминацию СД2 у мужчин в большей степени вносит вклад периферическая и центральная инсулинорезистентность (нечувствительность гипоталамуса к анорексигенному сигналу инсулина), развивающаяся вследствие хронического низкоинтенсивного воспаления жировой ткани, а также нарушение глутаматной передачи в центре голода и насыщения головного мозга, что усугубляет имеющееся ожирение и замыкает порочный круг метаболических нарушений.

Ассоциации полиморфных маркеров *rs17366743* гена адипонектина *ADIPOQ* и *rs7903146* гена транс-

крипционного фактора *TCF7L2* были ранее показаны во многих популяциях, однако их взаимосвязь с СД2 не рассматривалась в зависимости от пола [21–23].

Ген адипонектина *ADIPOQ* считают одним из значимых факторов, влияющих на чувствительность к инсулину. Адипонектин секретируется адипоцитами, его дефицит играет ключевую роль в воспалительной реакции, связанной с инсулинорезистентностью, СД2 и метаболическим синдромом [24–26]. Ген транскрипционного фактора *TCF7L2* кодирует ядерный рецептор бета-катенина, канонического активатора Wnt–сигнального пути, и влияет на синтез и секрецию инсулина.

В представленном исследовании установлена ассоциация полиморфных маркеров генов адипонектина и транскрипционного фактора 7 с СД2 у женщин.

По-видимому, формирование СД2 у женщин в большей степени взаимосвязано с нарушением функции инсулинпродуцирующих бета-клеток и снижением стимулированной секреции инсулина, манифестирующими на фоне периферической инсулинорезистентности, обусловленной воспалением жировой ткани, что согласуется с данными литературы [4].

Заключение

СД2 у мужчин ассоциирован с генотипами полиморфных маркеров генов системы хемокинов и глутамата. Повышенный риск СД2 у мужчин маркируют генотип *CC* гена хемокина 20 *CCL20* (*rs6749704*) в рецессивной модели (OR=3,85, P=0,0002), генотип *D/I* гена рецептора хемокинов 5 *CCR5* (*rs333*), OR=4,42, P=0,0208; генотипы *CT* и *TT* гена рецептора глутамата *GRI1* (*rs2195450*) в доминантной модели (OR=2,42, P=0,0002) и генотип *TT* гена *GRI1* (*rs2195450*) в рецессивной модели (OR=2,89, P=0,0070).

СД2 у женщин ассоциирован с полиморфными маркерами гена транскрипционного фактора 7 и адипонектина. Повышенный риск СД2 у женщин маркируют генотипы *CT* и *TT* гена транскрипционного фактора 7 *TCF7L2* (*rs7903146*) в доминантной модели (OR=1,69, P=0,0003), генотип *TT* гена *TCF7L2* (*rs7903146*) в рецессивной модели (OR=1,61, P=0,0124), генотип *TC* гена адипонектина *ADIPOQ* (*rs17366743*), OR=2,55, P=0,0168.

Выявленные генетические маркеры предрасположенности к СД2 в зависимости от гендерной принадлежности наводят на мысль о различиях в патогенезе СД2 у мужчин и женщин и могут быть полезными в понимании механизмов развития заболевания в зависимости от пола, персонализации первичной профилактики и терапевтических мероприятий.

Литература/References

1. International Diabetes Federation (2021) IDF Diabetes Atlas, 10th edn. International Diabetes Federation, Brussels.
2. Kautzky-Willer A, Harreiter J, Pacini G (2016) Sex and gender differences in risk, pathophysiology and complications of type 2 diabetes mellitus. *Endocr Rev* 37(3):278–316. <https://doi.org/10.1210/er.2015-1137>.
3. Tramunt B, Smati S, Grandgeorge N et al (2020) Sex differences in metabolic regulation and diabetes susceptibility. *Diabetologia* 63(3):453–461. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-05040-3>.
4. Kautzky-Willer A, Leutner M, & Harreiter J. Sex differences in type 2 diabetes. *Diabetologia* 66, 986–1002 (2023). <https://doi.org/10.1007/s00125-023-05891-x>.

5. Karlsson T, Rask-Andersen M, Pan G et al (2019) Contribution of genetics to visceral adiposity and its relation to cardiovascular and metabolic disease. *Nat Med* 25(9):1390–1395. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0563-7>.
6. Chemokines in prediabetes and type 2 diabetes: a meta-analysis / X. Pan, A. C. Kaminga, S. W. Wen, A. Liu // *Front. Immunol.* – 2021. – Vol. 12. – P. 622438.
7. Kochetova OV, Avzaletdinova DS, Morugova TV, Mustafina OE. Chemokine gene polymorphisms association with increased risk of type 2 diabetes mellitus in Tatar ethnic group, Russia. *Mol Biol Rep.* 2019 Feb;46(1):887–896. doi: 10.1007/s11033-018-4544-6.
8. Cereijo R, Quesada-López T, Gavalda-Navarro A, Tarascó J, Pellitero S, Reyes M, Puig-Domingo M, Giral M, Sánchez-Infantes D, Villarroja F. The chemokine CXCL14 is negatively associated with obesity and concomitant type-2 diabetes in humans. *Int J Obes (Lond).* 2021 Mar;45(3):706–710. doi: 10.1038/s41366-020-00732-y.
9. Jais, A. Hypothalamic inflammation in obesity and metabolic disease / A. Jais, J. C. Brüning // *J. Clin. Invest.* – 2017. – Vol. 127, № 1. – P. 24–32.
10. The role of eating behavior traits in mediating genetic susceptibility to obesity / R. Jacob, V. Drapeau, A. Tremblay [et al.] // *Amer. J. Clin. Nutr.* – 2018. – Vol. 108, № 3. – P. 445–452.
11. Combinations of SNP genotypes from the wellcome trust case control study of bipolar patients / E. Mellerup, M. B. Jørgensen, H. Dam, G. L. Møller // *Acta Neuropsychiatry.* – 2018. – Vol. 30, № 2. – P. 106–110.
12. Kochetova OV, Avzaletdinova DS, Korytina GF, Morugova TV, Mustafina OE. The association between eating behavior and polymorphisms in GRIN2B, GRIK3, GRIA1 and GRIN1 genes in people with type 2 diabetes mellitus. *Mol Biol Rep.* 2020 Mar;47(3):2035–2046. doi: 10.1007/s11033-020-05304-x.
13. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021 / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, О. К. Видулова [и др.] // *Сахарный диабет.* – 2021. – Т. 24, № 3. – С. 204–221. – DOI 10.14341/DM12759.
14. Gauderman, W. J. Sample size requirements for association studies of gene-gene interaction / W. J. Gauderman // *Am. J. Epidemiol.* – 2002. – Vol. 155, № 5. – P. 478–484.
15. Кутихин, А. Г. Современные тенденции статистической обработки данных и представления результатов в кандидатных генетико-эпидемиологических исследованиях / А. Г. Кутихин, А. Е. Южалин, А. В. Понасенко // *Фундаментальная и клиническая медицина.* – 2017. – Т. 2, № 2. – С. 77–82.
16. Higher circulating levels of chemokines CXCL10, CCL20 and CCL22 in patients with ischemic heart disease / A. Safa, H. R. Rashidinejad, M. Khalili [et al.] // *Cytokine.* – 2016. – Vol. 83. – P. 147–157.
17. The combined effect of IL-17F and CCL20 gene polymorphism in susceptibility to multiple sclerosis in Egypt / F. Z. El Sharkawi, S. A. Ali, M. I. Hegazy, H. B. Atya // *Gene.* – 2019. – Vol. 15, № 685. – P. 164–169.
18. Bernas S. N. et al. CCR5Δ32 mutations do not determine COVID-19 disease course // *International Journal of Infectious Diseases.* – 2021. – Т. 105. – С. 653–655.
19. Ellwanger J. H. et al. Beyond HIV infection: neglected and varied impacts of CCR5 and CCR5Δ32 on viral diseases // *Virus research.* – 2020. – Т. 286. – С. 198040.
20. Welters A, Klüppel C, Mrugala J, Wörmeyer L, Meissner T, Mayatepek E, Heiss C, Eberhard D, Lammert E. NMDAR antagonists for the treatment of diabetes mellitus-Current status and future directions. *Diabetes Obes Metab.* 2017 Sep;19 Suppl 1:95–106. doi: 10.1111/dom.13017.
21. Осокина, И. В. Изучение генетической предрасположенности к сахарному диабету 2 типа в якутской популяции / И. В. Осокина, Ф. А. Платонов // *Евразийский союз ученых (ЕСУ).* – 2018. – Т. 4, № 49. – С. 53–57.
22. Ассоциация аллелей гена адипонектина с сахарным диабетом 2-го типа у жителей Башкортостана / Д. Ш. Авзалетдинова, О. В. Кочетова, Л. Ф. Шарипова [и др.] // *Проблемы эндокринологии.* – 2019. – Т. 65, № 1. – С. 31–38.
23. Анализ ассоциаций полиморфного маркера rs7903146 гена TCF7L2 с сахарным диабетом 2 типа в татарской этнической группе, проживающей в Башкортостане / Д. Ш. Авзалетдинова, Л. Ф. Шарипова, О. В. Кочетова [и др.] // *Сахарный диабет.* – 2016. – Т. 19, № 2. – С. 119–124.
24. Jaganathan, R. Emerging role of adipocytokines in type 2 diabetes as mediators of insulin resistance and cardiovascular disease / R. Jaganathan, R. Ravindran, S. Dhanasekaran // *Can. J. Diabetes.* – 2018. – Vol. 42, № 4. – P. 446–456 e441.
25. The role of adipokines in skeletal muscle inflammation and insulin sensitivity / T. Nicholson, C. Church, D. J. Baker, S. W. Jones // *J. Inflamm. (Lond).* – 2018. – Vol. 15. – P. 9.
26. Metabolic adaptation in obesity and type ii diabetes: myokines, adipokines and hepatokines / K.-J. Oh, D. Lee, W. Kim [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2016. – Vol. 18, № 1. – P. 8.

Отношения и деятельность: нет.

*Авзалетдинова Д. Ш., к.м.н., доцент, доцент кафедры эндокринологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3. E-mail: hypocrat@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1590-6433,

Моругова Т. В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3. E-mail: tmorugova@yandex.ru. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7405-486X,

Кочетова О. В., к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории физиологической генетики Института биохимии и генетики — обособленного структурного подразделения ФГБНУ «Уфимский федеральный исследовательский центр» РАН. Адрес: 450054, г. Уфа, пр. Октября, д. 71. E-mail olga_mk78@mail.ru. ORCID: 0000-0003-2071-0969.

*Автор, ответственный за контакт с редакцией: hypocrat@mail.ru

Рукопись получена 02.10.2023 Рецензия получена 22.11.2023

Принята к публикации 04.12.2023

Relationships and Activities: none.

*Diana Sh. Avzaletdinova — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Endocrinology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Bashkir State Medical University» of the Ministry of Health of Russia. Address: 450008, Ufa, st. Lenina, 3. ORCID: 0000-0002-1590-6433,

Tatiana V. Morugova — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head. Department of Endocrinology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Bashkir State Medical University» of the Ministry of Health of Russia. Address: 450008, Ufa, st. Lenina, 3. E-mail: tmorugova@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-7405-486X,

Olga V. Kochetova — Candidate of Biological Sciences, senior researcher at the Laboratory of Physiological Genetics of the Institute of Biochemistry and Genetics, a separate structural unit of the Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences. Address: 450054, Ufa, Oktyabrya Ave., 71. E-mail olga_mk78@mail.ru. ORCID: 0000-0003-2071-0969.

*Corresponding author: hypocrat@mail.ru

Received: 02.10.2023 Revision Received: 22.11.2023 Accepted: 04.12.2023



Улучшение восприятия терапии иГларЛикси в сравнении со смешанным инсулином при переводе с базального инсулина: исходы сообщаемые пациентами в исследовании SoliMix

Яновская Е. А., Яновская М. Е.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Поскольку сахарный диабет 2 типа (СД2) характеризуется прогрессирующей утратой функции бета-клеток поджелудочной железы, возникает потребность в добавлении инсулина к текущей терапии с целью компенсации заболевания и предотвращения развития осложнений. В клинических рекомендациях предложены различные варианты интенсификации терапии СД2: как монопрепараты инсулина, так и его комбинации с агПП-1. Последние продемонстрировали клиническую эффективность в достижении гликемического контроля и благоприятный профиль безопасности в клинических исследованиях. Другой важный вопрос – восприятие лечения самим пациентом, поскольку для многих людей смена терапии или изменение самого «формата» (назначение инъекций) может сопровождаться дополнительным стрессом.

Целью данного исследования было изучить эффективность и безопасность, а также восприятие пациентами лечения СД2 при применении фиксированной комбинации инсулин гларгин/ликсисенатид (иГларЛикси) по сравнению со смешанным инсулином – двухфазным аспартом 30.

Ключевые слова: сахарный диабет, исходы терапии, комплаентность, инсулинорезистентность, инсулин гларгин/ликсисенатид

Для цитирования: Яновская Е.А., Яновская М. Е. Улучшение восприятия терапии иГларЛикси в сравнении со смешанным инсулином при переводе с базального инсулина: исходы сообщаемые пациентами в исследовании SoliMix. *FOCUS Эндокринология*. 2023; 4(3): 36-40. doi: 10.15829/2713-0177-2023-3-13

Improved perception of IGLARLIXI therapy compared to mixed insulin when transferred from basal insulin: outcomes reported by patients in the SoliMix study

Elena A. Yanovskaya, Mariya E. Yanovskaya

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of Russia

Since type 2 diabetes mellitus (DM2) is characterized by a progressive loss of pancreatic beta cell function, there is a need to add insulin to current therapy in order to compensate for the disease and prevent the development of complications. The clinical recommendations suggest various options for the intensification of DM2 therapy: both monopreparations of insulin and its combination with aGPP-1. The latter have demonstrated clinical efficacy in achieving glycemic control and a favorable safety profile in clinical trials. Another important issue is the perception of treatment by the patient himself, since for many people, changing therapy or changing the “format” itself (prescribing injections) can be accompanied by additional stress.

The purpose of this study was to study the efficacy and safety, as well as the perception of patients with treatment of DM2 when using a fixed combination of insulin glargine/lixisenatide (Iglarlix) compared with mixed insulin – biphasic aspartame 30.

Keywords: diabetes mellitus, therapy outcomes, compliance, insulin resistance, insulin glargine/lixisenatide

For citation: Elena A. Yanovskaya, Mariya E. Yanovskaya. Improved perception of IGLARLIXI therapy compared to mixed insulin when transferred from basal insulin: outcomes reported by patients in the SoliMix study. *FOCUS Endocrinology*. 2023; 4(3): 36-40. doi: 10.15829/2713-0177-2023-3-13

Введение

Назначение инсулинотерапии (ИТ) при сахарном диабете 2-го типа (СД2) обусловлено прогрессирующей утратой функции бета-клеток поджелудочной железы, и является логичным терапевтическим подходом для достижения оптимального контроля гликемии [1].

Интенсификация терапии у пациентов с СД2, не достигших целевых показателей, необходима для предотвращения и/или снижения риска развития поздних осложнений заболевания. Тем не менее, наблюдения из реальной практики показывают, что зачастую старт ИТ откладывается: примерно у 50% пациентов с неадекватным контролем СД2 ИТ была отсрочена на три-пять лет после уже установленной неэффективности пероральных сахароснижающих средств (ПССП). Существует множество факторов, которые могут повлиять как на решения клинициста, так и на страхи пациента относительно ИТ [2]. Не менее сложной задачей является интенсификация терапии при недостижении целевых показателей на терапии базальным инсулином.

Согласно современным подходам к интенсификации терапии СД2, выделяют следующие 4 алгоритма достижения компенсации [3]:

- 1) добавление инсулина короткого действия к базальному инсулину с последующей титрацией;
- 2) добавление готовой смеси инсулина (базальный/прандиальный компонент);
- 3) добавление агониста рецептора глюкагоноподобного пептида 1 (аГПП-1) ежедневного или еженедельного приема в дополнение к уже назначенному базальному инсулину;
- 4) переход на фиксированную комбинацию базального инсулина и аГПП-1 вводимую 1 раз/день.

Помимо рекомендаций, необходимо также учитывать мнение и способность пациента строго следовать назначенному режиму терапии, поскольку удовлетворенность лечением, включая восприятие его эффективности, сложности и нежелательных явлений (НЯ), является ключевым фактором, влияющим на приверженность лечению [4].

Целью данного исследования было сравнить эффективность и безопасность фиксированной комбинации инсулина гларгина 100 ед/мл и лисисенатида (иГларЛикси) со смесью инсулина (двухфазный или бифазный инсулин аспарт 30 (БиАсп 30)), а также оценить восприятие назначенной терапии пациентами [5].

Методы

SoliMix представляет собой первое мультицентровое, открытое, рандомизированное клиническое исследование фазы IIIb, в котором сравнивали эффективность и безопасность фиксированной комбинации базального инсулина гларгин и аГПП-1 со смесью

инсулина (двухфазный инсулин аспарт 30) у 887 пациентов ($HbA_{1c} \geq 7,5\% - \leq 10\%$) с СД2, недостаточно контролируемым на терапии базальным инсулином в комбинации с ПССП (метформин и ингибитор натрий-глюкозного котранспортера-2 (иНГЛТ-2) или без него) в течение 26 недель.

Основными конечными точками были оценка динамики снижения HbA_{1c} , изменении массы тела и количества эпизодов гипогликемии. Дополнительно изучалось восприятие лечения пациентами с использованием шкалы Treatment-Related Impact Measure Diabetes (TRIM-D) посредством оценки 28 пунктов, каждый из которых оценивался по 5-балльной шкале, подобной шкале Лайкерта, где 1 = «не устраивает» или «не удобно», «никогда/почти никогда», а 5 – «чрезвычайно доволен» или «удобно», «всегда/почти всегда».

Кроме того, участники исследования (как врачи, так и пациенты) давали Глобальную оценку эффективности лечения (Global Treatment Effectiveness Evaluation (GTEE)), отвечая всего на 1 вопрос (предлагалось оценить предполагаемую эффективность лечения диабета):

1. ухудшение течения СД
2. отсутствие заметных изменений
3. различимое, но недостаточное улучшение
4. выраженное улучшение течения СД
5. полный контроль над заболеванием

Основные демографические параметры участников исследования SoliMix

Всего в исследовании приняло участие 887 пациентов из 89 центров в 17 странах.

В целом, частота диабетической нейропатии (ДН) составила 27,7%, диабетической ретинопатии (ДР) – 15,1%, диабетической нефропатии – 9,7%.

Основные демографические данные пациентов представлены в Таблице 1.

Оценка восприятия течения СД2 представлена в Таблице 2.

Результаты

Динамика оценки восприятия по модулям TRIM-D представлена на рисунке 1.

Сумма баллов по опроснику TRIM-D в зависимости от клинических исходов представлена на рисунке 2. У пациентов со схожими клиническими исходами (изменение уровня HbA_{1c} , изменение массы тела или наличие эпизодов гипогликемии в период проведения исследования) более значимые изменения суммарной оценки по опроснику TRIM-D наблюдались у пациентов в группе иГларЛикси в сравнении с группой пациентов на терапии БИАсп 30. Таким образом, отмечалось более выраженное улучшение восприятия лечения в группе иГларЛикси по сравнению с группой двухфазного инсулина аспарт 30, независимо от клинических исходов.

Таблица 1
Основные демографические характеристики пациентов

Параметр	Возраст, лет	Пол, % женский	ИМТ, кг/м ²	Длительность течения СД2, лет	HbA _{1c} , %	Дневная доза базального инсулина, ЕД/кг
iGlarLixi (n=443)	59.8 ± 10.3	49.4	29.7 ± 4.7	13.0 ± 7.1	8.6 ± 0.7	0.4 ± 0.1
BIAsp 30 (n=444)	59.8 ± 10.0	50.9	30.0 ± 5.1	13.0 ± 7.4	8.6 ± 0.7	0.4 ± 0.1

Таблица 2
Оценка восприятия назначенного лечения пациентами по шкале TRIM D.

Бремя заболевания	Повседневная жизнь	Управление диабетом	Комплаенс	Психологическое здоровье
- Хранение лекарств - Подготовка лекарства к применению - Прием лекарства в нужное время - Ношение с собой лекарств и расходных материалов - Легкость и удобство приема лекарств - Мониторинг гликемии так часто, как это необходимо	- Социальные активности - Ограничения повседневной деятельности? - Вы делаете меньше, чем хотели бы? - Планирование времени приема пищи - Вы чувствуете напряжение в отношениях с друзьями или семьей?	- Помогает предотвратить чувство усталости или недостатка энергии - Помогает избежать повышенного уровня сахара в крови (гипергликемии) - Помогает вам контролировать свой вес - Помогает контролировать свой диабет - Помогает избежать низкого уровня сахара в крови (гипогликемии)	- Пропуск дозы - Задержка или отложенный прием лекарства - Прием лекарства в другое время, чем предписано - Беспокойство, что вы забыли принять / или пропустили последнюю дозу лекарства	- Злость - Нервность или тревога - Обеспокоенность побочными эффектами от лекарства - Депрессия - Нездоровье - Обеспокоенность контролем уровня сахара в крови - Обеспокоенность тем, что лекарство не помогает замедлить или предотвратить осложнения диабета - Чувство смущения или неловкости при приеме лекарства

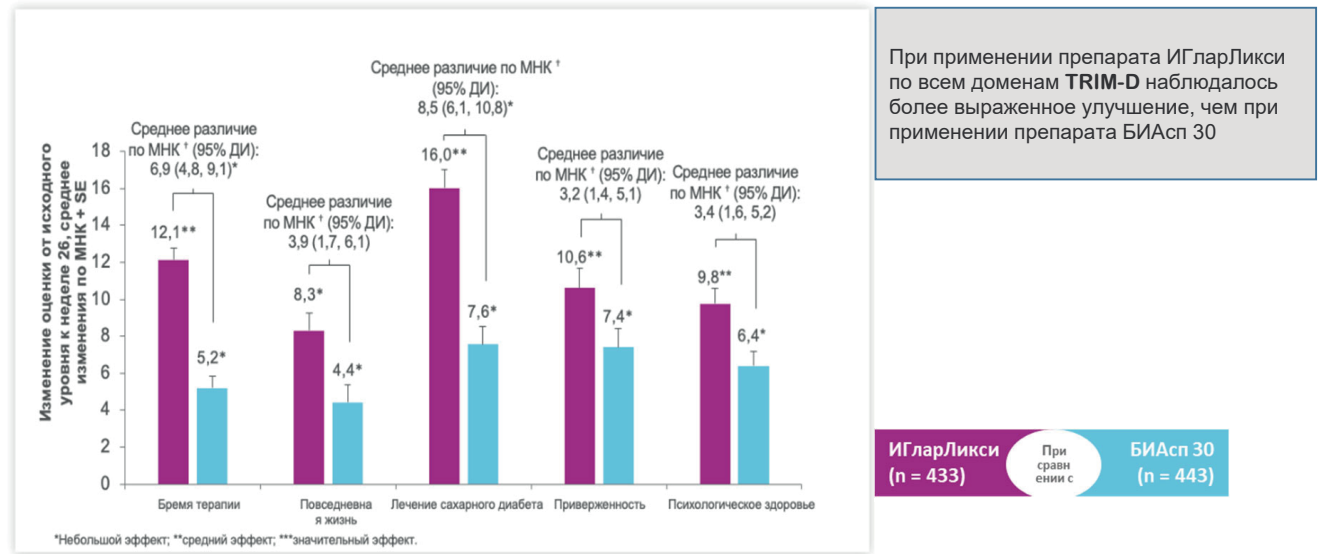


Рисунок 1. Динамика оценки восприятия по модулям TRIM-D. Популяция ИТТ. *Подход смешанной модели для повторных измерений; **рассчитано исходя из среднего различия по МНК между препаратами иГларЛикси и БИАсп 30.

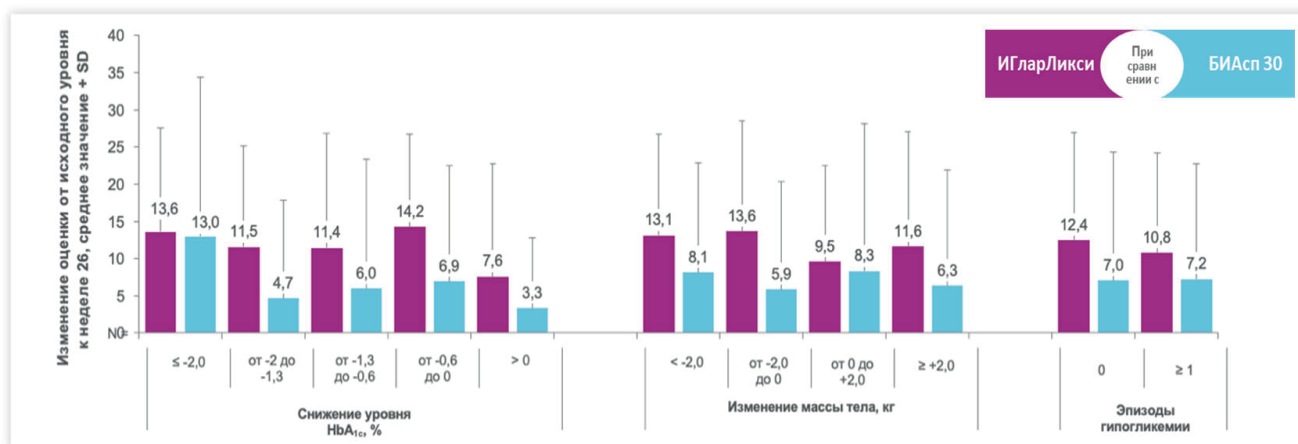


Рисунок 2. Сумма баллов по опроснику TRIM-D в зависимости от клинических исходов.



Рисунок 3. Оценка сахарного диабета по опроснику GTEE на неделе 26 – пациенты.

Оценка течения сахарного диабета пациентами по опроснику GTEE на неделе 26 представлена на рисунке 3. В группе иГларЛикси о полном контроле сахарного диабета или о заметном улучшении контроля сообщили больше пациентов, чем в группе БИАсп 30.

Оценка течения сахарного диабета врачами по опроснику GTEE на неделе 26 представлена на рисунке 4. В группе иГларЛикси о полном контроле сахарного диабета или о заметном улучшении контроля сообщили больше лечащих врачей, чем в группе БИАсп 30.

Ключевые выводы

Полученные результаты свидетельствуют о том, что лучший гликемический контроль при применении препарата ИГларЛикси один раз в сутки по сравнению с двукратным применением смешанного инсулина, наблюдаемый в исследовании SoliMix, сопровождается улучшением восприятия лечения и контроля сахарного диабета.

Результаты поисковых анализов ИСП в подгруппах, выделенных в зависимости от динамики HbA_{1c},

массы тела и частоты эпизодов гипогликемии, свидетельствуют о том, что ИСП не связаны напрямую с клиническими исходами и их улучшение на фоне терапии иГларЛикси может быть обусловлено меньшим количеством инъекций или меньшим бременем терапии.

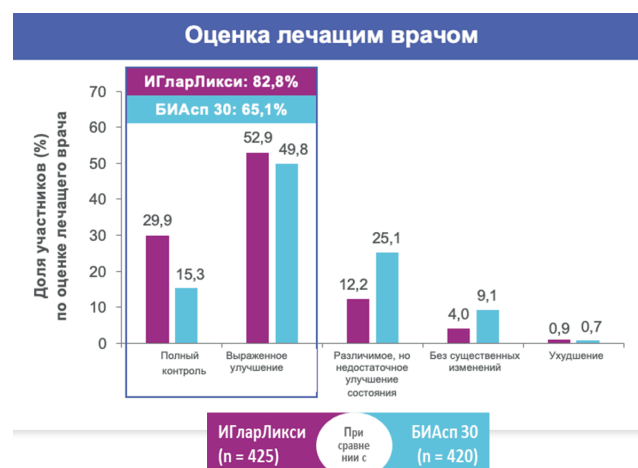


Рисунок 4. Оценка сахарного диабета по опроснику GTEE на неделе 26 – врачи.

Заключение

Опасения и убеждения пациентов относительно назначения ИТ не всегда беспочвенны, поскольку в данном случае, помимо достижения целей терапии, происходит вмешательство в качество жизни.

Таким образом, важно иметь в своем арсенале препарат, который, помимо сильных позиций со стороны доказательной медицины будет удобен в применении, улучшая приверженность к терапии. Оказание квалифицированной помощи, ориентированной на пациента, и хорошие взаимоотношения «врач-пациент» будут способствовать достижению долгосрочных целей лечения.

Литература/References

1. Демидова Т. Ю., Титова В. В. Инсулиноterapia – персонализированный подход к управлению гликемией при сахарном диабете // Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92. – № 12. – С. 201–206. doi: 10.26442/00403660.2020.12.200449.
2. Abu Hassan H, Tohid H, Mohd Amin R, Long Bidin MB, Muthupalaniappen L, Omar K. Factors influencing insulin acceptance among type 2 diabetes mellitus patients in a primary care clinic: a qualitative exploration. BMC Fam Pract. 2013 Oct 29;14:164. doi: 10.1186/1471-2296-14-164. PMID: 24164794; PMCID: PMC4231611.
3. Rosenstock J, Emral R, Sauque-Reyna L, et al. SoliMix Trial Investigators. Advancing Therapy in Suboptimally Controlled Basal Insulin-Treated Type 2 Diabetes: Clinical Outcomes With iGlarLixi Versus Premix BAsp 30 in the SoliMix Randomized Controlled Trial. Diabetes Care. 2021 Jun 28;44(10):2361–70. doi: 10.2337/dc21-0393. Epub ahead of print. PMID: 34183429; PMCID: PMC8740944.
4. Polonsky WH, Henry RR. Poor medication adherence in type 2 diabetes: recognizing the scope of the problem and its key contributors. Patient Prefer Adherence. 2016;10:1299–307.
5. Polonsky, W., et al. "Improved Treatment Perceptions with iGlarLixi vs Premix Insulin in Type 2 Diabetes (T2D) Uncontrolled on Basal Insulin (BI) + Oral Antihyperglycemic Drugs (OADs): Patient-reported Outcomes (PROs) of the SoliMix Trial", Presentation 747-P, American Diabetes Association (ADA) 81st Scientific Sessions (virtual event), June 28, 2021.

Отношения и деятельность: нет.

*Яновская Е. А. — к.м.н., ассистент кафедры терапии имени профессора Е. Н. Дормидонтова Ярославского государственного медицинского университета. Врач-эндокринолог ГБУЗ Ярославской области «Областная клиническая больница». ORCID <https://orcid.org/0000-0002-9296-4346>, Spin 4218-5028. Email: lenayan2005@rambler.ru

Яновская М. Е. — к.м.н., заведующий эндокринологическим отделением ГБУЗ Ярославской области «Областная клиническая больница». ORCID: нет

*Автор, ответственный за контакт: lenayan2005@rambler.ru

Рукопись получена 04.09.2023 Рецензия получена 12.10.2023

Принята к публикации 27.10.2023

Relationships and Activities: none.

*Elena A. Yanovskaya — Assistant at the Department of Therapy named after Professor E. N. Dormidontov, Yaroslavl State Medical University. Endocrinologist, State Budgetary Healthcare Institution of the Yaroslavl Region «Regional Clinical Hospital». ORCID <https://orcid.org/0000-0002-9296-4346>, Spin 4218-5028,

Mariya E. Yanovskaya — Candidate of Medical Sciences, Head of the Endocrinology Department of the Yaroslavl Region Regional Clinical Hospital, ORCID — none.

*Corresponding author: lenayan2005@rambler.ru

Received: 04.09.2023 Revision Received: 12.10.2023 Accepted: 27.10.2023



Новые перспективы междисциплинарного применения метформина в клинической практике врача: роль в лечении неалкогольной жировой болезни печени

Демидова Т. Ю., Измайлова М. Я., Белова К. М., Титова В. В.

ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

На сегодняшний день, несмотря на внедрение методов первичной и вторичной профилактики, хронические неинфекционные заболевания остаются основной причиной высокой заболеваемости и смертности во всем мире. В настоящее время НАЖБП приобретает особое значение в связи с высокой распространенностью, особенно у лиц с метаболическим синдромом и развитием кардиоваскулярных заболеваний и их осложнений. Одним из перспективных направлений лечения НАЖБП является терапия инсулиносенситайзерами, к которым относится метформин. Настоящий обзор посвящен эпидемиологии, патофизиологии НАЖБП и СД 2 типа, а также механизмам действия метформина и его влиянию на некоторые процессы, лежащие в основе развития и взаимосвязи этих заболеваний.

Ключевые слова: метформин, плейотропные эффекты, сахарный диабет 2 типа, инсулинорезистентность, дислипидемия, ожирение, метаболический синдром, сердечно-сосудистая система, неалкогольная жировая болезнь печени.

Для цитирования: Демидова Т. Ю., Измайлова М. Я., Белова К. М., Титова В. В. Новые перспективы междисциплинарного применения метформина в клинической практике врача: роль в лечении неалкогольной жировой болезни печени. *FOCUS Эндокринология*. 2023; 4(3): 41–47. doi: 10.15829/2713-0177-2023-3-14

New prospects for the interdisciplinary use of metformin in clinical practice: its role in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease

Tatyana Yu. Demidova, Mariam Ya. Izmailova, Karina M. Belova, Victoria V. Titova

Pirogov Russian National Research Medical University Moscow, Russia

Today, despite the introduction of primary and secondary prevention methods, chronic non-communicable diseases remain the main cause of high morbidity and mortality throughout the world. According to some studies, hepatic component metabolic syndrome and one of the main factors contributing to the development of cardiometabolic diseases is non-alcoholic severe liver disease. According to the results of studies, NAFLD is currently the leading cause of chronic liver diseases worldwide and is closely associated with the development of cardiometabolic pathology, in particular type 2 diabetes and CVD. This review is devoted to the epidemiology, pathophysiology of the close relationship between NAFLD and type 2 diabetes, as well as therapy affecting insulin resistance, a key link connecting these two nosologies.

Key words: metformin, pleiotropic effects, type 2 diabetes mellitus, insulin resistance, dyslipidemia, obesity, metabolic syndrome, inflammation, oxidative stress, cardiovascular system, microvascular complications, non-alcoholic fatty liver disease, intestinal microbiota.

For citation: Tatyana Yu. Demidova, Mariam Ya. Izmailova, Belova Karina Michailovna, Victoria V. Titova. New prospects for the interdisciplinary use of metformin in clinical practice: its role in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *FOCUS Endocrinology*. 2023; 4(3): 41-47. doi: 10.15829/2713-0177-2023-3-14

Введение

На сегодняшний день, несмотря на внедрение методов первичной и вторичной профилактики, хронические неинфекционные заболевания (ХНИЗ) остаются основной причиной высокой заболеваемости и смертности во всем мире. В структуре ХНИЗ, приводящих к ранней ин-

валидации и смерти, выделяют сердечно-сосудистую патологию, злокачественные новообразования, хронические респираторные заболевания и сахарный диабет (СД) [1, 2]. Особое место в этом рейтинге занимают кардиометаболические нарушения, которые не теряют своей актуальности уже несколько десятилетий.

Еще в 1988 году доктором G. M. Reaven был предложен термин «метаболический синдром X», который объединяет несколько состояний, включая инсулинорезистентность (ИР), гиперинсулинемию, нарушение толерантности к глюкозе, дислипидемию, гипертриглицеридемию (ГТГ) и артериальную гипертензию (АГ), которые традиционно связывают с развитием сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [3]. Позже N. Kaplan отметил, что висцеральное ожирение является главным фактором развития ИР, а сочетание избыточной массы тела с нарушениями углеводного обмена, АГ и ГТГ получило название «смертельный квартет» в связи с высоким риском развития фатальных осложнений, сопряженными с этими заболеваниями [4]. По данным ряда крупных работ, печеночным компонентом метаболического синдрома (МС) и одним из основных факторов, способствующих развитию кардиоренометаболических заболеваний, является неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) [5].

НАЖБП включает в себя широкий спектр клиникo-морфологических изменений, начиная от простого стеатоза гепатоцитов до неалкогольного стеатогепатита, фиброза печени и гепатоцеллюлярной карциномы (ГПК) [6]. По данным крупного мета-анализа ($n = 8515\ 431$), НАЖБП поражает каждого четвертого взрослого человека, что соответствует 30% населения в мире и определяет НАЖБП как ведущую причину хронических заболеваний печени [7]. С учетом образа жизни, старения населения и стремительного роста распространенности СД 2 типа и/или ожирения, прогнозируется увеличение на 137% и 178% связанных с НАСГ случаев гепатоцеллюлярного рака и смертности от печеночной недостаточности к 2030 г. [8]. На основании базы данных National Health and Nutrition Examination Survey-III было убедительно показано, что у пациентов с прогрессирующим фиброзом печени, вызванным НАЖБП, риск смертности от всех причин увеличился на 70% независимо от других основных ФР СС-осложнений [9]. Более того, по результатам ряда исследований было продемонстрировано, что прогноз пациентов с НАЖБП определяется не печеночной патологией, а осложнениями со стороны сердечно-сосудистой системы. Так, результаты мета-анализа с включением более 240 тыс. пациентов и 13 проспективных исследований показали, что НАЖБП является независимым ФР развития ССЗ и ассоциирована с повышенным риском сердечно-сосудистой и общей смертностью в 2 раза. В другой работе приводится, что 10-летний риск острых коронарных событий в группе пациентов с НАЖБП был в 4 раза выше по сравнению с пациентами без НАЖБП [10]. Таким образом, НАЖБП — это тяжелое неинфекционное заболевание, связанное не только с поражением клеток печени, но и с рядом внепеченочных осложнений, включая кардиоваскулярные заболевания.

Эпидемиологические данные свидетельствуют

о том, что одними из самых частых и тесно сопряженных с НАЖБП состояниями являются сахарный диабет 2 типа (СД 2) и ожирение, которые также вносят огромный вклад в развитие ССЗ. Заболеваемость СД достигла масштабов пандемии, затрагивая более полмиллиарда человек в мире. Помимо высокой распространенности, диабет является независимым фактором риска развития тяжелых осложнений со стороны различных органов и систем, в том числе и печени. Согласно результатам крупных исследований, частота встречаемости НАЖБП у пациентов с СД2 достигает 34–75%, при ожирении до 50–100%, причем у трети регистрируется более тяжелая форма заболевания — неалкогольный стеатогепатит [4, 5]. Кроме того, отмечается положительная корреляция между тяжестью НАЖБП и риском развития СД 2 типа. Так, по данным мета-анализа, который включал 19 исследований, было продемонстрировано, что НАЖБП ассоциируется с 2-кратным увеличением риска развития СД 2 типа [ОР 2,22, 95% ДИ 1,84–2,60], а при прогрессирующем фиброзе — почти в 5 раз [ОР 4,74, 95% ДИ 3,54–5,94] [11]. Таким образом, НАЖБП, СД 2 типа и ожирение являются *взаимноотягающими* мультисистемными заболеваниями, достигшими по распространенности масштабов пандемии и связанными с высокой инвалидностью и ухудшением качества жизни.

Центральную роль в патогенезе развития как СД 2 типа, так и НАЖБП, приписывают избыточной массе тела и инсулинорезистентности (ИР). В связи с чем одним из перспективных направлений лечения НАЖБП является терапия инсулиносенситайзерами, к которым относится метформин. Несмотря на появление в последние годы новых классов противодиабетических препаратов, ведущие позиции в лечении пациентов с СД 2 типа занимает метформин, механизм действия которого направлен на улучшение чувствительности периферических тканей (мышечной и жировой) к инсулину [12,13]. Кроме того, в настоящее время известно множество плеiotропных эффектов препарата, включая нормализацию метаболизма липидов с последующим снижением атерогенных фракций, способность снижать риск инфаркта миокарда (ИМ) и смертность от ССЗ у больных СД 2 типа. Благодаря более глубокому изучению патогенетических механизмов действия метформина было обнаружено, что его влияние не ограничивается компонентами метаболического синдрома, но и распространяется на широкий спектр нарушений, таких как жировая трансформация печени [14], дисфункция микробиоты кишечника [15], процессы воспаления [16], прогрессирование злокачественных и нейродегенеративных заболеваний [17,18]. Исследования биохимических и клеточных механизмов, через которые метформин оказывает плеiotропные действия на разные системы органов, могут открыть новые возможности лечения патологии печени, нарушений работы кишечной ми-

кробиоты, а также нейродегенеративных, онкологических заболеваний.

Итак, настоящий обзор посвящен эпидемиологии, патофизиологии НАЖБП и СД 2 типа, а также молекулярным механизмам действия метформина и его влиянию на некоторые процессы, лежащие в основе развития и взаимосвязи этих заболеваний.

Патофизиология НАЖБП

При рассмотрении этиопатогенетических механизмов развития НАЖБП мы сталкиваемся с достаточно сложным вопросом, который, несмотря на активные научные исследования последних десятилетий, до сих пор остается недостаточно раскрытым. Предложенная в 1998 году С. Р. Day и O.F.W. James гипотеза «двух ударов» оставалась ведущей в понимании концепции патогенеза трансформации стеатоза в стеатогепатита, однако в свете новых данных стало понятно, что патогенез развития НАЖБП включает в себя множество патологических процессов, которые тесно взаимосвязаны между собой (ИР, генетическая предрасположенность, образ жизни, микробиота кишечника, нарушения секреции адипокинов, митохондриальная дисфункция и низкоинтенсивное воспаление), в результате чего была сформулирована теория «множественных ударов» (Рис. 1) [19].

Так, первый «удар» характеризуется нарушением липидного обмена и избыточным накоплением жировых капель в печеночных дольках за счет повышенного поступления в гепатоциты триглицеридов (ТГ) и снижением скорости β -окисления свободных жирных кислот (СЖК), синтеза и секреции холестерина очень низкой плотности (ХС-ЛПОНП), уменьшением экспорта ТГ. На фоне развивающейся ИР происходит блокирование поступления глюкозы в клетки и повышение ее концентрации в плазме крови с развитием компенсаторной гиперинсулинемии. Избыток инсулина приводит к усилению процесса липолиза с высвобождением большого количества СЖК, в клетках печени происходит активация глюконеогенеза, снижение синтеза гликогена и скорости окисления СЖК. В процессе накопления СЖК печеночная ткань становится более уязвимой к токсическому действию последующих «ударов», и в результате происходит накопление избыточного количества ТГ в гепатоцитах и синтез ХС-ЛПОНП, участвующего в развитии и прогрессировании атеросклеротических процессов [20]. Далее на фоне жировой дистрофии запускается окисление СЖК с образованием продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и активных форм кислорода (АФК), в совокупности способствующих развитию воспаления и окислительного стресса. Так-

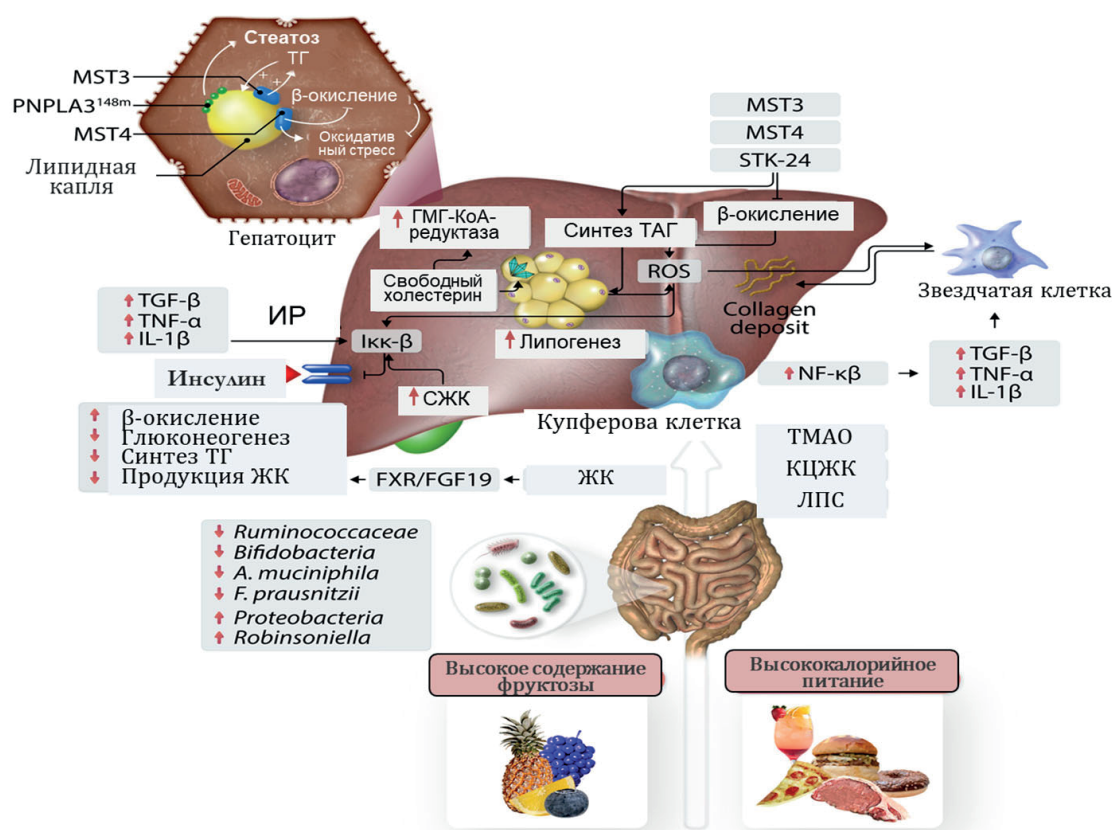


Рисунок 1. Патогенез неалкогольной жировой болезни печени. По Grander С и соавт. [19]

Примечания: СЖК – свободные жирные кислоты; FXR – рецептор фарнезоида X; IκB-β – ингибитор бета-субъединицы киназы ядерного фактора каппа-B; IL-1b – интерлейкин 1 бета; ЛПС – липополисахариды; NF-κB – ядерный фактор «каппа-би»; АФК – активные формы кислорода; SCFA- короткоцепочечные жирные кислоты; ТГ триглицериды; TGFβ, трансформирующий фактор роста бета; ТМАО – триметиламин-N-оксид; TNF-α, фактор некроза опухоли альфа.

же реакция иммунной системы, приводящая к цитокиновой атаке, способствует повреждению слизистого тканевого барьера с дальнейшим формированием стеатогепатита и фиброза печени [21, 22].

Помимо липидной нагрузки, активизации цитокинов дополнительный параллельный удар может оказывать микробиота кишечника. Так, согласно последним данным, «ось кишечник — печень» — тесная двунаправленная связь между микробиотой кишечника и печенью, которая играет важную роль в развитии и прогрессировании НАЖБП и сопутствующих заболеваний, включая СД2 типа [23,24]. Желудочно-кишечный тракт содержит наибольшее количество бактерий в организме человека и выполняет множество физиологических функций, в том числе принимает активное участие в метаболизме глюкозы и липидов. В кишечнике человека преобладают четыре основных вида комменсальных бактерий: Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria и Proteobacteria. При НАЖБП возникают специфические дисбиотические изменения: преобладают грамотрицательные бактерии, в основном из семейства Enterobacteriaceae, Escherichia (Proteobacteria spp.) и Bacteroidetes (Bacteroidetes spp.), продуцирующие эндотоксины [23, 24]. Хроническая энтеротоксемия приводит к избыточному образованию и накоплению свободных радикалов в гепатоцитах, способствуя развитию воспалительной реакции в печени [25]. При этом увеличивается количество грамотрицательных бактерий, таких как Prevotella (Bacteroidetes spp.), что свидетельствует об их защитном механизме [26, 27]. В то же время некоторые грамположительные микроорганизмы, такие как Ruminococcus spp., показали сильную положительную корреляцию со степенью фиброза при НАЖБП [28].

Таким образом, если руководствоваться результатами опубликованных данных, становится ясно, что НАЖБП является результатом взаимодействия

множества факторов, объединенных в гипотезу «множественных ударов». В основе этой гипотезы лежит многофакторное воздействие на лиц с генетической и эпигенетической предрасположенностью к НАЖБП, включая снижение чувствительности к инсулину, влияние пищевых факторов, нарушение микробиоты кишечника и комплексное воздействие СЖК, продуктов ПОЛ, цитокинов и адипокинов на печеночную ткань.

В связи с системностью и многофакторностью патогенеза унифицированного поражения печеночной паренхимы в 2020 году международный консенсус, представляющий 22 страны мира, был посвящен необходимости преобразования дефиниции НАЖБП. В результате было предложено новое адаптивное определение — метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП), — которое, по мнению экспертов, наиболее точно отражает как связь жирового гепатоза с метаболическими нарушениями, так и многогранность этого заболевания, оказывающего отрицательное влияние на многие органы и системы (Рис. 2) [16].

В свою очередь, группа экспертов Американской, Европейской ассоциаций и Латиноамериканской ассоциации (AASLD, EASLD, ALEN) по изучению болезней печени предложили изменить номенклатуру неалкогольной жировой болезни печени на «связанная с метаболической дисфункцией стеатозная болезнь печени». Согласно документу, было выделено несколько вариантов, в частности: MASLD: связанная с метаболической дисфункцией стеатозная болезнь печени; MetALD: MASLD с увеличенным потреблением алкоголя; алкоголь-ассоциированная болезнь печени; стеатозная болезнь печени специфической этиологии и криптогенная стеатозная болезнь печени (Рис. 3) [29].

Лечение НАЖБП печени: фокус на метформин

На сегодняшний день, несмотря на большое количество исследований, направленных на оценку

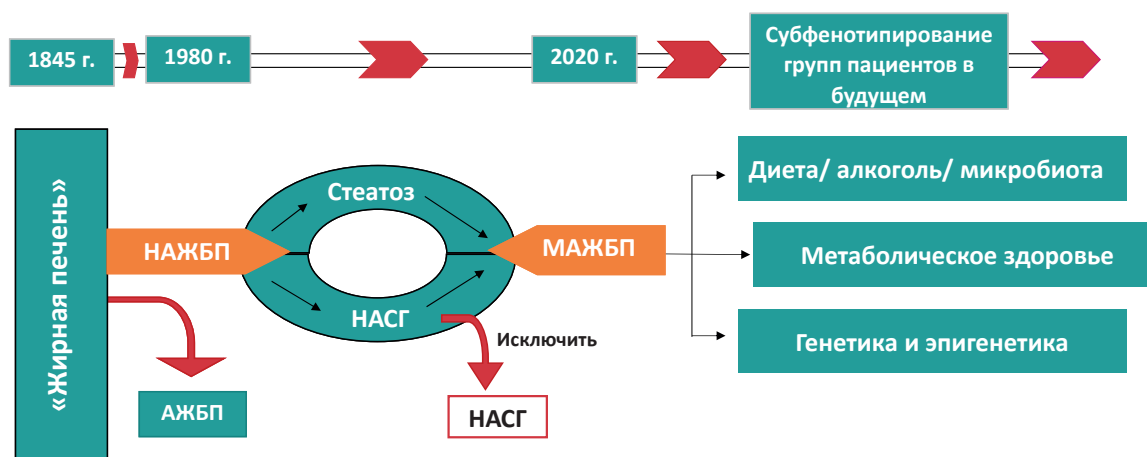


Рисунок 2. Эволюция дефиниции МАЗБП. По Fouad Y. et al. [16]

Примечание: НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени; АЖБП — алкогольная жировая болезнь печени; НАСГ — неалкогольный стеатогепатит; МАЗБП — метаболически ассоциированная жировая болезнь печени. Термин «жирная печень» впервые был предложен Томасом Аддисоном в 1836 году для описания жирового перерождения ткани печени у пациентов, употребляющих алкоголь.

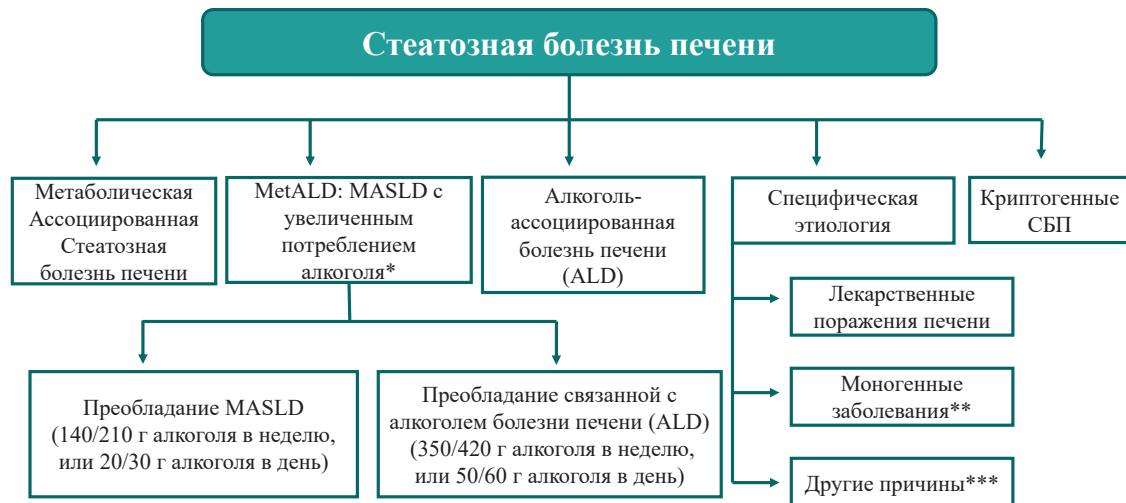


Рисунок 3. Предложенная консенсусом ALEN, AASLD и EASL «Номенклатура стеатозной болезни печени». По Rinella M.E и др. [29].

Примечания: *потребление алкоголя в неделю, 140-350 гр. жен., 210-420 гр. муж. ** например: дефицит кислой лизосомальной липазы, болезнь Коновалова-Вильсона, гипобеталипопротеинемия и др. *** вирусный гепатит С, дефицит питания, целиакия и др.

эффективности различных лекарственных препаратов, основными методами лечения пациентов с ожирением и НАЖБП остаются нефармакологические. Рекомендовано ограничение потребления жиров до 25–30% от суточной калорийности, сбалансированная гипокалорийная антиатерогенная диета при снижении веса и эукалорийная на этапе его поддержания, а также увеличение физической активности [30]. Данные исследований показывают, что наиболее значимое улучшение биохимических показателей и гистологических изменений при НАЖБП наблюдается именно при сочетании физической активности с рациональным питанием [31]. Установлено, что необходимо снижение веса не менее чем на 3–5% для регрессии стеатоза при НАЖБП и на 10% – для снижения некротических и воспалительных изменений в печеночной ткани. В настоящее время не существует строго регламентированных схем лечения НАЖБП, и ни один из лекарственных препаратов не был одобрен Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA). Таким образом, вопрос лечения данного заболевания остается открытым и требует дальнейшего изучения и проведения крупных рандомизированных клинических исследований, которые откроют новые горизонты лечения пациентов с НАЖБП.

Как уже отмечалось ранее, ИР играет одну из ключевых ролей в патогенезе НАЖБП. В связи с чем представляется целесообразным использовать препараты, повышающие чувствительность клеток к инсулину, к которым относится метформин. Известно, что помимо снижения резистентности к действию инсулина в периферических тканях метформин способен влиять на ряд звеньев патогенеза НАЖБП. На уровне печеночной ткани метформин подавляет глюконеогенез и гликогенолиз, а также липолиз и окисление СЖК. В свою очередь в скелетных мышцах и жировой ткани

стимулирует активность киназ и процессы фосфорилирования инсулиновых рецепторов, включая β -субъединицы, улучшает транспорт глюкозы белками-переносчиками GLUT-1 и GLUT-4, повышает поглощение и утилизацию глюкозы и активирует липолиз, окисление СЖК в жировой ткани. Также замедляет всасывание глюкозы и повышает скорость ее метаболизма на уровне кишечника, подвергая анаэробному гликолизу, что в итоге приводит к снижению постпрандиальной гликемии в крови на 20–45%. Кроме того, в исследованиях последних лет отмечены благотворные эффекты метформина на состав микробиоты кишечника и его барьерную функцию. Так, в работе N. R. Shin и соавт. сказано, что терапия метформином способствовала увеличению численности *Akkermansia muciniphila*. Известно, что доля этих бактерий снижается при ожирении и обратно коррелирует с массой тела у человека и грызунов [32]. В свою очередь, увеличение количества *Akkermansia muciniphila* приводило к похудению, улучшению параметров липидного профиля и функции кишечного барьера, а также к снижению ИР за счет повышения синтеза кишечных каннабиноидов и пептидов [33–35].

В патогенезе СД 2 типа и НАЖБП также важная роль принадлежит системному воспалению и окислительному стрессу. В ряде рандомизированных контролируемых исследований отмечалось значительное снижение маркеров хронического воспаления и эндотелиальной дисфункции (С-реактивный белок (СРБ), TNF- α , фактор ингибирования миграции макрофагов, IL-1,6, молекулы адгезии эндотелиальной поверхности ICAM-1, VCAM-1 и Е-селектин) у пациентов с ожирением, получавших метформин [36, 37]. Кроме того, в ряде исследований было показано, что благоприятные эффекты метформина в отношении НАЖБП реализуются в независимости от ИМТ. Так, в мета-анализе Huang Y et al. было продемонстриро-

вано, что метформин благотворно влияет на ферменты печени, липидный обмен и ИР, но не коррелирует с ИМТ у больных НАЖБП. Отмечалось достоверное снижение уровней АЛТ ($p = 0,05$), АСТ ($p = 0,04$); ТГ ($p = 0,0002$); общего ХС ($p = 0,003$) и параметров ИР ($p = 0,04$). Однако статистически значимого влияния метформина на ИМТ у пациентов с НАЖБП выявлено не было ($P = 0,12$) [38]. Аналогичные результаты были получены в другом анализе 10 клинических исследований ($n=459$), проведенном Naibo Hu et al. [36]. Применение метформина в течение 6 месяцев у пациентов с НАЖБП приводило к эффективному снижению уровня глюкозы в крови и индекса НОМА-IR на фоне нейтрального влияния на массу тела. С другой стороны, в пяти исследованиях, в которых метформин назначался в течение 12–24 недель, у пациентов с НАЖБП и СД 2 типа наблюдалось снижение ИМТ, уровня жировых и печеночных ферментов, снижение уровня HbA1c и параметров ИР. По данным ряда исследований, терапия метформином ассоциировалась со снижением частоты ГЦК у пациентов с СД 2 типа. Так, в работе Donadon V и соавт. ($n=2924$ пациентов с СД 2 типа, из которых 42% больных получали метформин), терапия метформином приводила к снижению ГЦК на 85% (ОШ 0,15; ДИ 0,04–0,50; $P=0,005$) по сравнению с группой пациентов, получавших препараты инсулина или сульфонилмочевины (58% из общей группы). В ряде исследований показано уменьшение размеров печени по данным ультрасонографии и показателей печеночных трансаминаз в крови [37]. Следовательно, представленные результаты исследований свидетельствуют об эффективности комбинированной терапии метформином в сочетании с рациональным питанием при лечении пациентов с НАЖБП и ассоциированными кардиометаболическими факторами риска. Однако влияние метформина на гистологическую картину печени, по данным литературы, неоднозначно. Согласно результатам ряда исследований и мета-анализов было продемонстрировано, что у пациентов с НАЖБП на фоне терапии метформином значимого улучшения гистологической картины печени не наблюдалось, в связи с чем *международные и российские* профессиональные ассоциации рекомендуют метформин только для лечения больных с НАЖБП и нарушениями углеводного обмена [39, 40].

Таким образом, назначение метформина для лечения НАЖБП в настоящее время можно считать экспериментальным из-за отсутствия убедительной доказательной базы. Назначение метформина при НАЖБП, по мнению многих авторов, оправдано в основном для коррекции нарушенного углеводного обмена и в настоящее время. Однако, несмотря на противоречивые результаты исследований, посвященных изучению влияния метформина на ключевые звенья патогенеза НАЖБП за последние десятилетия, клинический интерес к этому препарату, направленный на поиск нового фармакологического потенциала в лечении НАЖБП, продолжает расти. Для подтверждения благоприятного влияния метформина в улучшении метаболических параметров и выраженности фиброза печени требуются проведение дополнительных хорошо спланированных рандомизированных исследований, которые могут пролить свет на новые аспекты его действия и потенциальные области применения.

Заключение

В настоящее время НАЖБП приобретает особое значение, в связи с высокой распространенностью, особенно у лиц с метаболическим синдромом и развитием кардиоваскулярных заболеваний и их осложнений. Одним из перспективных направлений лечения НАЖБП является терапия инсулиносенситайзерами, к которым относится метформин. Преимуществом этого препарата является 60-летняя история его использования, профиль безопасности и относительно небольшая стоимость. С течением времени были накоплены знания о механизме действия, с помощью которого метформин опосредовано через внутриклеточные мишени и сигнальные пути благоприятно влияет на ряд физиологических и патологических процессов в организме. Результаты клинических исследований эффективности метформина у пациентов с НАЖБП продемонстрировали противоречивые результаты, но, тем не менее, большинство из них показали положительное влияние на биохимические и гистологические показатели, отмечалось снижение уровней провоспалительных цитокинов и липогенеза, что приводило к уменьшению накопления жира печени. Тем не менее, для установления новых показаний к применению метформина необходимы дальнейшие клинические исследования в различных группах населения.

Литература/References

1. Roglic, G. WHO Global report on diabetes: A summary. International Journal of Noncommunicable Diseases 1(1): p 3–8, Apr–Jun 2016. | DOI: 10.4103/2468-8827.184853.
2. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова. – 11-й выпуск. – М.: 2023. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13042>.
3. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. Ninth edition. 2019. URL: https://www.diabetesatlas.org/upload/resources/2019/IDF_Atlas_9th_Edition_2019.pdf (дата обращения – 15.01.2020).
4. Bhat A, Sebastiani G, Bhat M. Systematic review: preventive and therapeutic applications of metformin in liver disease. World J Hepatol. (2015) 7:1652–9. 10.4254/wjh.v7.i12.1652.
5. Portillo-Sanchez P, Bril F, Maximos M, Lomonaco R, Biernacki D, Orsak B, Subbarayan S, Webb A, Hecht J, Cusi K. High prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus and normal plasma aminotransferase levels. J Clin Endocrinol Metab 2015; 100:2231–2238.
6. Hydes TJ, Summers N, Brown E, Alam U, Thomaidis-Brears H, Wilding JPH, Cuthbertson DJ. Mechanisms, screening modalities and treatment options for individuals with non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes. Diabet Med. 2020 Nov;37(11):1793–1806. doi: 10.1111/dme.14356. Epub 2020 Jul 13.
7. Stynen B, Abd-Rabbo D, Kowarzyk J, Miller-Fleming L, Aulakh SK, Garneau P, et al. Changes of cell biochemical states are revealed in protein homomeric complex dynamics. Cell. (2018) 175:1418–29. 10.1016/j.cell.2018.09.050.
8. Nassir F. NAFLD: Mechanisms, Treatments, and Biomarkers. Biomolecules. 2022 Jun 13;12(6):824. doi: 10.3390/biom12060824.
9. Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? Gastroenterology. 1998 Apr;114(4):842–5. doi: 10.1016/s0016-5085(98)70599-2.

10. Sharma M, Mitnala S, Vishnubhotla RK, Mukherjee R, Reddy DN, Rao PN. The Riddle of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Progression From Nonalcoholic Fatty Liver to Nonalcoholic Steatohepatitis. *J Clin Exp Hepatol*. 2015 Jun;5(2):147–58. doi: 10.1016/j.jceh.2015.02.002. Epub 2015 Feb 16.
11. Tanase D.M., Gosav E. M., Costea C. F., Ciocoiu M., Lacatusu C. M., Maranduca M. A., Ouatu A., Floria M. The intricate relationship between type 2 diabetes mellitus (T2DM), insulin resistance (IR), and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *J. Diabetes Res*. 2020;2020:3920196. doi: 10.1155/2020/3920196.
12. Lana A, Valdés-Bécares A, Buño A, et al. Serum leptin concentration is associated with incident frailty in older adults. *Aging and Disease*. 2017;8(2):240. doi: 10.14336/AD.2016.0819.
13. Morales DR, Morris AD. Metformin in cancer treatment and prevention. *Annu Rev Med*. (2015) 66:17–29. doi: 10.1146/annurev-med-062613-093128.
14. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism*. 2016 Aug;65(8):1038–48. doi: 10.1016/j.metabol.2015.12.012. Epub 2016 Jan 4.
15. Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, Henry A, Van Dongen C, Henry L. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology*. 2023 Apr 1;77(4):1335–1347. doi: 10.1097/HEP.0000000000000004.
16. Fouad Y, Waked I, Bollopo S, Gomaa A, Ajlouni Y, Attia D. What's in a name? Renaming 'NAFLD' to 'MAFLD'. *Liver Int*. 2020 Jun;40(6):1254–1261. doi: 10.1111/liv.14478. Epub 2020 Apr 28.
17. Lee CH, Lui DT, Lam KS. Non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes: An update. *J Diabetes Investig*. 2022 Jun;13(6):930–940. doi: 10.1111/jdi.13756.
18. Pouwels S, Sakran N, Graham Y, Leal A, Pintar T, Yang W, Kassir R, Singhal R, Mahawar K, Ramnarain D. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a review of pathophysiology, clinical management and effects of weight loss. *BMC Endocr Disord*. 2022 Mar 14;22(1):63. doi: 10.1186/s12902-022-00980-1.
19. Grander C, Grabherr F, Tilg H. Non-alcoholic fatty liver disease: pathophysiological concepts and treatment options. *Cardiovasc Res*. 2023 Aug 7;119(9):1787–1798. doi: 10.1093/cvr/cvad095.
20. Lana A, Valdés-Bécares A, Buño A, et al. Serum leptin concentration is associated with incident frailty in older adults. *Aging and Disease*. 2017;8(2):240. doi: 10.14336/AD.2016.0819.
21. Guo X, Yin X, Liu Z, Wang J. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) Pathogenesis and Natural Products for Prevention and Treatment. *Int J Mol Sci*. 2022 Dec 7;23(24):15489. doi: 10.3390/ijms232415489.
22. Lumba R., Securit V., Lee V., Long T., Klitgord N., Bhatt A., Delai P. S., Cassi K., Betancourt R., Highlander S. K., etc. A metagenomic signature based on the gut microbiome for noninvasive detection of advanced fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease in humans. *Metabo of cells*. 2017;25:1054–1062. doi: 10.1016/j.cmet.2017.04.001.
23. Pryor R, Martinez-Martinez D, Quintaneiro L, Cabreiro F. The Role of the Microbiome in Drug Response. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2020 Jan 6;60:417–435. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-010919-023612. Epub 2019 Aug 6.
24. de Faria Gheff F, et al. Influence of gut microbiota on the development and progression of nonalcoholic steatohepatitis. *Eur J Nutr*. 2018;57(3):861–876.
25. Wijarnpreecha, Karn A. et al. Small intestinal bacterial overgrowth and nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*: May 2020 – Volume 32 – Issue 5 – p 601–608. doi: 10.1097/MEG.0000000000001541.
26. Roehlen N, Crouchet E, Baumert TF. Liver Fibrosis: Mechanistic Concepts and Therapeutic Perspectives. *Cells*. 2020 Apr 3;9(4):875. doi: 10.3390/cells9040875.
27. Seliverstov PV, et al. Saccharomyces boulardii modulates the composition of the gut microbiota in patients with non-alcoholic fatty liver disease, thus preventing the progression of the disease. *Eksp Klin Gastroenterol*. 2018;(2):4–18.
28. Raman M, Ahmed I, Gillevet PM, Probert CS, Ratcliffe NM, Smith S, Greenwood R, Sikaroodi M, Lam V, Crotty P, Bailey J, Myers RP, Rioux KP. Fecal microbiome and volatile organic compound metabolome in obese humans with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:868–875. e1–3.
29. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F et al; NAFLD Nomenclature consensus group. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Ann Hepatol*. 2023 Jun 24;29(1):101133. doi: 10.1016/j.aohep.2023.101133. Epub ahead of print.
30. Van Steen M. F., de Graaf A. A., Green A. K. The effect of metformin and statins on lipid and glucose metabolism and the possible benefits of combination therapy. *Cardiovasc. Diabetol*. 2018; 17:94. doi: 10.1186/s12933-018-0738-4.
31. Al-Agrudi N.N., Kurzbach A., Rodionov R. N., O'Sullivan J., Roden M., Birkenfeld A. L., Pasta D. H. Is lifestyle therapy effective for the treatment of NAFLD? *Trends Endocrinologist. Metab*. 2019; 30:701–709. doi: 10.1016/j.tem.2019.07.013.
32. Marshall SM. 60 years of metformin use: a glance at the past and a look to the future. *Diabetologia*. 2017 Sep;60(9):1561–1565. doi: 10.1007/s00125-017-4343-y. PMID: 28776085 de Faria Gheff F, et al. Influence of gut microbiota on the development and progression of nonalcoholic steatohepatitis. *Eur J Nutr*. 2018;57(3):861–876.
33. Karlsson C. L., Onnerfalt J., Xu J., Molin G., Ahnér S., Thorsgren-Jerneck K. The microbiota of the gut in preschool children with normal and excessive body weight // *Obesity (Silver Spring)*. 2012; 20: 2257–2261.
34. Everard A., Belzer C., Geurts L., Ouwerkerk J. P., Druart C., Bindels L. B., Guiot Y., Derrien M., Muccioli G. G., Delzenne N. M. et al. Cross-talk between Akkermansia muciniphila and intestinal epithelium controls diet-induced obesity // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013; 110: 9066–9071.
35. Shin N. R., Lee J. C., Lee H. Y., Kim M. S., Whon T. W., Lee M. S., Bae J. W. An increase in the Akkermansia spp. population induced by metformin treatment improves glucose homeostasis in diet-induced obese mice // *Gut*. 2014; 63: 727–735.
36. Hu H, Wang J, Li X, Shen L, Shi D, Meng J. The Effect of Metformin on Amino-transferase Levels, Metabolic Parameters and Body Mass Index in Nonalcoholic Fatty Liver Disease Patients: A Metaanalysis. *Curr Pharm Des*. 2021;27(29):3235–3243. doi: 10.2174/1381612827666210315144821.
37. Donadon V, Balbi M, Mas MD, Casarin P, Zanette G (2010) Metformin and reduced risk of hepatocellular carcinoma in diabetic patients with chronic liver disease. *Liver Int* 30: 750–758.
38. Huang Y, Wang X, Yan C, Li C, Zhang L, Zhang L, Liang E, Liu T, Mao J. Effect of metformin on nonalcoholic fatty liver based on meta-analysis and network pharmacology. *Medicine (Baltimore)*. 2022 Oct 28;101(43):e31437. doi: 10.1097/MD.00000000000031437. PMID: 36316840; PMCID: PMC9622616.
39. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016 Jun;64(6):1388–402. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.004. Epub 2016 Apr 7.
40. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С., Котовская Ю.В., Ткачева О.Н., Трошина Е.А. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российской ассоциации эндокринологов, Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022;32(4):104–140. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-4-104-140>.

Отношения и деятельность: нет.

Демидова Т. Ю., д.м.н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. Тел.: 8 (916) 670-02-12. Email: t.y.demidova@gmail.com. ORCID: 0000-0001-6385-540X. eLIBRARY.RU SPIN: 9600-9796. ScopusAuthorID: 7003771623,

*Измайлова М. Я., ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. ORCID: 0000-0002-1385-0245,

Белова К. М., ординатор 2 года кафедры эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. Телефон: +79117350363, E-mail: belovakarina896@gmail.com ORCID 0000-0002-9603-5886,

Титова В. В., ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России. адрес: Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1 [address: 1 Ostrovityanova street, 117997 Moscow, Russia]; ORCID: 0000-0002-8684-6095; eLibrary SPIN: 7864-2910; e-mail: meteora-vica@mail.ru

*Автор, ответственный за контакт: maremizm@gmail.com

Рукопись получена 04.09.2023 Рецензия получена 16.10.2023 Принята к публикации 02.11.2023

Relationships and Activities: none.

Tatyana Yu. Demidova — MD, professor, head of the Department of endocrinology, faculty of general medicine of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 109263, Moscow, 4/1 Shkuleva Str. E-mail: t.y.demidova@gmail.com. ORCID: 0000-0001-6385-540X. eLIBRARY.RU SPIN: 9600-9796. ScopusAuthorID: 7003771623,

*Mariam Ya. Izmailova — assistant of the Department of endocrinology, faculty of general medicine of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 117997, Moscow, 1 Ostrovityaninova Str. ORCID: 0000-0002-1385-0245,

Karina M. Belova — Resident of the Department of Endocrinology, Faculty of Medicine, Russian National Research Medical University. N.I. Pirogov. Russian Federation, 117997, Moscow, Ostrovityanov str., 1. Phone number: +79117350363, Email: belovakarina896@gmail.com ORCID 0000-0002-9603-5886,

Victoria V. Titova — assistant of the Department of endocrinology, faculty of general medicine of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 117997, Moscow, 1 Ostrovityaninova Str. ORCID: 0000-0002-8684-6095; eLibrary SPIN: 7864-2910; e-mail: meteora-vica@mail.ru.

*Corresponding author: e-mail: maremizm@gmail.com

Received: 04.09.2023 Revision Received: 16.10.2023 Accepted: 02.11.2023



Взаимосвязь эндокринной и гастроэнтерологической патологии: пищевые волокна как механизм управления

Теплова А. С., Демидова Т. Ю., Лобанова К. Г.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия.

Гастроэнтерологические проявления эндокринных заболеваний являются дополнительным фактором, снижающим качество жизни пациентов. В ряде случаев гастроэнтерологические симптомы являются причиной обращения пациента за медицинской помощью и, соответственно, выявления эндокринного заболевания. Патогенетические аспекты развития нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта многообразны, в связи с чем, к сожалению, не всегда удается устранить гастроэнтерологические симптомы с помощью компенсации основного заболевания. Сочетание патологии желудочно-кишечного тракта и эндокринной системы может взаимно отягощать течение обоих заболеваний. Нередки случаи, когда патология желудочно-кишечного тракта может быть первопричиной некоторых метаболических заболеваний, в частности, синдром мальабсорбции. В настоящее время широко изучаются возможности коррекции гастроэнтерологической патологии с целью достижения компенсации имеющейся у пациента эндокринной патологии, а также повышения качества жизни пациентов. Основными направлениями являются мероприятия, направленные на восстановление пассажа пищевого содержимого, поддержание целостности кишечной стенки, устранение воспалительного фактора, а также восстановление кишечной микробиоты (КМ) и модуляцию ее метаболизма. Последний способ коррекции нарушений на сегодняшний день представляется наиболее перспективным в связи с постоянно растущим количеством научных публикаций, а также широким спектром безопасных и эффективных возможностей воздействия на КМ. Помимо диетических рекомендаций все большую актуальность приобретает вопрос назначения пациентам пищевых волокон (ПВ) как пищевого субстрата для КМ и механизма управления количеством и соотношением микроорганизмов.

Ключевые слова: эндокринные заболевания, желудочно-кишечный тракт, щитовидная железа, остеопороз, кишечная микробиота, пищевые волокна.

Для цитирования: Теплова А. С., Демидова Т. Ю., Лобанова К. Г. Взаимосвязь эндокринной и гастроэнтерологической патологии: пищевые волокна как механизм управления. *FOCUS Эндокринология*. 2023; 4(3): 48–55. doi: 10.15829/2713-0177-2023-3-15

The relationship of endocrine and gastroenterological pathology: dietary fiber as a mechanism of management

Anna S. Teplova, Tatyana Y. Demidova, Kristina G. Lobanova

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «N.I. Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation

Gastroenterological manifestations of endocrine diseases are an additional factor that reduces the quality of life of patients. In some cases, gastroenterological symptoms are the reason for the patient's coming to the doctor and the detection of endocrine disease. The pathogenetic aspects of the development of disorders of the gastrointestinal tract are diverse, and therefore, unfortunately, it is not always possible to eliminate gastroenterological symptoms by only compensating the underlying disease. The combination of pathology of the gastrointestinal tract and the endocrine system can mutually aggravate the course of each other. There are also cases when gastroenterological pathology can be the root cause of some metabolic diseases, in particular, malabsorption. Currently, the possibilities of correction of gastroenterological pathology are widely studied in order to achieve compensation for the patient's endocrine pathology, as well as to improve the quality of life of patients. The main directions are measures aimed at restoring the passage of food contents, maintaining the integrity of the intestinal wall, eliminating the inflammatory factor, as well as restoring the gut microbiota (GM) and modulating its metabolism. The latter method of correcting violations seems to be the most promising today due to the constantly growing number of scientific publications, as well as a wide range of safe and effective ways to influence GM. In addition to dietary recommendations, the issue of prescribing dietary fiber (DF) to patients as a food substrate for GM and a mechanism for controlling the number and ratio of microorganisms is becoming increasingly relevant.

Key words: endocrine diseases, gastrointestinal tract, thyroid gland, osteoporosis, gut microbiota, dietary fiber

For citation: Anna S. Teplova, Tatyana Y. Demidova, Kristina G. Lobanova. The relationship of endocrine and gastroenterological pathology: dietary fiber as a mechanism of management *FOCUS Endocrinology*. 2023; 4(3): 48–55. doi: 10.15829/2713-0177-2023-3-15

Введение

Взаимосвязь особенностей функционирования пищеварительной и эндокринной систем в настоящее время является предметом активного изучения. Большое внимание в современной литературе уделяется состоянию пищеварительной системы у пациентов с нарушениями углеводного обмена. В качестве самостоятельных звеньев патогенеза сахарного диабета 2 типа (СД2) выделены нарушения состава и метаболизма кишечной микробиоты (КМ) и нарушения функции кишечной стенки как регулятора всасывания питательных веществ и локализации продукции инкретиновых гормонов [1]. Помимо этого, особый интерес представляют способы воздействия на пищеварительную систему с целью коррекции нарушений углеводного обмена. Питание является одним из механизмов управления течением нарушений углеводного обмена наряду с медикаментозной терапией, физической активностью и самоконтролем, а коррекция состава и метаболической активности КМ показала свою эффективность в отношении коррекции уровня гликемии и других метаболических нарушений в многочисленных современных исследованиях. Не менее существенный интерес представляет обратная ситуация, когда причиной гастроэнтерологических заболеваний является патология эндокринной системы. Например, в ряде случаев причиной язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки является гиперпродукция желудочного сока вследствие повышения уровня гастрина, продуцируемого в большом количестве гастриномой (синдром Золлингера-Эллисона) [2]. Актуальность изучения смежных аспектов функционирования пищеварительной и эндокринной систем не вызывает сомнений. Однако если нарушениям углеводного обмена посвящено большое количество

литературы, то особенности нарушений в работе пищеварительной системы при других эндокринных заболеваниях обсуждаются не так активно. В данной статье будут рассмотрены некоторые из таких ситуаций, а также возможности управления эндокринными заболеваниями посредством питания и коррекции гастроэнтерологических нарушений.

Заболевания щитовидной железы

Большое количество данных современной литературы посвящено изучению оси кишечник-щитовидная железа в контексте взаимодействия через КМ и ее метаболиты, а также изучению влияния состояния кишечной стенки на всасывание различных макро- и микронутриентов (имеющих как положительное, так и негативное влияние на здоровье щитовидной железы). Широко обсуждается взаимосвязь аутоиммунного поражения щитовидной железы и кишечника.

Говоря о посредничестве КМ в оси кишечник – щитовидная железа, целесообразно упомянуть об исследовании Brechmann и соавт., в котором была выявлена взаимосвязь между наличием у пациентов гипотиреоза и синдромом избыточного бактериального роста (СИБР). Данный факт обратил на себя внимание исследователей в связи с тем, что корреляция между гипотиреозом и СИБР была более существенной, чем между СИБР в исходе оперативных вмешательств на кишечнике или в результате приема антацидных препаратов [3]. Позже другими исследователями была подчеркнута взаимосвязь между СИБР и аутоиммунным характером поражения щитовидной железы [4].

Связь между аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы и органов ЖКТ изучалась в исследовании Boutzios и соавт., в котором было выявлено

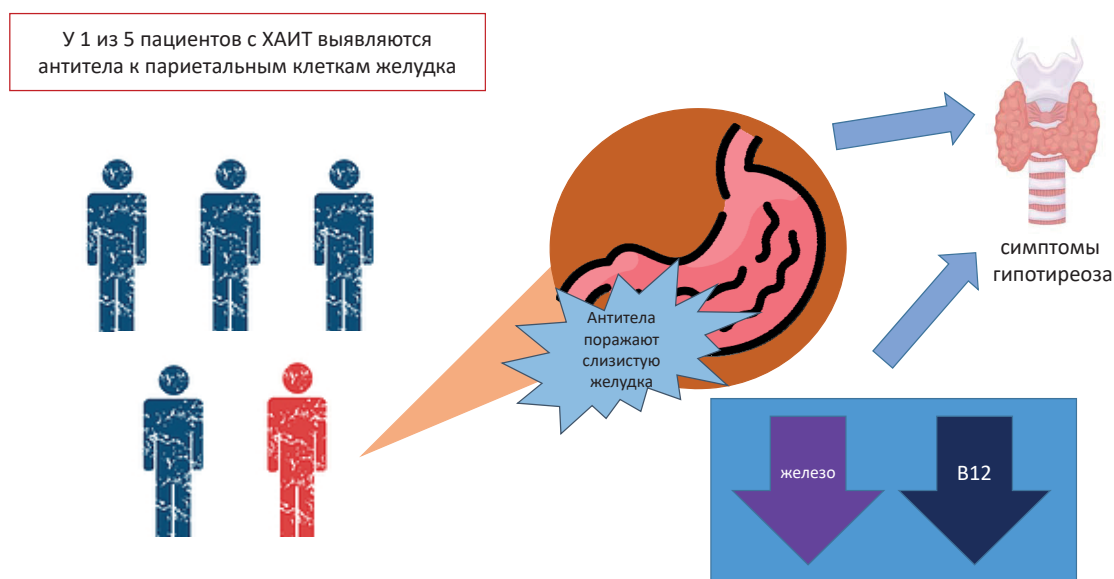


Рисунок 1. Влияние антител к париетальным клеткам желудка у пациентов с ХАИТ на состояние слизистой желудка [5]

наличие у 21% пациентов с хроническим аутоиммунным тиреоидитом (ХАИТ) антител к париетальным клеткам желудка, поражающих слизистую оболочку данного органа. Как следствие, нарушались такие функции слизистой желудка, как продукция витамина В12, всасывание некоторых микро- и макроэлементов, имела место гипохлоргидрия [5].

Некоторые симптомы нарушений функции ЩЖ могут быть обусловлены сопутствующей патологией ЖКТ. Например, повышенная утомляемость, депрессия, присущие гипотиреозу, могут быть ассоциированы с СИБР, дефицитом нутриентов вследствие особенностей питания или всасывания в ЖКТ, особенностями всасывания лекарственных препаратов (и, как следствие, эффективностью заместительной терапии левотироксином). Гастроэнтерологические симптомы гипотиреоза предположительно связаны с хроническим воспалением в кишечнике, особенностями функционирования КМ, аутоиммунным поражением кишечника [6].

Не менее важным фактом является также и то, что заболевания ЖКТ встречаются по статистическим данным в 45 раз чаще, чем гипотиреоз [7], а в ряде случаев даже имеет место гипердиагностика гипотиреоза или необоснованное назначение левотироксина [8,9]. В связи с этим особое значение при лечении гипотиреоза необходимо придавать коррекции сопутствующих нарушений ЖКТ, так как большое количество симптомов гипотиреоза может быть купировано или, по крайней мере, может быть снижена их интенсивность при лечении причины со стороны ЖКТ.

Существенное снижение аутоиммунной активности в виде снижения уровня антител к тиреопероксидазе (ТПО) продемонстрировала эрадикационная терапия *H. pylori* [10]. Успешной стратегией в лечении гипотиреоза также оказалось создание условий для адекватной продукции соляной кислоты клетками желудочной стенки, что необходимо для оптимального всасывания левотироксина при заместительной терапии [11]. В исследовании Centanni и соавт. использование ингибиторов протонной помпы у пациентов с гипотиреозом привело к уменьшению необходимой дозировки левотироксина на 37% [12].

Помимо гипотиреоза особого внимания заслуживают нарушения функции щитовидной железы, сопровождающиеся синдромом тиреотоксикоза. В частности, в современной литературе встречается большое количество данных о взаимосвязи особенностей КМ и болезни Грейвса (БГ). Изучаются механизмы воздействия КМ на иммунную систему организма посредством контроля над функцией toll-подобных рецепторов, обеспечивающих толерантность к собственным антигенам организма [13]. Еще одним важным звеном патогенеза аутоиммунных нарушений является изменение метабо-

лизма КМ, а именно продукции масляной кислоты, уровень которой прямо пропорционален уровню регуляторных Т-лимфоцитов, ключевых регуляторов иммунной толерантности [14]. Помимо этого, продукты метаболизма КМ короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) способствуют укреплению межклеточных контактов в стенке кишечника и, как и тиреоидные гормоны, усиливают дифференциацию энтероцитов [15].

Околощитовидные железы

Говоря о взаимосвязи между заболеваниями околощитовидных желез (ОЩЖ) и их проявлениями со стороны ЖКТ, целесообразно упомянуть как гипер-, так и гипопункцию ОЩЖ. Типичные гастроэнтерологические проявления гипопаратиреоза представлены узким спектром нарушений, среди которых главная роль отводится стеаторее. Механизм формирования данного нарушения ассоциирован с гипокальциемией, являющейся причиной недостаточной секреции холецистокинина в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки [16]. В данном случае гастроинтестинальные симптомы могут быть устранены с помощью диеты с низким содержанием жиров, а также коррекции гипокальциемии с помощью препаратов кальция и витамина D [17].

Гораздо более вариательной симптоматикой со стороны ЖКТ представлены проявления гиперпаратиреоза, среди которых встречаются изжога, запоры, тошнота и отсутствие аппетита в 33%, 30%, 24% и 15% соответственно [18]. Механизм формирования данных нарушений изучен не до конца. Предположительно, запоры и тошнота ассоциированы с гипо- и атонией кишечника вследствие изменения экспрессии генов под воздействием постоянной стимуляции рецептора ПТГ [19]. Имеются данные о повышении риска новообразований толстой кишки при гиперпаратиреозе [20].

Острый панкреатит является еще одним ярким проявлением гиперпаратиреоза со стороны ЖКТ. Считается, что патогенез развития панкреатита заключается в гиперкальциемии, приводящей к формированию отложений кальция в протоках ПЖ и, как следствие, обструкции и воспалению [21]. Помимо этого, кальций может стимулировать превращение трипсиногена в трипсин, что дополнительно запускает механизмы развития панкреатита [22].

Развитие и прогрессирования язвенной болезни желудка и ДПК при гиперпаратиреозе является предметом активной дискуссии. С одной стороны, у пациентов с наличием пептических язв было выявлено практически десятикратное повышение частоты ПГПТ [23], и, наоборот, при исследовании частоты встречаемости пептических язв у пациентов с гиперпаратиреозом было получено значение 30%, в то время как среди здоровой популяции язвы встречались

лишь у 5% [24]. С другой стороны, ряд исследований не показал корреляции не только между наличием гиперпаратиреоза и язв, но и между паратиреоидэктомией и улучшением течения язвенной болезни [25]. В связи с тем, что достоверно не установлена взаимосвязь между двумя данными заболеваниями, неясен и возможный патогенез формирования язв желудка и двенадцатиперстной кишки при гиперпаратиреозе. Предположительно, основным звеном является повышение уровня кальция, что активирует продукцию гастрина и, в свою очередь, приводит к формированию язв желудка и двенадцатиперстной кишки [26].

Остеопороз

Темой для активного обсуждения в отношении взаимосвязи эндокринных и гастроэнтерологических расстройств являются заболевания фосфорно-кальциевого обмена, например, остеопения и остеопороз. Не вызывает сомнений факт прямого влияния всасывающей способности кишечной стенки в отношении микроэлементов, необходимых для поддержания минеральной плотности кости (кальций, витамин D, фосфор, магний и другие). В многочисленных исследованиях выявлена корреляция между наличием у пациента целиакии и остеопороза. В частности, исследование Stenson и соавт. продемонстрировало, что среди пациентов с остеопорозом распространенность целиакии в 17 раз превышала распространенность данного заболевания среди лиц с нормальной плотностью костной ткани (3,4% и 0,2% соответственно) [27]. При этом имеются данные исследования, свиде-

тельствующие о существенном улучшении течения остеопении при соблюдении пациентами с целиакией безглютеновой диеты [28]. Помимо очевидного нарушения всасывания микроэлементов при целиакии, ключевыми звеньями развития минерально-костных нарушений также являются наличие хронического воспаления и повышение уровня провоспалительных цитокинов, что приводит к активации остеокластогенеза посредством нарушения RANKL-пути. Помимо этого, ключевая роль принадлежит наличию антител к тканевой трансглутаминазе, дефициту цинка и снижению уровня ИФР-1, а также гипогонадизму, встречающемуся с высокой частотой у пациентов с целиакией [29]. Также у пациентов с целиакией высока вероятность развития вторичного гиперпаратиреоза [30].

Течение остеопороза у пациентов с целиакией может быть значительно улучшено на фоне терапии как самого остеопороза, так и методов, направленных на минимизацию воспаления кишечной стенки. Это подразумевает в первую очередь соблюдение безглютеновой диеты для минимизации воздействия повреждающего фактора на кишечную стенку. Помимо этого, необходимо адекватное восполнение дефицита микро- и макронутриентов, баланс которых в организме нарушен по причине мальабсорбции. Назначение пациентам с остеопорозом препаратов кальция и витамина D, помимо классической анаболической и антирезорбтивной терапии по показаниям, является неотъемлемой частью терапии остеопороза, особенно в случае пациентов с целиакией [31]. Несмотря на то, что единственным методом лечения целиакии является пол-

Мальабсорбция кальция и 25-ОН-витамина D вследствие воспаления и атрофии ворсинок

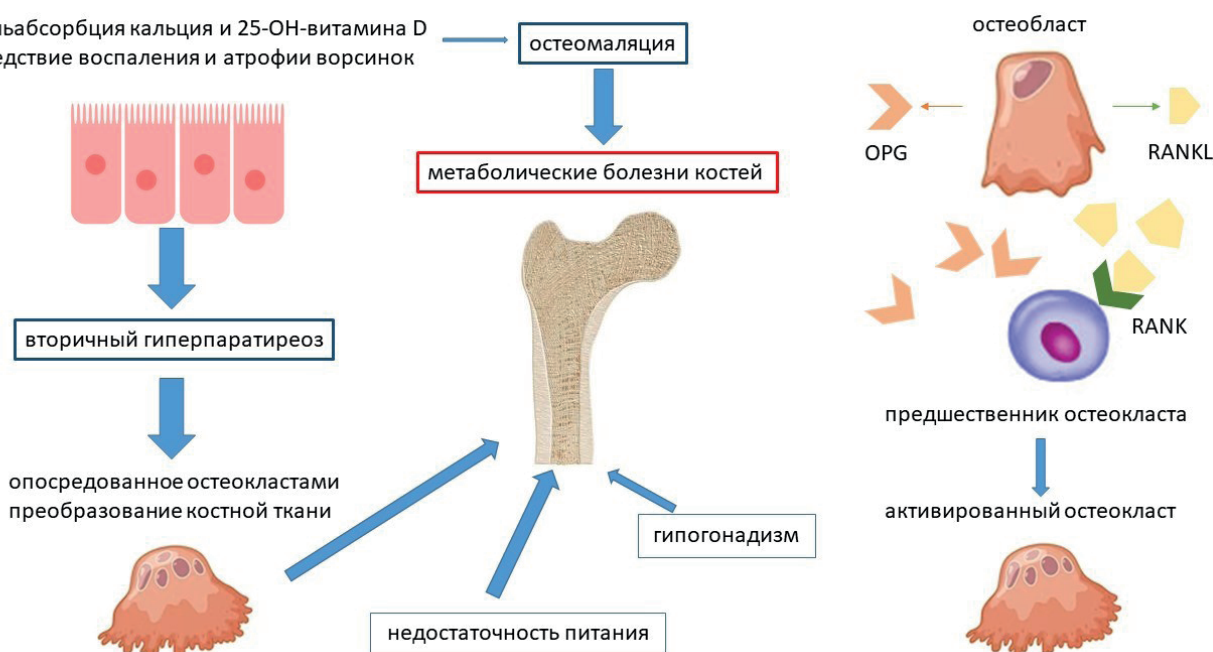


Рисунок 2. Патогенез метаболических нарушений в костной ткани при мальабсорбции

ное исключение из рациона глютена, в настоящее время активно изучаются способы дополнительной коррекции данного состояния. В частности, в ряде исследований предлагается использовать механизмы регуляции КМ, чтобы на уровне просвета кишечника осуществлять предварительное переваривание глютена, не допуская его повреждающего действия в отношении кишечной стенки [32,33]. В данном контексте изучаются различные способы модуляции КМ, в том числе применение про- и пребиотиков.

Синдром поликистозных яичников

Предметом активного изучения в современной литературе является возможность коррекции метаболических нарушений, сопутствующих СПКЯ посредством воздействия на ЖКТ.

Kaluzna и соавт. изучали взаимосвязь СПКЯ и синдрома раздраженного кишечника (СРК). Предположение о положительной корреляции между распространенностью двух заболеваний было основано на том, что оба они чаще встречаются в одной и той же возрастной и половой группе, а именно среди молодых женщин, а также на том, что пациентки с СПКЯ более часто, чем здоровые пациентки, испытывают такие гастроэнтерологические симптомы, как боль в животе, запоры и метеоризм. Тем не менее, гипотеза исследователей не подтвердилась, и статистически значимых различий распространенности СРК среди пациенток с СПКЯ и здоровых пациенток выявлено не было [34].

Известно, что большая роль в развитии инсулинорезистентности (ИР) при СПКЯ отводится КМ и ее метаболизму. Исследования свидетельствуют о снижении биоразнообразия и общего количества представителей КМ у пациенток с СПКЯ по сравнению со здоровыми женщинами [35]. Исследование Insenser и соавт. было направлено на сравнение микробиотических фенотипов пациенток с СПКЯ и пациенток с ожирением. Для этого были изучены образцы КМ в четырех группах пациенток: с ожирением и СПКЯ, с СПКЯ без ожирения, с ожирением без СПКЯ и контрольная группа здоровых женщин. Были выявлены статистически значимые различия в отношении бета-разнообразия КМ в группах пациенток с СПКЯ с ожирением и без. Однако аналогичных результатов в группах пациенток без СПКЯ получено не было. Данный факт позволяет предположить наличие «вклада» КМ в метаболизм энергии при СПКЯ [36].

Пищевые волокна как элемент терапии гастроэнтерологических нарушений при эндокринных заболеваниях

Возможности влияния на эндокринные заболевания посредством коррекции гастроэнтерологических нарушений представлены преимущественно

соблюдением диетических рекомендаций, управлением кислотностью желудка, а также воздействием на КМ. Если в отношении кислотности желудка коррекция успешно достигается путем назначения ингибиторов протонной помпы, а диетические рекомендации соответствуют особенностям функции ЖКТ, то в отношении регуляции состава и метаболической активности КМ в настоящее время активно ведутся исследования. Одним из наиболее логичных и удобных способов воздействия на КМ является назначение ПВ.

Современные знания о ПВ позволяют классифицировать их в зависимости от физических свойств (водорастворимости, вязкости), степени ферментируемости, химической структуры [37]. Отсутствие единых рекомендаций по количеству и виду рекомендуемых ПВ делает вопрос изучения их влияния на различную гастроэнтерологическую и эндокринную патологию все более актуальным.

Попадая в кишечник, ПВ являются питательным субстратом для КМ, повышая метаболическую активность микроорганизмов. В результате повышается синтез КЦЖК, что способствует поддержанию оптимального pH, пригодного для жизни нормальной КМ и неблагоприятного для патогенной микробиоты [38].

Широко изучаются возможности коррекции тиреоидного статуса посредством модификации состава КМ и ее функции. Имеются данные о снижении утомляемости у пациентов с гипотиреозом, получающих адекватную дозировку левотироксина, а также об уменьшении необходимой для поддержания нормального уровня ТТГ дозировки левотироксина у пациентов с гипотиреозом после лечения пробиотиками [39]. Использование ПВ также может быть ключом к снижению интенсивности аутоиммунного процесса в щитовидной железе. В основе данного утверждения лежит факт корреляции между снижением активности воспаления в кишечнике, проницаемости кишечной стенки, нормализацией КМ и снижением активности аутоиммунных процессов [40,41]. Учитывая, что СИБР является существенным звеном патогенеза некоторых нарушений функции ЩЖ, снижение выраженности проявлений данного синдрома может быть одним из компонентов управления заболеваниями ЩЖ. В исследовании взаимосвязи данных факторов на примере группы беременных женщин было выявлено, что СИБР встречался в группе пациенток с гипотиреозом в 48,5% случаев, в то время как в контрольной группе здоровых женщин — в 24,8% случаев. Все пациентки, имевшие СИБР, получали лечение ПВ в течение 21 дня, после чего было выявлено значительное снижение уровня ТТГ, общего холестерина, ЛПНП, а также провоспалительных факторов, таких как ФНО-α и IL-6 [42].

Говоря о взаимосвязи фосфорно-кальциевого обмена и КМ, нельзя не упомянуть об исследованиях, доказавших отсутствие активности ПТГ в отсутствии КМ. В работе Li и соавт. отсутствовал ожидаемый анаболический эффект в отношении костной массы у мышей, пролеченных антибактериальными препаратами, или у мышей, у которых в условиях исследования было смоделировано отсутствие КМ [43]. В этом же исследовании подчеркивается важная роль КЦЖК бутирата в активности ПТГ и метаболизме костной ткани. Особое внимание в рамках диетологической коррекции заболеваний костной ткани отводится лечению целиакии. Известно, что большинство безглютеновых продуктов не содержат достаточного количества микроэлементов (кальций, железо, магний, цинк), а также бедны в отношении фолиевой кислоты и ПВ [32]. В данном случае назначение ПВ пациентам с целиакией может быть не только способом коррекции КМ, но еще и возможностью восполнить дефицит, создавшийся вследствие соблюдения безглютеновой диеты. В последние годы было отмечено, что безглютеновые продукты стали характеризоваться относительно большим содержанием ПВ по сравнению с годами ранее, что способствует поддержанию оптимального состава КМ у пациентов [33]. Тем не менее, особенности питания и внедрение в рекомендации по питанию пациентов с целиакией ПВ требует дальнейшего изучения.

Не менее недооцененной проблемой является дефицит микронутриентов и антиоксидантов у пациентов с СПКЯ, который частично может быть обусловлен нарушениями всасывания в кишечной стенке. Помимо этого, исследуются механизмы управления массой тела за счет коррекции питания и КМ. В частности, использование продуктов с низким гликемическим индексом коррелирует со снижением аппетита посредством уменьшения интенсивности выделения орексигенных гормонов [44], а использование растворимых ПВ показало положительные результаты в отношении увеличения темпов насыщения, а также пролонгации насыщения [45].

На сегодняшний день ПВ представлены широким спектром разных видов, отличающихся эффективностью, переносимостью, доступностью, а также особенностями употребления. Ярким примером ПВ, которые могут быть активно рекомендованы к применению, является частично гидролизованная гуаровая камедь (ЧГГК). Физические свойства ЧГГК позволяют растворять ее в напитках или блюдах. Помимо этого, данный вид ПВ отличается отсутствием запаха и вкуса, что ассоциировано с удобством использования [46]. Все большее внимание в современной литературе уделяется положительному влиянию ЧГГК на КМ [47], а также ЧГГК показали свою эффективность в снижении проявлений симптоматики синдрома раздраженного кишечника [48], что

опосредованно может улучшать состояние кишечной стенки и снижать ее проницаемость. Резюмируя основные звенья взаимосвязи гастроэнтерологической и эндокринной патологии, можно сделать вывод о том, что воздействие ПВ на ЖКТ позволяет вносить вклад в управление течением эндокринных заболеваний, имеющих аутоиммунный генез, являющихся следствием мальабсорбции или нарушения КМ. Эти и другие аспекты положительного влияния ЧГГК на пищеварительную систему позволяют рассматривать данный вид ПВ как потенциальный механизм управления эндокринной и гастроэнтерологической патологией. ЧГГК, представляющей собой экстракт плодов циамопсиса четырехкрыльникового (*Cyamopsis tetragonoloba*), является препарат «ОптиФайбер», обладающий всеми преимуществами ПВ в отношении как пищеварительной, так и эндокринной системы. Регулярный прием «ОптиФайбер» пациентами, имеющими данные заболевания, может быть существенным дополнением к получаемой терапии, направленным на звенья патогенеза заболеваний, снижающим проявления клинической симптоматики, а также повышающим качество жизни пациентов.

Заключение

Несмотря на то, что большинство работ на границе эндокринологии и гастроэнтерологии посвящены таким заболеваниям, как СД и ожирение, большое количество других эндокринных заболеваний также сопровождается нарушениями со стороны ЖКТ. Напротив, некоторые гастроэнтерологические заболевания приводят к развитию эндокринной патологии. Яркими примерами являются заболевания щитовидной железы, околощитовидных желез, остеопороз, некоторые репродуктивные нарушения. В ряде случаев терапия, направленная на коррекцию гастроэнтерологических нарушений, может приводить как к улучшению качества жизни пациента за счет купирования симптоматики, так и к улучшению течения самого эндокринного заболевания. Одним из наиболее изучаемых механизмов коррекции гастроэнтерологических нарушений является модуляция КМ посредством повышения количества ПВ в рационе пациентов, упоминаемая в большом количестве исследований. Представителем ПВ, отличающихся удобством применения и широким спектром положительных эффектов, является ЧГГК «ОптиФайбер», зарекомендовавший себя как доступное, эффективное и безопасное дополнение к терапии. Эффективность применения ПВ, исходя из представлений о патогенезе нарушений и данных имеющихся работ, не вызывает сомнения. Тем не менее, возможные способы управления эндокринными заболеваниями через ЖКТ требуют дальнейшего изучения.

Литература/References

- Schwartz S.S., Epstein S., Corkey B.E., Grant S.F., Gavin J.R. 3rd, Aguilar R.B. The Time Is Right for a New Classification System for Diabetes: Rationale and Implications of the β -Cell-Centric Classification Schema. *Diabetes Care*. 2016;39:179–186.
- Маев И.В., Андреев Д.Н., Самсонов А.А., Черёмушкина А.С. Язвенная болезнь: современное состояние проблемы. Медицинский совет. 2022;16(6):100–108. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-100-108>.
- Brechmann T., Sperlbauer A., Schmiegel W. Levothyroxine therapy and impaired clearance are the strongest contributors to small intestinal bacterial overgrowth: Results of a retrospective cohort study. *World J. Gastroenterol*. 2017;23:842–852. doi: 10.3748/wjg.v23.i5.842.
- Konrad P., Chojnacki J., Kaczka A., Pawłowicz M., Rudnicki C., Chojnacki C. Thyroid dysfunction in patients with small intestinal bacterial overgrowth. *Pol. Merk. Lek*. 2018;44:15–18.
- Boutzios G., Koukouliti E., Goules A.V., Kalliakmanis I., Giannopoulos I., Vlachoyiannopoulos P., Tzioufas A.G. Hashimoto Thyroiditis, Anti-Parietal Cell Antibodies: Associations With Autoimmune Diseases and Malignancies. *Front. Endocrinol*. 2022;13:860880. doi: 10.3389/fendo.2022.860880.
- Marshall L.L. Gastrointestinal bleeding and possible hypothyroidism. *Consult Pharm*. 2012 Mar;27(3):180–8. doi: 10.4140/TCP.n.2012.180. PMID: 22421518.
- Ruscio M., Guard G., Piedrahita G., D'Adamo CR. The Relationship between Gastrointestinal Health, Micronutrient Concentrations, and Autoimmunity: A Focus on the Thyroid. *Nutrients*. 2022 Aug 30;14(17):3572. doi: 10.3390/nu14173572.
- Livadas S., Bothou C., Androulakis I., Boniakos A., Angelopoulos N., Duntas L. Levothyroxine replacement therapy and overuse: A timely diagnostic approach. *Thyroid*. 2018;28:1580–1586. doi: 10.1089/thy.2018.0014.
- Abu-Helalah M., Alshraideh H.A., Al-Sarayeh S.A., Al-Hader A. Transient high thyroid stimulating hormone and hypothyroidism incidence during follow up of subclinical hypothyroidism. *Endocr. Regul*. 2021;55:204–214. doi: 10.2478/enr-2021-0022.
- Bertalot G., Montresor G., Tampieri M., Spasiano A., Pedroni M., Milanese B., Negrini R. Decrease in thyroid autoantibodies after eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Clin. Endocrinol*. 2004;61:650–652. doi: 10.1111/j.1365-2265.2004.02137.x.
- Bugdaci M.S., Zuhur S.S., Sokmen M., Toksoy B., Bayraktar B., Altuntas Y. The role of *Helicobacter pylori* in patients with hypothyroidism in whom could not be achieved normal thyrotropin levels despite treatment with high doses of thyroxine. *Helicobacter*. 2011;16:124–130. doi: 10.1111/j.1523-5378.2011.00830.x.
- Centanni M., Gargano L., Canettieri G., Viceconti N., Franchi A., Fave G.D., Annibale B. Thyroxine in goiter, *Helicobacter pylori* infection, and chronic gastritis. *New Engl. J. Med*. 2006;354:1787–1795. doi: 10.1056/NEJMoa043903.
- de Oliveira G.L.V., Leite A.Z., Higuchi B.S., Gonzaga M.I., Mariano V.S. Intestinal dysbiosis and probiotic applications in autoimmune diseases. *Immunology*. 2017;152:1–12. doi: 10.1111/imm.12765.
- Köhling H.L., Plummer S.F., Marchesi J.R., Davidge K.S., Ludgate M. The microbiota and autoimmunity: Their role in thyroid autoimmune diseases. *Clin. Immunol*. 2017;183:63–74. doi: 10.1016/j.clim.2017.07.001.
- Fröhlich E., Wahl R. Microbiota and thyroid interaction in health and disease. *Trends Endocrinol. Metab*. 2019;30:479–490. doi: 10.1016/j.tem.2019.05.008.
- Heubi J.E., Partin J.C., Schubert W.K. Hypocalcemia and steatorrhea—clues to etiology. *Dig Dis Sci*. 1983;28:124–128.
- Peracchi M., Bardella MT, Conte D. Late-onset idiopathic hypoparathyroidism as a cause of diarrhoea. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1998;10:163–165.
- Chan AK, Duh QY, Katz MH, Siperstein AE, Clark OH. Clinical manifestations of primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy. A case-control study. *Ann Surg*. 1995;222:402–412.
- Gardner EC, Hersh T. Primary hyperparathyroidism and the gastrointestinal tract. *South Med J*. 1981;74:197–199.
- Sharma S, Longo WE, Baniadam B, Vernava AM. Colorectal manifestations of endocrine disease. *Dis Colon Rectum*. 1995;38:318–323.
- Ward JB, Petersen OH, Jenkins SA, Sutton R. Is an elevated concentration of acinar cytosolic free ionized calcium the trigger for acute pancreatitis? *Lancet*. 1995;346:1016–1019.
- Mithöfer K, Fernández-del Castillo C, Frick TW, Lewandrowski KB, Rattner DW, Warshaw AL. Acute hypercalcemia causes acute pancreatitis and ectopic trypsinogen activation in the rat. *Gastroenterology*. 1995;109:239–246.
- Frame B, Haubrich WS. Peptic ulcer and hyperparathyroidism: a survey of 300 ulcer patients. *Arch Intern Med*. 1960;105:536–541.
- Ellison EH, Abrams JS, Smith DJ. A postmortem analysis of 812 gastroduodenal ulcers found in 20,000 consecutive autopsies, with emphasis on associated endocrine disease. *Am J Surg*. 1959;97:17–30.
- Ostrow JD, Blanshard G, Gray SJ. Peptic ulcer in primary hyperparathyroidism. *Am J Med*. 1960;29:769–779 Barreras RF, Donaldson RM. Role of calcium in gastric hypersecretion, parathyroid adenoma and peptic ulcer. *N Engl J Med*. 1967;276:1122–1124.
- Castle C, Tietjens J. Perforated gastric ulcer as the initial manifestation of hyperparathyroidism. *BMJ Case Rep*. 2021 Apr 13;14(4):e240570. doi: 10.1136/bcr-2020-240570.
- Stenson WF. Increased prevalence of celiac disease and need for routine screening among patients with osteoporosis. *Arch Intern Med* 2005, 165, 393–399.
- Mulder ChJ: Celiac Disease Presenting as Severe Osteopenia. *Hawaii Med J* 2011, 70, 242–244.
- Walker MD, Williams J, Lewis SK, Bai JC, Lebwohl B, Green PHR. Measurement of Forearm Bone Density by Dual Energy X-Ray Absorptiometry Increases the Prevalence of Osteoporosis in Men With Celiac Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(1):99–106.
- Krela-Kaźmierczak I, Szymczak A, Łykowska-Szuber L, Eder P, Linke K. Osteoporosis in Gastrointestinal Diseases. *Adv Clin Exp Med*. 2016 Jan-Feb;25(1):185-90. doi: 10.17219/acem/33746.
- Kondapalli AV, Walker MD. Celiac disease and bone. *Arch Endocrinol Metab*. 2022 Nov 11;66(5):756–764. doi: 10.20945/2359-3997000000561.
- Diez-Sampedro A., Olenick M., Maltseva T., Flows M. A Gluten-Free Diet, Not an Appropriate Choice Without a Medical Diagnosis. *J. Nutr. Metab*. 2019;2019 doi: 10.1155/2019/2438934.
- Melini V., Melini F. Gluten-free diet: Gaps and needs for a healthier diet. *Nutrients*. 2019;11:170. doi: 10.3390/nu11010170.
- Kałużna M., Kompf P, Wachowiak-Ochmańska K, Moczko J, Królczyk A, Janicki A, Szapel K, Grzymisławski M, Ruchała M, Ziemińska K. Are patients with polycystic ovary syndrome more prone to irritable bowel syndrome? *Endocr Connect*. 2022 Apr 26;11(4):e210309. doi: 10.1530/EC-21-0309.
- Torres P J, Siakowska M, Banaszewska B. Gut microbial diversity in women with polycystic ovary syndrome correlates with hyperandrogenism [J] doi:10.1210/jc.2017-02153. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103:1502–1511.
- Insenser M, Murri M, Del Campo R. Gut microbiota and the polycystic ovary syndrome: influence of sex, sex hormones, and obesity. doi:10.1210/jc.2017-02799. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103:2552–2562.
- Пырьева Екатерина Анатольевна, & Сафронова Адиля Ильгизовна (2019). Роль и место пищевых волокон в структуре питания населения. Вопросы питания, 88 (6), 5-11. doi: 10.24411/0042-8833-2019-10059.
- Ashaolu T.J. Immune boosting functional foods and their mechanisms: A critical evaluation of probiotics and prebiotics. *Biomed Pharmacother*. 2020 Oct;130:110625. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110625.
- Talebi S., Karimifard M., Heidari Z., Mohammadi H., Askari G. The effects of synbiotic supplementation on thyroid function and inflammation in hypothyroid patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Complementary Ther. Med*. 2020;48:102234. doi: 10.1016/j.ctim.2019.102234.
- Lowe J.R., Briggs A.M., Whittle S., Stephenson M.D. A systematic review of the effects of probiotic administration in inflammatory arthritis. *Complement Ther. Clin. Pract*. 2020;40:101207. doi: 10.1016/j.ctcp.2020.101207.
- Zamani B., Golkar H.R., Farshbaf S., Emadi-Baygi M., Tajabadi-Ebrahimi M., Jafari P., Asemi Z. Clinical and metabolic response to probiotic supplementation in patients with rheumatoid arthritis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Int. J. Rheum. Dis*. 2016;19:869–879. doi: 10.1111/1756-185X.12888.
- Hao Y, Xu Y, Ban Y, Li J, Wu B, Quyang Q, Sun Z, Zhang M, Cai Y, Wang M, Wang W. Efficacy evaluation of probiotics combined with prebiotics in patients with clinical hypothyroidism complicated with small intestinal bacterial overgrowth during the second trimester of pregnancy. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022 Oct 6;12:983027. doi: 10.3389/fcimb.2022.983027.
- Li JY, Yu M, Pal S, et al. Microbiota dependent production of butyrate is required for the bone anabolic activity of PTH. *J Clin Invest*. 2020.
- Szczuko M., Zapalowska-Chwyc M., Drozd R. A Low Glycemic Index Decreases Inflammation by Increasing the Concentration of Uric Acid and the Activity of Glutathione Peroxidase (GPx3) in Patients with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) Molecules. 2019;24:1508. doi: 10.3390/molecules24081508.
- Rebello CJ, O'Neil CE, Greenway FL. Dietary fiber and satiety: the effects of oats on satiety. *Nutr Rev*. 2016 Feb;74(2):131–47. doi: 10.1093/nutrit/nuv063.
- Yoon SJ, Chu DC, Raj Juneja L. Chemical and physical properties, safety and application of partially hydrolyzed guar gum as dietary fiber. *J Clin Biochem Nutr*. 2008 Jan;42(1):1–7. doi: 10.3164/jcbrn.2008001.
- Yasukawa Z, Inoue R, Ozeki M, Okubo T, Takagi T, Honda A, Naito Y. Effect of Repeated Consumption of Partially Hydrolyzed Guar Gum on Fecal Characteristics and Gut Microbiota: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, and Parallel-Group Clinical Trial. *Nutrients*. 2019 Sep 10;11(9):2170. doi: 10.3390/nu11092170.
- Niv E, Halak A, Tiomny E, Yanai H, Strul H, Naftali T, Vaisman N. Randomized clinical study: Partially hydrolyzed guar gum (PHGG) versus placebo in the treatment of patients with irritable bowel syndrome. *Nutr Metab (Lond)*. 2016 Feb 6;13:10. doi: 10.1186/s12986-016-0070-5.

Отношения и деятельность: нет.

*Теплова А. С., ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, ORCID 0000-0002-6826-5924, SPIN-код 2067-1320, anna_kochina_@mail.ru,

Лобанова К. Г., ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; ORCID 0000-0002-3656-0312, SPIN-код 6044-1684; miss.sapog@mail.ru,

Демидова Т. Ю. — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID 0000-0001-6385-540X, Scopus ID: 7003771623; SPIN-код 9600-9796; t.y.demidova@gmail.com

*Автор, ответственный за контакт: anna_kochina_@mail.ru

Рукопись получена 04.09.2023 Рецензия получена 16.10.2023 Принята к публикации 02.11.2023

Relationships and Activities: none.

*Teplova A. S. — Assistant, Department of Endocrinology, Faculty of Medicine, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, ORCID: 0000-0002-6826-5924,

Lobanova K.G. — Can. Sci. (Med.), Assistant, Department of Endocrinology, Faculty of Medicine, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov; ORCID: 0000-0002-3656-0312,

Demidova T. Yu. — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Endocrinology, Faculty of Medicine, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov; 117997, Russia, Moscow, st. Ostrovityanova, 1; ORCID: 0000-0001-6385-540X.

*Corresponding author: anna_kochina_@mail.ru

Received: 04.09.2023 Revision Received: 16.10.2023 Accepted: 02.11.2023

ОптиФайбер (OptiFibre®) – 100% натуральный продукт для поддержания комфортной и регулярной работы кишечника, состоит из полностью растворимых пищевых волокон. Пищевые волокна ОптиФайбер (OptiFibre®) целесообразно использовать в целях оптимизации рациона питания, в том числе при: отсутствии регулярного стула, затруднённом освобождении кишечника, нарушении баланса кишечной микрофлоры. Пищевые волокна ОптиФайбер (OptiFibre®) просто и удобно применять: не обладают вкусом, запахом и полностью растворимы. Продукт можно добавлять в любую еду, горячие или холодные напитки, при этом их вкус, запах и консистенция не изменятся. Подходит для регулярного и длительного применения. Пищевые волокна, из которых состоит OptiFibre®, не раздражают кишечник и не вызывают привыкания.

Форма выпуска: порошок в банках по 250 г. и порошок в саше-пакетиках по 5 г. (№ 16)

Изготовитель: Nestlé Health Science.

Область применения: рекомендуется в качестве БАД к пище – источника растворимых пищевых волокон.

Состав: экстракт плодов Циамописиса четырёхкрыльчатого (Cyamopsis tetragonoloba).

Условия хранения: хранить при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте. После приготовления употребить немедленно или плотно накрыть, поставить в холодильник и использовать в течение 24 часов. Для банки: хранить в течение 8 недель после вскрытия.

Срок годности: 3 года.

Не является лекарственным средством.



Клинический калькулятор расчета аппендикулярной скелетно-мышечной массы пожилых пациентов по данным антропометрии и биоимпедансного анализа

Первышин Н. А.¹, Булгакова С. В.¹, Курмаев Д. П.¹, Тренева Е. В.¹, Шамин Е. А.²

¹ ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 443099, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, 89

² ФГАОУ ВО «Самарский национальный исследовательский университет имени академика С. П. Королева», 443086, г. Самара, Московское шоссе, д. 34.

Цель: разработка прикладного клинического калькулятора расчета аппендикулярной массы скелетной мускулатуры (калькулятора ASMM) у пациентов пожилого возраста на основании данных биоимпедансного анализа состава тела и антропометрии.

Материал и методы: алгоритм калькулятора ASMM разработан на основании анализа результатов одномоментного поперечного исследования G. Sergi (кафедра гериатрии Университета Падуи, Италия); расчет аппендикулярной скелетно-мышечной массы и ее индекса производится исходя из значений показателей антропометрии и биоимпедансного анализа состава тела.

Результаты: матрица калькулятора ASMM позволяет определить объективные количественные критерии саркопении (аппендикулярную скелетно-мышечную массу и ее индекс) на основании значений пяти независимых переменных: пола пациента; роста и массы тела; электрического и реактивного сопротивления тела; программа предусматривает применение непосредственно в условиях амбулаторного приема, имеет объем 12 кБ, не требует специфических аппаратных и программных средств, может быть установлена на мобильном устройстве.

Выводы: применение калькулятора ASMM в условиях клинической практики позволяет врачу своевременно установить диагностические критерии саркопении, не требует существенных затрат профессионального времени, дает основания для верификации диагноза в соответствии с принципами доказательной медицины; программа может быть интегрирована в различные медицинские информационные системы в качестве модуля системы поддержки принятия врачебных решений.

Ключевые слова: саркопения, аппендикулярная скелетно-мышечная масса, EWGSOP2, биоимпедансный анализ, клинический калькулятор расчета аппендикулярной скелетно-мышечной массы, система поддержки принятия врачебных решений.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования: Первышин Н. А., Булгакова С. В., Курмаев Д. П., Тренева Е. В., Шамин Е. А. Клинический калькулятор расчета аппендикулярной скелетно-мышечной массы пожилых пациентов по данным антропометрии и биоимпедансного анализа. *FOCUS Эндокринология*. 2023; 4(3): 56–61. doi: 10.15829/2713-0177-2023-3-16

Clinical calculator for calculating appendicular musculoskeletal mass of elderly patients according to anthropometry and bioimpedance analysis

Nikolai A. Pervyshin¹, Svetlana V. Bulgakova¹, Dmitry P. Kurmaev¹, Ekaterina V. Treneva¹, Evgeniy A. Shamin²

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “The Samara state medical university” of the Ministry of Health of the Russian Federation 443099, Russia, Samara, Chapayevskaya St., 89

² Samara National Research University 443086, Russia, Samara, Moskovskoe shosse, 34

Objective: development of an applied clinical calculator for calculating the appendicular mass of skeletal muscles (ASMM Calculator) in elderly patients based on bioimpedance analysis of body composition and anthropometry.

Material and methods: the algorithm of the ASMM Calculator was developed based on the analysis of the results of a single-stage cross-sectional study of G. Sergi (Department of Geriatrics, University of Padua, Italy); the calculation of appendicular musculoskeletal mass and its index is based on the values of anthropometry and bioimpedance analysis of body composition.

Results: the matrix of the ASMM Calculator allows you to determine objective quantitative criteria for sarcopenia (appendicular musculoskeletal mass and its index) based on the values of five independent variables: the patient's gender; height and body weight, electrical and reactive

resistance of the body, the program provides for use directly in outpatient admission, has a volume of 12 kB, does not require specific hardware and software means, can be installed on a mobile device.

Conclusions: the use of the ASMM calculator in clinical practice allows the doctor to establish diagnostic criteria for sarcopenia in a timely manner, does not require significant professional time, provides grounds for verifying the diagnosis in accordance with the principles of evidence-based medicine; the program can be integrated into various medical information systems as a module of the medical decision support system.

Keywords: sarcopenia, appendicular musculoskeletal mass, EWGSOP2, bioimpedance analysis, clinical calculator for calculating appendicular musculoskeletal mass, medical decision support system.

Conflict of Interest: nothing to disclose.

For citation: Nikolai A. Pervyshin, Svetlana V. Bulgakova, Dmitry P. Kurmaev, Ekaterina V. Treneva, Evgeniy A. Shamin. Clinical calculator for calculating appendicular musculoskeletal mass of elderly patients according to anthropometry and bioimpedance analysis. *FOCUS Endocrinology*. 2023; 4(3): 56-61. doi: 10.15829/2713-0177-2023-3-16

Обоснование

Глобальное старение населения в развитых странах современного мира приводит к росту численности людей пожилого и старческого возраста в общей структуре населения. Современная медицина считает необходимым комплексный, мультидисциплинарный подход к гериатрическим пациентам с позиций здорового, активного старения [1]. Старение сопровождается увеличением риска развития хронической неинфекционной полиморбидной патологии и гериатрических синдромов, к числу которых относится саркопения [2]. Более 30% людей в возрасте старше 65 лет страдают синдромом саркопии [3].

Саркопения — это хроническое неинфекционное возраст-ассоциированное заболевание, характеризующееся снижением мышечной силы, массы и функции, способное увеличивать риск других хронических неинфекционных заболеваний, гериатрических синдромов, инвалидизации и преждевременной смерти [4]. Причинами развития саркопии могут быть как собственно старение с системными, органическими, тканевыми, клеточными и субклеточными нарушениями [5, 6, 7], так и вторичные причины: мальнутриция [8, 9, 10], гиподинамия [11, 12, 13], различные острые и хронические заболевания [14, 15, 16].

Этим обусловлена актуальность разработки методов ранней своевременной диагностики признаков саркопии, к числу которых относится низкая аппендикулярная скелетно-мышечная масса и низкий индекс аппендикулярной скелетно-мышечной массы. Возможность оценить перечисленные параметры неинвазивным, безопасным и недорогим по аппаратуре и трудозатратам методом существенно повышает доступность оценки риска развития саркопии для практикующих врачей [17].

Для диагностики саркопии в странах Европы и России наиболее часто применяются рекомендации Европейской рабочей группы по диагностике саркопии у пожилых людей второго пересмотра (EWGSOP2) [4]. Поскольку антропометрические параметры могут давать значительную погрешность, количественное определение скелетно-мышечной

массы требует специальной инструментальной диагностики. Индекс массы тела (ИМТ) и окружность талии (ОТ) позволяют дать лишь приблизительную оценку мышечной массы тела, как и метод измерения окружности плеча и голени [18, 19].

Основными инструментальными методами объективного определения массы скелетных мышц являются двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DXA), компьютерная томография (СТ), магниторезонансная томография (MRI), биоимпедансный анализ состава тела (BIA) [20, 21]. Среди перечисленных методов важным преимуществом BIA является сочетание точности, достоверности и информативности при невысокой стоимости, малой массе аппаратуры и отсутствии воздействия на пациента ионизирующего излучения и мощных магнитных полей [19]. Программные алгоритмы, заложенные в приборы для биоимпедансного анализа состава тела, позволяют на основе регрессионных уравнений вычислить массу скелетных мышц всего тела. Однако не все аппараты обладают функцией вычисления аппендикулярной скелетно-мышечной массы (ASMM) и индекса аппендикулярной скелетно-мышечной массы (iASMM), которые необходимы для реализации диагностического протокола EWGSOP2.

Клинический калькулятор расчета аппендикулярной скелетно-мышечной массы пожилых пациентов по данным биоимпедансного анализа (Калькулятор ASMM) разработан на кафедре эндокринологии и гериатрии ФГБОУ ВО СамГМУ на основании математической модели G. Sergi (кафедра гериатрии Университета Падуи, Италия) [22].

Перспективы внедрения и прикладного применения: калькулятор ASMM может быть использован в рутинной клинической практике врачами-гериатрами, эндокринологами, диетологами, терапевтами, врачами общей практики при амбулаторном приеме пациентов пожилого и старческого возраста. Объективный расчет массы аппендикулярной скелетной мускулатуры и индекса массы аппендикулярной скелетной мускулатуры непосредственно в условиях амбулаторного приема имеет большое клиническое значение для определения риска развития саркопе-

нии у пожилых пациентов. Кроме того, калькулятор ASMM может быть применен в качестве модуля системы поддержки принятия врачебных решений (СППР) в различных медицинских информационных системах (МИС).

Цель: разработка прикладного клинического калькулятора расчета аппендикулярной массы скелетной мускулатуры у пациентов пожилого возраста на основании данных биоимпедансного анализа состава тела и антропометрии.

Материалы и методы

Клиническое обоснование калькулятора ASMM выполнено на основании анализа результатов одномоментного поперечного обсервационного исследования, проведенного кафедрой гериатрии Университета Падуи. Выборку участников составили 296 здоровых лиц европеоидной расы (117 мужчин, 179 женщин) в возрасте старше 60 лет. Были исключены лица, у которых отмечены деформации скелета, оказывающие влияние на рост (кифоз, сколиоз), сердечно-сосудистые или легочные заболевания, неконтролируемые нарушения обмена веществ (сахарный диабет, заболевания щитовидной железы), нарушения электролитного баланса, онкологическая патология за последние 5 лет, хроническое применение специфических медикаментозных препаратов системного действия (кортикостероидов, гормонов и т. д.). Изучались взаимосвязи между антропометрическими и клиническими показателями, в том числе данными комплексного гериатрического обследования (КГО), и результатами тетраполярной биоимпедансометрии тела (BIA). В качестве эталонного метода оценки состава тела применялся метод двойной рентгеновской абсорбциометрии (DXA).

Функциональное состояние и физическая активность участников оценивались с использованием шкалы повседневной активности ADL, инструментальной шкалы активности IADL, а также тестов физической производительности SPPB (включая скорость походки, тест пятикратного вставания со стула и тест в тандеме). BIA выполнялась с применением аппарата BIA 101 Anniversary (AKERN/RJL Systems; Италия) в режиме электрического тока 400 мА на рабочей частоте 50 кГц в положении тела лежа на спине; были определены следующие показатели: электрическое сопротивление тела (R_z), его значение, нормированное к росту ($RI = R_z / \text{рост} (\text{м})^2$), реактивное сопротивление (X_c). DXA выполнялось методом вееролучевой денситометрии всего тела аппаратом (Holologic QDR Discovery A, Италия); были определены массы мышечной и жировой ткани: масса аппендикулярных скелетных мышц ($ASMM_{\text{DXA}}$) рассчитывалась по методике Хеймсфилда [23].

Уравнение определения массы аппендикулярной скелетно-мышечной мускулатуры ASMM разработано с применением множественного регрессионного анализа путем пошагового введения в математическую модель переменных, значимо связанных с эталонной $ASMM_{\text{DXA}}$; пола, массы тела, и параметров BIA: нормализованного по росту электрического сопротивления и реактивного сопротивления тела.

$$ASMM (\text{кг}) = -3.964 + (0.227 * RI) + (0.095 * \text{weight}) + (1.384 * \text{sex}) + (0.064 * X_c),$$

где $ASMM$ – аппендикулярная скелетно-мышечная масса;

Sex – пол пациента; $Weight$ – масса тела;

RI – сопротивление тела, нормализованное по росту;

X_c – реактивное сопротивление тела.

Результаты и обсуждение

Учитывая высокую прикладную значимость своевременного выявления саркопении у пожилых пациентов, на кафедре эндокринологии и гериатрии ФГБОУ ВО «СамГМУ» совместно с кафедрой программных систем ФГАОУ ВО «Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королева» разработана программа для ЭВМ «Клинический калькулятор расчета аппендикулярной скелетно-мышечной массы пожилых пациентов по данным биоимпедансного анализа» [24].

Алгоритм разработанного калькулятора ASMM предусматривает обработку вводных данных в соответствии с формулой Sergi с расчетом двух ключевых объективных показателей саркопении: аппендикулярной скелетно-мышечной массы и индекса аппендикулярной скелетно-мышечной массы (рис. 1, см. ниже).

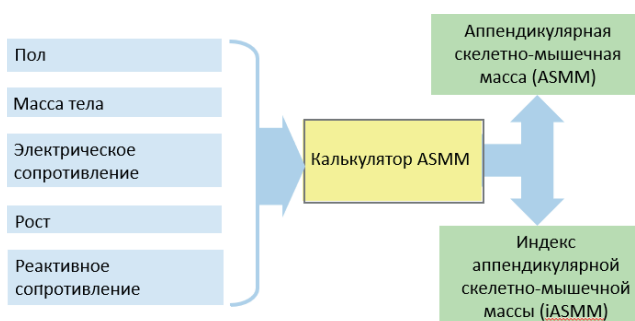


Рисунок 1. Алгоритм калькулятора ASMM

В качестве независимых переменных использованы пять диагностически значимых признаков: пол пациента; масса тела, электрическое сопротивление тела, рост, реактивное сопротивление тела. Всем переменным присвоены метки, определены шкалы и диапазоны. Функцией калькулятора является расчет двух параметров: аппендикулярной скелетно-мышечной массы ($ASMM$, кг; F1) и индекса аппендикулярной скелетно-мышечной массы ($iASMM$, кг/м²; F2) (см. таб. 1).

Таблица 1
Характеристики переменных и функций калькулятора ASMM

	Переменная/функция		Диапазон значений	Метка переменной, ед. измерения
1	Пол	sex	ном.: М, Ж	М=1; Ж=0
2	Масса тела	m	колич.: 35,0 – 200,0	кг
3	Электрическое сопротивление тела	Rz	колич.: 300,0 – 750,0	Ом
4	Рост	h	колич.: 1,30 – 2,40	м
5	Реактивное сопротивление тела	Xc	колич.: 25,0 – 90,0	Ом
F1	Аппендикулярная скелетно-мышечная масса	ASMM	колич.:	кг
F2	Индекс аппендикулярной скелетно-мышечной массы	iASMM	колич.:	кг/м ²

Калькулятор написан на языке программирования JavaScript, языке разметки HTML, языке таблиц стилей CSS; объем программного кода составляет 12 кБ. Специфических требований к оборудованию и софту нет, программа может работать на любом PC-совместимом компьютере или мобильном устройстве при наличии любого установленного интернет-браузера (например, Google Chrome, Yandex и др.), запущенного в любой поддерживаемой операционной системе. Программа для ЭВМ доступна для врачей любой специальности по ссылке <https://disk.yandex.ru/d/LBTzfygPJ70pA> или по QR-коду (см. рис. 2).



Рисунок 2. QR-код калькулятора ASMM

Достоверность калькулятора ASMM определена путем проверки на клинических примерах из рутинной амбулаторной практики.

Клинический пример 1. Пациент XXX, мужского пола, в возрасте 72 лет, масса тела 78 кг, рост 170 см, параметры BIA: электрическое сопротивление тела 450 Ом, реактивное сопротивление тела 64 Ом, ASMM – 44,2 кг, iASMM – 15,3 кг/м² (см. рис. 3).

Клинический калькулятор расчета аппендикулярной скелетно-мышечной массы пожилых пациентов по данным биоимпедансного анализа

Rz Ом

Рост м

Масса тела кг

Пол ☒ Мужской ☐ Женский

Xc Ом

ASMM 44,272 кг

iASMM 15,319 кг/м²

► Подробнее

Рисунок 3. Клинический пример 1 использования калькулятора ASMM

Клинический пример 2. Пациентка YYY, женского пола, в возрасте 74 лет, масса тела 52 кг, рост 153 см, параметры BIA: электрическое сопротивление тела 358 Ом, реактивное сопротивление тела 26,1 Ом, ASMM – 37,3 кг, iASMM – 15,96 кг/м² (см. рис. 4).

Клинический калькулятор расчета аппендикулярной скелетно-мышечной массы пожилых пациентов по данным биоимпедансного анализа

Rz Ом

Рост м

Масса тела кг

Пол ☐ Мужской ☒ Женский

Xc Ом

ASMM 37,362 кг

iASMM 15,961 кг/м²

► Подробнее

Рисунок 4. Клинический пример 2 использования калькулятора ASMM

Клинический пример 3. Пациент ZZZ, мужского пола, в возрасте 66 лет, масса тела 72 кг, рост 170 см, параметры BIA: электрическое сопротивление тела 310 Ом, реактивное сопротивление тела 59 Ом, ASMM – 32,3 кг, iASMM – 11,2 кг/м² (см. рис. 5).

Клинический калькулятор расчета аппендикулярной скелетно-мышечной массы пожилых пациентов по данным биоимпедансного анализа

Rz Ом

Рост м

Масса тела кг

Пол ☒ Мужской ☐ Женский

Xc Ом

ASMM 32,385 кг

iASMM 11,206 кг/м²

► Подробнее

Рисунок 5. Клинический пример 3 использования калькулятора ASMM

Клинический калькулятор риска развития подтвержденной саркопении у пожилых пациентов

Пол ☒ Мужской ☐ Женский

Динамометрия кистевая кг

Индекс аппендикулярной СММ кг/м²

Время ходьбы на расстояние 4 метра с

Общий холестерин ммоль/л

Риск развития подтвержденной саркопении **Высокий**

[► Подробнее](#)

Рисунок 6. Клинический пример использования калькулятора риска развития подтвержденной саркопении

Прикладное применение калькулятора ASMM в условиях повседневной клинической практики возможно в двух вариантах. Если врач ведет прием традиционным способом, заполняя протокол консультации на бумажном носителе, то, затратив незначительное время, он имеет возможность ввести количественные значения пяти стандартных показателей КГО в любой персональный компьютер или мобильный телефон с установленной программой и уточнить наличие дефицита скелетно-мышечной мускулатуры у пациента.

Второй вариант: если же в клинической работе используются средства цифровизации (например, автоматическое рабочее место гериатра (АРМГ), разработка которого ведется на кафедре эндокринологии и гериатрии ФГБОУ ВО «СамГМУ»), то первичная

медицинская информация КГО непосредственно во время приема сохраняется и систематизируется на электронном носителе. В таком случае калькулятор ASMM рассчитывает значение диагностических критериев саркопении в автоматическом режиме и выводит подсказки при формулировке диагноза. Кроме того, рассчитанное программой значение показателя iASMM позволяет установить риск развития саркопении путем применения другого модуля системы поддержки принятия врачебных решений: «Клинического калькулятора риска развития подтвержденной саркопении у пожилых пациентов» [25], доступного по ссылке https://disk.yandex.ru/d/9ZALRptHj_3mlQ (см. рис. 6).

Заключение

Согласно консенсусу Европейской рабочей группы по диагностике саркопении у пожилых людей (EWGSOP2), объективная оценка аппендикулярной скелетно-мышечной массы является необходимым диагностическим критерием для верификации диагноза саркопении. Применение калькулятора ASMM в условиях клинической практики не требует от практикующего врача существенных затрат профессионального времени, повышает точность диагностики саркопении, позволяет подтвердить диагноз в соответствии с принципами доказательной медицины. Комплексное применение модулей системы поддержки принятия врачебных решений, разработанных на кафедре эндокринологии и гериатрии ФГБОУ ВО «СамГМУ» [26], дает возможность своевременной оценки риска развития различных осложнений уже на ранних стадиях развития заболеваний.

Литература/References

- Лазебник Л.Б., Конев Ю.В., Ефремов Л.И. Основные проблемы гериатрии – множественность болезней у пожилого больного. Клиническая геронтология. 2019;25(1-2):4-9. <https://doi.org/10.26347/1607-2499201901-02004-009> Lazebnik L.B., Konev Yu.V., Efremov L.I. Osnovnye problemy geriatrit - mnozhestvennost' boleznej u pozhilogo bol'nogo [The main problems of geriatrics are the multiplicity of diseases in an elderly patient]. Klinicheskaya gerontologiya [Clinical gerontology]. 2019;25(1-2):4-9. (In Russian) <https://doi.org/10.26347/1607-2499201901-02004-009>.
- Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рункина Н.К. и др. Клинические рекомендации «Старческая астения». Российский журнал гериатрической медицины. 2020;(1):11-46. <https://doi.org/10.37586/2686-8636-1-2020-11-46> Tkacheva O.N., Kotovskaya Yu.V., Runikhina N.K. et al. Klinicheskiye rekomendatsii «Starcheskaya asteniya» [Clinical guidelines on frailty]. Rossiyskiy zhurnal geriatricheskoy meditsiny [Russian Journal of Geriatric Medicine]. 2020;(1):11-46. (In Russian) <https://doi.org/10.37586/2686-8636-1-2020-11-46>.
- Курмаев Д.П., Булгакова С.В., Захарова Н.О. Что первично: старческая астения или саркопения? (обзор литературы). Успехи геронтологии. 2021; 34 (6): 848-856. <https://doi.org/10.34922/AE.2021.34.6.005> Kurmaev D.P., Bulgakova S.V., Zakharova N.O. Chto pervichno: starcheskaya asteniya ili sarkopeniya? (obzor literatury) [What is primary: frailty or sarcopenia? (literature review)]. Uspekhi gerontologii [Advances in Gerontology]. 2021; 34 (6): 848-856. (In Russ.) <https://doi.org/10.34922/AE.2021.34.6.005>.
- Cruz-Jentoft A.J., Bahat G., Bauer J. et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. Age Ageing. 2019;48(1):16–31. <https://doi.org/10.1093/ageing/afy169>.
- Ferrucci L, Zampino M. A mitochondrial root to accelerated ageing and frailty. Nat Rev Endocrinol. 2020;16(3):133-134. <https://doi.org/10.1038/s41574-020-0319-y>.
- Urzi F, Pokorny B, Buzan E. Pilot Study on Genetic Associations With Age-Related Sarcopenia. Front Genet. 2021;11:615238. <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.615238>.
- Franceschi C, Garagnani P, Parini P, Giuliani C, Santoro A. Inflammaging: a new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases. Nat Rev Endocrinol. 2018;14(10):576-590. <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0059-4>.
- Brook MS, Wilkinson DJ, Phillips BE, et al. Skeletal muscle homeostasis and plasticity in youth and ageing: impact of nutrition and exercise. Acta Physiol (Oxf). 2016;216(1):15-41. <https://doi.org/10.1111/apha.12532>.
- Pasini E, Corsetti G, Aquilani R, et al. Protein-Amino Acid Metabolism Disarrangements: The Hidden Enemy of Chronic Age-Related Conditions. Nutrients. 2018;10(4):391. <https://doi.org/10.3390/nu10040391>.
- Курмаев Д.П., Булгакова С.В., Тренева Е.В. и др. Возможности применения аминокислот с разветвленными боковыми цепями (BCAA) для лечения и профилактики саркопении у пациентов пожилого и старческого возраста (обзор литературы). Acta Biomedica Scientifica. 2023;8(3):106-114. <https://doi.org/10.29413/ABS.2023-8.3.11> Kurmaev D.P., Bulgakova S.V., Treneva E.V., et al. Possibilities of using branched-chain amino acids for the treatment and prevention of sarcopenia in elderly and old patients (literature review). Acta Biomedica Scientifica. 2023;8(3):106-114. (In Russian) <https://doi.org/10.29413/ABS.2023-8.3.11>.
- Mijnarends DM, Koster A, Schols JM, et al. Physical activity and incidence of sarcopenia: the population-based AGES-Reykjavik Study. Age Ageing. 2016;45(5):614-620. <https://doi.org/10.1093/ageing/afw090>.
- Прощаев К.И., Ивко К.О., Фадеева П.А., Полторацкий А.Н. Оценка двигательной активности и состояния мышечной функции у людей пожилого возраста в процессе применения аэробных и анаэробных тренировок. Научный результат. Медицина и фармация. 2018;4(1):27-38. <https://doi.org/10.18413/2313-8955-2018-4-1-27-38> Proshchayev K.I., Ivko K.O., Fadeeva P.A., Poltorackiy A.N. Otsenka dvigatel'noy aktivnosti i sostoyaniya myshechnoy funktsii u lyudey pozhilogo vozrasta v processe primeneniya aerobnykh i anaerobnykh trenirovok [Assessment of motor activity and the state of muscle function in elderly people in the process of using aerobic and anaerobic training]. Nauchnyy rezul'tat. Medicina i farmaciya [Scientific result. Medicine and Pharmacy]. 2018;4(1):27-38. (In Russian) <https://doi.org/10.18413/2313-8955-2018-4-1-27-38>.

13. Leuchtmann AB, Mueller SM, Aguayo D, et al. Resistance training preserves high-intensity interval training induced improvements in skeletal muscle capillarization of healthy old men: a randomized controlled trial. *Sci Rep.* 2020;10(1):6578. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-63490-x>.
14. March DS, Wilkinson TJ, Burnell T, et al. The Effect of Non-Pharmacological and Pharmacological Interventions on Measures Associated with Sarcopenia in End-Stage Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2022;14(9):1817. <https://doi.org/10.3390/nu14091817>.
15. Ali AM, Kunugi H. Skeletal Muscle Damage in COVID-19: A Call for Action. *Medicina (Kaunas).* 2021;57(4):372. <https://doi.org/10.3390/medicina57040372>.
16. Martone AM, Tosato M, Ciciarello F, et al. Sarcopenia as potential biological substrate of long COVID-19 syndrome: prevalence, clinical features, and risk factors. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2022;13(4):1974–1982. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12931>.
17. Голованова Е.Д., Айрапетов К.В. Роль биоимпедансометрии в ранней профилактике саркопении у пожилых пациентов амбулаторного звена. *Клиническая геронтология.* 2021;27(9-10):3-9. <https://doi.org/10.26347/1607-2499202109-10003-009>.
18. Heymsfield SB, Gonzalez MC, Lu J, Jia G, Zheng J. Skeletal muscle mass and quality: evolution of modern measurement concepts in the context of sarcopenia. *Proc Nutr Soc.* 2015;74(4):355–366. <https://doi.org/10.1017/S0029665115000129>.
19. Курмаев Д.П., Булгакова С.В., Тренева Е.В. Биоимпедансный анализ состава тела и фазовый угол в диагностике саркопении и старческой астении (обзор литературы). *Успехи геронтологии.* 2022;35(2):294–301. <https://doi.org/10.34922/AE.2022.35.2.014>.
20. Kurmaev D.P., Bulgakova S.V., Treneva E.V. Bioimpedance analysis of body composition and phase angle for the diagnosis of sarcopenia and frailty (literature review). *Advances in Gerontology.* 2023;8(3):106–114. (In Russian) <https://doi.org/10.34922/AE.2022.35.2.014>.
21. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, et al. Bioelectrical impedance analysis--part I: review of principles and methods. *Clin Nutr.* 2004;23(5):1226–1243. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2004.06.004>.
22. Sergi G, De Rui M, Veronese N, et al. Assessing appendicular skeletal muscle mass with bioelectrical impedance analysis in free-living Caucasian older adults. *Clin Nutr.* 2015;34(4):667–673. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2014.07.010>.
23. Heymsfield SB, Smith R, Aulet M, et al. Appendicular skeletal muscle mass: measurement by dual-photon absorptiometry. *Am J Clin Nutr.* 1990;52(2):214–218. <https://doi.org/10.1093/ajcn/52.2.214>.
24. Булгакова С.В., Первышин Н.А., Курмаев Д.П. и др. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2023661149 Российская Федерация. «Клинический калькулятор расчета аппендикулярной скелетно-мышечной массы пожилых пациентов по данным биоимпедансного анализа». № 2023619150: заявл. 10.05.2023; опубл. 29.05.2023; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
25. Булгакова С.В., Курмаев Д.П., Первышин Н.А., Шамин Е.А. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2023619861 Российская Федерация. Клинический калькулятор риска развития подтвержденной саркопении у пожилых пациентов: № 2023619207: заявл. 05.05.2023; опубл. 17.05.2023; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
26. Первышин Н.А., Лебедева Е.А., Булгакова С.В., Галкин Р.А. Клинический калькулятор прогноза быстрого прогрессирования хронической болезни почек у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. FOCUS. Эндокринология. 2023;4(2):30–35. Perovskyshin N.A., Lebedeva E.A., Bulgakova S.V., Galkin R.A. Clinical calculator for the prognosis of rapid progression of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes mellitus. FOCUS. Endocrinology. 2023;4(2):30–35. (In Russian) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-21>.

Отношения и деятельность: нет.

*Первышин Н. А. — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры эндокринологии и гериатрии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89; E-mail: n.a.pervyshin@samsmu.ru; ORCID: 0000-0002-9609-2725; SPIN: 1484–3920.

Булгакова С. В. — доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой эндокринологии и гериатрии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89; E-mail: osteoporosis63@gmail.com; ORCID 0000–0003–0027–1786; SPIN: 9908–6292.

Курмаев Д. П. — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры эндокринологии и гериатрии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89; E-mail: geriatry@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4114-5233; SPIN: 2179–5831.

Тренева Е. В. — кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии и гериатрии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России; 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89; E-mail: eka1006@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0097-7252; SPIN: 3522–7865.

Шамин Е. А. — обучающийся группы 6231–020402D по направлению подготовки 02.04.02 «Фундаментальная информатика и информационные технологии», ФГАОУ ВО «Самарский университет им. Королева», 443086, г. Самара, Московское шоссе, д. 34. E-mail: vant110@yandex.ru; ORCID: 0009-0000-0483-1707.

*Автор, ответственный за контакт: n.a.pervyshin@samsmu.ru

Рукопись получена 03.10.2023 Рецензия получена 29.11.2023 Принята к публикации 01.12.2023

Relationships and Activities: none

*Nikolai A. Pervyshin — PhD (Medicine), assistant of department of endocrinology and geriatrics, Samara State Medical University, 443099, Samara, Chapaevskaya st., 89, E-mail: n.a.pervyshin@samsmu.ru, ORCID: 0000-0002-9609-2725; SPIN 1484-3920,

Svetlana V. Bulgakova — MD, PhD, the associate professor, Head of department of endocrinology and geriatrics of «Samara state medical university» of the Russian Ministry of Health, 443099, Samara, Chapaevskaya st., 89; E-mail: osteoporosis63@gmail.com; ORCID 0000-0003-0027-1786; SPIN: 9908-6292,

Dmitry P. Kurmaev — PhD (Medicine), assistant of department of endocrinology and geriatrics of «Samara state medical university» of the Russian Ministry of Health, 443099, Samara, Chapaevskaya st., 89; E-mail: geriatry@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4114-5233; SPIN: 2179-5831,

Ekaterina V. Treneva — PhD (Medicine), associate professor of department of endocrinology and geriatrics of «Samara state medical university» of the Russian Ministry of Health; 443099, Samara, Chapaevskaya st., 89; E-mail: eka1006@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0097-7252; SPIN: 3522-7865,

Evgeniy A. Shamin - student of the group 6231-020402D in the direction of training 02.04.02 «Fundamental Informatics and Information Technologies», Samara National Research University, Russia, Samara, Moskovskoe shosse, 34, E-mail: vant110@yandex.ru; ORCID: 0009-0000-0483-1707.

Corresponding author: n.a.pervyshin@samsmu.ru

Received: 03.10.2023 Revision Received: 29.11.2023 Accepted: 01.12.2023



Экстрагликемические эффекты ингибиторов НГЛТ2 и влияние на НАЖБП, как эффективный путь улучшения кардиоренального прогноза у пациентов СД 2 типа

Демидова Т. Ю., Измайлова М. Я., Скуридина Д. В.

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России

НАЖБП – это системное метаболическое заболевание, которое проявляется многообразием сопутствующей патологии, объединенных общими патофизиологическими механизмами развития. НАЖБП является наиболее частой причиной хронических заболеваний печени в мире, распространенность которой в общей популяции составляет примерно 30% и встречается во всех возрастных категориях и не имеет гендерных различий. Учитывая тесную взаимосвязь НАЖБП с метаболическим синдромом, СД 2 типа и ожирением, а также огромный вклад в развитии кардиоренальных осложнений по данным многочисленных исследований, особый интерес представляет инновационная сахароснижающая терапия в лечении пациентов с НАЖБП и НАСГ. Одними из самых перспективных антидиабетических препаратов, которые помимо гипогликемического эффекта, обладают дюженной экстрагликемических плеiotропных эффектов в отношении сердечно-сосудистой, почечной и печеночной функции являются инНГЛТ 2 типа.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, стеатогепатит, сахарный диабет 2 типа, ингибиторы натрий-глюкозного контранспортера-2, жировой гепатоз, сердечно-сосудистые заболевания

Для цитирования: Демидова Т. Ю., Измайлова М. Я., Скуридина Д. В. Экстрагликемические эффекты ингибиторов НГЛТ2 и влияние на НАЖБП, как эффективный путь улучшения кардиоренального прогноза у пациентов СД 2 типа. *FOCUS Эндокринология*. 2023; 4(3): 62–68. doi: 10.15829/2713-0177-2023-3-17

Extraglycemic effects of NGLT2 inhibitors and effects on NAFLD as an effective way to improve cardiorenal prognosis in patients with type 2 diabetes

Tatyana Yu. Demidova, Mariam Ya. Izmailova, Daria V. Skuridina

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «N.I. Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation

NAFLD is a systemic metabolic disease that manifests itself in a variety of concomitant pathologies united by common pathophysiological mechanisms of development. NAFLD is the most common cause of chronic liver disease in the world, the prevalence of which in the general population is approximately 30% and occurs in all age categories and has no gender differences. Given the close relationship of NAFLD with metabolic syndrome, type 2 diabetes and obesity, as well as the huge contribution to the development of cardiorenal complications according to numerous studies, innovative hypoglycemic therapy in the treatment of patients with NAFLD and NASH is of particular interest. One of the most promising antidiabetic drugs, which, in addition to the hypoglycemic effect, have a dozen extraglycemic pleiotropic effects on cardiovascular, renal and hepatic function, are iNGLT type 2.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, steatohepatitis, type 2 diabetes mellitus, sodium-glucose countertransporter-2 inhibitors, fatty hepatosis, cardiovascular diseases

For citation: Tatyana Yu. Demidova, Mariam Ya. Izmailova, Daria V. Skuridina. Extraglycemic effects of NGLT2 inhibitors and effects on NAFLD as an effective way to improve cardiorenal prognosis in patients with type 2 diabetes. *FOCUS Endocrinology*. 2023; 4(3): 62–68. doi: 10.15829/2713-0177-2023-3-17

Введение

Согласно данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) ежегодно в мире от хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) умирает около 41 млн человек, что эквивалентно 74% летальных исходов от всех причин. Огромный вклад в развитии

этих нозологий вносят такие состояния, как метаболический синдром, сахарный диабет 2 типа, ожирение и хроническая болезнь почек, которые по распространенности достигли масштабов пандемии. Так, согласно Международной диабетической федерации в мире более полумиллиарда человек страдают СД,

свыше 650 млн имеют ожирение и 10% всего населения в целом страдают ХБП. В свою очередь, по мере увеличения этих метаболических заболеваний наблюдается рост заболеваемости неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), которая тесно коррелирует с метаболическим синдромом (МС) и по некоторым данным является его печеночным проявлением.

НАЖБП является наиболее частой причиной хронических заболеваний печени в мире, распространенность которой в общей популяции составляет примерно 30% и встречается во всех возрастных категориях и не имеет гендерных различий. С учетом образа жизни и старения населения, а также быстрого темпа распространённости ожирения и СД 2 типа, прогнозируется, что к 2030 году произойдет существенное увеличение случаев ГЦК, связанных с НАСГ и смертности от заболеваний печени на 137% и 178% соответственно. На сегодняшний день проблема НАЖБП имеет мультидисциплинарный характер, охватывая широкий спектр патологических состояний: от простого невоспалительного стеатоза (неалкогольный жировой гепатоз, НАЖГ) до более агрессивной его формы неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), характеризующееся воспалительным повреждением гепатоцитов и высоким потенциалом прогрессирования в цирроз либо гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК). По данным эпидемиологических исследований, у 70% пациентов с СД 2 типа диагностируют НАЖБП, при этом у 20% наблюдается НАСГ. Вместе с тем наличие НАЖБП увеличивает риск СД 2 типа в 2–5 раза и многочисленными работами доказана корреляция между развитием диабета и степенью повреждения клеток печени. Так, согласно данным крупного метаанализа, который включал 17 исследований на каждые 5 МЕ повышения аминотрансфераз относительный риск СД 2 типа увеличивался на 16%. А в работе Koehler EM (n=3041) 17,2% больных с СД 2 типа с ультразвуковыми признаками НАЖБП имели выраженный фиброз печени по данным транзитной эластографии. Данный факт имеет важное клиническое значение, потому что в ряде работ было показано, что риск смерти у этих пациентов зависит именно от степени выраженности фиброза. Так, в работе на основе данных из базы NHANES-III (n=14 797 участников) было продемонстрировано, что НАЖБП на стадии фиброза связана с увеличением риска летальности на 70%, главным образом за счет СС-катастроф по сравнению с группой пациентов с НАЖБП и отсутствием фиброза [1,2]. С другой стороны, на каждый процент повышения гликированного гемоглобина (HbA1c) вероятность возникновения более тяжелых стадий фиброза печени увеличивается на 15%, что подчеркивает роль гликемии и СД в прогрессировании тяжести НАЖБП.

Другим компонентом МС тесно ассоциированным как с СД 2 типа, так и НАЖБП является висцеральное

ожирение. По данным ряда авторов, 80–90% пациентов с НАЖБП страдают абдоминальным ожирением, которое связано с общим увеличением смертности и сокращением продолжительности жизни до 20 лет. Результаты крупного метаанализа Quek и соавт., который включал более 150 исследований и 101 028 человек, продемонстрировали, что среди населения с избыточным весом и ожирением глобальная распространенность НАЖБП и НАСГ составляла примерно 70% и 33% соответственно [3]. Согласно данным, полученным на российской популяции в исследовании DIREG_L_01903 (n=30754 человек), НАЖБП выявлена у 27% обследованных, на долю стеатоза приходилось 80,3%, 16,8% – НАСГ и 2,9% – имели цирроз. В связи с убедительными данными, полученными в ходе многочисленных исследований и метаанализов, Международная группа экспертов из 22 стран в 2020 г предложила заменить термин «неалкогольная жировая болезнь печени» на «метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЖБП)» подчеркивая патогенную роль метаболической дисфункции в развитии и прогрессировании этого заболевания.

Таким образом, НАЖБП – это системное метаболическое заболевание, которое проявляется многообразием сопутствующей патологией, объединенных общими патофизиологическими механизмами развития. Учитывая высокую распространённость метаболических заболеваний, в частности ожирения и СД2 типа необходимо проводить тщательный скрининг на наличие НАЖБП у всех пациентов с метаболическим синдромом и/или повышенной массой тела для предотвращения возможных осложнений, поскольку у большинства пациентов со стеатозом печени и даже НАСГ отсутствуют клиническая симптоматика.

Неалкогольная жировая болезнь печени и сердечно-сосудистые заболевания

Клиническое бремя НАЖБП не ограничивается только осложнениями, связанными с печенью (НАСГ, прогрессирующий фиброз, цирроз печени или ГЦК), но также связана с отрицательным влиянием на многие внепеченочные органы. За последнее десятилетие прогностическая ценность НАЖБП как фактора риска развития и прогрессирования ИБС привлекла значительный научный интерес и на сегодняшний день имеется большое количество клинических и эпидемиологических данных, подтверждающих, что НАЖБП тесно коррелирует с увеличением распространенности и заболеваемости ССЗ. В метаанализе Giovanni Targher и соавт., который включал более 30 тысяч участников и 16 исследований, пациенты с НАЖБП были подвержены более высокому риску развития фатальных и/или нефатальных ССЗ, чем пациенты без НАЖБП (ОШ 1,64, 95% ДИ 1,26–2,13). Аналогичным образом, в исследовании Pisto 3. и соавт (n=1045 участников, период наблюдения 6,9 лет)

риск смерти от кардиоваскулярных причин был в 2 раза выше у пациентов с НАЖБП по сравнению с больными, которые не страдали данным заболеванием, даже после поправки на другие традиционные ФР (ОР 2,04, ДИ от 1,03 до 4,05), при этом риск смерти от ССЗ тесно коррелировал со степенью фиброза [4]. Кроме того, НАЖБП способствует раннему атеросклерозу и его прогрессированию независимо от традиционных СС факторов риска. Согласно ряду исследований, НАЖБП связана с увеличением толщины комплекса интима-медиа сонных артерий и индекса кальцификации коронарных артерий, которые являются значимыми прогностическими параметрами развития ИБС и инсульта. Еще в 2-х работах отмечалась положительная градуированная связь между толщиной интимы-медиа сонной артерии и тяжестью гистологии НАЖБП, независимо от других кардиометаболических факторов риска. Более того, клинические исследования последних лет определили НАЖБП как маркер не только кардиоваскулярных осложнений, но также и ранних нарушений структуры и функции миокарда. Исследователи Framingham Heart Study показали, что повышенные уровни АЛТ или аспартатаминотрансферазы (АСТ) в сыворотке крови (> 40 ед/л для каждого маркера) были тесно связаны с повышенным риском возникновения ФП в течение 10-летнего периода наблюдения. В другой работе у пациентов с СД 2 типа и НАЖБП вероятность развития ФП в течение 10-летнего периода наблюдения была выше в 5 раз (ОШ = 4,96, 95% ДИ: 1,4–17,0, $P < 0,01$) по сравнению с участниками без НАЖБП.

В свою очередь, помимо атеросклеротических ССЗ и нарушения ритма сердца, по последним данным у пациентов с НАЖБП выявляются признаки ремоделирования миокарда и дисфункции эндотелия сосудов. Более 10 лет назад Фрамингемское исследование, позже и ряд других исследований показали, что более высокие концентрации гамма-глутамилтрансферазы в сыворотке крови даже в пределах «нормального» диапазона (как суррогатного маркера НАЖБП) ассоциировались с риском возникновения новых случаев хронической сердечной недостаточности (ХСН) независимо от употребления алкоголя и основных факторов риска. В ретроспективном анализе данных программы Medicare ($n=870\,535$ участников, период наблюдения 14,3 месяцев) было продемонстрировано, что у пациентов с НАЖБП на 23% выше риск развития ХСН, при этом отмечалась высокая корреляция с фенотипом с сохранной ФВ. Также, определенный интерес представляет Швецкое общенациональное когортное исследование, включавшее более 60 тысяч участников (10 422 с подтвержденной биопсией НАЖБП и 50 000 в контрольной группе, период наблюдения 13,6 лет). Результаты исследования убедительно показали, что риск развития СН был на 75% выше в группе с НАЖБП (ОР 1,75, 95% ДИ 1,63–1,87),

при этом частота СН прогрессивно увеличивалась по мере ухудшения тяжести НАЖБП и самые высокие показатели заболеваемости наблюдались при нецирротическом фиброзе (ОР 2,04, 95% ДИ 1,66–2,51) и циррозе печени (ОР 2,83, 95% ДИ 2,08–3,85). В другом крупном метаанализе ($n=11$ млн. человек, период наблюдения 10 лет) также была подтверждена значимая роль НАЖБП в развитии СН, авторы показали, что НАЖБП увеличивала риск впервые возникшей СН на 50% (ОР 1,5 (95% ДИ от 1,34 до 1,67, $p<0,0001$)) независимо от других кардиометаболических факторов риска [5]. Кроме того, НАЖБП не только повышает риск развития СН, но и связана с его более тяжелым течением, худшей переносимостью физической нагрузки и выраженной клинической симптоматикой недостаточности кровообращения с более высоким функциональным классом.

Тесная взаимосвязь НАЖБП и развитием кардиоренальных осложнений объясняется общностью факторов риска развития этих заболеваний, включая висцеральное ожирение, артериальную гипертензию, нарушение углеводного обмена, инсулинорезистентность и дислипидемию. Кроме того, большое внимание уделяется и нетрадиционным маркерам ССЗ, включая гиперурикемию, гипoadипонектинемия, повышенные уровни циркулирующих провоспалительных маркеров (С-реактивного белка, интерлейкина (IL) 6, фактора некроза опухоли (TNF)- α и других белков острой фазы печени), прокоагулянтных факторов (например, фибриногена и ингибитор активатора плазминогена-1) (рис. 1) [6].

Развитие атеросклероза при НАЖБП обусловлено с одной стороны нарушением липидного обмена с преобладанием атерогенных фракций, с другой из-за повреждения интимы артерий продуктами перекисного окисления липидов на фоне низкоинтенсивного воспаления и повышенных уровней СРБ, гомоцистеина и фибриногена. В свою очередь, ИР наряду с компенсаторной гиперинсулинемией и активацией нейрогуморальных систем, главным образом ренин-ангиотензин-альдостероновой системы приводят к гипертрофии кардиомиоцитов, нарастанию коллагена и развитию фибротических изменений в миокарде и соответственно, к диастолической дисфункции левого желудочка, которая является главным патогенетическим маркером СН с сохранной ФВ. Также, в последнее время выделяют роль адипонектина в опосредовании кардиометаболических осложнений у пациентов с НАЖБП. Адипонектин является противовоспалительным и антиатерогенным медиатором адипоцитов. У пациентов с НАЖБП наблюдалось снижение концентрации циркулирующего адипонектина независимо от других метаболических факторов. Было показано, что регуляция уровней адипонектина опосредована фетуином-А, белком, секретируемым печенью, который тесно коррелирует с ожирением печени, нарушением толерантности

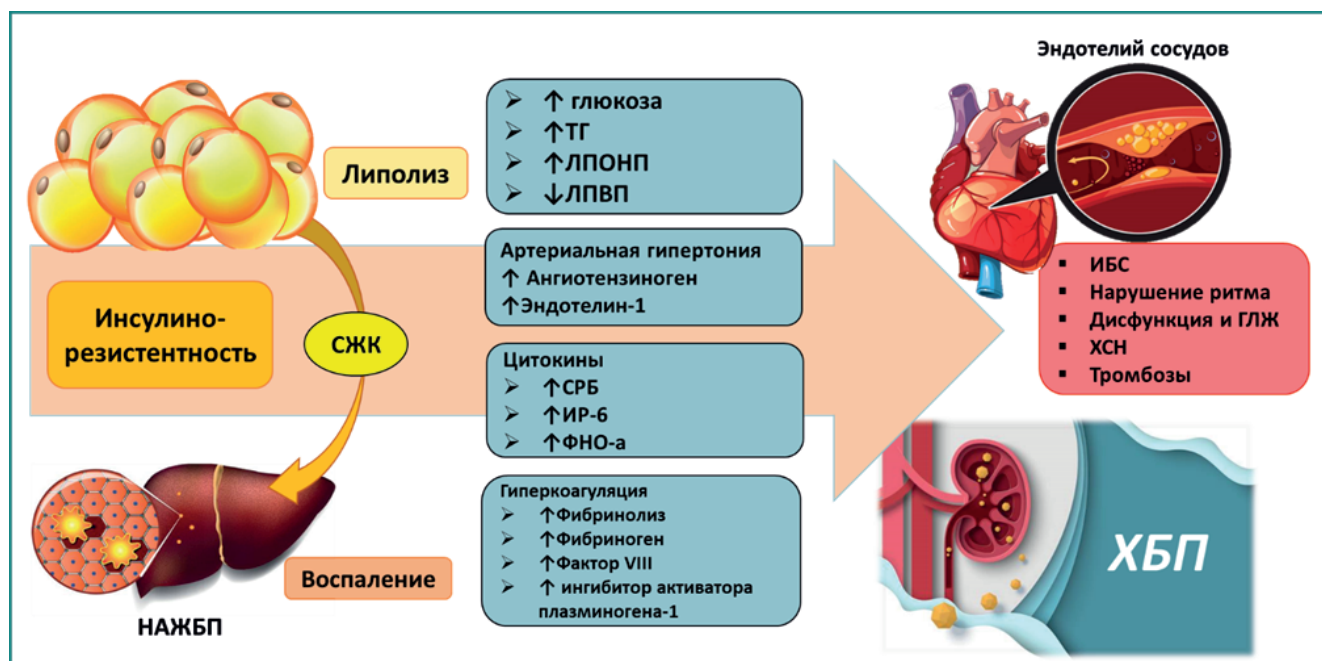


Рисунок 1. Патогенез ССЗ и ХБП при НАЖБП. Адаптировано из Byrne CD и соавт. [6]

к глюкозе и резистентностью к инсулину. Снижение уровня адипонектина в плазме приводит к подавлению активации 5'-аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы (АМРК), тем самым стимулируя провоспалительные и профиброгенные каскады в гепатоцитах и подоцитах, что может вызвать повреждение печени и почек [7,8].

Таким образом, появляется все больше данных, свидетельствующих о том, что НАЖБП это не просто эпифеномен, а самостоятельный маркер развития тяжелых внепеченочных осложнений, в частности ИБС, ФП и ХСН. При НАЖБП в печени происходят многочисленные патологические изменения, приводящие к увеличению продукции провоспалительных цитокинов, повышению резистентности к инсулину, усилению атерогенного липидного профиля, активации окислительного стресса, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и изменению микробиоты кишечника с увеличением выработки биоактивных микробных метаболитов. Все эти факторы, наряду со специфическими генетическими полиморфизмами, могут приводить к микрососудистой дисфункции, ремоделированию и гипертрофии миокарда, а также к сердечным аритмиям приводя к повышенному риску кардиоренальных осложнений.

Неалкогольная жировая болезнь печени и хроническая болезнь почек

Хроническая болезнь почек — это медленно прогрессирующее неинфекционное заболевание, выступающее независимым фактором риска ССЗ, приводящим к снижению качества жизни и преждевременной смерти. По оценкам, глобальная распространенность ХБП составляет порядка 10%, что приводит к 1,2 мил-

лионам смертей и потере 28 миллионов лет жизни каждый год. Кроме того, по прогнозам 2040 году ХБП может стать пятой по значимости причиной смерти во всем мире. Следовательно, идентификация новых и дополнительных факторов, связанных с развитием и прогрессированием почечной дисфункцией особенно актуально для поиска стратегий, которые могли бы снизить клиническое бремя, вызванное ХБП. Роль НАЖБП на заболеваемость ХБП заслуживает особого внимания ввиду высокой распространенности и тесной взаимосвязи НАЖБП с СД 2 типа, метаболическим синдромом, которые занимают ведущие позиции в рейтинге причин ХБП.

За последние десятилетия серии эпидемиологических исследований и метаанализы убедительно показали, что НАЖБП является самостоятельным фактором риска развития не только кардиоваскулярных осложнений, но и ХБП. Так, в работе Targher et al. (n=1760 пациентов с СД 2), НАЖБП (по данным УЗИ) ассоциировалось с 2-х кратным увеличением риска ХБП независимо от возраста, пола, курения, показателей ожирения, АГ, длительности СД, уровня HbA1c и липидов плазмы, а также получаемой антигипертензивной, сахароснижающей, липидоснижающей или антиагрегантной терапии. Аналогичным образом, в другом исследовании Chang et al. проспективно оценили связь между НАЖБП и риском возникновения ХБП в группе из 8329 южнокорейских мужчин с нормальной функцией почек и отсутствием протеинурии на исходном уровне. В течение среднего периода наблюдения (3,2 года) авторы отметили высокую корреляцию между НАЖБП и развитием ХБП (2,18; 95% [ДИ] 1,75–2,71). Также, в работе Mantovani A. и соавт., с участием в общей сложности 1 222 032 че-

ловека (28,1% с НАЖБП), было убедительно показано, что НАЖБП ассоциирована с повышенным риском возникновения ХБП (ОР 1,43, (95% 1,33–1,54) в течение среднего периода наблюдения, составившего почти 10 лет [9]. Таким образом, пациенты с НАЖБП характеризуются не только прогрессированием печеночной недостаточности, но и высоким риском развития таких значимых заболеваний, как СД 2 типа, ХБП и ССЗ, ассоциированные ухудшением качества жизни, неблагоприятным прогнозом и высокой летальностью, что еще раз подчеркивает необходимость междисциплинарного и целостного подхода к лечению пациентов с НАЖБП.

Стратегии лечения НАЖБП у пациентов с СД 2 типа: фокус на иНГЛТ 2 типа

В настоящее время вопросы лечения НАЖБП приобрели особую актуальность в связи с высокой распространенностью и огромного вклада в развитии СД2, ХБП, кардиоваскулярных заболеваний и их осложнений. Терапия, направленная на контроль сопутствующих кардиометаболических факторов, остается краеугольным камнем лечения пациентов с НАЖБП. Несмотря на широкий спектр исследований препаратов, направленных на основные патофизиологические механизмы, немедикаментозные методы по сей день остаются основным методом лечения пациентов с НАЖБП. Сбалансированное антиатерогенное питание с ограничением жиров до 25–30% от суточной калорийности, гипокалорийное на этапе снижения веса и эукалорийное на этапе его поддержания на фоне оптимальной физической активности. По данным исследований, при сочетании физических нагрузок с рациональным питанием, наиболее значимо улучшаются

показатели биохимических показателей и гистологическая картина при НАЖБП. Таким образом, в связи с тем, что в настоящее время не существует строго определенной схемы терапии НАЖБП и препаратов, одобренных Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA), вопрос лечения этой патологии остается открытым и требует дальнейшего изучения. Учитывая тесную взаимосвязь НАЖБП с метаболическим синдромом, СД 2 типа и ожирением, а также огромный вклад в развитии кардиоренальных осложнений по данным многочисленных исследований, особый интерес представляет инновационная сахароснижающая терапия в лечении пациентов с НАЖБП и НАСГ. Одними из самых перспективных антидиабетических препаратов, которые помимо гипогликемического эффекта, обладают дюжежной экстрагликемических плеiotропных эффектов в отношении сердечно-сосудистой, почечной и печеночной функции являются ингибиторы натрий глюкозного ко-транспортера 2 типа (иНГЛТ 2 типа).

иНГЛТ2 типа — это относительно новый класс сахароснижающих препаратов, механизм действия которых направлен на ингибирование реабсорбции глюкозы в проксимальных извитых канальцах клубочков увеличивая ее экскрецию и осмотический диурез, что соответственно приводит к снижению глюкозы в крови, АД и массы тела. Эффекты иНГЛТ 2 типа выходят далеко за пределы гликемического контроля и данные препараты могут улучшить прогноз пациентов с СД 2 типа и кардиоренальными осложнениями (рис. 2) [8].

Серии крупных работ доказали преимущества этого класса у более широкой популяции пациентов чем лица с СД, и в настоящее время 2 представителя этого класса — дапаглифлозин и эмпаглифлозин рекомен-

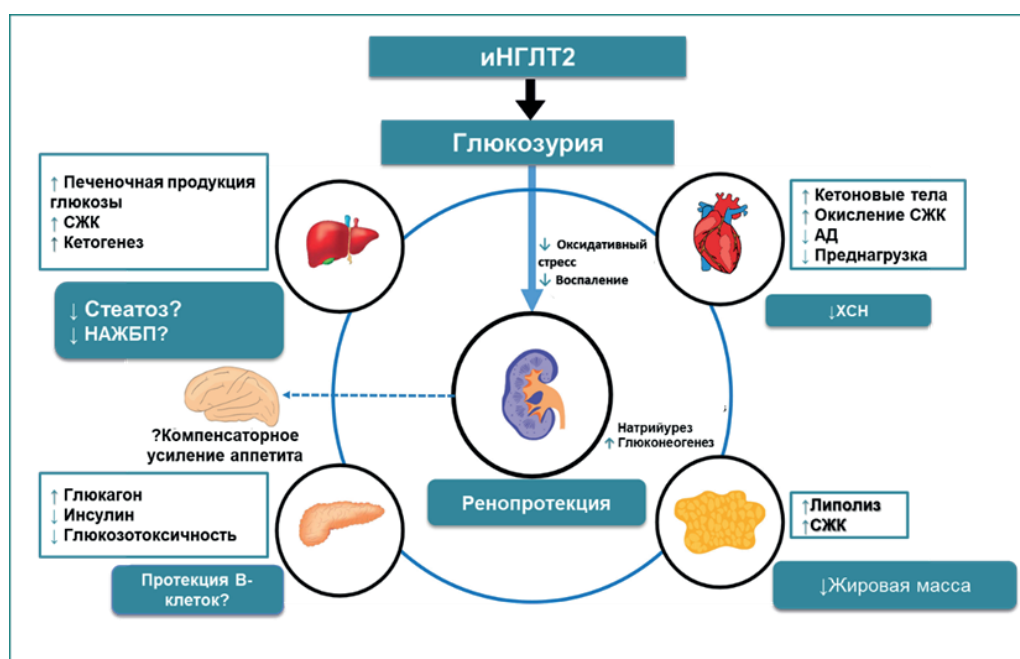


Рисунок 2. Влияние иНГЛТ 2 типа на различные органы и системы. Адаптировано Jasleen B и др.

дованы для лечения пациентов с ХБП и ХСН независимо от наличия СД 2 типа. В крупном метаанализе Salah NM и соавт (n=59 747 участников), назначение иНГЛТ2 типа ассоциировалось со снижением частоты госпитализации по поводу СН на 31% (ОР 0,69; 95% ДИ 0,64–0,74), риска смертности от ССЗ и смертности от всех причин на 16% ($p < 0,001$). Стоит подчеркнуть, что на сегодняшний день представители иНГЛТ 2 типа (дапаглифлозин/эмпаглифлозин) статистически достоверно продемонстрировали снижение первичной конечной точки (ухудшение течения СН или смерть от ССЗ) у пациентов с ХСН независимо от ФВ и наличия СД, что представляет особый интерес для пациентов с НАЖБП, учитывая высокую корреляцию этого заболевания с развитием СН, особенно с сохранной ФВ.

Кроме того, иНГЛТ 2 типа обладают выраженными нефропротективными свойствами, что было также доказано в нескольких крупных исследованиях. Согласно результатам метаанализа Zelniker TA и соавт (n=40 458), на фоне терапии иНГЛТ2 типа отмечалось снижение риска прогрессирования ХБП на 45% (0,55 [0,48–0,64], $p < 0,0001$) как у пациентов с ССЗ, так и с множеством ФР без кардиоваскулярной патологии. Таким образом, помимо гликемического контроля, ингибиторы НГЛТ-2, в частности дапаглифлозин значительно улучшают долгосрочный прогноз больных с кардиоренометаболическими заболеваниями и результаты исследований последних лет продолжают открывать новые горизонты применения иНГЛТ 2 типа.

Исходя из множества негликемических плеiotропных эффектов иНГЛТ2 типа, улучшение прогноза у пациентов с ХСН, ХБП, в ряде наблюдательных когортных исследований и РКИ изучались возможные эффекты иНГЛТ 2 типа на НАЖБП у лиц с СД2. Потенциальными механизмами за счет которых могут реализовываться благоприятные эффекты иНГЛТ 2 типа на печеночную ткань могут быть обусловлены с одной стороны снижением уровня глюкозы, инсулина (особенно у пациентов с СД) и синтеза липидов в печени *de novo*, с другой выработкой глюкагона альфа-клетками поджелудочной железы, стимуляцией β -окисления жирных кислот и снижением уровня триглицеридов в печени и, как следствие стеатоза гепатоцитов. Кроме того, показано, что представители этого класса обладают противовоспалительными, антистеатотическими, антифиброзными свойствами, а также снижают апоптоз гепатоцитов. Так, в исследовании E-LIFT (n=50 участников с СД2 и НАЖБП) пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 для приема эмпаглифлозина или плацебо в дополнение к стандартной сахароснижающей терапии. Через 20 недель лечения содержание жира в печени пациентов получавших иНГЛТ2 типа снизилось в среднем с 16,2% до 11,3% ($p < 0,0001$), тогда как в контрольной группе отмечалась незначительная разница (16,4% до 15,6% ($p = 0,057$)). Аналогичным образом,

согласно данным метаанализа Mantovani A и соавт. (12 РКИ, n=850 участников, из которых 90% страдали СД 2 типа), терапия иНГЛТ2 типа по сравнению с плацебо в течение 24 недель ассоциировалось со значительным снижением уровней трансаминаз печени и абсолютного процента содержания жира в печеночной ткани по данным МРТ (–2,05%, 95% ДИ от –2,61 до –1,48%). Также, по данным Phrueksotsai S и соавт (12 недель, 100 участников) терапия дапаглифлозином ассоциировалось со снижением накопления липидов в печени у пациентов СД2 и НАЖБП на фоне улучшения гликемического контроля, снижением веса и количества жира в организме. В другом 24-недельном нерандомизированном открытом пилотном исследовании в группе дапаглифлозина у пациентов с СД 2 типа с подтвержденной при биопсии НАЖБП отмечалось снижение показателей АЛТ, АСТ, γ -глутамилтранспептидазы по сравнению с плацебо. А в ряде исследований также отмечено снижение уровней адипонектина, лептина, и TNF- α у пациентов с СД 2 типа и НАЖБП получавших дапаглифлозин [9,10]. В свою очередь, представляется интересным работа Ribeiro Dos Santos L и соавт., в которой изучалось влияние дапаглифлозина у пациентов с НАЖБП без СД 2 типа. По результатам исследования наблюдалось достоверное снижение показателей трансаминаз и гамма-глутамилтрансферазы, а также массы тела, уровня инсулина и НОМА-IR на фоне сопоставимой безопасности с плацебо. В экспериментальной работе Yabiku K. и соавт, изучалась эффективность терапии дапаглифлозином с акцентом на его диуретический эффект у мышей с НАЖБП в стадии стеатогепатита и асцитом. Для имитации асцита мышам в брюшную полость вводили амидотризоат натрия меглюмина и с помощью микрокомпьютерной томографии оценивалось регрессия асцита на фоне дапаглифлозина или фуросемида. В ходе эксперимента было отмечено, что на фоне дапаглифлозина наблюдался более выраженный диуретический эффект без негативного влияния на гемодинамику, что предполагает возможное применение препарата на продвинутых стадиях печеночной недостаточности.

При сравнительном анализе с другими сахароснижающими препаратами регистрировалось более эффективное снижение стеатоза печени у пациентов с СД 2 типа и НАЖБП в группе дапаглифлозина. Так, в работе Seko Y. и соавт на японской популяции пациентов с СД 2 типа и НАЖБП в группе дапаглифлозина отмечалось более выраженное снижение показателей АЛТ, АСТ, индекса жировой дистрофии печени, а также уровня глюкозы плазмы натощак, массы тела на фоне повышения показателя ХС ЛПВП и уменьшения прогрессирования ХБП по сравнению с группой получавших ингибиторы дипептидилпептидазы-4[13]. Также, в другой работе было продемонстрировано превосходство дапаглифлозина в плане снижения веса и индекса стеатоза печени

FLI – суррогатного маркера НАЖБП, включающий в себя оценку уровня триглицеридов и γ -глутамил-транспептидазы в плазме крови, ИМТ и окружность талии по сравнению с пиоглитазоном [14]. Таким образом, результаты вышепредставленных исследований раскрывают новые горизонты и возможности применения иНГЛТ2 типа у пациентов с НАЖБП независимо от тяжести печеночной недостаточности и наличия СД 2 типа. Однако, многообещающие данные, полученные в ходе представленных исследований, требуют подтверждений в рандомизированных клинических исследованиях на больших выборках пациентов. В 2024 году ожидаются результаты многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования DEAN, которое направлено на оценку эффективности и безопасности дапаглифлозина в отношении улучшения состояния при неалкогольном стеатогепатите по данным биопсии печени и метаболическим факторам риска. Полученные результаты исследования могут открыть новые терапевтические ниши и расширить показания применения иНГЛТ2 типа у более широкой популяции больных.

Литература/References

- Pouwels S, Sakran N, Graham Y, Leal A, Pinter T, Yang W, Kassir R, Singhal R, Mahawar K, Ramnarain D. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a review of pathophysiology, clinical management and effects of weight loss. *BMC Endocr Disord.* 2022 Mar 14;22(1):63. doi: 10.1186/s12902-022-00980-1.
- Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, Henry A, Van Dongen C, Henry L. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology.* 2023 Apr 1;77(4):1335–1347. doi: 10.1097/HEP.0000000000000004. Epub 2023 Jan 3.
- Quek J, Chan KE, Wong ZY, Tan C, Tan B, Lim WH, et al. Global prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in the overweight and obese population: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2023;8(1):20–30. doi: 10.1016/S2468-1253(22)00317-X.
- Mantovani A, Petracca G, Csermely A, Beatrice G, Bonapace S, Rossi A, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of new-onset heart failure: an updated meta-analysis of about 11 million individuals. *Gut.* 2022. 10.1136/gutjnl-2022-327672.
- Simon TG, Roelstraete B, Hagstrom H, Sundstrom J, Ludvigsson JF. Non-alcoholic fatty liver disease and incident major adverse cardiovascular events: results from a nationwide histology cohort. *Gut.* 2022;71(9):1867–1875. doi: 10.1136/gutjnl-2021-325724.
- Byrne CD, Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J Hepatol.* 2015 Apr;62(1 Suppl): S47–64. doi: 10.1016/j.jhep.2014.12.012.
- Ballestri S, Lomardo A, Bonapace S, Byrne CD, Loria P, Targher G. Risk of cardiovascular, cardiac and arrhythmic complications in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2014 Feb 21;20(7):1724–45. doi: 10.3748/wjg.v20.i7.1724.
- Jasleen B, Vishal GK, Sameera M, Fahad M, Brendan O, Deion S, Pemminiati S. Sodium-Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitors: Benefits Versus Risk. *Cureus.* 2023 Jan 18;15(1): e33939. doi: 10.7759/cureus.33939.
- Демидова Т.Ю., Скуридина Д.В., Первушина Е.С. Сахарный диабет 2 типа, неалкогольная жировая болезнь печени и сердечно-сосудистые заболевания: причинно-следственные связи и роль противодиабетических препаратов. *FOCUS. Эндокринология.* 2023; 4(1): 6–1. <https://doi.org/10.15829/2713-0177-2023-17>.
- Mantovani A, Lombardi R, Cattazzo F, Zusi C, Cappelli D, Dalbeni A. MAFLD and CKD: An Updated Narrative Review. *Int J Mol Sci.* 2022 Jun 23;23(13):7007. doi: 10.3390/ijms23137007.
- Chrysavgis L, Papatheodoridis AM, Chatzigeorgiou A, Cholongitas E. The impact of sodium glucose co-transporter 2 inhibitors on non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2021 Apr;36(4):893–909. doi: 10.1111/jgh.15202. Epub 2020 Aug 19.
- Phruksotsai S, Pinyopornpanish K, Euathrongchit J, Leerapun A, Phrommintikul A, Buranapin S, Chattipakorn N, Thongsawat S. The effects of dapagliflozin on hepatic and visceral fat in type 2 diabetes patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2021 Oct;36(10):2952–2959. doi: 10.1111/jgh.15580. Epub 2021 Jun 23.
- Seko Y, Sumida Y, Tanaka S. Effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor on liver function tests in NAFLD patients with type 2 diabetes in Japan. *Hepatol Res.* 2016.
- Cho KY, Nakamura A, Omori K, Takase T, Miya A, Yamamoto K, Nomoto H, Kameda H, Taneda S, Kurihara Y, Aoki S, Atsumi T, Miyoshi H. Favorable effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, dapagliflozin, on non-alcoholic fatty liver disease compared with pioglitazone. *J Diabetes Investig.* 2021 Jul;12(7):1272–1277. doi: 10.1111/jdi.13457. Epub 2020 Dec 2.

Отношения и деятельность: нет.

Демидова Т. Ю., д. м. н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. Email: t.y.demidova@gmail.com. ORCID: 0000-0001-6385-540X. eLIBRARY.RU SPIN: 9600-9796. ScopusAuthorID: 7003771623,

*Измайлова М. Я., ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. ORCID: 0000-0002-1385-0245. Email: maremizm@gmail.com, Скуридина Д. В. — ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1., ORCID: 0000-0002-6899-4457.

*Автор, ответственный за контакт: maremizm@gmail.com

Рукопись получена 19.09.2023 Рецензия получена 13.10.2023 Принята к публикации 07.11.2023

Relationships and Activities: none.

Tatyana Yu. Demidova, MD, professor, head of the Department of endocrinology, faculty of general medicine of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 117997, Moscow, 1 Ostrovityaninova Str. E-mail: t.y.demidova@gmail.com. ORCID 0000-0001-6385-540X. eLIBRARY. RU SPIN: 9600-9796. ScopusAuthorID: 7003771623,

*Mariam Ya. Izmailova, assistant of the Department of endocrinology, faculty of general medicine of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 117997, Moscow, 1 Ostrovityaninova Str. ORCID: 0000-0002-1385-0245,

Daria V. Skuridina - assistant of the Department of endocrinology, faculty of general medicine of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 117997, Moscow, 1 Ostrovityaninova Str. ORCID: 0000-0002-6899-4457.

Corresponding author: maremizm@gmail.com

Received: 19.09.2023 Revision Received: 13.10.2023 Accepted: 07.11.2023



НГЛТ 1 типа как терапевтическая мишень при сахарном диабете 2 типа. Основы патофизиологии и функциональных возможностей в свете доказательных фактов

Теплова А. С., Иброхимов Х. Х., Эрдынеева А. С., Демидова Т. Ю.

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России

Из многочисленных исследований известно о роли ингибиторов НГЛТ-2 в снижении гликемии, а также о кардио- и нефропротекции у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2). Несколько меньше изучен НГЛТ 1 типа, управление и активность которого также может быть ключом к компенсации СД2, хронических заболеваний сердца, почек и других органов и тканей. На данный момент ингибирование НГЛТ-1 у людей может быть достигнуто только применением комбинированных ингибиторов НГЛТ-1/НГЛТ-2. Препараты с селективным ингибированием НГЛТ-1 активно изучаются на животных и в исследованиях *in vitro*. Настоящий обзор посвящен принципам действия НГЛТ-1, влиянию ингибирования НГЛТ-1 на патологические состояния, а также оценке перспективы применения иНГЛТ-1 у людей.

Ключевые слова: ингибиторы натрий-глюкозного транспортера 1 типа, ингибиторы натрий глюкозного ко-транспортера 2 типа, сахарный диабет 2 типа, канаглифлозин.

Для цитирования: Теплова А. С., Иброхимов Х. Х., Эрдынеева А. С., Демидова Т. Ю. НГЛТ 1 типа как терапевтическая мишень при сахарном диабете 2 типа. Основы патофизиологии и функциональных возможностей в свете доказательных фактов. *FOCUS Эндокринология*. 2023; 4(3): 69-73. doi: 10.15829/2713-0177-2023-3-18

The sodium-glucose cotransporter isoform 1 as a target for influence in type 2 diabetes: basic physiology and functional properties in the light of evidence-based facts

Anna S. Teplova, Khudoyberdi Kh. Ibrokhimov, Ayana S. Erdyneeva, Tatiana Y. Demidova

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «N.I. Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation

From numerous studies, it is known about the role of SGLT-2 inhibitors in reducing glycemia, cardio- and nephroprotection in patients with type 2 diabetes (DM2). SGLT-1 has been studied less, the management and activity of which may also be the key to compensation of type 2 diabetes, chronic diseases of the heart, kidneys and other organs and tissues. At the moment, inhibition of SGLT-1 in humans can only be achieved by using combined inhibitors of SGLT-1/SGLT-2. Drugs with selective inhibition of SGLT-1 are actively studied in animals and *in vitro* studies. This review is devoted to the principles of the action of SGLT-1, the effect of inhibition of SGLT-1 on pathological conditions, and also evaluation of the prospects for the use of SGLT-1 in humans.

Keywords: type 1 sodium-glucose transporter inhibitors, type 2 sodium glucose transporter inhibitors, type 2 diabetes mellitus, canagliflozin

For citation: Anna S. Teplova, Khudoyberdi Kh. Ibrokhimov, Ayana S. Erdyneeva, Tatiana Y. Demidova. The sodium-glucose cotransporter isoform 1 as a target for influence in type 2 diabetes: basic physiology and functional properties in the light of evidence-based facts. *FOCUS Endocrinology*. 2023; 4(3): 69-73. doi: 10.15829/2713-0177-2023-3-18

Введение

Глюкоза является основным источником энергии для большинства клеток и важным субстратом для многих биохимических реакций. Из-за своей полярной природы и больших размеров молекулы

глюкозы не могут преодолеть липидную мембрану клетки путем простой диффузии. Вместо этого поступление молекул глюкозы в клетки осуществляется с помощью большого семейства структурно родственных транспортных белков, известных как

транспортёры глюкозы. В последние годы развитие в области генетики дало возможность широко изучить типы и физиологию различных транспортёров глюкозы, среди которых выделяют два основных типа: натрий-глюкозные котранспортеры (НГЛТ) и транспортёры глюкозы GLUT, которые включают множество других подклассов. Транспортёры различаются по субстратной специфичности, локализации и механизмами регуляции. В настоящее время они привлекают внимание исследователей как терапевтические мишени при лечении различных заболеваний. Среди семейства НГЛТ наиболее подробно в данный момент изучен представитель 2 типа (НГЛТ-2). Ингибирование данного транспортёра глюкозы позволяет активно управлять снижением гликемии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2), а также активно используется с точки зрения кардио- и нефропротекции. Несколько меньше изучен НГЛТ 1 типа (НГЛТ-1), управление активностью которого также может быть ключом к компенсации СД2, хронических заболеваний сердца, почек и других органов и тканей.

Семейство натрий-глюкозных котранспортеров

Все представители семейства НГЛТ представляют собой белки с массой 60–80 кДа, содержащие 580–718 аминокислот. У человека идентифицировано 6 изоформ НГЛТ (табл. 1) [1], наиболее изученными из которых являются НГЛТ-1 и НГЛТ-2.

Строение и принцип действия натрий-глюкозного котранспортера 1 типа

Белок НГЛТ-1, кодируемый геном SLC5A на хромосоме 22q13.1, состоит из 664 аминокислот. Он включает в себя 14 трансмембранных спиралей, из ко-

торых как COOH-группа, так и NH₂-группа обращены во внеклеточное пространство. НГЛТ-1 является высокоаффинным транспортёром глюкозы и галактозы, тогда как фруктоза данным белком не транспортируется. Два иона натрия через НГЛТ-1 транспортируют одну молекулу глюкозы против градиента концентрации. По имеющимся данным, НГЛТ-1 проявляет транспортную активность посредством многих молекулярных регуляторов, включая протеинкиназы. НГЛТ-1 содержит штаммоспецифические участки регуляции протеинкиназой А (ПКА) и протеинкиназой С (ПКС).

Локализация и регуляция НГЛТ-1

Известно, что основным местом локализации НГЛТ-1 является щётчатая кайма эпителия тонкой кишки, где данный транспортёр регулирует весь натрий-зависимый захват глюкозы. Также НГЛТ-1 присутствуют в гломерулярном аппарате почки, однако в отличие от НГЛТ-2, которые участвуют в транспорте до 90% глюкозы, НГЛТ-1 контролируют лишь транспорт около 3% всей реабсорбируемой глюкозы.

Помимо этого, метод ПЦР позволил выявить экспрессию НГЛТ-1 в таких органах и тканях, как скелетные мышцы, печень, легкие, сердце, трахея, предстательная железа, яички, шейка матки, желудок, брыжеечная жировая ткань, α-клетки поджелудочной железы, толстая кишка и головной мозг. Активно изучается роль НГЛТ-1 в энергетическом обмене сперматозоидов, данные о которой могут стать ключом к управлению фертильностью [2]. Не меньшее внимание в научной литературе уделяется сердечно-сосудистым эффектам НГЛТ-1 (рис. 1) [3].

Регуляция экспрессии НГЛТ-1 осуществляется преимущественно путём активации протеинкиназы А и С (ПКА, ПКС). В исследованиях активация ПКА

Таблица 1
Локализация и функция различных типов НГЛТ [1]

ТИП НГЛТ	Место расположения	Функция
НГЛТ-1	Апикальные мембраны клеток тонкого кишечника Прямые клетки (S3-клетки) проксимального канальца нефрона	Абсорбция глюкозы из кишечного содержимого Реабсорбция оставшейся глюкозы из фильтрата мочи
НГЛТ-2	Проксимальный каналец нефрона (клетки S1 и S2)	Реабсорбция глюкозы плазмы из гломерулярного фильтрата
НГЛТ-3	Кишечник, яички, матка, легкие, мозг, щитовидная железа	Функция сенсора глюкозы для контроля уровня глюкозы в кишечнике и мозге
НГЛТ-4	Кишечник, почки, печень, мозг, легкие, матка, поджелудочная железа	Поглощение и/или реабсорбция маннозы, 1,5-ангидро D-глюцитолы, фруктозы и глюкозы
НГЛТ-5	Корковое вещество почек	Транспорт глюкозы и галактозы
НГЛТ-6	Мозг, почки, кишечник	Предпочтительным субстратом является D-хиро-инозитол

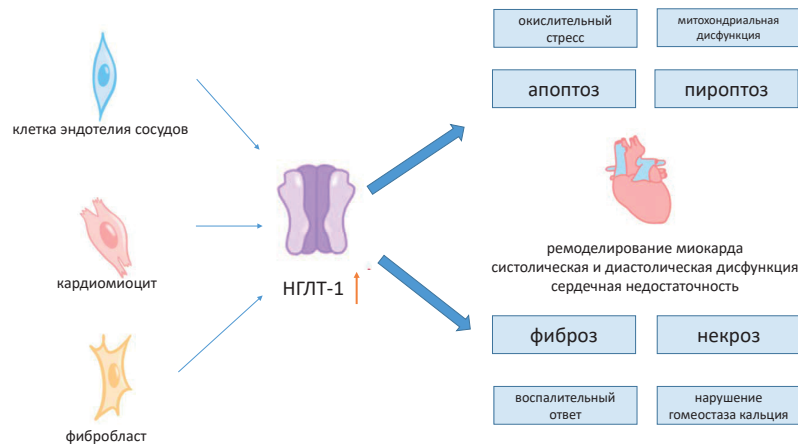


Рисунок 1. Эффекты повышения экспрессии НГЛТ-1 на сердечно-сосудистую систему [3]

привела к увеличению выделения НГЛТ1 в тонкой кишке крыс, а введение ингибитора ПКА Н-89 приводило к ингибированию эффекта НГЛТ-1. ПКС-опосредованное влияние на НГЛТ-1 имеет видовые различия, а сами эффекты носят противоречивый характер, что было предположено в результате того, что активация ПКС снижала транспортную способность НГЛТ-1 у крыс и кроликов, но увеличивала ее у людей [1]. Имеются данные и о том, что активность экспрессии НГЛТ-1 в кишечнике регулируется содержанием углеводов в рационе. Экспрессия НГЛТ-1 увеличивается у мышей, крыс и овец, получавших диету с высоким содержанием сахара и поддерживается при наличии питательных веществ в просвете кишечника человека. Кроме того, активность и экспрессия НГЛТ-1 связаны с суточным ритмом, к примеру, в часы бодрствования экспрессия НГЛТ1 наиболее высока. Также на сегодняшний день известно, что в регуляции активности экспрессии НГЛТ-1 принимает участие лептин. Это предположение послужило следствием результатов исследования, в котором была выявлена положительная корреляция между высоким уровнем лептина и выраженным подавлением экспрессии НГЛТ-1. Введение лептина в организм крыс также было ассоциировано с подавлением экспрессии НГЛТ-1 [4].

Влияние ингибирования НГЛТ-1 на управление патологическими состояниями

Необходимость управления НГЛТ-1 у пациентов с СД2 продиктована возможностью регуляции всасывания глюкозы в тонком кишечнике. Благодаря уменьшению всасывания глюкозы в проксимальных отделах тонкого кишечника большие количества глюкозы достигают его дистальных отделов. Во-первых, это благоприятно сказывается на метаболизме кишечной микробиоты (КМ), которая использует глюкозу для производства короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), обладающих рядом благоприятных свойств в отношении снижения гликемии, инсулинорезистентности, массы тела и др. Во-вторых, в дистальных

отделах тонкого кишечника глюкоза воздействует на L-клетки, вызывая синтез инкретиновых гормонов. Таким образом достигается пролонгирование инкретинового эффекта благодаря активации L-клеток не только в проксимальных отделах кишечника, но и по всей его длине (рис. 2). По данным некоторых исследований количество глюкозы, достигающей терминальных отделов кишечника, может достигать 10 г за прием пищи при ингибировании НГЛТ-1. В экспериментах на крысах со смоделированным СД пероральное введение селективного ингибитора НГЛТ-1 способствовало снижению всасывания глюкозы более, чем на 50%. В аналогичном исследовании на крысах с ожирением пероральное назначение иНГЛТ-1 способствовало повышению толерантности к глюкозе и снижению на 50% всасывания глюкозы посредством НГЛТ-1 [5].

Ещё одним эффектом ингибирования НГЛТ-1 в отношении кишечной стенки является протективное действие в отношении энтероцитов. Соединенные плотными контактами энтероциты представляют собой первую линию защиты кишечной стенки от патогенного содержимого просвета, в том числе цитотоксинов и микробных патогенов. Известно, что естественные процессы апоптоза энтероцитов не приводят к нарушению целостности кишечной стенки, однако при воздействии патогенных микроорганизмов, ускоряющих развитие процессов апоптоза, наблюдается тенденция к разрушению плотных контактов между энтероцитами. Воздействие высокой концентрации липополисахаридов (ЛПС) также может привести к повышению проницаемости кишечной стенки. Учитывая роль НГЛТ-1 в регуляции транспорта глюкозы и натрия, а также косвенной регуляции транспорта воды через кишечную стенку, внимания заслуживает потенциальный протективный эффект иНГЛТ-1 в отношении энтероцитов. В исследованиях описан механизм снижения токсичности ЛПС посредством воздействия на НГЛТ-1 и регуляции поглощения энтероцитами глюкозы.

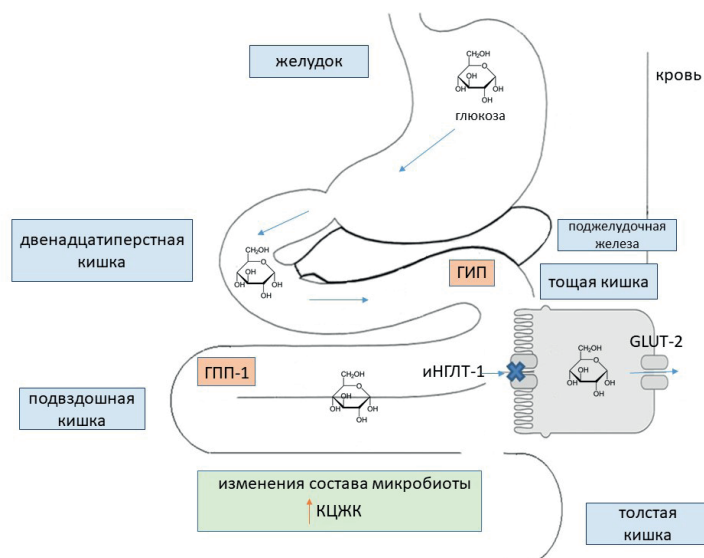


Рисунок 2. Эффекты снижения всасывания глюкозы в кишечнике при ингибировании НГЛТ-1 [6]

Не меньший интерес в отношении регуляции метаболических процессов вызывает влияние НГЛТ-1 на α -клетки поджелудочной железы и, соответственно, управление уровнем глюкагона. В исследовании Suga и соавт. на мышах было выявлено, что при использовании дапаглифлозина наблюдалось повышение уровня глюкагона, однако применение канаглифлозина с повышением глюкагона ассоциировано не было. Исследователи объяснили данный эффект тем, что в первом случае повышение уровня глюкагона является реакцией α -клеток поджелудочной железы на снижение уровня глюкозы, в то время как ингибирование канаглифлозином НГЛТ-1 в клетках поджелудочной железы приводило к изменениям в транспорте глюкозы в α -клетки, несмотря на аналогичное снижение уровня глюкозы крови. Учитывая наличие НГЛТ-1 в α -клетках не только мышей, но и человека, исследователи пришли к выводу, что использование иНГЛТ-1 является ключом к управлению гиперглюкагонемией как звеном патогенеза нарушений углеводного обмена [7].

Потенциальное влияние ингибирования НГЛТ-1 на сердечно-сосудистые заболевания может заключаться в снижении выраженности окислительного стресса, воспаления, пироптоза клеток, фиброза миокарда и апоптоза кардиомиоцитов [3]. Протективный эффект ингибирования НГЛТ-1 был отмечен также и в отношении сосудов. Известно, что повышение уровня ангиотензина II при артериальной гипертензии провоцирует повышение экспрессии НГЛТ-1 и НГЛТ-2 в эндотелиоцитах сосудов, что приводит к повышению интенсивности окислительного стресса, старения и дисфункции эндотелиоцитов. Ингибирование данных транспортеров было ассоциировано с уменьшением выраженности данных проявлений в эндотелиоцитах, несмотря на наличие артериальной гипертензии [8].

В отношении почек эффект ингибирования НГЛТ-1 обсуждается преимущественно как адди-

тивный к ингибированию НГЛТ-2. Несмотря на то, что НГЛТ-1 представлен в почках в незначительном количестве, в ситуации, когда у пациента гипергликемия или при использовании иНГЛТ-2, активность НГЛТ-1 в дистальных канальцах достигает возможного максимума [9].

В исследовании Ishida и соавт. доказали, что, в то время как у мышей, у которых с помощью хирургических манипуляций была вызвана гипоперфузия головного мозга, значительно снижались когнитивные функции, а также отмечалась гибель нейронов гиппокампа. Это сопровождалось повышением уровня НГЛТ-1, IL-1 β и ФНО- α . При этом у мышей, у которых была искусственно подавлена экспрессия НГЛТ-1, не наблюдалось выявленных отклонений, что позволило предположить существенную роль НГЛТ-1 в развитии когнитивного снижения [10]. Учитывая потенциальные преимущества ингибирования НГЛТ-1, активно проводятся исследования препаратов, направленных именно на этот тип НГЛТ. В частности, в исследовании Ishida и соавт. изучалось влияние селективного иНГЛТ-1 мизаглифлозина на когнитивную функцию мышей, снижение которой было ассоциировано с микрососудистым поражением. В данном исследовании микрососудистые нарушения были смоделированы хирургическим путём, после чего в группе вмешательства в течение 30–42 дней осуществлялось подкожное введение мизаглифлозина. В результате было зарегистрировано улучшение не только мозгового кровотока, но ещё и когнитивных функций, оценённых с помощью тестов на координацию и логику для мышей [11].

Перспективы применения иНГЛТ-1 у людей

На момент написания статьи зарегистрированных селективных иНГЛТ-1 не существует. Использование препаратов, изолированно ингибирующих НГЛТ-1 в данный момент активно изучается на животных

и в исследованиях *in vitro*. Ингибирование НГЛТ-1 у людей может в данный момент быть достигнуто только путём применения комбинированных ингибиторов НГЛТ-1/НГЛТ-2. Наиболее ярким примером таких препаратов в РФ является канаглифлозин. Говоря о сахароснижающем эффекте данного препарата, невозможно не упомянуть зависимость его выраженности от дозировки препарата, чего не наблюдается у иНГЛТ-2. Ингибирование НГЛТ-1 позволяет корректировать гипогликемический эффект препарата путём титрации дозировки. Канаглифлозин широко применяется в качестве комбинированной терапии у пациентов с СД2, улучшая сердечно-сосудистые и почечные прогнозы как у пациентов с уже имеющимися заболеваниями, так и у тех, кто имеет факторы риска из развития [11]. Ещё одним комбинированным ингибитором НГЛТ-1/НГЛТ-2 является препарат сотаглифлозин, продемонстрировавший высокий профиль эффективности и безопасности в ряде масштабных клинических исследований [13].

Заключение

Таким образом, НГЛТ-1 локализуется в большом количестве тканей и органов. Имеются доказательства ассоциации повышения экспрессии НГЛТ-1 с рядом патологических процессов. С этой точки зрения управление экспрессией и активностью НГЛТ-1 может рассматриваться как дополнительный механизм коррекции большого количества патологических состояний. Однако, несмотря на то, что широкий спектр преимуществ ингибирования НГЛТ-1 подтвержден научными исследованиями, вопрос создания препаратов, селективно ингибирующих НГЛТ-1 требует активного обсуждения и дальнейшего изучения. Тем не менее, возможности дополнительного ингибирования НГЛТ-1 путём использования ингибиторов НГЛТ-1 и НГЛТ-2 в настоящее время активно используются и повсеместно демонстрируют высокую эффективность в отношении как метаболических нарушений, так и ряда других заболеваний.

Литература/References

- Sano R, Shinozaki Y, Ohta T. Sodium-glucose cotransporters: Functional properties and pharmaceutical potential. *J Diabetes Investig*. 2020 Jul; 11(4):770–782. <https://doi.org/10.1111/jdi.13255>.
- Numata S, McDermott JP, Sanchez G, Mitra A, Blanco G. The sodium-glucose cotransporter isoform 1 (SGLT-1) is important for sperm energetics, motility, and fertility. *Biol Reprod*. 2022 Jun 13;106(6):1206–1217. <https://doi.org/10.1093/biolre/ioc052>.
- Zhao M, Li N, Zhou H. SGLT1: A Potential Drug Target for Cardiovascular Disease. *Drug Des Devel Ther*. 2023 Jul 6;17:2011–2023. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S418321>.
- Dominguez Rieg J.D., Chirasani V., Koepsell H., et al. Regulation of intestinal SGLT1 by catestatin in hyperleptinemic type 2 diabetic mice. *FASEB J*. 2015;29:A970.9. <https://doi.org/10.1038/labinvest.2015.129>.
- Lehmann, A., & Hornby, P. J. (2016). Intestinal SGLT1 in metabolic health and disease. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology*, 310(11), G887–G898. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00068.2016>.
- Cefalo CMA, Cinti F, Moffa S, Impronta F, Sorice GP, Mezza T, Pontecorvi A, Giacari A. Sotagliflozin, the first dual SGLT inhibitor: current outlook and perspectives. *Cardiovasc Diabetol*. 2019 Feb 28;18(1):20. doi: 10.1186/s12933-019-0828-y.
- Suga T, Kikuchi O, Kobayashi M, Matsui S, Yokota-Hashimoto H, Wada E, Kohno D, Sasaki T, Takeuchi K, Kakizaki S, Yamada M, Kitamura T. SGLT1 in pancreatic α cells regulates glucagon secretion in mice, possibly explaining the distinct effects of SGLT2 inhibitors on plasma glucagon levels. *Mol Metab*. 2019 Jan;19:1–12. doi: 10.1016/j.molmet.2018.10.009 <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2018.10.009>.
- Bruckert C, Matsushita K, Mroueh A, et al. Empagliflozin prevents angiotensin II-induced hypertension related micro and macrovascular endothelial cell activation and diastolic dysfunction in rats despite persistent hypertension: role of endothelial SGLT1 and 2. *Vascul Pharmacol*. 2022;146:107095. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2022.107095>.
- Rieg T, Vallon V. Development of SGLT1 and SGLT2 inhibitors. *Diabetologia*. 2018 Oct;61(10):2079–2086. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4654-7>.
- Ishida N, Saito M, Sato S, Koepsell H, Taira E, Hirose M. SGLT1 participates in the development of vascular cognitive impairment in a mouse model of small vessel disease. *Neurosci Lett*. 2020;727:134929 <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2020.134929>.
- Ishida, N., Saito, M., Sato, S., Tezuka, Y., Sanbe, A., Taira, E., ... & Hirose, M. (2021). Mizagliflozin, a selective sgl1 inhibitor, improves vascular cognitive impairment in a mouse model of small vessel disease. *Pharmacology Research & Perspectives*, 9(5). <https://doi.org/10.1002/prp2.869>.
- Шестакова М.В., Аметов А.С., Анциферов М.Б., Бардымова Т.П., Валева Ф.В., Галстян Г.Р., et al. Канаглифлозин: от гликемического контроля до улучшения сердечно-сосудистого и почечного прогноза у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Резолюция совета экспертов. Сахарный диабет. 2021;24(5):479–486. <https://doi.org/10.14341/DM12848>.
- Bhatt D.L., Szarek M., Steg P.G., et al. Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure. *N Engl J Med*. 2021;384(2):117–128. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2030183>.

Отношения и деятельность: нет.

*Теплова А. С., ассистент кафедры эндокринологии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России; адрес: Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6826-5924>; e-mail: anna_kochina@mail.ru, Иброхимов Х. Х.-угли, клинический ординатор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2552-5028>; e-mail: khudoyberdi.ibrokhimov@mail.ru, Эрдynesева Аяна Станиславовна, клинический ординатор; ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-5242-2181> e-mail: ayana0599@mail.ru Демидова Т. Ю., д.м.н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России; адрес: Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6385-540X>; eLibrary SPIN: 9600–9796; e-mail: t.y.demidova@gmail.com
*Автор, ответственный за контакт: anna_kochina@mail.ru

Рукопись получена 11.09.2023 Рецензия получена 27.11.2023 Принята к публикации 12.12.2023

Relationships and Activities: none.

*Anna S. Teplova – Assistant, Department of Endocrinology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov” of the Ministry of Health of Russia; address: Russia, 117997, Moscow, st. Ostrovityanova, 1, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6826-5924>,

Khudoyberdi Kh. Ibrokhimov – resident, Department of Endocrinology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov” of the Ministry of Health of Russia; address: Russia, 117997, Moscow, st. Ostrovityanova, 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2552-5028>,

Ayana S. Erdyneseva – resident, Department of Endocrinology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov” of the Ministry of Health of Russia; address: Russia, 117997, Moscow, st. Ostrovityanova, 1, ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-5242-2181>,

Tatiana Y. Demidova – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head. Department of Endocrinology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov” of the Ministry of Health of Russia; address: Russia, 117997, Moscow, st. Ostrovityanova, 1 ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6385-540X>; eLibrary SPIN: 9600–9796.

*Corresponding author: anna_kochina@mail.ru

Received: 11.09.2023 Revision Received: 27.11.2023 Accepted: 12.12.2023



Постпрандиальная гиперинсулинемическая гипогликемия

Ахмедова А.А., Ушанова Ф.О.

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

Реактивная гипогликемия — относительно редкое гипогликемическое состояние, развивающееся на фоне приема большого количества легкоусвояемых углеводов. РГ может быть результатом чрезмерной инсулиновой реакции, связанной либо с резистентностью к инсулину, либо с увеличением уровня глюкагоноподобного пептида-1 и дефектов регуляции глюкагона, а наиболее частой причиной постпрандиальной гипогликемии (50-70%) является высокая чувствительность к инсулину. Такие ситуации могут встречаться у очень худых или значительно снизивших массу тела людей. На развитие РГ могут оказывать влияние пищевые привычки пациента (диета с высоким содержанием углеводов и низким содержанием жиров, употребление алкоголя). При этих состояниях секреция инсулина становится неадекватной уровню глюкозы в крови, вызывая гиперинсулинемическую гипогликемию.

В данной статье представлен клинический случай пациента с идиопатической реактивной гипогликемией, которая стала отмечаться с подросткового возраста и характеризовалась снижением уровня гликемии в ответ на пищу с высоким содержанием легкоусвояемых углеводов

Ключевые слова: Реактивная гипогликемия, гиперинсулинемия, инсулин, постпрандиальная гипогликемия.

Для цитирования: Ахмедова А.А., Ушанова Ф.О. Постпрандиальная гиперинсулинемическая гипогликемия. *FOCUS Эндокринология*. 2023; 4(3): 74-79. doi: 10.15829/2713-0177-2023-3-19

Postprandial hyperinsulinemic hypoglycemia

Akmedova.A.A., Ushanova F.O.

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Reactive hypoglycemia is a relatively rare hypoglycemic condition that develops due to the intake of large amounts of easily digestible carbohydrates. RG can be the result of an excessive insulin response associated with either insulin resistance or increased levels of glucagon-like peptide-1 and defects in glucagon regulation, and the most common cause of postprandial hypoglycemia (50-70%) is high insulin sensitivity. Such situations can occur in people who are very thin or who have significantly lost weight. The development of WG may be influenced by the patient's dietary habits (high carbohydrate, low fat diet, alcohol consumption). In these conditions, insulin secretion becomes inadequate to blood glucose levels, causing hyperinsulinemic hypoglycemia.

This article presents a clinical case of a patient with idiopathic reactive hypoglycemia, which began to be observed in adolescence and was characterized by a decrease in glycemic levels in response to foods high in easily digestible carbohydrates

Keywords: Reactive hypoglycemia, hyperinsulinemia, insulin, postprandial hypoglycemia

For citation: Akmedova.A.A., Ushanova F.O. Postprandial hyperinsulinemic hypoglycemia. *FOCUS Endocrinology*. 2023; 4(3): 74-79. doi: 10.15829/2713-0177-2023-3-19

Введение

Гипогликемический синдром представляет собой симптомокомплекс, который развивается на фоне дисбаланса в системе поддержания уровня глюкозы и сопровождается выраженным снижением ее уровня в крови. Для лиц без сахарного диабета гипогликемией считается снижение уровня глюкозы в крови ниже 3,0 ммоль/л. Клинические проявления данного состояния, такие как потливость, сердцебиение, тремор, возбуждение, раздражительность, связаны с активацией вегетативной нервной системы. А недостаточное поступление глюкозы в головной мозг приводит к неврологическим нарушениям, таким как

зрительные, речевые, двигательные нарушения, нарушение сознания различной степени и т.д. [1] Согласно имеющимся данным, частота гипогликемии у пациентов без сахарного диабета составляет 50 случаев на 10 тыс. пациентов в год [2].

Для предотвращения развития гипогликемии в организме человека задействованы гомеостатические механизмы, основанные на нейроэндокринной регуляции секреции инсулина и продукции глюкозы. Так, в течение 2–4 часов после приема пищи, когда всасывание глюкозы из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) снижается, синтез и секреция инсулина бета-клетками подавляются до базального уровня.

Когда уровень гликемии снижается ниже 3 ммоль/л, секреция инсулина почти полностью прекращается. А после нескольких часов голодания инсулин в крови почти не обнаруживается [3]. Дальнейшее снижение уровня гликемии стимулирует симпатическую нервную систему и секрецию контринсулярных гормонов (глюкагона и адреналина). При длительности гипогликемического состояния более 1 часа повышается секреция кортизола и гормона роста.

Активация этих механизмов приводит к появлению чувства голода и повышенному высвобождению глюкозы в результате стимуляции гликогенолиза. Запасы гликогена в печени значительно уменьшаются через 10–18 часов после приема пищи. При этом активируется глюконеогенез, снижается гликолиз и поглощение глюкозы периферическими тканями, а альтернативные источники энергии синтезируются путем липолиза и кетогенеза [4–5].

При недостаточной эффективности компенсаторных механизмов уровень глюкозы в крови падает ниже 2,5–2,8 ммоль/л, что приводит к «глюкозному голоданию» мозга и развитию симптомов нейрогликопении, включая эпизодическую дезориентацию, сонливость, амнезию, а в острых случаях преходящую гемиплегию, косоглазие, судороги с возможным прогрессированием до ступора, комы и смерти в результате отека мозга.

По времени возникновения гипогликемии можно разделить на 2 основные формы:

- возникающую натощак (тощаковая, голодовая или спонтанная), которая обычно обусловлена органическим поражением поджелудочной железы, характеризующимся избыточной секрецией инсулина в автономном режиме, независимо от уровня гликемии. Наиболее типично развитие тощаковой гипогликемии для опухолевой панкреатической гиперинсулинемии, а также эктопической секреции инсулина и/или инсулиноподобных факторов, источником которой могут быть различные неостровковые мезенхимальные опухоли. [6]
- постприандальную, возникающую через 2–4 ч после еды (реактивная или алиментарная гипогликемия); наблюдается при различных состояниях, основной патогенетической особенностью которых является дисбаланс и рассогласованность процессов поступления глюкозы из кишечника с действием факторов, регулирующих ее плазменный уровень. Наиболее типичным примером может быть постприандальная гиперинсулинемическая гипогликемия вследствие операций на верхних отделах желудочно-кишечного тракта (поздний демпинг-синдром), включая бариатрические, идиопатический гипогликемический синдром, галактоземия, непереносимость фруктозы, аутоиммунный инсулиновый синдром (болезнь Хирата) и другие. [6]

Наиболее частой причиной развития гипогликемических состояний у лиц без сахарного диабета является инсулин-продуцирующая опухоль поджелудочной железы — **инсулинома**. Выявляемость инсулиномы оценивается в 1–3 случая на 1 млн населения в год [7].

Характеризуется гиперинсулинемической гипогликемией, возникающей, преимущественно, натощак и реже — постприандально. В большинстве случаев опухоль является доброкачественной, однако около 13% случаев могут быть представлены низкодифференцированной инсулиномой с характерными для злокачественных образований признаками, включая агрессивный инфильтративный рост и метастазирование [8]. Для инсулиномы характерна автономная гиперпродукция не только инсулина, но и его предшественников, например, проинсулина, что подтверждается значительным повышением его концентрации в крови у больных.

Причиной панкреатогенной неопухолевой гипогликемии, может быть функциональная автономия β -клеток на фоне их диффузной гиперплазии и гипертрофии, которая ранее обозначалась термином «незидиобластоз». Морфологически незидиобластоз характеризуется метаплазией эпителия протоков поджелудочной железы и множественным микроаденоматозом, или инсулиноматозом. Для данного состояния характерна в большинстве случаев постприандальная гипогликемия, выявление повышенного уровня инсулина и С-пептида в крови, в отсутствие видимого органического поражения поджелудочной железы. Однако точный диагноз может быть установлен только после гистологического исследования образцов ткани поджелудочной железы, в связи с чем постановка данного диагноза практически невозможна в рутинной практике. [9]

В последнее время, с активным внедрением в клиническую практику бариатрических операций, все чаще специалистам приходится сталкиваться с алиментарной гипогликемией, развивающейся после приема пищи на фоне избыточной секреции инсулина. Наиболее часто развитие гипогликемии наблюдается у пациентов, перенесших комбинированные вмешательства, включающие как рестриктивный, так и шунтирующий компонент, как, например гастрощунтирование. [10]. Причем постбариатрические гипогликемии развиваются у пациентов обычно спустя длительное время после операции, особенно при нарушениях пациентами рекомендаций по питанию. Так, согласно данным

T. Kellogg и соавт [11], также было установлено, что у таких пациентов через год и более после оперативного лечения на фоне приемов пищи, богатой углеводами, развиваются симптомы гипогликемии (потливость, слабость). В этом случае гипогликемия, наиболее вероятно, является следствием гиперинсулинемии, вызванной избыточной стимуляцией β -клеток инкретинами, главным образом ГИП-1, в то время как утилизация глюкозы тканями уско-

руется и увеличивается из-за прямой связи между желудочным карманом и тощей кишкой. Одной из редких причин развития гипогликемий является ее аутоиммунная природа, обусловленная формированием антител к инсулину (**инсулиновый аутоиммунный синдром, болезнь Хирата**) или к рецептору инсулина.

Механизм развития гипогликемий при болезни Хирата предположительно связан со связыванием инсулина с антителами, что приводит снижению количества свободного инсулина, связанной с этим гипергликемией и дальнейшей стимуляцией секреции инсулина поджелудочной железой. Через некоторое время комплекс инсулин-антитело диссоциирует, что приводит к значительному повышению уровня активного инсулина крови и гипогликемии [12]. Однако, несмотря на разнообразие этиопатогенетических форм гипогликемического синдрома, в отдельных случаях установить точную природу гипогликемий стандартными методами, доступными в рутинной практике, не удастся. Нельзя исключить, что в этих случаях могут играть роль генетически детерминированные состояния, связанные с изменениями в генах, регулирующих различные этапы углеводного обмена. На сегодняшний день в литературе описано немного случаев, так называемой, идиопатической постпрандиальной гипогликемии, что определяет важность дальнейшего изучения возможных механизмов и принципов ведения таких пациентов. Ниже описан подобный случай молодого пациента с идиопатической реактивной гипогликемией из реальной клинической практики.

Описание случая

Пациент К, 23 лет, поступил в эндокринологическое отделение ГКБ им. В. П. Демихова с жалобами на частые эпизоды гипогликемии, проявляющиеся повышенным потоотделением, общей слабостью, дрожью в теле, купирующиеся приемом углеводов. Из анамнеза заболевания известно, что с 12-летнего возраста пациента стали беспокоить приступы общей слабости, дрожи в теле, сердцебиения. Со слов пациента, данные приступы развивались через 2–3 часа после приемов пищи, содержащей легкоусвояемые углеводы. В 2020 г. в связи с учащением подобных приступов до 2–3 раз в неделю обратился к эндокринологу по месту жительства. При обследовании нарушения углеводного обмена исключены (уровень HbA1c 4,6%, глюкоза крови 4,8 ммоль/л), данных за базальную гиперинсулинемию также получено не было (иммунореактивный инсулин 6,9 мкМЕд/мл (2–25 мкМЕд/мл)), ТТГ — 2,05 ммоль/л, креатинин — 86 мкмоль/л. Далее пациент по поводу приступов гипогликемии длительное время к врачу не обращался, самостоятельно купировал приемами пищи.

Из анамнеза жизни известно, что пациент перенес оперативные вмешательства по поводу различных заболеваний: со слов, в младенчестве (в возрасте 2 месяца) по поводу кишечной непроходимости (объем и харак-

тер оперативного вмешательства не уточняется, медицинская документация отсутствует); в 2016 году — герниопластика по поводу пупочной грыжи. В 2020 году перенес ЧМТ с потерей сознания. Также пациент страдает хроническим гастритом, на момент поступления наблюдалась ремиссия заболевания.

Наследственность отягощена по сахарному диабету по материнской линии (у бабушки СД 2 типа). Вредные привычки: курение электронных сигарет с 2020 г.

По данным **объективного осмотра** пациента при поступлении: рост 178 см, вес 92 кг, ИМТ составил 29,0 кг/м². Общее состояние удовлетворительное. Сознание ясное. Кожные покровы и видимые слизистые чистые, отеки отсутствуют. Подкожно-жировая клетчатка развита умеренно, распределена равномерно. АД 120/80 мм. рт. ст., ЧСС 68/мин, ЧДД: 16/мин. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Мочеиспускание не учащено, безболезненно.

В отделении для уточнения диагноза и определения тактики ведения пациента выполнен комплекс **лабораторно-инструментальных исследований**.

По данным *общеклинического, биохимического* анализов крови, *общеклинического анализа мочи* — без особенностей.

Учитывая частые эпизоды гипогликемии у пациента без сахарного диабета, для исключения органических причин гипогликемического синдрома, в частности, инсулиномы как наиболее частой причины недиабетических гипогликемий, выполнена **проба с длительным голоданием** (72 часа), в ходе которой гипогликемия не была зафиксирована:

- Глюкоза 3.43 ммоль/л
- С-пептид 0.781 нг/мл
- Инсулин 2.26 мкЕ/мл

Для подтверждения реактивного постпрандиального характера гипогликемий, с учетом указания в анамнезе пациента на развитие подобных приступов после приемов пищи, пациенту был выполнен **продолжительный пероральный глюкозотолерантный тест**, в ходе которого на 180-й минуте после нагрузки была зафиксирована гиперинсулинемическая гипогликемия (табл. 1):

Для исключения аутоиммунного характера гипогликемий, как одной из вероятных причин постпрандиального снижения гликемии, выполнено определение **АТ к инсулину** в сыворотке крови — 2,37 Ед/мл (0–10 Ед/мл). Таким образом, полученные данные позволили исключить аутоиммунную природу состояния.

С целью оценки наличия органического поражения поджелудочной железы проведено **МСКТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства** с внутривенным болюсным контрастированием, выявлена картина тифлоптоза, увеличения количества лимфатических узлов в области илеоцекального угла и по ходу а. ileocolica, долихосигмы; увеличение размеров печени и селезенки, расширение вен портальной системы, признаки стенотического сужения чревного ствола

на 30%. Данных за объемное образование поджелудочной железы и других органов брюшной полости и забрюшинного пространства не получено.

Таблица 1
Результаты пролонгированного перорального
глюкозотолерантного теста

Параметр	Значение
0 минут	
Инсулин	9,19 мкЕ/мл (2,6–24,9)
С-пептид	1,96 нг/мл (1,1–4,4)
Глюкоза	4,19 ммоль/л
120 минут	
Глюкоза	8,4 ммоль/л
150 минут	
Глюкоза	3 ммоль/л
180 минут	
Инсулин	14,29 мкЕ/мл
С-пептид	3,68 нг/мл
Глюкоза	<2,5 ммоль/л
210 минут	
Глюкоза	3,1 ммоль/л
240 минут	
Глюкоза	3,3 ммоль/л
270 минут	
Глюкоза	4,4 ммоль/л
300 минут	
Глюкоза	4,5 ммоль/л

По результатам *MPT гипофиза с контрастированием* — данных за патологические изменения гипофиза на момент обследования не выявлено.

Обсуждение

Таким образом, в представленном клиническом случае описан пример пациента с развитием реактивной гиперинсулинемической гипогликемии. Еще задолго до настоящей госпитализации у пациента имело место типичная триада Уиппла, включающая в себя наряду с клиническими симптомами фиксации низкого уровня глюкозы в крови, и купирование состояния введением глюкозы в организм. Пациент с подросткового возраста отмечал эпизоды гипогликемии с типичной клинической симптоматикой в виде выраженной слабости, сердцебиения, беспокойства, тремора, потливости, которые возникали у него через два-три часа после некоторых приемов пищи.

Наиболее частой причиной гипогликемии у лиц без сахарного диабета, как упоминалось ранее, является инсулинома. Однако в ходе выполнения пробы с длительным голоданием гиперинсулинемия не выявлена (проба отрицательная). Это, в совокупности с данными МСКТ органов брюшной полости об отсутствии признаков объемного образования поджелудочной железы, позволило исключить наличие у пациента диагноза инсулиномы. В ходе обследования также не получено данных за наличие аутоиммунного инсулинового синдрома (уровень АТ к инсулину — 2,37 Ед/мл при норме менее 10 Ед/мл) и патологии гипоталамо-гипофизарной системы.

В то же время, аутоиммунный генез состояния достоверно исключить в данном случае нельзя, так как в рамках настоящего обследования не представлялось возможным исследование антител к проинсулину и его промежуточным формам, а также к рецептору инсулина [13]. В то же время данные литературы указывают на то, что наиболее часто аутоиммунный инсулиновый синдром выявляется в странах Восточной Азии. Более того, в Японии данный синдром признан третьей по частоте встречаемости причиной гипогликемии после инсулиномы и экстрапанкреатических опухолей. Но стоит отметить, что, согласно описанным случаям, аутоиммунный инсулиновый синдром обычно развивается в возрасте старше 40 лет с пиком заболеваемости 60–69 лет [14]. Кроме того, данный синдром обычно сочетается с другими аутоиммунными заболеваниями, в том числе в рамках аутоиммунного полигланулярного синдрома. Аутоантитела к инсулину и другим структурам могут формироваться на фоне различных вирусных заболеваний, приема некоторых лекарственных препаратов, а также некоторых моноклональных гаммапатий [15].

Результаты пролонгированного перорального глюкозотолерантного теста позволили подтвердить постпрандиальный характер гиперинсулинемической гипогликемии. Избыточная секреция инсулина в ответ на прием углеводов может быть обусловлена гиперплазией и гипертрофией бета-клеток, характерных для незидиобластома поджелудочной железы. Однако такое состояние окончательно может быть определено только на основании гистологического исследования биоптата, что в нашем случае не представлялось возможным для выполнения, в связи с чем данный диагноз не был правомочен. Говоря о постоперационной гипогликемии, как частой причины именно постпрандиальной гипогликемии, постбариатрический генез как таковой в данном случае исключен.

Однако на размышления наводит упоминание о перенесенном пациентом в младенческом возрасте оперативного вмешательства по поводу кишечной непроходимости. К сожалению уровень, характер поражения, и объем оперативного вмешательства уточнить не удалось, медицинская документация по этому вопросу у пациента отсутствует, что не позволяет более подробно изучить вопрос потенциального влияния данной операции на развитие гипогликемий в отсроченном подростковом периоде.

По имеющейся на сегодняшний день информации, развитие реактивной гипогликемии может быть также обусловлено рядом генетически детерминированных ферментных и рецепторных нарушений, которые обуславливают изменение метаболизма глюкозы или синтеза/биоактивности инсулина. При этом различные врожденные нарушения при мягком течении заболевания могут впервые проявляться во взрослом возрасте. К гипогликемическим состояниям, обусловленным ферментными нарушениями, к примеру, относится семей-

ная гиперинсулинемическая гипогликемия, связанная с активирующей гетерозиготной мутацией гена глюкокиназы GCK. [16]. Фермент глюкокиназа катализирует превращение глюкозы в глюкозо-6-фосфат, стимулирующий синтез и секрецию инсулина. А активирующая мутация GCK приводит к неадекватной секреции инсулина с развитием гипогликемии, преимущественно на фоне голодания, реже — после приема пищи [17]. Для подтверждения данной формы необходимо генетическое исследование для выявления мутации GCK [16].

Кроме того, гипогликемия может быть следствием различных болезней накопления гликогена (гликогенозы), чаще всего печеночных форм. Гликогенозы характеризуются нарушением гликогенеза, гликогенолиза или гликолиза с избыточным накоплением аномального гликогена в печени и, в ряде случаев, в мышцах. Также к группе ферментных нарушений, приводящих к гипогликемическим состояниям, можно отнести дефекты окисления жирных кислот, фруктоземии, врожденные нарушения гликозилирования, в большинстве случаев манифестирующие в детском возрасте и подтверждающиеся генетическим исследованием. [18]. Таким образом, учитывая разнообразие этиологических причин и механизмов развития гипогликемии в клинической практике, для уточнения природы гипогликемических состояний, некоторыми авторами предложен определенный алгоритм диагностики пациентов, включающий оценку уровня бета-гидроксипутрата и соматотропного гормона (рис. 1).

На развитие эпизодов постпрандиальной гипогликемии оказывают влияние пищевые привычки пациента (питание с высоким содержанием углеводов и низким содержанием жиров, употребление алкоголя). В связи с чем ведущим методом управления оста-

ется коррекция режима и рациона питания. Основные рекомендации заключаются в ограничении количества простых углеводов и увеличении содержания сложных углеводов, клетчатки, белков и жиров растительного происхождения. Вышеописанному пациенту также было рекомендовано дробное частое питание с ограничением легкоусвояемых углеводов, и расширением потребления жиров и белков, а также клетчатки, что положительно отразилось на динамике состояния и частоте развития гипогликемий. В некоторых случаях для своевременного выявления и купирования снижения уровня гликемии крови может быть целесообразен контроль уровня гликемии через 2 часа после приема пищи, в том числе с использованием современных устройств для мониторингирования гликемии.

Некоторые авторы, в случае недостаточного эффекта диеты, предлагают использование акарбозы как специфического ингибитора кишечной альфа-глюкозидазы, которая ингибирует гиперинсулинемический ответ, связанный со снижением ранней секреции ГПП-1 [11, 19]. Однако основной опыт применения акарбозы в качестве терапевтической стратегии сфокусирован преимущественно на уменьшении гиперинсулинизма у пациентов после желудочного шунтирования по Ру. Также в литературе имеются упоминание о применении диазоксид, производное бензотиадиазина, который ингибирует секрецию инсулина путем активирования АТФ-зависимых калиевых каналов и отключения кальциевых каналов β -клеток поджелудочной железы. Препарат используется при гиперинсулинемических гипогликемиях неопухолевого и в некоторых случаях опухолевого (неоперабельные) генеза. При назначении диазоксид следует помнить о некоторых нежелательных эффектах, прием препарата может вы-



Рисунок 1. Диагностический алгоритм при гипогликемии.

ИФР – инсулиноподобный фактор роста, СНПГ – синдром неинсулиномной панкреатогенной гипогликемии, АИС – аутоиммунный инсулиновый синдром, ССАК – Селективная стимуляция артериального кальция, β -ОНВ – бета-гидроксипутрат

зывать отеки, головокружение, тошноту и гирсутизм, дозу следует уменьшить при наличии почечной недостаточности [20]. Также обсуждается применение аналогов соматостатина (октреотид и ланреотид), способных ингибировать секрецию инсулина при введении в высоких дозах, но в то же время их эффективность считается меньшей по сравнению с диазоксидом. [21]. При аутоиммунном генезе гипогликемий может быть рассмотрена терапия глюкокортикоидными препаратами или иммунодепрессантами [19, 22].

Заключение

В клинической практике достаточно распространена проблема гипогликемических состояний у па-

циентов без нарушений углеводного обмена. Описанный клинический случай демонстрирует идиопатический вариант постпрандиальной гипогликемии, стандартный алгоритм обследования которого не позволил достоверно установить генез заболевания. Однако уточнение постпрандиального характера гипогликемий позволили определиться с терапевтической стратегией, основанной на коррекции режима и рациона питания. Учитывая этиологическую гетерогенность гипогликемий, расширение информированности специалистов о принципах и алгоритмах дифференциальной диагностики при данном состоянии может способствовать оптимизации выбора лечебной тактики.

Литература/References

- Brun JF, Fedou C, Mercier J. Postprandial reactive hypoglycemia. *Diabetes Metab.* 2000 Nov;26(5):337–51. PMID: 11119013.
- Юкина М.Ю., Нуралиева Н.Ф., Трошина Е.А., Кузнецов Н.С., Платонова Н.М. Генетически детерминированные причины гипогликемического синдрома у взрослых пациентов без сахарного диабета. *Медицинский Совет.* 2018;(4):66–73. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-4-66-73>.
- Guerci B, Kuhn JM, Larger É, Reznik Y, French Endocrine Society. Hypoglycaemia in adults: when should it be raised? How can hypoglycaemia be confirmed in non-diabetic adults? *Ann Endocrinol (Paris).* 2013 Jul;74(3):168–73. doi: 10.1016/j.ando.2013.05.002. Epub 2013 Jun 18. PMID: 23791454.
- Gama R, Teale JD, Marks V. Best practice No 173: clinical and laboratory investigation of adult spontaneous hypoglycaemia. *J Clin Pathol.* 2003 Sep;56(9):641–6. doi: 10.1136/jcp.56.9.641. PMID: 12944543; PMCID: PMC1770066.
- Nasu T, Suzuki R, Okamoto Y, Miyata K, Uno A, Nakao R, Kawashima A, Nakao T, Kondo M. Late postprandial hypoglycemia due to bioactive insulin dissociation from autoantibody leading to unconsciousness in a patient with insulin autoimmune syndrome. *Intern Med.* 2011;50(4):339–43. doi: 10.2169/internalmedicine.50.4145. Epub 2011 Feb 15. PMID: 21325768.
- Vezzosi D, Bennet A, Fauvel J, Boulanger C, Tazi O, Louvet JP, Caron P. Insulin levels measured with an insulin-specific assay in patients with fasting hypoglycaemia related to endogenous hyperinsulinism. *Eur J Endocrinol.* 2003 Nov;149(5):413–9. doi: 10.1530/eje.0.1490413. PMID: 14585087.
- Chandran S, Yap F, Hussain K. Molecular mechanisms of protein induced hyperinsulinaemic hypoglycaemia. *World J Diabetes.* 2014 Oct 15;5(5):666–77. doi: 10.4239/wjcd.v5.i5.666. PMID: 25317244; PMCID: PMC4138590.
- Câmara-de-Souza AB, Toyoshima MTK, Giannella ML, Freire DS, Camacho CP, Lourenço DM Jr, Rocha MS, Bacchella T, Jureidini R, Machado MCC, Almeida MQ, Pereira MAA. Insulinoma: A retrospective study analyzing the differences between benign and malignant tumors. *Pancreatol.* 2018 Apr;18(3):298–303. doi: 10.1016/j.pan.2018.01.009. Epub 2018 Feb 1. PMID: 29452754.
- Gupta RA, Patel RP, Nagral S. Adult onset nesidioblastosis treated by subtotal pancreatectomy. *JOP.* 2013 May 10;14(3):286–8. doi: 10.6092/1590-8577/1352. PMID: 23669482.
- Brix JM, Kopp HP, Höllerl F, Scherthaner GH, Ludvik B, Scherthaner G. Frequency of Hypoglycaemia after Different Bariatric Surgical Procedures. *Obes Facts.* 2019;12(4):397–406. doi: 10.1159/000493735. Epub 2019 Jun 24. PMID: 31234171; PMCID: PMC6758723.
- Kellogg TA, Bantle JP, Leslie DB, Redmond JB, Slusarek B, Swan T, Buchwald H, Ikramuddin S. Postgastric bypass hyperinsulinemic hypoglycemia syndrome: characterization and response to a modified diet. *Surg Obes Relat Dis.* 2008 Jul-Aug;4(4):492–9. doi: 10.1016/j.soard.2008.05.005. PMID: 18656831.
- Bae SM, Bae MN, Kim EY, Kim IK, Seo MW, Shin JK, Cho SR, Jeong GH. Recurrent Insulin Autoimmune Syndrome Caused by α-Lipoic Acid in Type 2 Diabetes. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2013 Dec;28(4):326–30. doi: 10.3803/EnM.2013.28.4.326. Epub 2013 Dec 12. PMID: 24396698; PMCID: PMC3871037.
- Ismail AA. The insulin autoimmune syndrome (IAS) as a cause of hypoglycaemia: an update on the pathophysiology, biochemical investigations and diagnosis. *Clin Chem Lab Med.* 2016 Nov 1;54(11):1715–1724. doi: 10.1515/cclm-2015-1255. PMID: 27071154.
- Zhang Y, Zhao T. Hypoglycemic coma due to insulin autoimmune syndrome induced by methimazole: A rare case report. *Exp Ther Med.* 2014 Nov;8(5):1581–1584. doi: 10.3892/etm.2014.1964. Epub 2014 Sep 15. PMID: 25289063; PMCID: PMC4186395.
- Guerci B, Kuhn JM, Larger É, Reznik Y, French Endocrine Society. Hypoglycaemia in adults: when should it be raised? How can hypoglycaemia be confirmed in non-diabetic adults? *Ann Endocrinol (Paris).* 2013 Jul;74(3):168–73. doi: 10.1016/j.ando.2013.05.002. Epub 2013 Jun 18. PMID: 23791454.
- Challis BG, Harris J, Sleight A, Isaac I, Orme SM, Seevaratnam N, Dhataria K, Simpson HL, Semple RK. Familial adult onset hyperinsulinism due to an activating glucokinase mutation: implications for pharmacological glucokinase activation. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014 Dec;81(6):855–61. doi: 10.1111/cen.12517. Epub 2014 Jul 2. PMID: 24890200; PMCID: PMC4735948.
- Güemes M, Hussain K. Hyperinsulinemic hypoglycemia. *Pediatr Clin North Am.* 2015 Aug;62(4):1017–36. doi: 10.1016/j.pcl.2015.04.010. Epub 2015 May 13. PMID: 26210630.
- Douillard C, Mention K, Dobbelaere D, Wemeau JL, Saudubray JM, Vantghem MC. Hypoglycaemia related to inherited metabolic diseases in adults. *Orphanet J Rare Dis.* 2012 May 15;7:26. doi: 10.1186/1750-1172-7-26. PMID: 22587661; PMCID: PMC3458880.
- Wong SL, Priestman A, Holmes DT. Recurrent hypoglycemia from insulin autoimmune syndrome. *J Gen Intern Med.* 2014 Jan;29(1):250–4. doi: 10.1007/s11606-013-2588-9. Epub 2013 Aug 24. PMID: 23979685; PMCID: PMC3889959.
- Malik S, Mitchell JE, Steffen K, Engel S, Wisanen R, Garcia L, Malik SA. Recognition and management of hyperinsulinemic hypoglycemia after bariatric surgery. *Obes Res Clin Pract.* 2016 Jan-Feb;10(1):1–14. doi: 10.1016/j.orcp.2015.07.003. Epub 2015 Oct 27. PMID: 26522879; PMCID: PMC5688875.
- Caplin ME, Pavel M, Čwikla JB, Phan AT, Raderer M, Sedláčková E, Cadiot G, Wolin EM, Capdevila J, Wall L, Rindi G, Langley A, Martinez S, Gomez-Panzani E, Ruzsiewicz P; CLARINET Investigators. Anti-tumour effects of lanreotide for pancreatic and intestinal neuroendocrine tumours: the CLARINET open-label extension study. *Endocr Relat Cancer.* 2016 Mar;23(3):191–9. doi: 10.1530/ERC-15-0490. Epub 2016 Jan 7. PMID: 26743120; PMCID: PMC4740728.
- Bansal N, Weinstock RS. Non-Diabetic Hypoglycemia. 2020 May 20. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Copas E, de Herder WW, Dhataria K, Dungan K, Hoffman J, Kalra S, Kaltsas G, Kapoor N, Koch C, Kopp P, Korbonits M, Kovacs CS, Kuohung W, Laferrère B, Levy M, McGee EA, McLachlan R, New M, Purnell J, Sahay R, Shah AS, Singer F, Sperling MA, Stratakis CA, Trencle DL, Wilson DP, editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDTText.com, Inc.; 2000–. PMID: 27099902.

Отношения и деятельность: нет.

*Ахмедова А. А., клинический ординатор кафедры эндокринологии РНИМУ им. Н.И.Пирогова; адрес: Островитянова, д. 1 [address: 1 Ostrovityanova street]; e-mail: ostmgtpre@gmail.com,

Ушанова Ф. О., к.м.н., доцент кафедры эндокринологии РНИМУ им. Н.И.Пирогова; адрес: Островитянова, д. 1; ORCID: 0000-0001-5512-6899. e-mail: fati_2526@mail.ru

*Автор, ответственный за контакт: ostmgtpre@gmail.com

Рукопись получена 25.10.2023 Рецензия получена 20.11.2023 Принята к публикации 11.12.2023

Relationships and Activities: none

Akmedova A. A. — Clinical Resident of the Department of Endocrinology, Pirogov Russian National Research Medical University, address: 1 Ostrovityanova street; Moscow, Russia; e-mail: ostmgtpre@gmail.com, ORCID — none

Ushanova F. O. — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Endocrinology, Pirogov Russian National Research Medical University, address: 1 Ostrovityanova street; Moscow, Russia; ORCID: 0000-0001-5512-6899. e-mail: fati_2526@mail.ru

*Corresponding author: ostmgtpre@gmail.com

Received: 11.09.2023 Revision Received: 27.11.2023 Accepted: 12.12.2023

Ремиссия сахарного диабета 2 типа у пациента с ожирением и гипогонадизмом

Саргсян Э. Ж., Скуридина Д. В., Лобанова К. Г.

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

В настоящее время ожирение является основным фактором риска развития сахарного диабета 2 типа (СД2), как ключевое звено в возникновении инсулинорезистентности. Традиционно базовой стратегией контроля СД2 является нормализация уровня глюкозы крови путем коррекции образа жизни и пожизненного применения пероральной и/или инъекционной сахароснижающей терапии, однако, в последние годы врачи и исследователи все чаще обращаются к вопросу о возможности ремиссии СД2. Под ремиссией сахарного диабета понимают сохранение нормальных значений гликемии при полной отмене сахароснижающей терапии. Накоплено большое количество данных, подтверждающих, что нормализация массы тела может способствовать наступлению ремиссии СД2 у значительной части пациентов. В данном клиническом случае мы хотим продемонстрировать возможность достижения ремиссии СД 2 типа при многофакторном подходе к терапии и соблюдении пациентом рекомендаций по изменению образа жизни.

Ключевые слова: Сахарный диабет 2 типа, ожирение, ремиссия сахарного диабета, гипергликемия, инсулинорезистентность, гипогонадизм, индекс массы тела.

Для цитирования: Саргсян Э. Ж., Скуридина Д. В., Лобанова К. Г. Ремиссия сахарного диабета 2 типа у пациента с ожирением и гипогонадизмом. *FOCUS Эндокринология*. 2023; 4(3): 80-84. doi: 10.15829/2713-0177-2023-3-20

Remission of type 2 diabetes mellitus in a patient with obesity and hypogonadism

Ellen Zh. Sargsyan, Darya V. Skuridina, Christina G. Lobanova

Pirogov Russian National Research Medical University

Currently, obesity is the main risk factor for the development of type 2 diabetes mellitus (type 2 diabetes) as a key link in the emergence of insulin resistance. Traditionally, the basic strategy for controlling type 2 diabetes is to normalize blood glucose levels by correcting lifestyle and lifelong use of oral and/or injectable hypoglycemic therapy. However, in recent years, doctors and researchers are increasingly turning to the possibility of remission of type 2 diabetes. Remission of diabetes mellitus is the preservation of normal values of glycemia with the complete abolition of hypoglycemic therapy (tablet or injection). Many studies reflect that lifestyle changes, such as weight loss, dieting and increased physical activity, contribute to the onset of remission of type 2 diabetes in a significant number of people. In this clinical case, we demonstrate the possibility of achieving remission of diabetes mellitus with a multifactorial approach to the treatment of type 2 diabetes mellitus, which causes stabilization of blood glucose levels, prevention of complications and improvement of quality of life, and thus, we exhibit new prospects in the treatment of this disease.

Keywords: Type 2 diabetes mellitus, obesity, diabetes mellitus remission, hyperglycemia, insulin resistance, hypogonadism, body mass index.

For citation: Ellen Zh. Sargsyan, Darya V. Skuridina, Christina G. Remission of type 2 diabetes mellitus in a patient with obesity and hypogonadism. *FOCUS Endocrinology*. 2023; 4(3): 80-84. doi: 10.15829/2713-0177-2023-3-20

Введение

По последним данным Всемирной организации здравоохранения, в мире около 2 миллиардов взрослых имеют избыточную массу тела, и более 650 миллионов из них страдают ожирением [1]. Это означает, что каждый третий взрослый в мире имеет избыточный вес, а каждый десятый — ожирение. Эти цифры продолжают расти, что является серьезной проблемой общественного здравоохранения. Ожирение является основным фактором риска развития сахарного диабета 2 типа (СД2), так как нарушение метаболизма жиров и углеводов, наблюдающееся у пациентов с избыточной массой тела и ожирением,

приводит к развитию инсулинорезистентности, являющейся одним из ключевых звеньев в патогенезе СД2 [2]. В 2016 году в журнале «The Lancet» было опубликовано исследование, в результате которого было выявлено, что люди с ожирением имеют существенно больший риск развития сахарного диабета 2 типа в сравнении с людьми с нормальной массой тела, что отражает прямую взаимосвязь между ожирением и развитием СД2 [3].

До недавнего времени основной стратегией контроля СД2 была нормализация уровня глюкозы крови путем изменения образа жизни и назначения пероральной и/или инъекционной сахароснижающей терапии.

Тем не менее, при отмене этой терапии уровень глюкозы крови повышается, и развивается декомпенсация углеводного обмена. Однако, в последние годы врачи и исследователи обнаружили, что ремиссия является возможной для пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Ремиссия СД2 – сохранение нормальных значений гликемии при полной отмене сахароснижающей терапии (таблетированной или инъекционной). В консенсусе Американской ассоциации диабета (American Diabetes Association – ADA) отражены критерии ремиссии сахарного диабета 2 типа. (Таблица 1). [4].

Таблица 1
Критерии ремиссии СД2

Частичная ремиссия	— гипергликемия ниже диагностического порога для СД — HbA1c <6,5%* — продолжительность не менее 1 года — отсутствие сахароснижающей терапии
Полная ремиссия	— Уровень глюкозы крови не выходит за рамки нормы для здорового человека — HbA1c <5,7%* — продолжительность не менее 1 года — отсутствие сахароснижающей терапии
Длительная ремиссия (излечение)	— Уровень глюкозы крови не выходит за рамки нормы для здорового человека — HbA1c <5,7%* — продолжительность не менее 5 лет — отсутствие сахароснижающей терапии

*При двух последовательных измерениях HbA1c и более.

Существует множество исследований, связанных с ремиссией сахарного диабета 2 типа при снижении массы тела, одним из которых является «Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes». [5]. Исследование было проведено в Великобритании с 2014 по 2017 годы и включало более 300 пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением. Участники были случайным образом разделены на две группы: группу, которая получала стандартную терапию сахарного диабета, и группу, которой была назначена интенсивная программа управления весом, включающая в себя гипокалорийную диету и физические упражнения. Целью программы было достижение и поддержание нормальной массы тела на протяжении 12 месяцев. Исследование показало, что 46% участников группы, которая проходила интенсивную программу управления весом, достигли длительной ремиссии СД2 спустя 12 месяцев лечения, в сравнении с 4% участников из группы, которая получала стандартное лечение. Данный результат говорит о том, что интенсивная программа управления весом может быть эффективным методом для достижения длительной ремиссии сахарного диабета 2 типа у пациентов с ожирением. Результаты другого исследования, опубликованного в журнале «Diabetes Care» в 2020 году [6], показали, что снижение массы тела может привести к ремиссии сахарного диабета 2 типа, при этом участники, которые достигали потери веса в диапазоне от 10% до 15% от начальной массы тела, имели более вы-

сокий шанс достижения ремиссии, чем те, кто не достигал данных значений.

В целом, распространенность ремиссии сахарного диабета в процентах может сильно варьироваться в зависимости от ряда факторов, что может создавать затруднения при попытке определить точные цифры. При этом многие исследования показывают, что изменение образа жизни, включая снижение массы тела, соблюдение диеты и увеличение физической активности, способствует достижению ремиссии сахарного диабета 2 типа у значительного числа людей, что обуславливает важность комплексного многофакторного подхода к терапии СД2.

Описание клинического случая

Пациент М. 34 лет в связи с появлением жалоб на сухость во рту, жажду, учащенное мочеиспускание, повышение АД до 200/120 мм.рт.ст., вызвал бригаду СМП. При измерении уровня глюкозы крови выявлена гипергликемия 20,0 ммоль/л, в связи с чем пациент был госпитализирован в эндокринологическое отделение ГКБ им В.П. Демикова с впервые выявленным сахарным диабетом.

Из анамнеза жизни известно, что наследственность отягощена по СД 2 типа и ожирению по линии отца (отец и дед). Также пациент периодически отмечал повышение АД до 200/100 мм.рт.ст., постоянную гипотензивную терапию до госпитализации не получал. Со слов, периодически употреблял алкоголь.

При поступлении: Рост – 173 см. Вес – 109 кг. ИМТ – 36,4 кг/м². (Рис. 1). Общее состояние средней степени тяжести. Сознание ясное. Кожные покровы и видимые слизистые чистые, отеки отсутствуют. Подкожно-жировая клетчатка развита избыточно, распределена равномерно. АД 170/100 мм. рт. ст., ЧСС 68/мин, ЧДД: 16/мин. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Мочеиспускание учащено, безболезненно.



Рисунок 1. Пациент до поступления в стационар

По данным лабораторных методов обследования: HbA1c 10,2%, С-пептид 5.26 нг/мл (0.90–7.10), иммунореактивный инсулин 19.7 мкМЕ/мл. В биохимическом анализе крови выявлены дислипидемия, повышение уровня креатинина: холестерин общий 9.8 ммоль/л, ХС-ЛПВП – 0,94 ммоль/л, креатинин 149.4 мкмоль/л (64–104), СКФ (по формуле СКД-ЕPI) 52 мл/мин/1.73 м², АЛТ 46.0 МЕ/л (0.00–50.00), АСТ 36.0 МЕ/л (0.00–50.00). В общем анализе крови отмечались повышение уровня гемоглобина и умеренный лейкоцитоз: гемоглобин общий 176.0 г/л (120.00–170.00), количество эритроцитов $5.5 \cdot 10^{12}/л$ (3.90–5.60), гематокрит 48.80% (37.00–50.00), количество тромбоцитов $237.0 \cdot 10^9/л$ (150.00–400.00), количество лейкоцитов $9.4 \cdot 10^9/л$ (4.00–9.00). Общий анализ мочи: pH 5.50, белок 1.00 г/л (0.00–0.15), глюкоза более 55 ммоль/л, кетоновые тела 3.9.

В отделении проведены инструментальные обследования:

ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС 100 в мин, отклонение ЭОС влево. Блокада передней левой ветви пучка Гиса.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек: Эхографическая картина увеличения и диффузных изменений печени, диффузных изменений поджелудочной железы. УЗ-картина почек без патологии.

Пациент консультирован офтальмологом, по результатам осмотра выявлены диабетическая пролиферативная ретинопатия справа и диабетическая непролиферативная ретинопатия слева.

Сформулирован диагноз: Сахарный диабет 2 типа, впервые выявленный. Целевой уровень гликированного гемоглобина – менее 6,5%. Ожирение 2 ст. (ИМТ 36,4). Диабетическая пролиферативная ретинопатия – OD, диабетическая непролиферативная ретинопатия – OS. Диабетическая нефропатия ХБП С3аА1. Дислипидемия. Артериальная гипертензия 3ст. риск 4.

Следуя алгоритму индивидуализированного выбора целевого уровня HbA1c в зависимости от возраста, ожидаемой продолжительности жизни, функциональной зависимости и наличия атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний и риска тяжелой гипогликемии, целевым уровнем HbA1c у данного пациента являлся <6.5% [7]. Одновременно с этим наличие ожирения 2 степени, дислипидемии, артериальной гипертензии, нефропатии требует внимания и комплексного подхода к терапии сахарного диабета, поскольку учитывает все аспекты заболевания и индивидуальные потребности пациента.

В связи с этим после нормализации гликемии в пределах целевых значений на фоне базис-болюсной инсулинотерапии, с учетом данных лабораторных обследований (уровень С-пептида, HbA1c) и сопутствующих заболеваний была инициирована комбинированная сахароснижающая терапия агонистом рецептора ГПП-1 – дулаглутидом и метформином, (в дозе 2000 мг в сутки) на которой наблюдалась стабилизация показателей гликемии в условиях стационара;

также были инициированы гипотензивная и гиполипидемическая терапия.

Дальнейшее наблюдение

После выписки из стационара при дальнейшем наблюдении в течение трех месяцев в плановом порядке выполнены следующие обследования:

- Проведено анкетирование по опроснику МИЭФ-5, по результатам которого выявлено нарушение эректильной функции
- Лабораторно: тестостерон общий – 7,32 нмоль/л, Т свободный расчетный – 0,182 нмоль/л ($N > 0,243$), ЛГ, ТТГ и пролактин в пределах референсного диапазона, мочевиная кислота 564.5 мкмоль/л (208.3–428.4)

Таким образом, у пациента впервые был диагностирован нормогонадотропный гипогонадизм и гиперурикемия, в связи с чем инициирована заместительная гормональная терапия гелем тестостерона [8,9], а также гипоурикемическая терапия фебуксостатом. Через полгода после выписки была проведена биоимпедансометрия, отражающая положительную динамику снижения массы тела на фоне проводимой терапии, и Flash-мониторинг глюкозы FreeStyle Libre – по результатам 14-дневного наблюдения отмечались низко-нормальные (86% ниже целевого диапазона) показатели гликемии, вследствие чего была произведена коррекция терапии с отменой дулаглутида и снижением суточной дозы метформина до 1000 мг в сутки под контролем гликемии. (Рис. 2 и 3).

Спустя год после выписки пациент был приглашен на повторное прохождение обследований. Обращало внимание значительное снижение ИМТ до 26 кг/м². Биоимпедансный анализ состава тела показал уменьшение процента жировой ткани и увеличение процента мышечной массы. Также при повторном проведении Flash-мониторинга глюкозы FreeStyle Libre по результатам 14-дневного наблюдения отмечалось время нахождения в целевом диапазоне 72%, что соответствует целевым значениям. При этом обращает на себя внимание отсутствие гипергликемий, что свидетельствует о положительном эффекте терапии и подтверждает соблюдение рекомендаций по изменению образа жизни. (Рис. 4 и 5).

Учитывая восстановление эректильной функции, стойкое поддержание целевого гликемического контроля, снижение массы тела и значительной уменьшение окружности талии, терапия трансдермальным гелем тестостерона была отменена.

Через два года после постановки диагноза СД 2 типа проведено контрольное обследование, по результатам которого отмечено снижение уровня HbA1c до 4,9%, уровень глюкозы плазмы натощак составил 4,1 ммоль/л (на фоне монотерапии метформином в дозе 1000 мг), тестостерон общий – 20,41 нмоль/л. На момент осмотра вес пациента составил 73 кг, ИМТ 24,4 кг/м². Таким образом, достигнута нормализация массы тела. (Рис. 6).

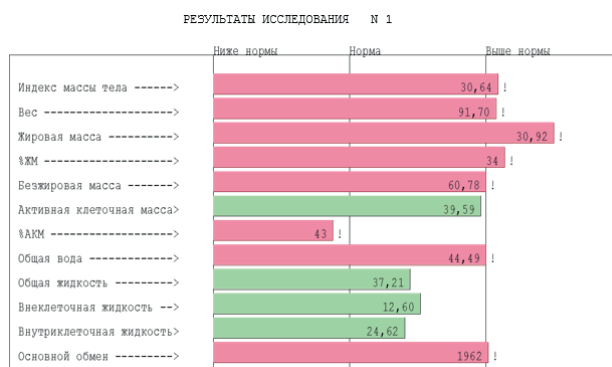


Рисунок 2. Биоимпедансометрия через 6 месяцев после выписки

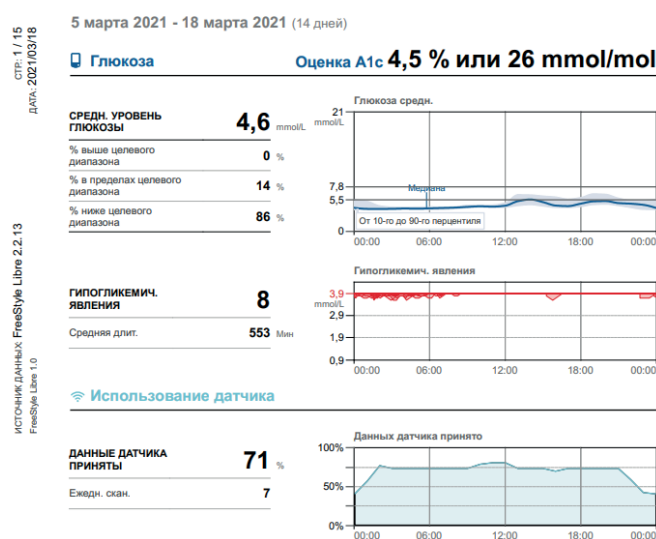


Рисунок 3. Flash-мониторинг глюкозы FreeStyle Libre через 6 месяцев после выписки

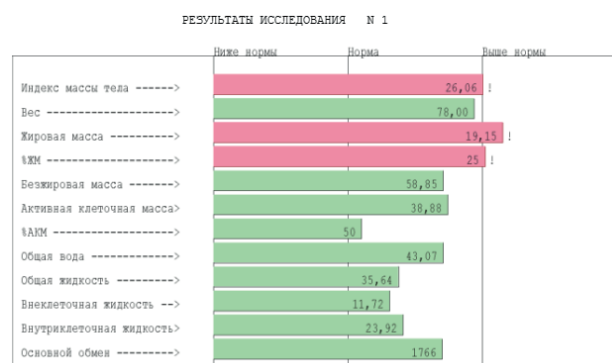


Рисунок 4. Биоимпедансометрия через 1 год после выписки

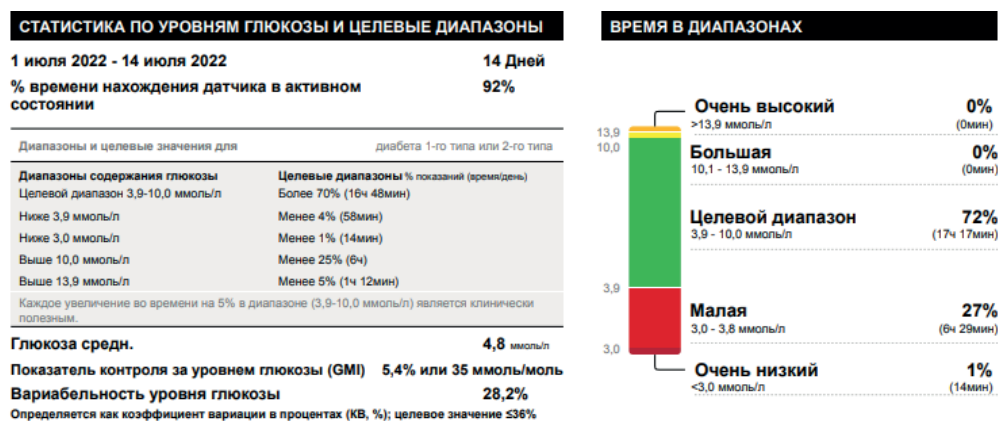


Рисунок 5. Flash-мониторинг глюкозы FreeStyle Libre через 1 год после выписки



Рисунок 6. Пациент спустя 2 года после выписки

Учитывая низконормальные значения гликемии и гликированного гемоглобина, было решено отменить терапию метформинем, таким образом, приведя пациента к полной отмене сахароснижающей терапии

(под контролем уровня гликемии и гликированного гемоглобина в динамике).

Заключение

Хотя в настоящее время рано говорить об излечении сахарного диабета 2 типа, ремиссия заболевания все чаще рассматривается как возможный результат лечения больных с СД2. Стоит отметить, что пациент проявил высокую комплаентность и строго придерживался рекомендаций относительно правильного питания, умеренной физической активности, контроля гликемии, соблюдения лекарственной терапии, а также контроля артериального давления. Благодаря этому многофакторному подходу удалось достичь нормализации показателей гликемии и ремиссии сахарного диабета, а также предотвратить дальнейшее развитие осложнений, что напрямую повлияло на улучшение качества жизни и увеличение ожидаемой продолжительности жизни. Данный клинический случай отражает возможности достижения ремиссии СД2 при совместной работе врача и пациента и открывает новые перспективы к ведению данного заболевания.

Литература/References

1. Boutari C, Mantzoros CS. A 2022 update on the epidemiology of obesity and a call to action: as its twin COVID-19 pandemic appears to be receding, the obesity and dysmetabolism pandemic continues to rage on. *Metabolism*. 2022 Aug;133:155217. doi: 10.1016/j.metabol.2022.155217.
2. Wondmunkun YT. Obesity, Insulin Resistance, and Type 2 Diabetes: Associations and Therapeutic Implications. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020 Oct 9;13:3611–3616. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S275898>.
3. GBD 2015 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016 Oct 8;388(10053):1659–1724. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31679-8.
4. John B. Buse, Sonia Caprio, William T. Cefalu, Antonio Ceriello et al. How Do We Define Cure of Diabetes?. *Diabetes Care* 1 November 2009; 32 (11): 2133–2135. <https://doi.org/10.2337/dc09-9036>.
5. Lean, M. E., Leslie, W. S., Barnes et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. *Lancet*. 2018 Feb 10;391(10120):541–551. doi: 10.1016/S0140-6736(17)33102-1.
6. Rock, C. L., Flatt, S. W., Pakiz, B. et al. Weight loss, glycemic control, and cardiovascular disease risk factors in response to differential diet composition in a weight loss program in type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2014 Jun;37(6):1573–80. doi: 10.2337/dc13-2900.
8. 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 11-й выпуск – М.:2023 doi: <https://doi.org/10.14341/DM13042> [Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Y. et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Y. 11th edition – M.:2023 doi: <https://doi.org/10.14341/DM13042>]9. Lakshman KM, Basaria S. Safety and efficacy of testosterone gel in the treatment of male hypogonadism. *Clin Interv Aging*. 2009;4:397–412. doi: 10.2147/cia.s4466. Epub 2009 Nov 18. PMID: 19966909; PMCID: PMC2785864.J].

Отношения и деятельность: нет.

*Саргсян Э. Ж., клинический ординатор 2 года обучения кафедры эндокринологии ЛФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, г. Москва, Россия. ГКБ № 68 им. В. П. Демикова. e-mail: ellensargyan98@gmail.com Телефон: 89645923330 ORCID: 0009-0004-7983-782X,

Скуридина Д. В., ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, г. Москва, Россия. e-mail: shurpesha@mail.ru ORCID: 0000-0002-6899-4457,

Лобанова К. Г., ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, г. Москва, Россия. e-mail: miss.sapog@mail.ru ORCID: 0000-0002-3656-0312

*Автор, ответственный за контакт: ellensargyan98@gmail.com

Рукопись получена 08.09.2023 Рецензия получена 01.11.2023 Принята к публикации 27.11.2023

Relationships and Activities: none.

*Ellen Zh. Sargsyan — Resident of the Department of endocrinology, faculty of general medicine of N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 117997, Moscow, 1 Ostrovityanova Str. Phone number: +79645923330 e-mail: ellensargyan98@gmail.com ORCID 0009–0004–7983–782X Darya V. Skuridina, assistant of the Department of endocrinology, faculty of general medicine of N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 117997, Moscow, 1 Ostrovityanova Str. e-mail: shurpesha@mail.ru ORCID: 0000-0002-6899-4457

Christina G. Lobanova, assistant of the Department of endocrinology, faculty of general medicine of N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 117997, Moscow, 1 Ostrovityanova Str. e-mail: miss.sapog@mail.ru ORCID: 0000-0002-3656-0312

*Corresponding author: ellensargyan98@gmail.com

Received: 08.09.2023 Revision Received: 01.11.2023 Accepted: 27.11.2023

Стартуй правильно

на каждом этапе диабетического континуума

Преимущества Глюкофаж® Лонг по сравнению с метформином немедленного высвобождения:



Улучшение контроля гликемии^{2,3}



Удобство применения – прием всего 1 раз в сутки^{1,3}



Лучшая переносимость⁴



Победитель в номинации
«Сахароснижающий препарат
с обширной доказательной базой»⁵

ГЛЮКОФАЖ® ЛОНГ
метформин пролонгированного высвобождения

Профилактика и лечение диабета и его осложнений
на всех этапах диабетического континуума³



Чтобы ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению препарата Глюкофаж Лонг®, отсканируйте QR-код или перейдите по ссылке:
<http://analytics.qr-codes.com/?id=22642>

Информация для специалистов здравоохранения
СД 2 типа — сахарный диабет 2 типа, ГПН — глюкоза плазмы натощак, HbA1c — гликированный гемоглобин (%), ЖКТ — желудочно-кишечный тракт.
1. Timmins P et al. Clin. Pharmacokinet. 2005; 44 (7): 721–729. 2. Derosa G, et al. Drug Design, Development and Therapy. 2017;11:1481–1488. 3. Инструкция по медицинскому применению лекарственных препаратов Глюкофаж® Лонг 500 мг (ЛП-002098/10), 750 мг (ЛП-000509) и 1000 мг (ЛП-002396). 4. Blonde L et al. Curr. Med. Res. Opin. 2004; 20:565–72. 5. Russia Pharma Awards 2020 от 15.12.2020 (Премия в области фармации) 1-ое место в номинации «Сахароснижающий препарат с обширной доказательной базой».

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

RU-GLUPL-00270
Реклама

MERCK

Роль времени в целевом диапазоне в комплексной оценке гликемического контроля



В Международном консенсусе по времени в целевом диапазоне и в клинических рекомендациях по СД снижение вариабельности и оптимизация времени в целевом диапазоне являются ключевыми аспектами эффективности управления диабетом у пациентов с СД1 и СД2^{1,2}.



Большой процент времени в целевом диапазоне был ассоциирован со снижением рисков развития серьезных сердечно-сосудистых событий на 31 % по сравнению с меньшим процентом времени в целевом диапазоне у пациентов с СД2³.

Каждое снижение показателя времени в целевом диапазоне на 10 % ассоциировалось со следующим риском*:

У пациентов с СД1



+64 %

повышенный риск развития ретинопатии^{##,4}

cOP (95 % ДИ): 1,64 (1,51–1,78)



+40 %

повышенный риск развития микроальбуминурии^{##,4}

cOP (95 % ДИ): 1,40 (1,25–1,56)

У пациентов с СД2 и ХБП



+25 %

повышенный риск развития периферической нейропатии^{###,5}

ОШ (95 % ДИ): 1,25 (1,02–1,52)

У пациентов с СД2

+8 %

повышенный риск смертности по любой причине^{###,6}

ОР (95 % ДИ): 1,08 (1,05–1,12)

+5 %

повышенный риск смертности от ССЗ^{###,6}

ОР (95 % ДИ): 1,05 (1,00–1,11)



Достижение $HbA1c < 7\%$ ^{7,8,9}, времени в целевом диапазоне $> 70\%$ ⁷⁻¹¹ и коэффициента вариации $\leq 36\%$ ⁷⁻¹¹ помогает улучшить исходы пациентов^{4-7,12}.

ДИ — доверительный интервал. ОР — относительный риск. ОШ — отношение шансов. СД — сахарный диабет. СД1 — сахарный диабет 1-го типа. СД2 — сахарный диабет 2-го типа. cOP — снижение относительного риска. ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания. ХБП — хроническая болезнь почек. $HbA1c$ — гликированный гемоглобин (A1c). ИМТ — индекс массы тела. DCCT — the Diabetes Control and Complications Trial (исследование по контролю диабета и его осложнений). ETDRS — Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (исследование раннего лечения диабетической ретинопатии). MACE — major adverse cardiovascular events (серьезные нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы). TIR — time in range (время в целевом диапазоне).

1. Monnier L., Colette C. Diabetes & Metabolism. 2018; 44: 313–319. 2. Дедов И. И., Шестаков М. В., Майоров А. Ю. (ред). Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 10-й выпуск (дополненный). М., 2021. 3. Bergenstal R. et al. Presentation was presented at the 80th scientific sessions of the American Diabetes Association. 12–16 June 2020. 21-LB. 4. Beck R. W. et al. Diabetes Care. 2019; 42: 400–405. 5. Mayeda L. et al. BMJ Open Diab Res Care. 2020; 8:e000991. 6. Lu J. et al. Diabetes Care. 2021; 44(2): 549–555. 7. ADA. Diabetes Care. 2020; 43 (Suppl1). 8. Danne T. et al. Diabetes Care. 2017; 40: 1631–40. 9. Monnier L. et al. Diabetes Metab. 2018; 44: 97–100. 10. Battelino T. et al. Diabetes Care. 2019; 42: 1593–1603. 11. Rayman G. Br J Diabetes. 2016; 16(Suppl1): S3–S6. 12. Runge A. S. et al. Clin Diabetes. 2018; 36: 112–119.

* $> 70\%$ vs $\leq 50\%$. Ретроспективное исследование с использованием результатов исследования DEVOTE при участии 5644 пациентов с СД2 с восьмиточечным гликемическим профилем. Отдельные значения TIR рассчитывали как долю восьмиточечного гликемического профиля, находящуюся в пределах целевого диапазона (расчетный TIR). Для определения связи между расчетным TIR и временем до возникновения первого MACE, тяжелого гипогликемического эпизода и микрососудистого явления (ретинопатия и ХБП) использовали модель Кокса. Отношение рисков рассчитывали для пациентов с показателем TIR на уровне $> 70\%$ vs TIR $\leq 70\%$, а также с показателем TIR на уровне $> 70\%$ и TIR $> 50\%$, но $\leq 70\%$ vs TIR $\leq 50\%$. При корректировании результатов анализов относительно характеристик на исходном уровне отношения рисков оказались сопоставимыми.

† Отдельный ретроспективный анализ с использованием набора данных исследования DCCT для оценки связи показателя TIR в диапазоне 70–180 мг/дл (3,9–10 ммоль/л) с развитием или прогрессированием ретинопатии и микроальбуминурии с целью валидации TIR в качестве показателя. Критериям исхода в виде ретинопатии соответствовал 271 пациент из общей выборки в количестве 1 440 участников (19 %), а критериям исхода в виде микроальбуминурии соответствовали 116 пациентов из общей выборки в количестве 1 283 (9 %). Среднее значение TIR в семиточечных профилях в выборке из 1 440 пациентов составило $41 \pm 16\%$.

‡ На основе дискретных моделей пропорциональной регрессии рисков Кокса с применением время-зависимой версии каждого показателя гликемического профиля, стратифицированного по уровню ретинопатии в исследовании ETDRS на исходном уровне и скорректированного с учетом экспозиции глюкозы до проведения исследования DCCT, характеризующей предшествующей продолжительностью диабета, отдельно для основной и дополнительной когорты; $p < 0,001$.

§ Скорректировано с учетом возраста, пола и расы.

¶ На основе ограниченного кубического сплайна, встроенного в зависимость от времени модель Кокса. Скорректировано с учетом возраста, пола, наличия привычки курения, продолжительности диабета, ИМТ, систолического артериального давления, уровня триглицеридов, холестерина ЛПВП и холестерина ЛПНП, наличия в анамнезе онкологических заболеваний и ССЗ, а также применения гипотензивных препаратов, аспирина и статинов.