

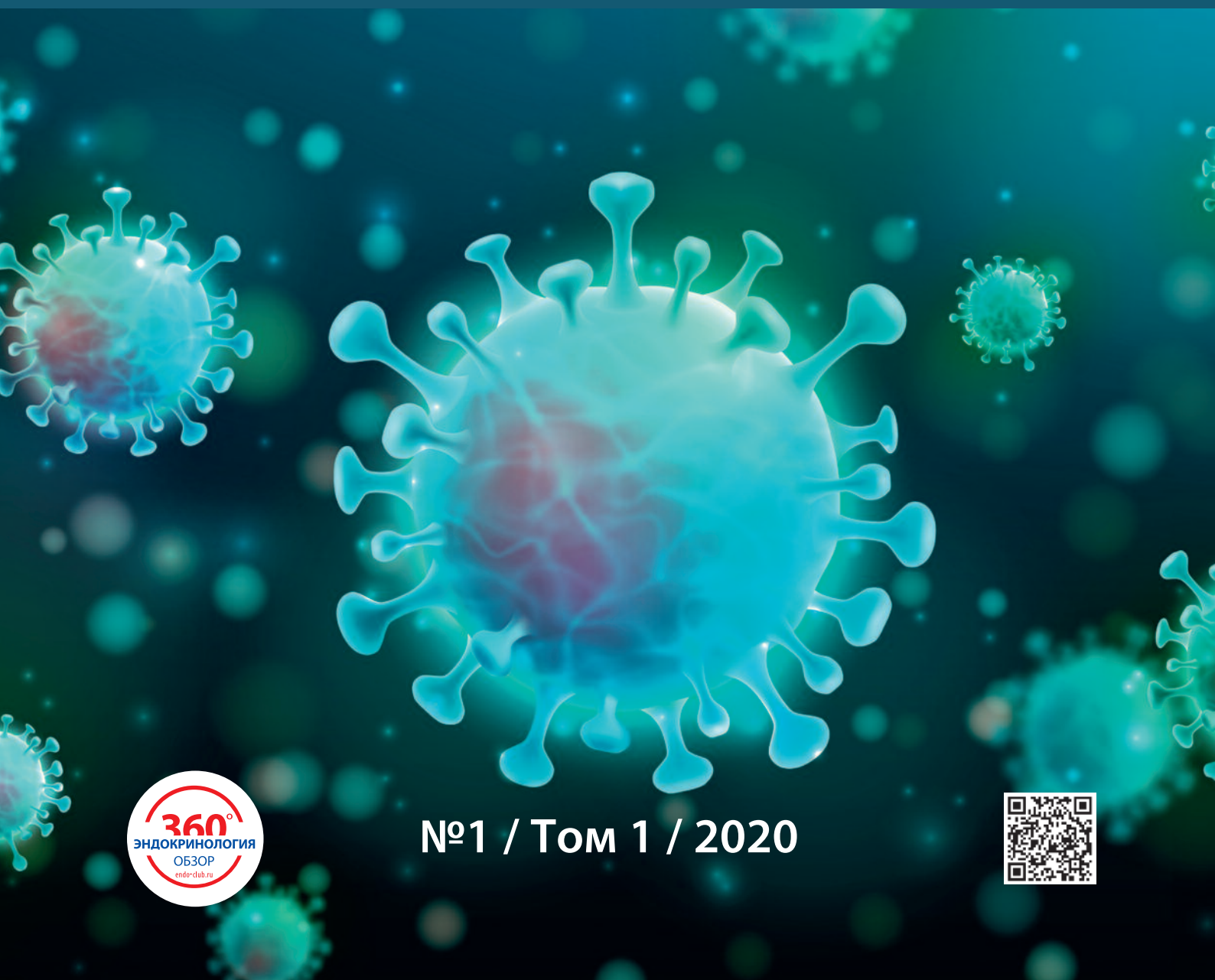
endo-club.ru

# FOCUS

## ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

НАУЧНОЕ ИЗДАНИЕ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

### Коморбидность в Эндокринологии



№1 / Том 1 / 2020





**Единственный ПССП, доказавший  
снижение риска ХСН\***  
у пациентов с двумя и более  
факторами СС риска<sup>1-3</sup>

**ДЛЯ СЕГОДНЯ  
ДЛЯ ЗАВТРА**



**КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ФОРСИГА:**

**РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР:** ЛП-002596 **ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ:** ФОРСИГА (FORSIGA)®. **МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ:** ДАПАГЛИФЛОЗИН. **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), тиазолидинонами, ингибиторами дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) (в том числе, в комбинации с метформин); агонистом рецепторов глюкоagonоподобного полипептида-1 (ППП-1) экзенатидом пролонгированного действия в комбинации с метформин; препаратами инсулина (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 целесообразности данной терапии. **Сахарный диабет 2 типа** у взрослых пациентов с установленным диагнозом сердечно-сосудистого заболевания или двумя и более факторами сердечно-сосудистого риска (возраст  $\geq 55$  лет или  $\geq 60$  лет у женщин и наличие не менее одного фактора риска: дислипидемия, артериальная гипертензия, курение) для снижения риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности. **Сердечная недостаточность II-IV функционального класса** по классификации NYHA со сниженной фракцией выброса у взрослых пациентов для снижения риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по поводу сердечной недостаточности. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** повышенная индивидуальная чувствительность к любому компоненту препарата; сахарный диабет 1-го типа, диабетический кетоацидоз; нарушение функции почек при расчетной СКФ (рСКФ) стабильно менее 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>; явная или терминальная стадия почечной недостаточности; при применении по показанию «сахарный диабет 2 типа»; нарушение функции почек тяжелой степени и терминальная стадия почечной недостаточности (рСКФ  $< 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), при применении по показанию «сердечная недостаточность» (в связи с ограниченным опытом применения в клинических исследованиях); наследственная непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция; беременность и период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не изучены). **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** печеночная недостаточность тяжелой степени, инфекции мочевыводящих путей, повышенное значение гематокрита. **ПРИМЕНЕНИЕ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ И ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ** В связи с тем, что применение дапаглифлозина в период беременности не изучено, препарат противопоказан в период беременности. В случае диагностирования беременности терапия дапаглифлозином должна быть прекращена. Неизвестно, проникает ли дапаглифлозин и/или его неактивные метаболиты в грудное молоко. Нельзя исключать риск для новорожденных/младенцев. Дапаглифлозин противопоказан в период грудного вскармливания. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** Внутрь, независимо от приема пищи, не разжевывая. **Сахарный диабет 2 типа, Монотерапия:** рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг один раз в сутки. **Комбинированная терапия:** рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг один раз в сутки в комбинации с метформин, производными сульфонилмочевины (в том числе, в комбинации с метформин), тиазолидинонами, ингибиторами ДПП-4 (в том числе, в комбинации с метформин); агонистом рецепторов ППП-1 – экзенатидом пролонгированного действия, в комбинации с метформин; препаратами инсулина (в том числе, в комбинации с метформин), 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 один раз в сутки, доза метформина – 500 мг один раз в сутки. В случае неадекватного гликемического контроля дозу метформина следует увеличить. **СД2 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 один раз в сутки. **Сердечная недостаточность:** рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг один раз в сутки. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Краткий обзор профиля безопасности. В клинических исследованиях СД2 более 15000 пациентов получали терапию дапаглифлозином. Первичная оценка безопасности и переносимости проводилась в заранее запланированном анализе объединенных данных 13 краткосрочных (до 24 недель) плацебо-контролируемых исследований, в которых 2360 пациентов принимали дапаглифлозин в дозе 10 мг и 2295 пациентов получали плацебо. В исследовании дапаглифлозина в отношении сердечно-сосудистых исходов при СД2 (DECLARE) 8574 пациента получали дапаглифлозин 10 мг и 8569 получали плацебо (медиана воздействия 48 месяцев). В общей сложности экспозиция дапаглифлозина составила 30623 пациенто-лет. В исследовании дапаглифлозина в отношении сердечно-сосудистых исходов у пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса (DAPA-HF) 2368 пациентов получали дапаглифлозин 10 мг и 2368 получали плацебо (медиана воздействия 18 месяцев). Популяция включала пациентов с СД2 и без него, и пациентов с рСКФ  $\geq 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Профиль безопасности дапаглифлозина в исследованиях был в целом схожим по изучаемым показателям. Тяжелую гипогликемию и диабетический кетоацидоз отмечали только у пациентов с сахарным диабетом. Ниже представлены НР отмечавшиеся в плацебо-контролируемых клинических исследованиях и при пострегистрационном применении. Ни одна из них не зависела от дозы препарата. НР классифицированы по частоте и классу систем и органов. Частота НР представлена в виде следующей градации: очень часто ( $\geq 1/100$ , часто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), нечасто ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), редко ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/10000$ ), очень редко ( $< 1/10000$ ) и неутонченной частоты (невозможно оценить по полученным данным). Инфекционные и паразитарные заболевания: часто – вульвовагинит, баланит и связанные с ними генитальные инфекции, инфекция мочевыводящих путей; нечасто – вульвовагинальный зуд, грибковые инфекционные заболевания; очень редко – некротизирующий фасциит промежности (гангрена Фурье). Нарушения со стороны обмена веществ и питания: очень часто – гипогликемия (при применении в комбинации с производным сульфонилмочевины или инсулином); нечасто – снижение ОЦК, жажда; редко – диабетический кетоацидоз (при применении при СД2). Нарушения со стороны нервной системы: часто – головокружение. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: нечасто – запор, сухость во рту. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто – сыпь; очень редко – ангионевротический отек. Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: часто – боль в спине. Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: часто – диурия, полиурия; нечасто – никтурия. Лабораторные и инструментальные данные: часто – дислипидемия, повышение значения гематокрита, снижение почечного клиренса креатинина на начальном этапе терапии; нечасто – повышение концентрации мочевины в крови, повышение концентрации креатинина в крови на начальном этапе терапии.

\*госпитализации по поводу ХСН.

СД2 – сахарный диабет; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; СС – сердечно-сосудистый; ПССП – пероральный сахароснижающий препарат.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Форсига® Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг. Регистрационное удостоверение ЛП-002596 от 21.08.2014.

2. Zelniker TA et al. Lancet. 2019 Jan 5;393(10166):31-39.

3. SD Wiviott, I Raz, MP Bonaca, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes N Engl J Med (2018) published online Nov 10. DOI:10.1056/NEJMoa1812389.

Информация предназначена для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания.

Пред назначением ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата.

ООО «АстраЗенка Фармасьютикалз»: Россия 123112, г. Москва, 1-й Красноармейский проезд, д.21, стр.1, 30 этаж, Б/Ц «Око», СИП. Тел.: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98. www.astrazeneca.ru  
FOR\_RU-8162. Дата одобрения 27.08.2020. Срок истечения 27.08.2022. Реклама.





## *Слово главного редактора*

### ***Уважаемые коллеги!***



Предлагаем вашему вниманию первый номер нового научно-практического журнала «**Focus Эндокринология**», призванного стать современным, междисциплинарным информационно-методическим пособием для практикующих врачей в области эндокринологии, который будет охватывать максимально широкую аудиторию читателей. Сегодня мы являемся свидетелями стремительного развития медицины, нынешний период по праву называют «веком реализации научных и информационных достижений», который полностью меняет привычный уклад жизни, и мы вступим в новый этап развития человечества. Все это диктует необходимость искать новые формы коммуникаций и взаимодействия на расстоянии. Формат журнала предусматривает издание полнотекстовых научных статей, собственных исследований, обзоров, клинических случаев на двух языках (русском и английском), будет распространяться

как в печатном, так и цифровом формате, используя многоязычную международную издательскую платформу, и будет находиться в открытом доступе по установленным стандартам. Мы создадим свой профессиональный клуб, позволяющий совершенствовать знания и навыки, адаптировать фундаментальные открытия для клинической практики, особенно для смежных дисциплин.

Первый номер журнала 2020 г. посвящен коморбидности в эндокринологии и содержит прикладные и аналитические статьи, новые данные по ключевым междисциплинарным проблемам, направленным на улучшение здоровья и качества жизни пациентов. Контроль качества статей осуществляет штат профессиональных рецензентов и редакционный совет, в который вошли известные отечественные ученые-медики экспертного уровня. Издатель и редколлегия приложат все силы, чтобы новый журнал, реализуя новые идеи и новые направления, занял достойное место в медицинской науке.

Пользуясь случаем, хочу поздравить всех с наступающим Новым годом, пожелать крепкого здоровья, творческих успехов и покорения новых профессиональных вершин. Приглашаю Вас, дорогие друзья, принять активное участие в дальнейшем развитии нашего журнала, а наших многочисленных авторов к продолжению сотрудничества. Мы высоко ценим Ваши знания и опыт, ждем интересных и актуальных статей!

*Главный редактор журнала  
доктор медицинских наук, профессор  
Т.Ю. Демидова*

**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР**

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

**Советник по управлению и развитию:**

Т.Л. Скоробогат

**Менеджер по работе с ключевыми клиентами:**

Н.А. Зуева, nelly@con-med.ru

**Директор по рекламе:**

Н.М. Сурова

**Менеджеры по рекламе:**

Направления «Кардиология», «Эндокринология», «Онкология»

Т.А. Романовская

Направления «Неврология», «Ревматология», «Гинекология»

С.Ю. Шульгина

**Телефон по вопросам рекламы:** +7 (495) 926-29-83

**Адрес типографии:**

125130, г. Москва, ул. Клары Цеткин, д. 28, стр. 2, пом. 6

**Периодичность:** 4 номера в год

**Общий тираж:** 10 тыс. экз.

Журнал распространяется бесплатно.

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере  
связи, информационных технологий и массовых коммуникаций  
(Роскомнадзор).

Рег. номер: ПИ №ФС77-78860 от 04.08.2020.

Учредители: ИП Скоробогат Т.Л., ИП Демидова Т.Ю.

Издатель: ООО «ММА «МедиаМедика»

Адрес издателя: 115054, Москва, Жуков проезд, 19

Почтовый адрес издателя: 127055, Москва, а/я 37

E-mail: media@con-med.ru

Сайт: endo-club.ru

Авторы, присылающие статьи для публикаций,  
должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов  
и публичным авторским договором.

Информация на сайте con-med.ru

Редакция не несет ответственности за содержание  
рекламных материалов.

В статьях представлена точка зрения авторов, которая может  
не совпадать с мнением редакции журнала.

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

Научное производственно-практическое издание  
для профессионалов в области здравоохранения.

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

Все права защищены. 2020 г.

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**

**Аметов Александр Сергеевич**, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО «Российская  
медицинская академия непрерывного профессионального образования» (Москва,  
Россия)

**Анциферов Михаил Борисович**, д-р мед. наук, проф., ГБУЗ  
«Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения г. Москвы»  
(Москва, Россия)

**Бардымова Татьяна Прокопьевна**, д-р мед. наук, проф., Иркутская  
государственная медицинская академия последилового образования – филиал  
ФГБОУ ДПО РМАНПО (Иркутск, Россия)

**Воевода Михаил Иванович**, чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., ФГБУ «Научно-  
исследовательский институт терапии и профилактической медицины» СО РАМН  
(Новосибирск, Россия)

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

**Волкова Наталья Ивановна**, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «Ростовский  
государственный медицинский университет» (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»  
(Ростов-на-Дону, Россия)

**Галстян Гагик Радикович**, д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»  
(Москва, Россия)

**Карпов Юрий Александрович**, д-р мед. наук, проф., ФГБУ «Российский  
кардиологический научно-производственный комплекс» (Москва, Россия)

**Киселева Татьяна Петровна**, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «Уральский  
государственный медицинский университет» (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» (Саратов,  
Россия)

**Моругова Татьяна Вячеславовна**, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «Башкирский  
государственный медицинский университет» (Уфа, Россия)

**Мацкеплишвили Симон Теймуразович**, чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф.,  
ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова» (Москва, Россия)

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

**Остроумова Ольга Дмитриевна**, д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «РНИМУ  
им. Н.И. Пирогова», ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)

**Ойроткинова 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»  
(Москва, Россия)

**Руяткина Людмила Александровна**, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО  
«Новосибирский государственный медицинский университет»  
(Новосибирск, Россия)

**Суплотова Людмила Александровна**, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО  
«Тюменский ГМУ» (Тюмень, Россия)

**Стронгин Леонид Григорьевич**, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «Приволжский  
исследовательский медицинский университет» (Нижний Новгород, Россия)

**Шамхалова Минара Шамхаловна**, д-р мед. наук, проф., ФГБУ «Национальный  
исследовательский центр эндокринологии» (Москва, Россия)

**Шестакова Марина Владимировна**, акад. РАН, д-р мед. наук, проф., ФГБУ  
«Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» (Москва,  
Россия)

**CHIEF EDITOR**

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

The journal is registered with the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media (Roskomnadzor)

**Founders:** IP Skorobogat T.L., IP Demidova T.Yu.

**Publisher:** MMA «MediaMedika»

**Postal address:** p.o. box 37, Moscow, 127055, Russian Federation

**E-mail:** media@con-med.ru

**Web-site:** endo-club.ru

**Printing house:** 125130, Moscow, Clare Cetkin, 28/2, 6

**Publication Frequency:** Quarterly

**Subscription:** The journal content is free

Authors submitting papers for publication must be familiar with the instructions for authors and the public license agreement.

Please check the con-med.ru website for details

Editors do not bear any responsibility for the content of advertisements.

The views expressed in the papers are those of the authors and do not necessarily reflect the views of the editors.

No part of the published materials may be copied or reproduced without the prior written consent of the editors.

Scientific and practical journal for healthcare specialists. According to the guidelines by Roskomnadzor, this scientific and practical journal may be issued and distributed as an unmarked information product.

All rights reserved. 2020.

**EDITORIAL BOARD**

**Alexander S. Ametov**, D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

**Mikhail B. Antsiferov**, D. Sci. (Med.), Prof., Endocrinological Dispensary of DZ of the city of Moscow (Moscow, Russia)

**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 (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 (Novosibirsk, Russia)

**Anna R. Volkova**, D. Sci. (Med.), Prof., First Pavlov State Medical University (St. Petersburg, Russia)

**Natalia I. Volkova**, D. Sci. (Med.), Prof., Rostov State Medical University (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 (Rostov-on-Don, Russia)

**Gagik R. Galstyan**, D. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Endocrinology Center (Moscow, Russia)

**Yury A. Karpov**, D. Sci. (Med.), Prof., Russian Cardiological Research Center, Ministry of Health, Moscow

**Tatiana P. Kiseleva**, D. Sci. (Med.), Prof., Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia)

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

**Marina A. Kunitsina**, D. Sci. (Med.), Prof., Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky (Saratov, Russia)

**Tatiana V. Morugova**, D. Sci. (Med.), Prof., Bashkir State Medical University (Ufa, Russia)

**Simon T. Matskeplishvili**, Corr. Memb. RAS, D. Sci. (Med.), Prof., Lomonosov Moscow State University (Moscow, Russia)

**Igor G. Nikitin**, D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University, National Medical Research Treatment and Rehabilitation Center (Moscow, Russia)

**Olga D. Ostroumova**, D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

**Olga Sh. Oinotkinova**, D. Sci. (Med.), Prof., Lomonosov Moscow State University Medical Center, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

**Lyudmila A. Ruyatkina**, D. Sci. (Med.), Prof., Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk, Russia)

**Lyudmila A. Suplotova**, D. Sci. (Med.), Prof., Tyumen State Medical University (Tyumen, Russia)

**Leonid G. Strongin**, D. Sci. (Med.), Prof., Privolzhsky Research Medical University (Nizhny Novgorod, Russia)

**Minara Sh. Shamkhalova**, D. Sci. (Med.), Full Prof., Endocrinology Research Centre (Moscow, Russia)

**Marina V. Shestakova**, Acad. RAS, D. Sci. (Med.), Full Prof., Endocrinology Research Centre (Moscow, Russia)

## СОДЕРЖАНИЕ

---

### ОБЗОР

**«Лечить, чтобы смягчить» – новая позиция экспертов PCDE по ведению коморбидных пациентов с сахарным диабетом 2-го типа врачами первичного звена**

Т.Ю. Демидова, М.Я. Измайлова, В.М. Плахотняя

8

### ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

**Гипогонадизм как коморбидность сахарного диабета 2-го типа**

И.А. Хрипун, С.В. Воробьев

16

### ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

**Фенотипические проявления инсулинорезистентности у женщин репродуктивного возраста с ожирением и метаболическим синдромом**

Л.А. Суплотова, С.А. Сметанина

21

### ОБЗОР

**Предиабет: самостоятельное заболевание или фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний?**

Ф.О. Ушанова, Т.Ю. Демидова

27

### ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

**Клинические предикторы повторного набора массы тела после бариатрических операций**

А.Р. Волкова, М.Б. Фишман, Г.В. Семикова, В.С. Мозгунова, А.В. Лискер

36

### ПРАКТИЧЕСКИЙ ОПЫТ

**Лечение дислипидемии у больных с кардиометаболическим синдромом**

Е.В. Резник

41

### ОБЗОР

**Ожирение и артериальная гипертензия: механизмы и возможности управления**

Т.Ю. Демидова, Е.Ю. Грицкевич

52

### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

**Случай эугликемического диабетического кетоацидоза, ассоциированного с применением ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа**

Л.Г. Стронгин, Е.С. Малышева, Т.В. Сергеева, С.А. Тизяева, Е.П. Морозова

60

### ОБЗОР С КЛИНИЧЕСКИМ СЛУЧАЕМ

**Сочетание кортикостероид-индуцированной миопатии и myasthenia gravis: трудности диагностики**

В.С. Джериева, С.С. Бровкина, Н.И. Волкова

66

---

## CONTENTS

---

### REVIEW

**"Treat to mitigate" – a new position statement on the management of T2D patients with comorbidities from Primary Care Diabetes Europe (PCDE)**

Tatiana Yu. Demidova, Mar'yam Ya. Izmaylova, Viktoriia M. Plakhotnyaya

8

### ORIGINAL ARTICLE

**Hypogonadism as type 2 diabetes mellitus comorbidity**

Irina A. Khripun, Sergei V. Vorobyev

16

### ORIGINAL ARTICLE

**Phenotypic manifestations of insulin in reproductive age women with obesity and metabolic syndrome**

Lyudmila A. Suplotova, Svetlana A. Smetanina

21

### REVIEW

**Prediabetes: independent disease or cardiovascular risk factor?**

Fatima O. Ushanova, Tatiana Yu. Demidova

27

### ORIGINAL ARTICLE

**Clinical predictors of weight regain after bariatric surgery**

Anna R. Volkova, Mikhail B. Fishman, Galina V. Semikova, Valentina S. Mozhgunova, Anna V. Lisker

36

### BEST PRACTICE

**Treatment of dyslipidemia in patients with cardiometabolic syndrome**

Elena V. Reznik

41

### REVIEW

**Obesity and arterial hypertension: mechanisms and possibilities of therapy**

Tatiana Yu. Demidova, Elena Yu. Gritskevich

52

### CLINICAL CASE

**The case of euglycemic diabetic ketoacidosis associated with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors application**

Leonid G. Strongin, Ekaterina S. Malysheva, Tatyana V. Sergeeva, Svetlana A. Tyzyaeva, Elena P. Morozova

60

### REVIEW AND CLINICAL CASE

**Combination of corticosteroid-induced myopathy and myasthenia gravis: diagnostic difficulties**

Irina S. Dzherieva, Snezhana S. Brovkina, Natalia I. Volkova

66

---

# «Лечить, чтобы смягчить» – новая позиция экспертов PCDE по ведению коморбидных пациентов с сахарным диабетом 2-го типа врачами первичного звена

Т.Ю. Демидова, М.Я. Измайлова, В.М. Плахотняя

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия  
maremizm@gmail.com

## Аннотация

С каждым годом распространенность сахарного диабета (СД) и связанных с ним коморбидных заболеваний увеличивается. Недавно Primary Care Diabetes Europe (PCDE) опубликовало изложение своей позиции в отношении лечения пациентов с СД 2-го типа, в котором рассматривается новый подход к стратификации сердечно-сосудистых рисков у пациентов с СД. В заявлении делается упор на раннее начало двойной терапии и повышенную стратификацию риска для лиц, у которых СД 2-го типа развился в возрасте до 40 лет. Эксперты PCDE предположили, что пациенты с очень высоким сердечно-сосудистым риском могут получить потенциальную пользу от раннего назначения комбинации метформина с инновационными группами препаратов – агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 и ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, так как представители этих классов сахароснижающих препаратов доказали в рамках клинических исследований свои кардио- и нефропротективные эффекты.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2-го типа, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, сердечно-сосудистые исходы.

**Для цитирования:** Демидова Т.Ю., Измайлова М.Я., Плахотняя В.М. «Лечить, чтобы смягчить» – новая позиция экспертов PCDE по ведению коморбидных пациентов с сахарным диабетом 2-го типа врачами первичного звена. FOCUS Эндокринология. 2020; 1: 8–15.

DOI: 10.47407/ef2020.1.1.0001

## "Treat to mitigate" – a new position statement on the management of T2D patients with comorbidities from Primary Care Diabetes Europe (PCDE)

Tatiana Yu. Demidova, Mar'yam Ya. Izmaylova, Viktoriia M. Plakhotnyaya

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia  
maremizm@gmail.com

## Abstract

Every year the prevalence of diabetes mellitus and associated comorbid diseases is increasing. PCDE recently published its approach to treating patients with diabetes mellitus, which presents a new approach to stratification of cardiovascular patients with diabetes mellitus. The statement focuses on the early initiation of dual therapy and increased risk stratification for individuals diagnosed with type 2 diabetes at an early age. The PCDE hypothesized that patients at very high cardiovascular risk could potentially benefit from the early prescription of a combination of metformin with the innovative GLP-1 receptor agonists and SGLT-2 inhibitor drug groups since members of these classes are cardio- and nephroprotective effects.

**Key words:** type 2 diabetes, GLP-1 receptor agonists, SGLT-2 inhibitor, cardiovascular outcome.

**For citation:** Demidova T.Yu., Izmaylova M.Ya., Plakhotnyaya V.M. "Treat to mitigate" – a new position statement on the management of T2D patients with comorbidities from Primary Care Diabetes Europe (PCDE). FOCUS Endocrinology. 2020; 1: 8–15. DOI: 10.47407/ef2020.1.1.0001

## Введение

С каждым годом распространенность сахарного диабета (СД) и связанных с ним коморбидных заболеваний увеличивается [1–3]. Многие пациенты с СД 2-го типа (СД 2) уже на этапе диагностики заболевания имеют как минимум одно сопутствующее заболевание [3]. И особое значение у пациентов с диабетом имеет сердечно-сосудистая коморбидность. Сопутствующие заболевания утяжеляют течение СД, увеличивают стоимость лечения и усложняют выбор оптимальной тактики ведения таких пациентов [3].

СД 2 все чаще диагностируется у людей моложе 45 лет [4]. А пациенты, имеющие более молодой возраст на момент постановки диагноза, будут закономерно иметь более высокий риск развития микро- и макрососудистых осложнений СД в будущем за счет более длительного

анамнеза заболевания. Эти пациенты заслуживают особого внимания со стороны специалистов, в связи с чем Primary Care Diabetes Europe (PCDE) недавно опубликовало изложение своей позиции в отношении лечения пациентов с СД 2, в котором рассматривается новый подход к стратификации сердечно-сосудистых рисков у пациентов с СД. Особое внимание уделено тактике ведения коморбидных пациентов с СД 2 [5].

## Актуальность

СД является одним из основных хронических неинфекционных заболеваний во всем мире. Эксперты Всемирной организации здравоохранения называют СД глобальной эпидемией XXI века [1]. Так, в 2019 г. по всему миру насчитывалось уже 463 млн людей, живущих с СД. И по оценке International Diabetes Federation (IDF), это



число вырастет к 2030 г. до 578 млн, а к 2045 – до 700 млн человек. Среди них 90% случаев приходится на СД 2. Важно отметить, что 1/2 взрослых людей, живущих с СД, не знают о своем заболевании, и поэтому подвергаются повышенному риску развития серьезных состояний, связанных с диабетом [2]. При отсутствии своевременного и эффективного лечения течение СД 2 связано с развитием потенциально опасных для жизни осложнений – хронической болезни почек (ХБП), сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), слепотой и необходимости в ампутациях. И для подавляющего большинства пациентов с СД 2 характерно наличие множественной коморбидной патологии [5].

По данным клинических исследований, 75–90% пациентов с СД 2 имеют хотя бы одно сопутствующее заболевание уже на момент постановки диагноза, 44% – не менее двух патологий и 25% – 4 и более коморбидных состояния [3, 6]. Наличие множественных сопутствующих заболеваний утяжеляет течение СД и существенно влияет на выбор возможной тактики ведения таких пациентов. В свою очередь, СД также оказывает отрицательное влияние на коморбидные заболевания [7].

Из-за сходных факторов риска, таких как ожирение, эндотелиальная дисфункция, хроническое воспаление и дислипидемия, люди с СД 2 имеют более высокий риск развития ССЗ, терминальной стадии почечной недостаточности (ТСПН) и артериальной гипертензии (АГ) [3].

Ожирение относят к основным факторам развития СД 2 и одним из самых частых коморбидных заболеваний в данной группе пациентов. Около 85% людей с СД 2 имеют избыточную массу тела или страдают ожирением [8]. Это очень частое сочетание СД и ожирения значительно повышает риск ССЗ и смертности у таких пациентов [8, 9]. В настоящее время мы учитываем не только значения индекса массы тела, но и такой показатель, как соотношение окружности талии к окружности бедер. Так как его увеличение свидетельствует о наличии абдоминального типа ожирения. Именно этот тип ожирения является фактором риска развития сердечно-сосудистой патологии у пациентов с СД 2 и избыточной массой тела [8]. В то время как снижение массы тела и уменьшение окружности талии у пациентов с СД 2 оказывает не только благоприятное влияние на контроль метаболических параметров, но и связано со снижением сердечно-сосудистых рисков [9]. Поэтому при выборе сахароснижающей терапии у пациентов с ожирением следует отдавать предпочтение лекарственным средствам, которые будут способствовать снижению массы тела, и таким образом не только обеспечивать оптимальный контроль гликемии, но и уменьшать риск развития и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии.

Другой распространенной проблемой у пациентов с СД 2 является нарушение функции почек. ХБП развивается примерно у 35–40% людей с СД 2, и ее наличие значительно повышает риск смертности в данной группе пациентов [10, 11]. Следует учитывать, что наряду с метаболическими факторами наличие АГ также оказывает существенное влияние на развитие и прогрессирование

диабетической нефропатии. Ожирение, дислипидемия, гиперурикемия, которые имеются у большого числа пациентов с СД 2, тоже задействованы в механизме повреждения почек [12]. Кроме того, снижение фильтрационной функции почек происходит и в процессе физиологического старения. А расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) влияет на фармакокинетику лекарственных препаратов и влияет на выбор тактики лечения заболевания [10, 11]. Поэтому важным звеном ведения пациентов с диабетом становится стабилизация и улучшение СКФ, нефропротекция. Также не стоит забывать, что наличие ХБП повышает риск развития ССЗ [10, 11].

Атеросклеротические ССЗ (АССЗ) поражают около 30% пациентов с СД 2 и являются их основной причиной смертности [5]. Известно, что СД – это независимый фактор риска развития и прогрессирования АССЗ. Его наличие у пациента повышает риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) в 2–4 раза [13], а острого нарушения мозгового кровообращения – в 1,5–3 раза [14]. У 20% людей с СД имеются заболевания артерий нижних конечностей, причем их распространенность прогрессивно увеличивается с возрастом пациента и стажем диабета [15, 16].

Наличие СД способствует раннему развитию АССЗ, увеличивает их тяжесть течения, видоизменяет клинические проявления этих заболеваний. Например, у пациентов с СД и ИБС часто диагностируется диффузное поражение коронарных артерий, отмечается высокая частота бессимптомной ишемии миокарда и имеется большая вероятность рестеноза в месте имплантации стента. Смертность при развитии острого инфаркта миокарда (ИМ) у больных СД выше в 2–3 раза по сравнению с пациентами без СД [13]. Кроме того, пациенты с СД 2 также имеют более высокий риск развития повторного ИМ: на ~41% выше среди женщин и на 23% – среди мужчин [17].

Еще одной важной коморбидной патологией при СД является хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Согласно данным эпидемиологических исследований, наличие СД независимо увеличивает риск развития ХСН более чем в 2 раза у мужчин и более чем в 4–5 раз у женщин [18, 19]. Распространенность ХСН у пациентов с СД достигает от 9 до 25%, что в 4 раза выше, чем в общей популяции [18, 19]. ХСН у пациентов с СД может развиваться даже в отсутствие АССЗ (например, ИБС) за счет формирования специфической кардиомиопатии [13]. СД играет значительную роль в патогенезе ХСН за счет развития структурных и функциональных изменений сердца на фоне хронической гипергликемии, которые приводят к дисфункции миокарда [18]. Риск развития ХСН у пациентов с СД увеличивается с возрастом, при наличии ИБС, заболеваний артерий нижних конечностей, ХБП, ретинопатии, ожирения, АГ и длительном анамнезе диабета [19]. То есть у коморбидных пациентов с СД вероятность наличия ХСН и ее прогрессирования многократно увеличивается. В свою очередь, ХСН значительно утяжеляет течение СД, увеличивает частоту госпитализаций и смертности пациентов, значительно

**Таблица 1. Категории сердечно-сосудистого риска у пациентов с СД по ESC/ESCD [20]**  
*Table 1. Cardiovascular risk categories in patients with diabetes mellitus according to ESC/ESCD [20]*

Очень высокий риск	Пациенты с СД и диагностированным ССЗ или поражением других органов мишеней или с тремя и более значимыми факторами риска или раннее начало СД 2 длительного течения (>20 лет)
Высокий риск	Пациенты с СД длительностью >10 лет без поражения органов-мишеней в сочетании с любыми другими дополнительными факторами риска
Низкий риск	Молодые пациенты (СД 1<35 лет; СД 2<50 лет) с СД длительностью <10 лет без других факторов риска

**Таблица 2. Стратификация сердечно-сосудистых рисков у пациентов с СД 2 по PCDE [5]**  
*Table 2. Cardiovascular risk stratification in patients with T2D according to PCDE [5]*

<p>Пациенты с СД 2 относятся к группе «очень высокого риска» при наличии одного из следующих критериев:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ССЗ в анамнезе</li> <li>• Наличие двух и более факторов риска ССЗ (АГ, дислипидемия, ожирение, курение и гиподинамия)</li> <li>• рСКФ&lt;60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup></li> <li>• Альбуминурия</li> <li>• Возраст на момент постановки диагноза &lt;40 лет</li> </ul>
Все остальные пациенты с СД 2 относят к высокому риску ССЗ

снижает их качество жизни. Поэтому следует уделять большое внимание своевременной диагностике снижения сердечной функции у людей с СД 2, а при выборе сахароснижающей терапии у пациентов с ХСН отдавать предпочтение лекарственным средствам, доказавшим свою эффективность в отношении снижения риска госпитализаций и смертности от ХСН.

С учетом вышесказанного становится понятно, что чрезвычайно важное значение имеют правильная стратификация сердечно-сосудистых рисков и мероприятия по первичной и вторичной профилактике АССЗ и ХСН у пациентов с СД 2 [5]. А доступные на сегодня опции медикаментозного управления СД 2 позволяют подобрать наиболее подходящую терапию каждому пациенту в зависимости от наличия у него коморбидной патологии.

### Новая стратификация рисков сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сахарным диабетом

ССЗ являются одним из наиболее широко признанных и важных предикторов развития серьезных сердечно-сосудистых событий (Major adverse cardiovascular events, MACE): сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт. Снижение рСКФ и альбуминурия также являются независимыми факторами риска MACE у пациентов с СД 2 [5].

Ввиду того, что пациенты с СД 2 имеют повышенную вероятность развития АССЗ, особое значение приобретает прогнозирование сердечно-сосудистых рисков. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (ESC/EASD), с целью профилактики сердечно-сосудистой патологии в клинической практике пациенты с СД 2 могут быть отнесены в группу «умеренного», «высокого» или «очень высокого» сердечно-сосудистого риска (табл. 1). На основании этой стратификации разработаны индивидуализированные целевые значения показателей липидного профиля. Так, пациенты с «высоким» и «очень высоким» риском развития ССЗ будут иметь более строгие цели по уровням липопротеидов низкой

плотности и требовать более раннего назначения гиполлипидемической терапии [20].

PCDE в своей официальной позиции в отношении лечения пациентов с СД 2 описали новую схему стратификации риска ССЗ, в которой предложили отойти от понятия «умеренный риск» для пациентов с диабетом. Таким образом, эксперты PCDE подчеркивают, что все пациенты с СД 2 имеют высокий риск ССЗ. Предлагаемая стратификация риска относит пациентов в группу «очень высокого сердечно-сосудистого риска», если на момент постановки диагноза они были моложе 40 лет или имеют ССЗ и/или 2 и более сердечно-сосудистых фактора риска (АГ, дислипидемия, ожирение, курение и/или гиподинамия), ХБП с рСКФ<60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> или альбуминурию (табл. 2). Все остальные пациенты с СД 2, в том числе и с ожирением, относятся к группе «высокого сердечно-сосудистого риска» [5].

### Лечение с учетом стратификации рисков

Всем пациентам с СД 2 рекомендуется изменение образа жизни, включая снижение массы тела, увеличение физической активности, изменение диеты и отказ от курения. В дополнение к здоровому образу жизни пациентам с впервые установленным диагнозом СД 2 в качестве предпочтительной фармакологической терапии 1-й линии следует назначать метформин, ввиду его доказанной эффективности и безопасности, в первую очередь в отношении ССЗ [5].

Тем не менее данные исследования VERIFY демонстрируют, что раннее начало комбинированной терапии обеспечивает более значимые и устойчивые долгосрочные преимущества по сравнению с исходной терапией метформином в соответствии с действующими стандартами лечения пациентов с впервые выявленным СД 2. Было показано увеличение времени до развития первого макрососудистого события на фоне комбинированной терапии. На основании этих результатов, PCDE предложили отойти от классического подхода терапии СД 2 «лечение до неудач», которое подразумевает поэтапное усиление фармакотерапии исходя из уровня HbA<sub>1c</sub>. Вме-

сто этого они рекомендуют подход «лечение для снижения» риска ССЗ, при котором комбинация метформина с препаратами из групп ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2) либо агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (АР ГПП-1) назначается пациентам, отнесенным к группе высокого или очень высокого риска в дебюте заболевания [5].

### Пациенты с очень высоким сердечно-сосудистым риском

Оценка сердечно-сосудистого риска – важный шаг в нынешнем подходе к первичной профилактике ССЗ. Для пациентов с очень высоким риском ССЗ клиницистам рекомендуется изучить фактор, который относит пациента в категорию очень высокого риска: АССЗ, ХСН или ХБП [5].

АССЗ являются основной причиной заболеваемости и смертности у пациентов с СД 2. Наличие АССЗ у пациентов с СД 2 требует подбора сахароснижающей терапии, которая направлена на предотвращение прогрессирования сердечно-сосудистой патологии, снижение риска госпитализаций по поводу ХСН, развития ХБП и сердечно-сосудистой смертности [5]. Повлиять на кардио-рено-метаболический континуум стало возможным с появлением инновационных классов сахароснижающих препаратов (ССП): АР ГПП-1 и иНГЛТ-2. За последние десятилетия опубликованы данные большого количества метаанализов, которые свидетельствуют не только о сердечно-сосудистой безопасности названных СПП, но и о преимуществах отдельных представителей этих классов в отношении кардио- и нефропротекции.

Многие представители АР ГПП-1 имеют положительное влияние на риск развития МАСЕ. Так, исследование LEADER продемонстрировало превосходство лираглутида по сравнению с плацебо в снижении МАСЕ (отношение рисков – ОР 0,87; 95% доверительный интервал – ДИ 0,78–0,97). А в исследовании SUSTAIN 6 частота сердечно-сосудистой смерти, нефатального ИМ или нефатального инсульта была на 26% ниже среди пациентов, получавших семаглутид, чем в группе плацебо (ОР 0,74; 95% ДИ 0,58–0,95) [5]. Большинство пациентов, включенных в вышеописанные исследования, уже имели установленные ССЗ. Результаты LEADER и SUSTAIN 6 стали основанием для назначения лираглутида и семаглутида в качестве препаратов вторичной профилактики ССЗ у пациентов с СД 2 и наличием сердечно-сосудистой патологии в анамнезе.

Недавно опубликованы результаты исследования REWIND, которое отличалось от предыдущих исследований с АР ГПП-1 тем, что только у 31% участников были диагностированы ССЗ. Было показано, что дулаглутид снижает МАСЕ в течение 5 лет у пациентов с СД 2 как с установленной сердечно-сосудистой патологией, так и без нее (ОР 0,88; 95% ДИ 0,79–0,99) [5]. А значит, дулаглутид – это единственный представитель класса АР ГПП-1, который сегодня может быть назначен пациентам с СД 2, имеющим высокий сердечно-сосудистый риск с целью первичной профилактики. Особенно это важно для молодых пациентов с множественными факторами риска ССЗ

(ожирением, дислипидемией, АГ, гиподинамией), главной целью лечения которых является не только достижение оптимального гликемического контроля, но и предотвращение развития поздних осложнений СД. Также данный препарат будет эффективен в отношении профилактики сердечно-сосудистых событий у больных СД 2 с уже имеющимися АССЗ.

Однако не все представители класса АР ГПП-1 доказали благоприятное влияние на сердечно-сосудистые исходы. По данным клинических исследований, ни ликсисенатид (ОР 1,02; 95% ДИ 0,89–1,17), ни эксенатид (ОР 0,91; 95% ДИ 0,83–1,00) не продемонстрировали значительного улучшения риска МАСЕ [5]. На это стоит обратить внимание специалистов первичного звена, которые в своей клинической практике сталкиваются со сложностями выбора конкретного препарата из доступного арсенала.

Помимо представителей класса АР ГПП-1 свои положительные эффекты в отношении кардио- и нефропротекции показали препараты из группы иНГЛТ-2. Среди лекарственных средств этого класса эмпаглифлозин и канаглифлозин продемонстрировали благоприятное влияние на снижение МАСЕ у пациентов с СД 2 и АССЗ [5].

В качестве вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий больным СД 2 и установленными ССЗ могут быть рекомендованы эмпаглифлозин и канаглифлозин, которые доказали свою эффективность у данной группы пациентов. В исследовании EMPA-REG OUTCOME почти все пациенты ранее имели ССЗ. Согласно результатам, лечение эмпаглифлозином снижало риск первичной конечной точки МАСЕ у таких пациентов на 14% по сравнению с плацебо (ОР 0,86; 95% ДИ 0,74–0,99). А по данным метаанализа CANVAS, который включал широкую популяцию пациентов (более 65% имели в анамнезе ССЗ), подтвердили превосходство канаглифлозина по сравнению с плацебо в значительном снижении частоты первичного исхода, который представлял собой совокупность смерти от ССЗ, нефатальный ИМ или нефатальный инсульт (ОР 0,87; 95% ДИ 0,75–0,97) [5].

В отличие от вышеописанных исследований в DECLARE-TIMI 58 только ~ 40% пациентов имели установленные ССЗ. Прием дапаглифлозина не приводил к значительному снижению риска МАСЕ по сравнению с плацебо (ОР 0,93; 95% ДИ 0,82–1,04), но снижал показатели сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по поводу ХСН (ОР 0,83; 95% ДИ 0,73–0,95). Эти результаты были подтверждены последующим метаанализом, который показал умеренную пользу иНГЛТ-2 в отношении атеросклеротических заболеваний у пациентов с уже имеющимися ССЗ [5]. Таким образом, назначение дапаглифлозина целесообразно пациентам с СД 2 и установленным диагнозом ССЗ или двумя и более факторами риска с целью снижения риска госпитализации по поводу ХСН.

В реальной клинической практике мы сталкиваемся с проблемой инерции врачей в отношении использования инсулинотерапии в лечении коморбидных пациентов с СД 2. Но PCDE подчеркивают, что инсулинотерапию

следует назначать только пациентам с СД 2 и ССЗ при неэффективности других ССП. Это связано с отсутствием доказательной базы безопасности инсулина в отношении сердечно-сосудистой системы у пациентов с СД 2 и с установленными ССЗ [5].

Таким образом, АР ГПП-1 и иНГЛТ-2 являются предпочтительными препаратами 2-го ряда у пациентов с СД 2 с установленными АССЗ в свете продемонстрированной ими пользы в отношении ССЗ, высокой эффективности и низкого риска гипогликемии [5].

### Сахарный диабет 2-го типа и сердечная недостаточность

Полученные за последние два десятилетия эпидемиологические и клинические данные привели к признанию того, что, помимо ИМ и других АССЗ, ХСН – заболевание, которое значительно снижает качество жизни пациентов, приводит к инвалидизации и повышению числа госпитализаций и риска смертности. Было показано, что повышенный риск ХСН у пациентов с СД 2 связан с более частым назначением инсулина и плохим гликемическим контролем [5].

В связи с этим внимание исследователей было обращено в сторону определения эффективности ССП в профилактике неблагоприятных исходов ХСН у пациентов с СД 2. В настоящее время уже имеются убедительные доказательства, подтверждающие использование иНГЛТ-2 у пациентов с СД 2 и ХСН со сниженной фракцией выброса, которые продемонстрировали благоприятное влияние на сердечно-сосудистые исходы в дополнение к сахароснижающему эффекту [5].

Первыми препаратами этого класса, которые показали улучшение исходов у пациентов с ХСН, были эмпаглифлозин и канаглифлозин. Постфактуальный анализ данных EMPA-REG OUTCOME показал, что эмпаглифлозин приводит к значительному сокращению госпитализаций по поводу ХСН, а также смертности от сердечно-сосудистых причин у пациентов с ХСН и без [5].

Кроме того, в исследовании DAPA-HF применение препарата дапаглифлозин в качестве дополнения к стандартному лечению приводило к снижению частоты ухудшения течения ХСН и частоты смерти от ССЗ у пациентов со сниженной фракцией выброса независимо от наличия СД 2. Первичной конечной точкой исследования являлся составной показатель времени до первого выявления прогрессирования ХСН или до смерти от ССЗ. Это первое исследование, которое показало преимущества именно у пациентов с предшествующей ХСН без СД 2 [5].

Таким образом, иНГЛТ-2 являются препаратами выбора для пациентов с СД 2 и ХСН, а дапаглифлозин также может быть назначен даже пациентам без диабета.

При лечении пациентов с СД 2 и ХСН следует особенно избегать применения некоторых групп ССП. Исследование PROactive продемонстрировало, что препарат из группы тиазолидиндионов – пиоглитазон показал увеличение количества госпитализаций по поводу ХСН на 50% по сравнению с группой плацебо. Метаанализ рандомизированных контролируемых исследований, в кото-

рых изучалось влияние пиоглитазона на вторичную профилактику установленных ССЗ, показал повышенный риск ХСН, несмотря на снижение риска МАСЕ. Прямые сравнительные исследования, оценивающие частоту сердечно-сосудистых событий между пиоглитазоном и другими ССП, ограничиваются исследованием TOSCA.IT. Авторы сравнивали пиоглитазон с препаратами сульфонилмочевины – ПСМ (в основном глимепирид и гликлазид) и получили статистически незначимый, но численно более высокий риск сердечной недостаточности у пациентов в группе пиоглитазона [5].

Также недавний метаанализ показал, что лечение инсулином у пациентов с ХСН связано с более высоким риском смерти и госпитализации по поводу сердечной недостаточности независимо от стажа СД.

В настоящее время имеются противоречивые данные в отношении препаратов из группы ингибиторов дипептидилпептидазы 4 (идПП-4) на сердечно-сосудистые исходы. В исследовании SAVOR-TIMI 53 прием саксаглиптина ассоциировался с повышенным относительным риском госпитализации по поводу ХСН, который был выше среди пациентов с предшествующей сердечной недостаточностью. А исследования TECOS (ситаглиптин) и CARMELINA (линаглиптин) не продемонстрировали какой-либо значительной разницы в частоте госпитализаций по поводу ХСН в группе идПП-4 и плацебо [5].

Подводя итоги, PCDE рекомендуют препараты из группы иНГЛТ-2 для лечения пациентов с СД 2 и ХСН. Лечение саксаглиптином, пиоглитазоном и инсулином следует назначать с осторожностью пациентам, у которых развивается или имеется в анамнезе ХСН. АР ГПП-1 и идПП-4 (кроме саксаглиптина) не показали каких-либо преимуществ или вреда в отношении риска ХСН у пациентов с СД 2.

### Хроническая болезнь почек и сахарный диабет 2-го типа

Диабетическая нефропатия – это патогномичное микрососудистое осложнение СД, характеризующееся альбуминурией, снижением рСКФ или и тем, и другим, и связанное с молекулярными, физиологическими и структурными изменениями почек, вызванными гипергликемией.

Важно отметить, что варианты лечения СД значительно различаются в зависимости от стадии ХБП со значительными вариациями предлагаемого снижения/отмены дозы даже в пределах одного класса препаратов.

Несмотря на то что метформин является препаратом 1-й линии у большинства пациентов с СД 2, его прием противопоказан пациентам с ХБП 4-й стадии. При рСКФ ниже 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> метформин следует назначать с осторожностью и его максимальная суточная доза не должна превышать 1000 мг, при дальнейшем снижении рСКФ до <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> прием препарата следует отменить [5].

Использование ПСМ у лиц с диабетической нефропатией зависит от стадии ХБП и риска гипогликемии. Некоторые представители этого класса ССП продемонстрировали благоприятное влияние на функцию почек у пациен-



тов с диабетической нефропатией. В исследовании ADVANCE интенсивное снижение уровня глюкозы с помощью гликлазида значительно снизило риск впервые возникшей микроальбуминурии на 9%, макроальбуминурии – на 30%, новой или ухудшающейся диабетической нефропатии – на 21% и ТСПН – на 65%. Уменьшение доз глибенкламида и глимепирида оправдано у пациентов со сниженной функцией почек. Снижение дозы гликлазида не требуется у пациентов с рСКФ выше 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> [5]. Следует учитывать, что пациенты с продвинутой стадией ХБП имеют высокий риск гипогликемий, особенно у лиц, получающих терапию ПСМ. Поэтому они не являются препаратами выбора для пациентов с диабетической нефропатией.

В качестве 2-й линии терапии у пациентов с СД 2 и ХБП рекомендуются препараты из группы иНГЛТ-2. Раньше были опасения относительно применения препаратов этой группы у пациентов со сниженной функцией почек из-за механизма действия данных препаратов, заключающегося в ингибировании почечного транспорта глюкозы. Тем не менее исследования EMPA-REG OUTCOME (эмпаглифлозин), CREDENCE (канаглифлозин) и DECLARE-TIMI 58 (дапаглифлозин), а также несколько метаанализов продемонстрировали снижение конечной комбинированной почечной точки (развитие макроальбуминурии, удвоение креатинина, инициация заместительной почечной терапии или почечная смерть) [5]. Следовательно, иНГЛТ-2 не только имеют хороший профиль безопасности у пациентов с ХБП, но и оказывают выраженный ренопротективный эффект.

Однако большинство препаратов из группы иНГЛТ-2 (кроме ипраглифлозина) можно использовать только при рСКФ > 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Поэтому у пациентов с более выраженным нарушением почечной функции требуется выбор альтернативной сахароснижающей терапии. В таком случае препаратами выбора могут быть АР ГПП-1.

Результаты исследований сердечно-сосудистых исходов, включая EXSCEL, ELIXA, LEADER и SUSTAIN-6, продемонстрировали, что АР ГПП-1 снижают почечные события, главным образом, за счет уменьшения макроальбуминурии. Следовательно, АР ГПП-1 могут быть рекомендованы для пациентов даже с тяжелым нарушением функции почек, особенно для пациентов с высоким риском ССЗ. У пациентов с рСКФ > 15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> снижения дозы лираглутида, дулаглутида и семаглутида длительного действия не требуется, поскольку они не выводятся через почки. В настоящее время нет доказательств безопасности применения препаратов этой группы у пациентов с ТСПН, поэтому их прием не рекомендуется для этих больных [5].

Единственным классом ССП, кроме инсулинов, которые могут быть использованы при наличии у больного СД 2 ТСПН, является иДПП-4. Однако следует учитывать, что препараты из этой группы метаболизируются и выводятся по-разному, и в соответствии с инструкциями по назначению может потребоваться снижение доз у пациентов с различным уровнем снижения функции почек. Но линаглиптин почти полностью выводится через пе-

чень и может использоваться на всех стадиях ХБП без корректировки дозы [5].

Глиниды также могут использоваться у пациентов с ХБП, поскольку они в значительной степени метаболизируются в печени, но с целью снижения риска гипогликемии следует снизить их дозировку [5].

Следовательно, пациентам с ХБП рекомендуется назначение метформина в комбинации с иНГЛТ-2 в качестве 1-й линии терапии, с АР ГПП-1 – терапии 3-й линии и с иДПП-4 – как альтернативный вариант. PCDE также рекомендуют снизить дозу глинидов и уменьшить или отменить прием ПСМ, если рСКФ < 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, чтобы минимизировать риск гипогликемии [5].

### Пациенты с высоким сердечно-сосудистым риском

Пациенты с СД 2 без установленных ССЗ с рСКФ > 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, нормоальбуминурией и в возрасте старше 40 лет на момент постановки диагноза относят к группе имеющих высокий сердечно-сосудистый риск. Авторы обращают особое внимание на первичную профилактику осложнений СД в данной группе пациентов [5].

Как упоминалось ранее, данные Cardiovascular Outcomes Trial (CVOT) продемонстрировали кардиопротективные эффекты АР ГПП-1 длительного действия. В исследованиях LEADER и SUSTAIN 6 более чем 80% пациентов имели в анамнезе ССЗ, поэтому нет убедительных данных об эффективности лираглутида и семаглутида в отношении первичной профилактики ССЗ. Однако почти 70% пациентов в исследовании REWIND не имели ССЗ в анамнезе, и было показано, что лечение дулаглутидом снижает частоту MACE на 12% (ОР 0,88; 95% ДИ 0,79–0,99,  $p=0,026$ ) [5]. Таким образом, дулаглутид показал эффективность в первичной профилактике осложнений СД 2.

Как и в случае с основополагающими исследованиями АР ГПП-1, у большинства пациентов в EMPA-REG OUTCOME (>99%) и в программе CANVAS (> 60%) ССЗ были установлены на исходном уровне, что затрудняет оценку эффективности этих препаратов в первичной профилактике осложнений ССЗ. Однако в исследовании DECLARE-TIMI 58, в котором изучалась эффективность дапаглифлозина по сравнению с плацебо, показано, что дапаглифлозин был связан с более низким риском сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по поводу ХСН. Таким образом, назначение дапаглифлозина следует рассматривать у пациентов с СД 2 для первичной профилактикой неблагоприятных исходов ХСН [5].

Несмотря на результаты исследований CAROLINA и ADVANCE, которые показали нейтральное влияние на смертность и ССЗ, PCDE не рекомендуют препараты ПСМ в качестве 2-й линии терапии у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском из-за высокой частоты развития гипогликемических реакций. В случае необходимости назначения лекарственных средств из данной группы препаратов предпочтительным является гликлазид, который показал самый низкий риск гипогликемии среди ПСМ нового поколения [5].

Для пациентов, не достигших целевых уровней гликемии на других ССП, с целью снижения риска развития

микрососудистых осложнений рекомендована инициация базальной инсулинотерапии. Аналоги базального человеческого инсулина являются предпочтительными среди других препаратов инсулина, поскольку на фоне их применения наблюдается меньшее количество гипогликемий, особенно ночных, и меньшая прибавка массы тела. При неудовлетворительных показателях углеводного обмена на инсулинотерапии, рекомендуется назначение комбинированной терапии инсулином и АР ГПП-1, что в конечном итоге может привести к снижению массы тела пациента. А базисно-болюсный режим инсулинотерапии применяют в качестве крайней меры у пациентов, не достигших целевых показателей на альтернативных режимах терапии [5].

Таким образом, у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском препаратами выбора являются АР ГПП-1 или иНГЛТ-2. Так как по новой стратификации рисков PCDE молодые пациенты с СД 2 должны быть отнесены в группу «высокого» или «очень высокого» сердечно-сосудистого риска, и у них может быть начата ранняя комбинированная терапия – метформин с АР ГПП-1 или иНГЛТ-2.

### Ожирение и сахарный диабет 2-го типа

Пациенты с СД 2 и ожирением относятся к группе высокого риска ССЗ. PCDE подчеркивают, что практикующим врачам следует учитывать влияние фармакотерапии на массу тела при ведении пациентов с диабетом. Для таких пациентов лучше рассмотреть назначение препаратов, не влияющих или снижающих массу тела, которые могут дополнить стремление пациента к более здоровому образу жизни [5].

В соответствии с руководящими принципами ведущих профессиональных организаций (ADA, EASD, Российская ассоциация эндокринологов – РАЭ) [21–23] предпочтительными ССП для пациентов с СД 2 и ожирением являются АР ГПП-1 и иНГЛТ-2, которые способствуют снижению массы тела. Таким пациентам рекомендуется избегать применения препаратов, которые приводят к увеличению массы тела: большинство ПСМ, пиоглитазон, глиниды и инсулинотерапия. Если необходимо назначение базального инсулина, по возможности следует рассмотреть комбинацию инсулина с АР ГПП-1 [5, 21–23].

### Пожилые пациенты

При лечении пожилых людей с диабетом следует учитывать неоднородность множественных заболеваний, функциональный и когнитивный статус, условия жизни. Поэтому целевые показатели гликемии должны быть индивидуально подобраны для каждого. Также необходимо минимизировать риск гипогликемии в данной группе пациентов.

Для пожилых пациентов метформин продолжает оставаться терапией 1-й линии. При необходимости интенсификации сахароснижающей терапии следует рассмотреть назначение иДПП-4, которые являются эффективной и более безопасной терапевтической альтернативой для пожилых людей с СД 2 по сравнению с другими ССП [5].

### Обсуждение

Действующие клинические рекомендации по ведению больных СД ведущих профессиональных организаций (ADA, EASD, РАЭ) [21–23] классифицируют пациентов с диабетом на группы «умеренного», «высокого» и «очень высокого» сердечно-сосудистого риска. В свою очередь, PCDE предлагают ввести новую стратификацию и отказаться от понятия «умеренного риска». С их точки зрения, пациенты, у которых СД 2 развился в возрасте до 40 лет, с увеличением стажа диабета будут иметь все более высокий риск развития микро- и макрососудистых осложнений. И в первую очередь это касается ССЗ, так как имеющиеся у данных пациентов факторы риска (ожирение, дислипидемия, курение, АГ и др.) являются общими для СД и сердечно-сосудистой патологии.

Недавно опубликованные результаты исследования VERIFY продемонстрировали, что раннее назначение комбинированной терапии обеспечивает более значимые долгосрочные преимущества по сравнению с монотерапией метформин. Комбинированная терапия отсрочила время наступления первого макрососудистого события. В данном исследовании проанализирована эффективность сочетания метформина с иДПП-4 (вилдаглиптином). Однако PCDE предположили, что пациенты с очень высоким сердечно-сосудистым риском могут получить потенциальную пользу от раннего назначения комбинации метформина с инновационными группами препаратов АР ГПП-1 и иНГЛТ-2, так как представители этих классов ССП доказали в рамках клинических исследований свои кардио- и нефропротективные эффекты.

Эксперты PCDE подчеркивают, что при выборе тактики лечения пациентов с СД 2 следует отдавать предпочтение ССП препаратам, имеющим минимальный риск гипогликемических реакций. Особенно у пациентов из группы очень высокого сердечно-сосудистого риска с установленными АССЗ, так как частота сердечно-сосудистых событий и смертность от всех причин в 2–3 раза выше у пациентов с гипогликемическими состояниями.

### Заключение

Таким образом, в рекомендациях PCDE предлагается новая система стратификации сердечно-сосудистого риска, которая отменяет «низкий риск» или «умеренный риск» и классифицирует в группы более высокого риска ССЗ пациентов моложе 40 лет на момент постановки диагноза СД или тех, у кого в анамнезе есть ССЗ, несколько неконтролируемых сердечно-сосудистых факторов риска (гипертония, гиперлипидемия, ожирение, курение и/или гиподинамия), ХБП с рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> или альбуминурия. Это имеет смысл, поскольку пациенты с СД 2 живут дольше, увеличивается вероятность развития продвинутых стадий микро- и макрососудистых осложнений со всеми вытекающими последствиями. Они предлагают новый подход к лечению СД – «лечить, чтобы смягчить». Делается упор на раннее начало двойной терапии с применением метформина и иНГЛТ-2. PCDE рекомендуют использовать иНГЛТ-2 для лечения пациентов с СД 2 и ХСН или ХБП, а иНГЛТ-2/АР ГПП-1 – для па-

циентов с АССЗ. Для подтверждения преимущества раннего назначения комбинированной терапии метформином с НГЛТ-2 или АР ГПП-1 у пациентов с впервые выявленным СД требуется проведение хорошо спланированных рандомизированных исследований. Клиницистам рекомендуется отдавать предпочтение средствам, не вызывающим гипогликемии, особенно у пациентов из группы очень вы-

сокого риска с установленным ССЗ. В будущем с получением новых клинических данных возможно будет снова пересмотреть предложенную PCDE стратификацию сердечно-сосудистых рисков у пациентов с СД 2.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

## Литература / References

- World Health Organization. Fact sheets about diabetes. 2020. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
- IDF Diabetes Atlas, 9th edition. 2019. Publisher: International Diabetes Federation, 2019. ISBN: 978-2-930229-87-4. <https://www.diabetesatlas.org>
- Nowakowska M, Zghebi SS, Ashcroft DM et al. The comorbidity burden of type 2 diabetes mellitus: patterns, clusters and predictions from a large English primary care cohort. *BMC Med* 2019; 17: 145. DOI:10.1186/s12916-019-1373-y
- Wilmot E, Iskandar Idris I. Early onset type 2 diabetes: risk factors, clinical impact and management. *Ther Adv Chronic Dis* 2014; 5 (6): 234-44. DOI: 10.1177/2040622314548679
- Seidu S et al. A disease state approach to the pharmacological management of Type 2 diabetes in primary care: A position statement by Primary Care Diabetes Europe. *Prim Care Diab* 2020. DOI:10.1016/j.pcd.2020.05.004
- Teljeur C, Smith SM, Paul G et al. Multimorbidity in a cohort of patients with type 2 diabetes. *Eur J Gen Pract* 2013; 19 (1): 17-22. DOI:10.3109/13814788.2012.714768
- Климентьева Г.И., Курникова И.А., Кузнецова И.А., Афонова Т.М. Сахарный диабет 2-го типа и проблема коморбидной патологии. Кубанский научный медицинский вестник. 2012; 1: 81-4. [Kliment'eva G.I., Kurnikova I.A., Kuznetsova I.A., Afonova T.M. Sakharnyi diabet 2-go tipa i problema komorbidnoi patologii. Kubanskii nauchnyi meditsinskiy vestnik. 2012; 1: 81-4 (in Russian).]
- Bhupathiraju SN, Hu FB. Epidemiology of Obesity and Diabetes and Their Cardiovascular Complications. *Circ Res* 2016; 118 (11): 1723-35. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306825
- Damian DJ, Kimaro K, Mselle G et al. Prevalence of overweight and obesity among type 2 diabetic patients attending diabetes clinics in northern Tanzania. *BMC Res Notes* 2017; 10 (1): 515. DOI:10.1186/s13104-017-2861-9
- Alemu H, Hailu W, Adane A. Prevalence of Chronic Kidney Disease and Associated Factors among Patients with Diabetes in Northwest Ethiopia: A Hospital-Based Cross-Sectional Study. *Current Therapeutic Research* 2020; 92: 100578. DOI:10.1016/j.curtheres.2020.100578
- Kim KS, Park SW, Cho YW, Kim SK. Higher Prevalence and Progression Rate of Chronic Kidney Disease in Elderly Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab J* 2018; 42 (3): 224-32. DOI:10.4093/dmj.2017.0065
- Шамхалова М.Ш., Скляник И.А., Шестакова М.В. Нейропротективный потенциал агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1. Сахарный диабет. 2020; 23 (1): 56-64. DOI: 10.14341/DM12379 [Shamkhalova M.Sh., Sklyanik I.A., Shestakova M.V. Nevroprotektivnyi potentsial agonistov retseptorov gliukagonopodobnogo peptida 1. Sakharnyi diabet. 2020; 23 (1): 56-64. DOI: 10.14341/DM12379 (in Russian).]
- Оганов Р.Г., Денисов И.Н., Симаненков и др. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017; 16 (6): 5-56. DOI: 10.15829/1728-8800-2017-6-5-56 [Oganov R.G., Denisov I.N., Simanenkovi dr. Komorbidnaia patologii v klinicheskoi praktike. Klinicheskie rekomendatsii. Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika. 2017; 16 (6): 5-56. DOI: 10.15829/1728-8800-2017-6-5-56 (in Russian).]
- Sander D, Sander K, Poppert H. Stroke in Type 2 Diabetes. *British J Diabetes Vasc Disease* 2008; 8: 222-9. DOI:10.1177/1474651408096677
- Thiruvoipati T, Kielhorn CE, Armstrong EJ. Peripheral artery disease in patients with diabetes: Epidemiology, mechanisms, and outcomes. *World J Diabetes* 2015; 6 (7): 961-9. DOI: 10.4239/wjd.v6i7.961
- Kamil S, Sehested TSG, Carlson N et al. Diabetes and risk of peripheral artery disease in patients undergoing first-time coronary angiography between 2000 and 2012 – a nationwide study. *BMC Cardiovasc Disord* 2019; 19: 234. DOI: 10.1186/s12872-019-1213-1
- Huifang L, Carlos V, Guiandre J et al. Increased Risk of Subsequent Myocardial Infarction in Patients With Type 2 Diabetes: A Retrospective Cohort Study Using the U.K. General Practice Research Database. *Diabetes Care* May 2014, 37 (5) 1329-37. DOI: 10.2337/dc13-1953
- Rosano GM, Vitale C, Seferovic P. Heart Failure in Patients with Diabetes Mellitus. *Card Fail Rev* 2017; 3 (1): 52-5. DOI: 10.15420/cfr.2016.20:2
- Dunlay SM, Givertz MM, Aguilar D et al. Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure. A Scientific Statement From the American Heart Association and the Heart Failure Society of America: This statement does not represent an update of the 2017 ACC/AHA/HFSA heart failure guideline update. *Circulation* 2019; 140: e294-e324. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000691
- Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V et al. 2019 Рекомендации ESC/EASD по сахарному диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям. Российский кардиологический журнал. 2020; 25 (4): 3839. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3839 [Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal. 2020; 25 (4): 3839. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3839 (in Russian).]
- American Diabetes Association. Diabetes care in the hospital: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care* 2020; 43 (Suppl. 1): S1-S202. DOI: 10.2337/dc20-S015
- Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020; 41 (2): 255-323.
- Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й выпуск (дополненный). Сахарный диабет. 2019; 22 (S1): 1-212. [Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorova A.Yu. 9th Edition (revised). Sakharnyi diabet. 2019; 22 (S1): 1-212 (in Russian).]

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / Information about the authors

**Демидова Татьяна Юльевна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: t.y.demidova@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6385-540X; eLIBRARY.RU SPIN: 9600-9796; Scopus Author ID: 7003771623

**Tatiana Yu. Demidova** – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: t.y.demidova@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6385-540X; eLIBRARY.RU SPIN: 9600-9796; Scopus Author ID: 7003771623

**Измайлова Марьям Ярагиевна** – ординатор кафедры эндокринологии лечебного факультета, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: maremizm@gmail.com; ORCID: 0000-0002-1385-0245

**Mar'yam Ya. Izmaylova** – Medical Resident, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: maremizm@gmail.com; ORCID: 0000-0002-1385-0245

**Плахотняя Виктория Михайловна** – ординатор кафедры эндокринологии лечебного факультета, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID iD 0000-0003-3826-0935; eLIBRARY.RUSPIN: 2060-2501

**Viktoriia M. Plakhotnyaya** – Medical Resident, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0003-3826-0935; eLIBRARY.RUSPIN: 2060-2501

Статья поступила в редакцию / The article received: 22.11.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 30.11.2020



# Гипогонадизм как коморбидность сахарного диабета 2-го типа

И.А. Хрипун, С.В. Воробьев

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия  
khripun.irina@gmail.com

## Аннотация

Вопросы ведения больных сахарным диабетом 2-го типа (СД 2) и коморбидными заболеваниями крайне актуальны и сложны. Одной из наименее изученных коморбидностей СД 2 является гипогонадизм у мужчин.

**Цель.** Определить влияние дефицита тестостерона (Т) на тяжесть коморбидной патологии у мужчин с СД 2.

**Материалы и методы.** В исследование вошли 487 мужчин с СД 2 (средний возраст 54 [49; 60] года), которые были разделены на две группы: 1-я – 217 больных с дефицитом Т ( $T < 12,1$  нмоль/л), 2-я – 270 пациентов с нормотестостеронемией ( $T > 12$  нмоль/л). Пациентам проводили клинические обследования, изучали показатели углеводного и липидного обменов, уровень общего Т. Статистический анализ результатов исследования проводили методами  $\chi^2$ , U-тестом Манна-Уитни, ковариантным анализом с помощью программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США).

**Результаты.** Частота встречаемости дефицита Т у мужчин с СД 2 составила 44,6%. Больные 1-й группы имели более высокие показатели массы тела, индекса массы тела (ИМТ), окружностей талии и бедер, систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) по сравнению с пациентами 2-й группы ( $p < 0,001$ ). Сравнение долей в группах показало, что пациенты с дефицитом Т имеют более выраженные степени тяжести ожирения ( $\chi^2 = 92,9$ ;  $p < 0,001$ ) и артериальной гипертензии ( $\chi^2 = 76,8$ ;  $p < 0,001$ ) по сравнению с мужчинами с нормотестостеронемией. Ковариантный анализ установил, что влияние дефицита Т на САД ( $p < 0,001$ ), ДАД ( $p = 0,002$ ) и  $HbA_{1c}$  ( $p = 0,019$ ) статистически значимо с учетом коррекции по ИМТ и имеет самостоятельное значение. При нарастании числа компонентов метаболического синдрома показано увеличение доли пациентов с дефицитом Т ( $\chi^2 = 131,4$ ;  $p < 0,001$ ). Гипотестостеронемия была ассоциирована с увеличением уровня триглицеридов ( $p = 0,007$ ), липопротеидов очень низкой плотности ( $p < 0,001$ ) и индекса атерогенности ( $p = 0,013$ ) по сравнению с пациентами с нормальным уровнем Т.

**Заключение.** Распространенность дефицита Т у мужчин с СД 2 значительно выше, чем в популяции. Дефицит Т ассоциирован с более выраженными висцеральным ожирением, артериальной гипертензией, метаболическим синдромом по сравнению с пациентами с нормотестостеронемией, что значительно отягощает течение СД 2.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, коморбидность, гипогонадизм, дефицит тестостерона, ожирение, метаболический синдром, артериальная гипертензия.

**Для цитирования:** Хрипун И.А., Воробьев С.В. Гипогонадизм как коморбидность сахарного диабета 2-го типа. FOCUS Эндокринология. 2020; 1: 16–20. DOI: 10.47407/ef2020.1.1.0002

## Hypogonadism as type 2 diabetes mellitus comorbidity

Irina A. Khripun, Sergei V. Vorobyev

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia  
khripun.irina@gmail.com

## Abstract

The management of patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and comorbid diseases is extremely important and difficult. One of the least studied comorbidities of T2DM is hypogonadism in men.

**Aim.** To determine the effect of testosterone (T) deficiency on the severity of comorbid pathology in men with T2DM.

**Materials and methods.** The study included 487 men with T2DM (age 54 [49; 60] years), who were divided into 2 groups: 1 – 217 patients with T deficiency ( $T < 12.1$  nmol/L), 2 – 270 patients with normotestosteronemia ( $T > 12$  nmol/L). Patients underwent clinical examinations, the parameters of carbohydrate and lipid metabolism, the level of total T were studied. Statistical analysis was carried out using the  $\chi^2$  method, the Mann-Whitney U test, and covariant analysis using the Statistica 10.0 software (StatSoft Inc., USA).

**Results.** The incidence of T deficiency in men with T2DM was 44.6%. Patients of the 1st group had higher body mass and body mass index (BMI), waist and hip circumferences, systolic (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) compared with patients of the 2nd group ( $p < 0.001$ ). Comparison of the proportions in the groups showed that patients with T deficiency had more pronounced severity of obesity ( $\chi^2 = 92.9$ ;  $p < 0.001$ ) and arterial hypertension ( $\chi^2 = 76.8$ ;  $p < 0.001$ ) compared with men having normotestosteronemia. Covariant analysis has found that the effect of T deficiency on SBP ( $p < 0.001$ ), DBP ( $p = 0.002$ ) and  $HbA_{1c}$  ( $p = 0.019$ ) is statistically significant, adjusted for BMI, and has an independent significance. The rise in the percentage of patients with T deficiency was shown with an increase in the metabolic syndrome (MS) components number ( $\chi^2 = 131.4$ ;  $p < 0.001$ ). Hypotestosteronemia was associated with an increase in triglyceride ( $p = 0.007$ ), very low density lipoprotein ( $p < 0.001$ ) and atherogenic index ( $p = 0.013$ ) levels, compared with patients having normal T.

**Conclusion.** The prevalence of T deficiency in men with T2DM is significantly higher than in population. T deficiency is associated with more pronounced visceral obesity, arterial hypertension, and MS compared with patients with normotestosteronemia, significantly aggravating the course of T2DM.

**Key words:** diabetes, comorbidity, hypogonadism, testosterone deficiency, obesity, metabolic syndrome, arterial hypertension.

**For citation:** Khripun I.A., Vorobyev S.V. Hypogonadism as type 2 diabetes mellitus comorbidity. FOCUS Endocrinology. 2020; 1: 16–20. DOI: 10.47407/ef2020.1.1.0002



Неизменная актуальность сахарного диабета (СД) связана не только с его широкой распространенностью, ростом заболеваемости, тяжелыми осложнениями, но и большим спектром коморбидных заболеваний, ухудшающих его течение. Темпы роста распространенности СД опережают все прогнозы Всемирной организации здравоохранения и Международной федерации диабета. Так, десятилетие назад предполагали, что к 2025 г. число больных диабетом в мире достигнет 438 млн человек, однако уже в 2019 г., за 6 лет до обозначенного срока, были зарегистрированы 463 млн случаев, 95% из которых составил СД 2-го типа (СД 2) [1]. При этом многочисленные исследования доказали, что реальное число больных вдвое больше, а длительный, порой многолетний период времени от первой гипергликемии до установления диагноза СД способствует не только прогрессии его сосудистых осложнений, но и развитию коморбидной патологии [2, 3]. В то же время СД 2 отягощает течение многих коморбидных состояний – сердечно-сосудистой патологии, заболеваний печени, почек и многих других, а наличие сопутствующих заболеваний ассоциировано с нарастанием тяжести как самого диабета, так и диабетических осложнений [4–6]. Вопросы ведения больных СД 2 и коморбидными заболеваниями крайне актуальны и сложны, требуя особого внимания при выборе терапии с учетом межлекарственных взаимодействий [7].

В то же время доказаны гендерные отличия в заболеваемости СД и распространенности диабетических осложнений. Так, женщины болеют СД 2 более чем вдвое чаще мужчин [8]. Вместе с тем мужчины имеют более высокий риск диабетических микрососудистых осложнений, тогда как для женщин с СД 2 повышается риск макрососудистых осложнений [9]. Данные отличия обусловлены совокупностью генетических, метаболических, социальных, психологических факторов, но, несомненно, ведущую роль играют именно гормональные факторы, в частности, избыток андрогенов у женщин и их дефицит у мужчин [9, 10]. Интерес к изучению проблемы дефицита тестостерона (Т) у мужчин возрастает с каждым годом, однако его сочетание с СД 2 крайне мало изучено. Известно о негативном влиянии гипогонадизма на эректильную функцию больных СД 2 [11], установлена его взаимосвязь с эндотелиальной дисфункцией [12]. Данные о влиянии дефицита Т на развитие других коморбидных состояний ограничены.

**Цель.** Определить влияние дефицита Т на тяжесть коморбидной патологии у мужчин с СД 2.

## Материалы и методы

В исследование вошли 487 мужчин с СД 2 в возрасте старше 40 лет. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от уровня общего Т сыворотки крови: в первую группу вошли 217 больных с дефицитом Т (уровень общего Т < 12,1 нмоль/л), а во вторую группу – 270 мужчин с нормотестостеронемией (уровень общего Т > 12 нмоль/л). Возраст пациентов в 1-й группе составил 54,0 [48; 59] года, во 2-й – 55,0 [49; 60] года ( $p=0,132$ ). Не отличались группы и по длительности СД 2 (5,0 [2,0; 9,0]

года и 6,0 [2,0; 10,0] года соответственно,  $p=0,233$ ). Уровень общего Т крови в группах статистически значимо отличался и составлял 9,3 [7,3; 11,1] нмоль/л в 1-й группе и 16,2 [14,4; 18,1] нмоль/л – во 2-й ( $p<0,001$ ).

Пациенты были обследованы клинически (определяли антропометрические показатели, измеряли артериальное давление – АД, изучали данные анамнеза и анализ медицинской документации) и лабораторно (проводили исследование показателей углеводного и липидного обмена). Исследование биохимических показателей сыворотки производили при помощи анализатора Bayer ADVIA 1650. Исследование содержания глюкозы и показателей липидограммы в плазме периферической крови проводили при помощи стандартных наборов фирмы «Абрис» (Россия). Исследование уровня HbA<sub>1c</sub> проводили на анализаторе Siemens Healthcare Diagnostics DCA 2000+. Исследование содержания общего Т проводили иммуноферментным методом на анализаторе Zenyth 340 с использованием тест системы DRG Elisa (Germany).

Статистический анализ результатов исследования проводился с помощью программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Непараметрические данные представлены в виде медиан, нижнего и верхнего квартилей показателей. Сравнение групп проводили для качественных признаков – непараметрическим методом  $\chi^2$  с поправкой Йетса, а для количественных признаков – U-тестом Манна–Уитни для двух независимых групп. При наличии нескольких признаков, влияющих на зависимые переменные, применяли ковариантный анализ для определения самостоятельного значения фактора.

## Результаты

При обследовании 487 мужчин с СД 2 гипотестостеронемия была выявлена у 217 пациентов, что составило 44,6%. Исследование, проведенное на пациентах без нарушения углеводного обмена, определило наличие дефицита Т у 843 из 2162 мужчин, что составило 39% [13]. Таким образом, сравнение долей гипотестостеронемии среди мужчин в популяции в целом и среди пациентов, страдающих СД 2, методом  $\chi^2$  дало статистически значимое различие ( $p=0,024$ ). То есть дефицит Т больше распространен среди мужчин с СД 2 по сравнению с популяцией в целом.

Анализ антропометрических данных выявил статистически значимое ( $p<0,001$ ) различие по показателям массы тела, индекса массы тела (ИМТ), окружности талии (ОТ) и окружности бедер (ОБ) между группами (табл. 1). Больные с гипотестостеронемией имели более высокие показатели массы тела, ИМТ, ОТ и ОБ по сравнению с пациентами, имеющими нормальный уровень Т.

При анализе структуры выраженности ожирения у пациентов с СД 2 не имели его лишь 1,4% пациентов 1-й группы и 12,2% мужчин 2-й группы (рис. 1). Избыточная масса тела была более характерна для больных 2-й группы, а ожирение 1-й степени выявлялось в обеих группах у сопоставимого числа больных. При этом более выраженные степени тяжести ожирения были характерны для пациентов с дефицитом Т – ожирение 2-й степени

**Таблица 1. Антропометрические данные в группах**  
*Table 1. Anthropometric data of the groups*

Показатель	1-я группа	2-я группа	p
Масса тела, кг	102 [91; 112]	95,0 [87,5; 103]	<0,001
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	34 [30,7; 36,9]	30,9 [29; 33,3]	<0,001
ОТ, см	112 [104; 122]	107 [101,7; 114]	<0,001
ОБ, см	109,5 [104; 116]	105 [101; 111]	0,001

**Таблица 2. Гемодинамические показатели в группах**  
*Table 2. Hemodynamic data of the groups*

Показатель	1-я группа	2-я группа	p
САД, мм рт. ст.	148 [132;164]	137 [128; 150]	<0,001
ДАД, мм рт. ст.	90 [80; 100]	84 [80; 90]	<0,001
ЧСС, уд/мин	75 [69; 82]	75 [69; 80]	0,736

**Таблица 3. Характеристика липидного обмена в группах**  
*Table 3. Characteristics of lipid metabolism in the groups*

Показатель	1-я группа	2-я группа	p
ОХС, ммоль/л	5,4 [4,6; 6,5]	5,1 [4,5; 6,0]	0,074
ТГ, ммоль/л	2,0 [1,4; 3,0]	1,7 [1,2; 2,3]	0,007
ЛПВП, ммоль/л	1,4 [1,2; 1,6]	1,4 [1,2; 1,5]	0,736
ЛПОНП, ммоль/л	1,0 [0,8; 1,6]	0,8 [0,6; 1,0]	<0,001
ЛПНП, ммоль/л	3,2 [2,4; 3,7]	2,9 [2,4; 3,6]	0,061
ИА, ед.	2,8 [2,5; 3,3]	2,7 [2,5; 3,0]	0,013

Примечание. ОХС – общий холестерин, ТГ – триглицериды, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ИА – индекс атерогенности.

встречалось в 2,5 раза чаще, а морбидное ожирение 3-й степени – в 15,5 раз чаще у лиц 1-й группы по сравнению со 2-й. Сравнение долей в группах показало, что пациенты с дефицитом Т имеют более выраженные степени тяжести ожирения, по сравнению с мужчинами с нормотестостеронемией ( $\chi^2=92,9; p<0,001$ ).

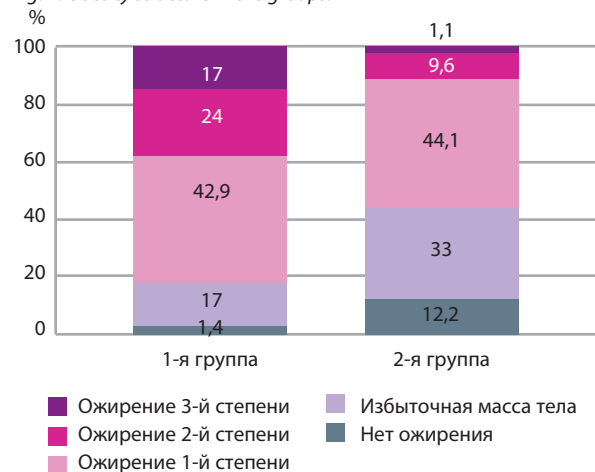
Сравнительный анализ показателей АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) у пациентов с СД 2 представлен в табл. 2. Значения как систолического (САД), так и диастолического артериального давления (ДАД) у мужчин с дефицитом Т были выше, чем у пациентов с нормотестостеронемией ( $p<0,001$ ), тогда как частота сердечных сокращений (ЧСС) значимо между группами не отличалась.

Учитывая одновременное различие групп по уровню общего Т и ИМТ, определяющему степень выраженности ожирения, был проведен ковариантный анализ, позволяющий установить самостоятельность влияния гипогонадизма на показатели САД и ДАД. Ковариантный анализ показал, что влияние дефицита Т на САД ( $p<0,001$ ) и ДАД ( $p=0,002$ ) статистически значимо с учетом коррекции по ИМТ, т.е. гипогонадизм у мужчин с СД 2 имеет самостоятельное значение во влиянии на уровни как САД, так и ДАД.

Анализ структуры артериальной гипертензии (АГ) в группах представлен на рис. 2. Нормотензию имели в 1,5 раза больше пациентов 2-й группы по сравнению с больными 1-й группы. АГ 1-й степени встречалась чаще

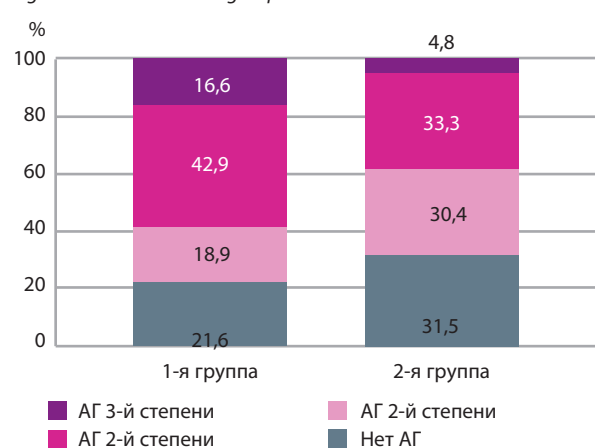
**Рис. 1. Структура ожирения в группах.**

*Fig. 1. Obesity structure in the groups.*



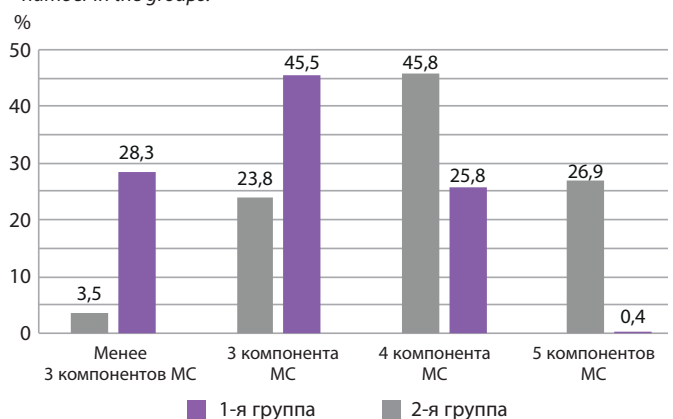
**Рис. 2. Структура АГ в группах.**

*Fig. 2. HT structure in the groups.*



**Рис. 3. Сравнительный анализ числа компонентов МС в группах.**

*Fig. 3. Comparative analysis of the metabolic syndrome number in the groups.*



среди лиц с нормотестостеронемией, тогда как более тяжелые степени гипертонии были более характерны для мужчин с дефицитом Т. Так, АГ 2-й степени встречалась в 1,3 раза чаще, а АГ 3-й степени – в 3,5 раза чаще у больных 1-й группы по сравнению с пациентами 2-й группы ( $\chi^2=76,8; p<0,001$ ). Таким образом, мужчины, страдающие СД 2 и дефицитом Т, имеют более тяжелые степени АГ, чем лица с нормотестостеронемией.

Нами проведен анализ компонентов метаболического синдрома (МС), установленного, согласно диагностическим критериям Международной федерации диабета 2017 г., у мужчин с СД 2 в зависимости от наличия или отсутствия дефицита Т. Сравнительная оценка числа компонентов МС в группах представлена на рис. 3. СД 2 относится к диагностическим критериям МС, т.е. все пациенты имели не менее одного его компонента. Наличие двух и трех компонентов МС было более характерно для пациентов 2-й группы по сравнению с 1-й. Тогда как при дефиците Т, 4 и более компонентов МС встречались чаще, чем у пациентов с нормальным уровнем Т. То есть при нарастании числа компонентов МС статистически значимо показано увеличение доли пациентов с дефицитом Т ( $\chi^2=131,4$ ;  $p<0,001$ ).

Нужно отметить, что значимых межгрупповых различий в уровнях глюкозы крови натощак (8,2 [6,8; 10,0] ммоль/л в 1-й группе и 7,7 [6,3; 10,1] ммоль/л во 2-й группе;  $p=0,088$ ) и  $HbA_{1c}$  (7,8 [6,8; 9,5] % – 1-я группа и 7,8 [6,6; 8,9] % – 2-я группа;  $p=0,122$ ) не было. Однако ковариантный анализ продемонстрировал значимое влияние дефицита Т на уровень  $HbA_{1c}$  с учетом коррекции по ИМТ ( $p=0,019$ ).

При анализе показателей липидного обмена установлено, что гипотестостеронемия у мужчин с СД 2 ассоциирована со статистически значимым увеличением уровней триглицеридов ( $p=0,007$ ), липопротеидов очень низкой плотности ( $p<0,001$ ) и индекса атерогенности ( $p=0,013$ ) по сравнению с пациентами с нормальным уровнем Т (табл. 3). То есть дефицит Т ухудшает показатели липидного обмена у мужчин с СД 2.

## Обсуждение

Хорошо известно, что СД 2 увеличивает риски коморбидных заболеваний, в частности риск сердечно-сосудистых заболеваний – в 2–4 раза [1, 14]. Одной из наименее изученных коморбидностей СД 2 является гипогонадизм у мужчин, влияние которого на заболевания, входящие в состав МС, до конца не изучено. Нами была установлена большая распространенность дефицита Т у больных с СД 2 по сравнению с популяцией в целом. Больные с дефицитом Т имели более выраженную степень висцерального ожирения и АГ по сравнению с пациентами, имею-

щими нормальный уровень Т. Это подтверждает данные, полученные другими авторами [15–17]. Ранее изучалась связь АГ и уровня Т, хотя ряд исследований не подтвердил роста АД по мере нарастания андрогенного дефицита [13, 18]. Ковариантный анализ нами был проведен впервые и позволил сделать вывод о том, что влияние дефицита Т на гемодинамические показатели самостоятельно и статистически значимо даже с учетом коррекции по ИМТ.

Кроме того, было показано, что дефицит Т ассоциирован с большим числом компонентов МС по сравнению с пациентами с нормотестостеронемией. В последние годы продолжается расширение перечня компонентов МС, объединенных общностью патогенетических механизмов. Так, обсуждается роль неалкогольной жировой болезни печени как дополнительного компонента МС [19]. Причем установлена ее тесная связь с гипогонадизмом у мужчин с СД 2 [20], т.е. потенциально число компонентов МС в нашем исследовании у мужчин с дефицитом Т еще выше. Также установлено, что дефицит Т у мужчин с СД 2 приводит к ухудшению липидного спектра крови: увеличение концентраций триглицеридов и липопротеидов очень низкой плотности, что сопоставимо с данными большинства исследователей [21, 22]. В отличие от некоторых работ, влияние дефицита Т на уровень липопротеидов высокой плотности нами не было выявлено [23].

Таким образом, можно сделать вывод о том, что дефицит Т у мужчин является одним из патогенетических механизмов, лежащих в основе развития и нарастания тяжести коморбидных состояний СД 2, что в последующем может способствовать развитию декомпенсации диабета и прогрессии его осложнений.

## Заключение

Распространенность дефицита Т у больных СД 2 значительно выше, чем в мужской популяции без нарушений углеводного обмена. Дефицит Т ассоциирован с более выраженными висцеральным ожирением, АГ, МС по сравнению с пациентами с нормотестостеронемией, значительно отягощая течение СД 2.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

## Литература / References

1. IDF Diabetes Atlas. 9th edition 2019. International Diabetes Federation. IDF 2020. URL: <https://www.diabetesatlas.org/en/>
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2-го типа у взрослого населения России (исследование NATION). Сахарный диабет. 2016; 19 (2): 104–12. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Galstian G.R. Rasprostranennost' sakharnogo diabeta 2-go tipa u vzroslogo naseleniia Rossii (issledovanie NATION). Sakharnyi diabet. 2016; 19 (2): 104–12 (in Russian).]
3. Аметов А.С. Сахарный диабет 2-го типа. Проблемы и решения. 3-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. [Ametov A.S. Sakharnyi diabet 2-go tipa. Problemy i resheniia. 3-e izd., pererab. i dop. Moscow: GEOTAR-Media, 2015 (in Russian).]
4. Petrie JR, Guzik TJ, Touyz RM. Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Clinical Insights and Vascular Mechanisms. *Can J Cardiol* 2018; 34 (5): 575–84.
5. Cusi K, Sanyal AJ, Zhang S et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) prevalence and its metabolic associations in patients with type 1 diabetes and type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19 (11): 1630–4.
6. Cheng L, Fu P. Pathology and Prognosis of Type 2 Diabetes Mellitus with Renal Involvement. *Chin Med J (Engl)* 2017; 130 (8): 883–4.
7. Демидова Т.Ю. Лечение больных сахарным диабетом 2-го типа и коморбидными заболеваниями. Что необходимо знать практикующему врачу? РМЖ. Медицинское обозрение. 2019; 10 (II): 123–6. [Demidova T.Yu. Lechenie bol'nykh sakharnym diabetom 2-go tipa i komorbidnymi zabolevaniiami. Chto neobkhodimo znat' praktikuiushchemu vrachu? RMZh. Meditsinskoe obozrenie. 2019; 10 (II): 123–6 (in Russian).]
8. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра

- сахарного диабета, статус 2017 г. Сахарный диабет. 2018; 21 (3): 144–59.  
[Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. et al. Sakharnyi diabet v Rossiiskoi Federatsii: rasprostranennost', zabolevaemost', smertnost', parametry uglevodnogo obmena i struktura sakharnosnizhaiushchei terapii po dannym Federal'nogo registra sakharnogo diabeta, status 2017 g. Sakharnyi diabet. 2018; 21 (3): 144–59 (in Russian).]
9. Maric-Bilkan C. Sex differences in micro- and macro-vascular complications of diabetes mellitus. *Clin Sci (Lond)* 2017; 131 (9): 833–46.
  10. Kautzky-Willer A, Harreiter J, Pacini G. Sex and Gender Differences in Risk, Pathophysiology and Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocr Rev* 2016; 37 (3): 278–316.
  11. Коган М.И., Белоусов И.И., Ибишев Х.С. и др. Особенности эректильной дисфункции при сахарном диабете 2-го типа и дефиците съвороточного тестостерона. *Урология*. 2015; 6: 87–92.  
[Kogan M.I., Belousov I.I., Ibishev Kh.S. et al. Osobennosti erektil'noi disfunktsii pri sakharnom diabete 2-go tipa i defitsite syvorotochnogo testosterona. *Urologiia*. 2015; 6: 87–92 (in Russian).]
  12. Хрипун И.А., Воробьев С.В., Пузырева В.П. и др. Дисфункция эндотелия как следствие андрогенного дефицита у мужчин с сахарным диабетом 2-го типа. *Современные проблемы науки и образования*. 2015; 6.  
[Khripun I.A., Vorob'ev S.V., Puzyreva V.P. et al. Disfunktsiia endoteliia kak sledstvie androgenного defitsita u muzhchin s sakharnym diabedom 2-go tipa. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniia*. 2015; 6 (in Russian).]
  13. Mulligan T, Frick MF, Zuraw QC et al. Prevalence of hypogonadism in males aged at least 45 years: the HIM study. *Int J Clin Pract* 2006; 60 (7): 762–9.
  14. Khan A, Uddin S, Srinivasan U. Comorbidity network for chronic disease: A novel approach to understand type 2 diabetes progression. *Int J Med Inform* 2018; 115: 1–9.
  15. Мельниченко Г.А., Шестакова М.В., Роживанов Р.В. Распространенность синдрома гипогонадизма у мужчин с сахарным диабетом типа 2 в условиях рутинной клинической практики. *Сахарный диабет*. 2019; 22 (2): 127–30.  
[Mel'nichenko G.A., Shestakova M.V., Rozhivanov R.V. Rasprostranennost' sindroma gipogonadizma u muzhchin s sakharnym diabedom tipa 2 v usloviakh rutinnoi klinicheskoi praktiki. *Sakharnyi diabet*. 2019; 22 (2): 127–30 (in Russian).]
  16. Мкртумян А.М., Егшатын Л.В. Влияние андрогенного дефицита на состояние углеводного обмена у мужчин. *Ожирение и метаболизм*. 2017; 14 (3): 19–24.  
[Mkrtumian A.M., Egshatian L.V. Vliianie androgenного defitsita na sostoianie uglevodnogo obmena u muzhchin. *Ozhirenie i metabolism*. 2017; 14 (3): 19–24 (in Russian).]
  17. Kelly DM, Jones TH. Testosterone and obesity. *Obes Rev* 2015; 16 (7): 581–606.
  18. Jiménez MC, Wang L, Buring JE et al. Association between sex hormones and ambulatory blood pressure. *J Hypertens* 2018; 36 (11): 2237–44.
  19. Kim D, Touroso A, Kim WR. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Metabolic Syndrome. *Clin Liver Dis* 2018; 22 (1): 133–40.
  20. Хрипун И.А., Воробьев С.В., Аллавердиева Я.С. Дефицит тестостерона и неалкогольная жировая болезнь печени у мужчин с сахарным диабетом 2-го типа. *Сахарный диабет*. 2019; 22 (6): 542–9.  
[Khripun I.A., Vorob'ev S.V., Allakhverdieva Ya.S. Defitsit testosterona i nealkogol'naia zhirovaia bolezni' pecheni u muzhchin s sakharnym diabedom 2-go tipa. *Sakharnyi diabet*. 2019; 22 (6): 542–9 (in Russian).]
  21. Zamorano-Leon JJ, Segura A, Lahera V et al. Relationship Between Erectile Dysfunction, Diabetes and Dyslipidemia in Hypertensive-Treated Men. *Urol J* 2018; 15 (6): 370–5.
  22. Коган М.И., Воробьев С.В., Хрипун И.А. и др. Тестостерон: от сексуальности к метаболическому контролю. Ростов-на-Дону: Феникс, 2017.  
[Kogan M.I., Vorob'ev S.V., Khripun I.A. et al. Testosteron: ot seksual'nosti k metabolicheskomu kontroliu. *Rostov-na-Donu: Feniks*, 2017 (in Russian).]
  23. Stanworth RD, Kapoor D, Channer KS, Jones TH. Dyslipidaemia is associated with testosterone, estradiol and androgen receptor CAG repeat polymorphism in men with type 2 diabetes. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011; 74 (5): 624–30.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / Information about the authors

**Хрипун Ирина Алексеевна** – канд. мед. наук, доц. каф. эндокринологии (с курсом детской эндокринологии), ФГБОУ ВО РостГМУ. Email: khripun.irina@gmail.com

**Irina A. Khripun** – Cand. Sci. (Med.), Rostov State Medical University. E-mail: khripun.irina@gmail.com

**Воробьев Сергей Владиславович** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. эндокринологии (с курсом детской эндокринологии), ФГБОУ ВО РостГМУ  
**Sergei V. Vorobyev** – D. Sci. (Med.), Prof., Rostov State Medical University

Статья поступила в редакцию / The article received: 25.11.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 07.12.2020



# Фенотипические проявления инсулинорезистентности у женщин репродуктивного возраста с ожирением и метаболическим синдромом

Л.А. Суплотова, С.А. Сметанина

ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, Тюмень, Россия  
dr.smetanina@gmail.com

## Аннотация

**Цель.** Выявить клинические и гормонально-метаболические проявления инсулинорезистентности (ИР) у женщин репродуктивного возраста с ожирением и метаболическим синдромом (МС).

**Материалы и методы.** Проведено одномоментное проспективное исследование по типу «случай-контроль» 537 женщин от 18 до 45 лет, средний возраст которых составил 33,0 [28,0; 37,0] года. Группу сравнения составили 130 женщин с окружностью талии <80 см и индексом массы тела (ИМТ) 18,5–24,9 кг/м<sup>2</sup>, в группу с ожирением включены 175 женщин с ИМТ≥30 кг/м<sup>2</sup>, группу с МС составили 232 человека. Лабораторное исследование крови проведено с определением глюкозы, холестерина, триглицеридов, липопротеидов высокой и низкой плотности, инсулина базального и стимулированного, С-реактивного белка (СРБ-hs), интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора некроза опухоли α (ФНО-α), фибриногена, индексов НОМА-IR и НОМА-β.

**Результаты.** Инсулинорезистентность выявлена значительно чаще у 85,8% женщин с МС, чем в группе сравнения (19,5%) и у лиц с ожирением (68,1%). Женщины с ожирением и МС в сочетании с ИР чаще имели избыточную массу тела и ожирение с детского/подросткового возраста (66,4%), раннее менархе (12,8±1,3 года), нарушения менструального цикла по типу олигоменореи (45,3%) и патологическую чрезмерную гестационную прибавку массы тела (55,6%). У женщин репродуктивного возраста с ожирением и МС в сочетании с ИР, по сравнению со здоровыми, регистрировались более высокие базальные и стимулированные значения глюкозы, снижение функциональной активности β-клеток поджелудочной железы, дислипидемия и повышение факторов воспаления, включая ФНО-α, фибриногена и ИЛ-6.

**Заключение.** ИР у женщин репродуктивного возраста с ожирением и МС ассоциирована с развитием гиперинсулинемии и прогрессирующим снижением функциональной активности β-клеток поджелудочной железы с клинической манифестацией нарушений углеводного обмена, дислипидемии, провоспалительного состояния и репродуктивной дисфункцией.

**Ключевые слова:** ожирение, инсулинорезистентность, метаболический синдром, репродуктивные нарушения.

**Для цитирования:** Суплотова Л.А., Сметанина С.А. Фенотипические проявления инсулинорезистентности у женщин репродуктивного возраста с ожирением и метаболическим синдромом. FOCUS Эндокринология. 2020; 1: 21–26. DOI: 10.47407/ef2020.1.1.0003

## Phenotypic manifestations of insulin in reproductive age women with obesity and metabolic syndrome

Lyudmila A. Suplotova, Svetlana A. Smetanina

Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia  
dr.smetanina@gmail.com

## Abstract

**Aim.** To identify clinical and hormonal-metabolic manifestations of insulin resistance in women of reproductive age with obesity and metabolic syndrome.

**Materials and methods.** A single-stage prospective case-control study included of 537 women from 18 to 45 years old, the median age was 33.0 [28.0; 37.0] years with obesity and metabolic syndrome. The comparison group consisted of 130 women with a waist circumference <80 cm and BMI of 18.5–24.9 kg/m<sup>2</sup>, the obese group included 175 women with a BMI≥30 kg/m<sup>2</sup>, the group with metabolic syndrome included 232 women. Laboratory blood tests were carried out with the determination of cholesterol, triglycerides, HDL, LDL, glucose, insulin of basal and stimulated levels, IL-6, TNF-α, fibrinogen, also HOMA-IR and HOMA-β indices were calculated.

**Results.** Insulin resistance was detected significantly more often in 85.8% of women with MS than in the comparison group (19.5%) and in obese individuals (68.1%). Women with obesity and MS in combination with IR were more likely to have overweight and obesity from childhood/adolescence (66.4%), early menarche (12.8±1.3 years), menstrual irregularities of the oligomenorrhea type (45.3%), and pathological excessive gestational weight gain (55.6%). In women of reproductive age with obesity and MS in combination with IR compared with healthy women, higher basal and stimulated glucose values, a decrease in the functional activity of pancreatic β-cells, dyslipidemia, and an increase in inflammatory factors, including TNF-α, fibrinogen and IL-6.

**Conclusion.** Insulin resistance in women of reproductive age with obesity and metabolic syndrome is associated with the development of hyperinsulinemia and a progressive decrease in the functional activity of pancreatic β-cells with clinical manifestation of disorders of carbohydrate metabolism, dyslipidemia, proinflammatory state and reproductive dysfunction.

**Key words:** obesity, insulin resistance, metabolic syndrome, reproductive disorders.

**For citation:** Suplotova L.A., Smetanina S.A. Phenotypic manifestations of insulin in reproductive age women with obesity and metabolic syndrome. FOCUS Endocrinology. 2020; 1: 21–26. DOI: 10.47407/ef2020.1.1.0003

**Актуальность**

По современным представлениям ожирение определяется как хроническое заболевание, характеризующееся избыточным накоплением жировой ткани в организме, представляющим угрозу здоровью, и являющееся основным фактором риска ряда других хронических заболеваний, включая сахарный диабет 2-го типа (СД 2) и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), [1–3]. По результатам исследования ЭССЕ-РФ, проведенного на территории Российской Федерации, распространенность ожирения в возрасте 25–64 лет выше среди женщин в сравнении с мужчинами: при оценке по индексу массы тела (ИМТ) – 30,8% и 26,9% соответственно [4].

Экспертами Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) избыточная масса тела и ожирение признаны основными факторами риска преждевременной смертности в мире, являясь ежегодно причиной смерти 3,4 млн взрослых. Ожирение в 80% случаев и более приводит к СД 2, в 23% случаев связано с ишемической болезнью сердца и до 40% случаев ассоциировано с некоторыми видами онкологических заболеваний [5, 6]. Ожирение и ассоциированные с ним различные заболевания в настоящее время учеными и клиницистами рассматриваются в комплексе с учетом общности этих нарушений [7, 8]. Доказано, что избыточному накоплению висцеральной жировой ткани в организме сопутствуют инсулинорезистентность (ИР) и гиперинсулинемия, которые являются предикторами развития сердечно-сосудистых заболеваний, СД 2, атеросклероза, провоспалительного состояния и тромбообразования [9–11]. В 1988 г. профессор G.M. Reaven ввел в научную терминологическую систему понятие «метаболический синдром», объясняющий взаимосвязь ожирения, нарушения углеводного, липидного обмена и прогрессирование сердечно-сосудистой патологии [12]. Метаболический синдром (МС) представляет собой совокупность гормональных и метаболических нарушений, которые объединяет общий патофизиологический механизм – ИР [13, 14].

Согласно современным представлениям в основе МС находится состояние ИР, которое представляет собой нарушение биологического ответа периферических тканей организма на воздействие экзогенного или эндогенного инсулина. Снижение чувствительности к инсулину проявляется в регуляции метаболических реакций жиров, белков и углеводов, эндотелиальной функции и митогенных процессов. Резистентность к инсулину и гиперинсулинемия развиваются рано и протекают бессимптомно, значительно повышая суммарный риск развития неинфекционных заболеваний [6, 9, 15–21]. Имеющиеся результаты исследований в женской популяции демонстрируют, что частота метаболических факторов риска и риск смертности от кардиоваскулярной патологии у

женщин значительно выше в отличие от мужчин [22–25]. В связи с этим важной задачей представляется раннее определение в клинической практике у женщин репродуктивного возраста проявлений ИР, лежащей в основе метаболического синдрома, для заблаговременной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и СД 2.

**Цель исследования** – выявить клинические и гормонально-метаболические проявления ИР у женщин репродуктивного возраста с ожирением и МС.

**Материалы и методы**

Работа выполнена на базе ГБОУ ВПО «Тюменский ГМУ» Минздрава России (ректор, чл.-кор. РАН И.В. Медведева) в соответствии с положениями Конституции Российской Федерации и Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Рекомендации для врачей, занимающихся биомедицинскими исследованиями с участием людей» при условии добровольного информированного согласия. Протокол исследования одобрен Комитетом по этике ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» Минздрава России (от 14.09.2010 г.). Проведено одномоментное проспективное исследование по типу «случай-контроль» с участием 537 женщин от 18 до 45 лет, средний возраст которых составил 33,0 [28,0; 37,0] года.

Обследование включало опрос (сбор жалоб и анамнеза), физикальный осмотр, антропометрическое обследование: измерение роста в положении стоя с помощью стандартного медицинского ростомера с точностью до 0,5 см; определение массы тела с помощью стационарных напольных электронных медицинских весов «МАССА-К» (Россия), с точностью измерения до 50 г; измерение окружности талии проводилось сантиметровой лентой в положении стоя на уровне I поясничного позвонка и пупка; измерение окружности бедер осуществлялось сантиметровой лентой в положении стоя на уровне больших вертелов тазобедренных костей. Диагностика нарушений питания у женщин проведена по классификации ВОЗ (1997 г.); табл. 1.

Определение типа распределения жировой ткани осуществлялось по индексу ОТ/ОБ (объем талии/объем бедер): глутео-феморальный тип распределения соответствовал индексу менее 0,85, абдоминальный тип распределения соответствовал индексу более 0,85 (ВОЗ, 1997 г.). Проведено измерение артериального давления (АД) с помощью тонометра на левой руке в положении сидя с расчетом среднего арифметического двух измерений. Оценка АД у женщин репродуктивного возраста с МС проводилась согласно критериям Международной федерации диабета (IDF) 2005 г. [26]. Лабораторная диагностика компонентов метаболического синдрома проводилась на полуавтоматическом биохимическом анализаторе «CLIMA MC-15» (Россия) в клинико-биохимической лабо-

Таблица 1. Классификация нарушений питания у взрослых, ВОЗ (1997 г.)

Table 1. Classification of eating disorders in adults, WHO (1997)

Дефицит массы тела	Нормальная масса тела	Избыточная масса тела	Ожирение
ИМТ<18,5	ИМТ=18,5–24,9	ИМТ=25,0–29,9	ИМТ≥30,0
Примечание. ИМТ = масса тела (кг) / рост (м <sup>2</sup> ).			

Таблица 2. Референсные значения лабораторных показателей и методы их исследования  
Table 2. Clinical laboratory reference values and the assessment methods

Показатель	Референсные интервалы, единицы измерения	Метод и реактивы
Глюкоза	3,9–5,8 ммоль/л	Фотометрический метод, набор «Глюкоза», Biosystems, Испания
Холестерин	≤5,2 ммоль/л	Фотометрический метод, набор «Холестерол», Biosystems, Испания
Триглицериды	≤2,3 ммоль/л	Фотометрический тест, набор «Триглицериды», Bioscon, Германия
Лipoproteиды высокой плотности	>1,68 ммоль/л	Метод с осаждением, набор «HDL холестерин», «Human», Германия
Лipoproteиды низкой плотности	<4,0 ммоль/л	Метод с осаждением, набор «LDL холестерин», «Human», Германия
Инсулин базальный и стимулированный	<15,0 мкЕд/мл	Иммуноферментный анализ, «DRG Insulin ELISA EIA–2935», Германия
ИЛ-6	0–10,0 пг/мл	Иммуноферментный анализ, «Интерлейкин-6–ИФА–БЕСТ», Россия
Фибриноген	2,0–4,0 г/л	Количественное определение по Клауссу, набор «Тех-Фибриноген-тест»
ФНО-α	0–6,0 пг/мл	Иммуноферментный анализ, «Альфа-ФНО–ИФА–БЕСТ», Россия

ратории Многопрофильной клиники ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» Минздрава России (заведующая, канд. мед. наук Н.Ю. Южакова). Забор крови осуществлялся из локтевой вены в условиях процедурного кабинета после 10–12-часового голодания. Лабораторные показатели, референсные значения, а также методы их определения представлены в табл. 2.

Состояние углеводного обмена оценивалось по уровню глюкозы в крови утром натощак и результатам стандартного перорального глюкозотолерантного теста с использованием критериев диагностики нарушений углеводного обмена согласно критериям ВОЗ (1999 г., с дополнениями). Для оценки ИР и функциональной активности β-клеток поджелудочной железы применены методы математических моделей (индексов): индекс НОМА-IR ( $G0 \times I0 / 22,5$ ; норма  $<2,77$ , где  $G0$  и  $I0$  – концентрация глюкозы и инсулина натощак) и индекс функциональной активности β-клеток поджелудочной железы НОМА-β ( $20 \times I0 / (G0 - 3,5)$ ; норма менее 180%). Верификация нарушений липидного обмена у женщин согласно критериям диагностики метаболического синдрома IDF, 2005 г. [26].

Согласно критериям включения и исключения сформированы три группы: группу сравнения составили 130 женщин с окружностью талии  $<80$  см и ИМТ 18,5–24,9 кг/м<sup>2</sup>, в группу с ожирением включены 175 женщин с ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>, группу с МС составили 232 человека, с ОТ  $\geq 80$  см в сочетании с двумя и более параметрами, включая триглицериды  $\geq 1,7$  ммоль/л, липопротеиды высокой плотности  $\leq 1,29$  ммоль/л или лечение ранее диагностированной дислипидемии, АД  $\geq 130/85$  мм рт. ст. или лечение ранее диагностированной артериальной гипертензии, глюкоза плазмы натощак  $\geq 5,6$  ммоль/л или лечение ранее диагностированного СД 2. Критериями исключения являлись декомпенсированные соматические заболевания, злокачественные новообразования, обострение очагов хронической инфекции, лечение глюкокортикоидными, беременность и лактация, многоплодная беременность в анамнезе, пациентки с подтвержденным диагнозом «сахарный диабет 1-го типа», а также

имеющие клинические симптомы вторичного диабета вследствие панкреатита, гемохроматоза и прочих заболеваний.

Материалы исследования статистически обработаны с применением пакета прикладных программ – Statistica v.10.0 (StatSoftInc, США). Для характеристики распределения количественных переменных использовали число наблюдений ( $n$ ), среднее значение ( $M$ ), среднеквадратическое отклонение ( $s$ ), а также медианы ( $Me$ ), нижнего и верхнего квартилей при распределении отличным от нормального. При сравнительном анализе трех и более независимых выборок использован критерий Краскела–Уоллиса. При сравнительном анализе качественных показателей использован метод определения абсолютных и относительных частот, таблиц сопряженности, точного критерия Фишера и критерия  $\chi^2$ . Для определения ассоциации переменных использован метод ранговой корреляции Спирмена. Критический уровень значимости ( $p$ ) при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

### Результаты и их обсуждение

Из обследованных женщин в городских условиях проживали 76,9% ( $n=413$ ), жительницы сельской местности составили 23,1% ( $n=124$ ). Средний уровень образования имели 44,4% ( $n=238$ ) женщин, высшее образование – 55,6% ( $n=299$ ). Группы исследования не отличались по возрасту и ростовым показателям, но имели различия в показателях массы тела, ИМТ, ОТ, ОБ, а также индекса ОТ/ОБ ( $p<0,001$ ), представленных в табл. 3.

Состояние ИР было выявлено в 19,5% ( $n=25$ ) случаев в группе сравнения, у лиц с ожирением – в 68,1% ( $n=119$ ), а при МС – у 85,8% женщин ( $n=199$ );  $p<0,001$ . При ожирении и ИР индекс НОМА-IR составил 3,7 [3,0; 4,6], при ожирении без ИР – 1,8 [1,3; 2,2], в группе сравнения без ИР значение индекса НОМА-IR составило 1,8 [1,3; 2,1];  $p<0,001$ .

Для выявления особенностей проявления ИР у женщин репродуктивного возраста с ожирением и МС проведен анализ клинических показателей в зависимости от наличия ИР (табл. 4).

**Таблица 3. Антропометрические параметры женщин репродуктивного возраста с ожирением и МС**  
 Table 3. Anthropometric data of women of reproductive age with obesity and metabolic syndrome

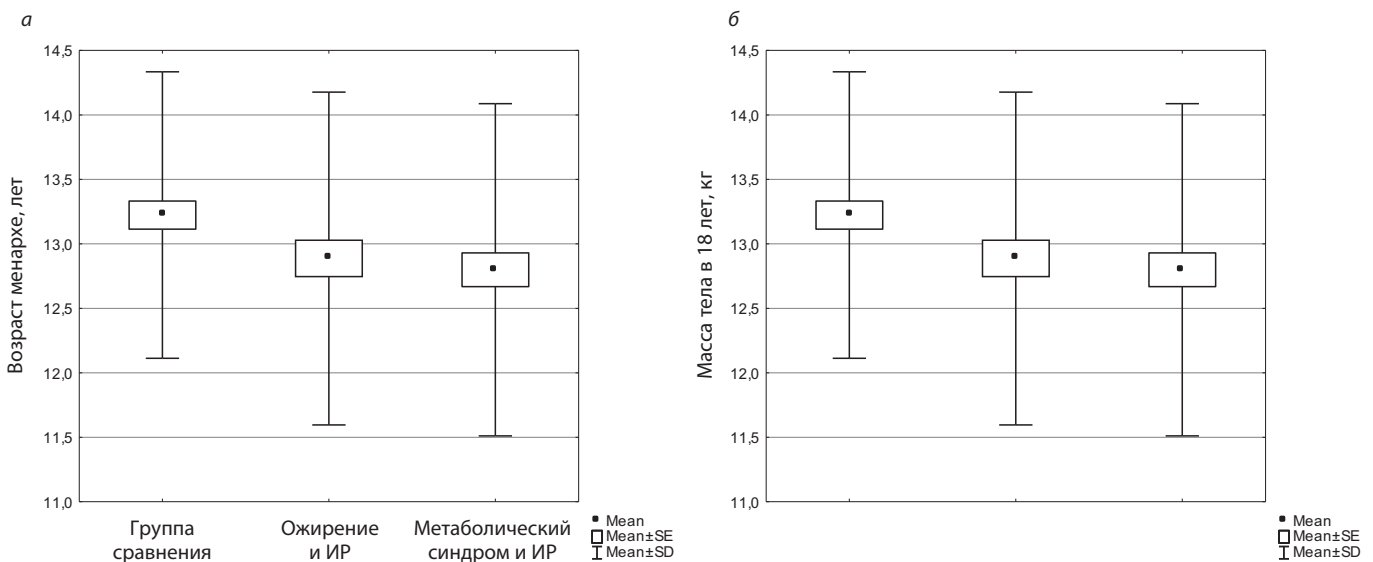
Показатель	Группа сравнения ИМТ=18,5–24,9 кг/м <sup>2</sup> (n=130)	Ожирение ИМТ≥30 кг/м <sup>2</sup> (n=175)	МС (n=232)	p
Возраст, лет	32,5±5,7	32,6±6,6	33,4±6,7	p>0,05
Рост, см	1,64±0,06	1,63±0,06	1,63±0,06	p>0,05
Масса тела, кг	58,6±7,30	90,5±13,6*	98,2±19,5**	*p<0,001 **p<0,001
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	21,7±2,24	34,0±4,62*	36,7±6,6**	*p<0,001 **p<0,001
ОТ, см	70,9±5,54	96,5± 10,0*	104,6±13,1**	*p<0,001 **p<0,001
ОБ, см	96,1±5,19	115,3±9,0*	118,6±13,7**	*p<0,001 **p<0,001
ОТ/ОБ	0,74±0,05	0,84±0,06*	0,88±0,07**	*p<0,001, **p<0,001

\*p<sub>1-2</sub><0,001; \*\*p<sub>1-3</sub><0,001.

**Таблица 4. Клинические показатели у женщин репродуктивного возраста с МС и ИР**  
 Table 4. Clinical parameters of women of reproductive age with obesity and insulin resistance

Показатель	Группа сравнения (ИР-) n=105	Ожирение ИР(+) n=119	МС ИР(+) n=163	p
Избыток массы тела с детского/подросткового возраста, %	5/6,3%	49/62,8%	101/66,4%	p <sub>1-2,3</sub> <0,001
Масса тела в 18 лет, кг	54,3±8,0	69,9±16,1	69,2±17,2	p <sub>1-2,3</sub> <0,001
Возраст менархе, лет	13,2±1,1	12,9±1,3	12,8±1,3	p <sub>1-3</sub> =0,04
НМЦ по типу олигоменореи, %	12/11,7	36/41,9	44/45,3	p <sub>1-2,3</sub> <0,001
Патологическая гестационная прибавка массы тела, %	7/12,7	25/54,3	30/55,6	p <sub>1-2,3</sub> <0,001

**Средний возраст менархе (а) и масса тела в 18 лет (б) у женщин с ожирением и МС, ИР**  
 Average age of menarche (a) and body weight at the age of 18 (b) in women with obesity and MS, IR



Женщины с ожирением и МС в сочетании с ИР чаще имели избыточную массу тела и ожирение с детского/подросткового возраста в 62,8% и 66,4% соответственно, в сравнении со здоровыми лицами без ИР (6,3%),  $\chi^2=56,3$ ,  $p<0,001$ ;  $\chi^2=77,6$ ,  $p<0,001$ . В исследовании выявлено, что состояние ИР влияет на репродуктивную систему, в частности у женщин с МС в сочетании с ИР менархе наступило раньше в 12,8±1,3 года, чем в группе

сравнения (13,2±1,1 года),  $p_{1-3}=0,04$ . Средние значения массы тела в 18 лет при ожирении с ИР (69,9±16,1 кг) и МС с ИР (69,2±17,2 кг) были выше, чем у здоровых лиц (54,3±8,0 кг),  $p_{1-2,3}<0,001$  (см. рисунок).

Частота нарушений менструального цикла (НМЦ) по типу олигоменореи при ожирении и МС с ИР составила 41,9% и 45,3% и регистрировалась чаще в сравнении со здоровыми лицами (11,7%),  $\chi^2=21,0$ ,  $p<0,001$ ;  $\chi^2=26,5$ ,



Таблица 5. Гормонально-метаболические показатели у женщин репродуктивного возраста с ожирением и МС, ИР  
 Table 5. Hormonal and metabolic indicators in women of reproductive age with obesity and MS, IR

Показатель	Группа сравнения (ИР-), n=105	Ожирение ИР(+), n=119	МС ИР(+), n=163	p
Глюкоза базальная, ммоль/л	4,7	5,0	6,0*	$p_{1-2}=0,003$
	[4,4; 4,9]	[4,7; 5,3]	[5,4; 7,8]	$p_{1,2-3}<0,001$
Глюкоза стимулированная, ммоль/л	4,6	5,7	8,0*	$p_{1-2}=0,02$
	[3,9; 5,2]	[4,7; 6,3]	[5,4; 12,3]	$p_{1,2-3}<0,001$
Общие триглицериды, ммоль/л	0,7	1,8	1,9*	$p_{1-2}<0,001$
	[0,56; 0,91]	[1,2; 2,2]	[1,2; 2,2]	$p_{1,2-3}<0,001$
Липопротеиды высокой плотности, ммоль/л	1,6	1,1	1,1*	$p_{1-2}=0,003$
	[1,28; 1,82]	[1,0; 1,2]	[2,0; 2,2]	$p_{1,2-3}<0,001$
Инсулин базальный, мкЕд/мл	8,4	17,1	19,0*	$p_{1,2-3}<0,001$
	[6,60; 9,69]	[13,8; 22,6]	[15,5; 26,7]	
Инсулин стимулированный, мкЕд/мл	18,0	39,9	45,2*	$p_{1-2}<0,001$
	[11,60; 26,4]	[24,4; 3,6]	[27,9; 77,3]	$p_{1,2-3}<0,001$
ФНО-α, пг/мл	0,6	0,8	2,3	$p_{1-3}=0,02$
	[0,0; 1,84]	[0,0; 2,2]	[0,0; 13,1]	
ИЛ-6, пг/мл	0,41 [0,0; ,94]	1,09	11,1*	$p_{1,2-3}<0,001$
	0,0;0,90]	[0,20; 2,7]	[2,3; 19,5]	
Фибриноген, г/л	3,0	3,9	4,0*	$p_{1-2}<0,001$
	[2,58; 3,40]	[3,6; 4,5]	[3,6; 4,7]	$p_{1,2-3}<0,001$
Индекс НОМА-β, %	166,7	133,3	79,8*	$p_{1-3}<0,001$
	[142,9; 222,2]	[111,1; 166,7]	[46,5; 105,3]	$p_{2-3}<0,001$

\* $p_{1,2-3}<0,001$ .

$p<0,001$ . Патологическая чрезмерная гестационная прибавка массы тела выявлена у каждой 2-й женщины с ожирением и МС при наличии ИР в 54,3% и 55,6%, в группе сравнения – в 12,7%,  $\chi^2=18,6$ ,  $p<0,001$ ;  $\chi^2=20,9$ ,  $p<0,001$ .

Сравнительный анализ гормонально-метаболических параметров у женщин репродуктивного возраста показал ряд особенностей, характерных для лиц с ожирением и МС при наличии ИР, по сравнению со здоровыми лицами без ИР (табл. 5).

У женщин с ожирением и МС в сочетании с ИР по сравнению со здоровыми регистрировались более высокие базальные и стимулированные значения глюкозы (5,0 [4,7; 5,3] и 5,7 [4,7; 6,3] ммоль/л; 6,0 [5,4; 7,8] и 8,0 [5,4; 12,3] ммоль/л vs 4,7 [4,4; 4,9] и 4,6 [3,9; 5,2] ммоль/л), а также инсулина, (17,1 [13,8; 22,6] и 39,9 [24,4; 3,6] мкЕд/мл; 19,0 [15,5; 26,7] и 45,2 [27,9; 77,3] мкЕд/мл vs 8,4 [6,60; 9,69] и 18,0 [11,60; 26,4] мкЕд/мл),  $p<0,05$ .

Вместе с тем базальные и стимулированные уровни глюкозы оказались выше у женщин с МС и ИР, чем при ожирении с ИР;  $p<0,001$ . Максимальное содержание стимулированного инсулина регистрировалось в группе с МС и ИР, чем у лиц с ожирением и ИР;  $p<0,001$ . В исследовании установлено, что гиперинсулинемия у женщин репродуктивного возраста с МС и ИР сопровождается прогрессирующим снижением функциональной активности β-клеток поджелудочной железы до уровня 79,8% [46,5; 105,3] в 2,1 раза по сравнению со здоровыми (166,7 [142,9; 222,2] %) и в 1,7 раза с группой с ожирением и ИР (133,3 [111,1; 166,7] %);  $p<0,001$ .

У женщин с МС и ИР выявлены более высокие уровни триглицеридов (1,9 [1,2; 2,2] ммоль/л) и низкие значения

липопротеидов высокой плотности (1,1 [2,0; 2,2] ммоль/л), чем в группе с ожирением и ИР (1,8 [1,2; 2,2]; 1,1 [1,0; 1,2] ммоль/л), а также в группе сравнения (0,7 [0,56; 0,91]; 1,6 [1,28; 1,82] ммоль/л);  $p<0,001$ . Кроме этого, у женщин с МС и ИР были выявлены отличия в содержании маркеров, отражающих состояние воспаления, включая фактор некроза опухоли – ФНО-α (2,3 [0,0; 13,1] пг/мл), интерлейкина-6 – ИЛ-6 (11,1 [2,3; 19,5] пг/мл) и фибриноген (4,0 [3,6; 4,7] г/л), содержание которых оказалось выше, чем у здоровых, у которых значения ФНО-α, ИЛ-6 и фибриногена составили 0,6 [0,0; 1,84] пг/мл, 3,0 [2,58; 3,40] пг/мл и 3,0 [2,58; 3,40] г/л соответственно;  $p=0,02$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ . Причем наиболее высокие значения ИЛ-6 и фибриногена регистрировались у женщин с МС и ИР, чем в группе с ожирением и ИР (1,09 [0,20; 2,7] пг/мл и 3,9 [3,6; 4,5] г/л);  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ . Таким образом, получены результаты, свидетельствующие о связи ИР с развитием и прогрессированием провоспалительного состояния у женщин репродуктивного возраста с ожирением и МС.

Учитывая изложенное, следует заключить, что состояние ИР у женщин репродуктивного возраста с ожирением и МС характеризуется нарушениями углеводного и липидного обменов, развитием гиперинсулинемии и прогрессирующим снижением секреторной функции β-клеток поджелудочной железы, а также формированием провоспалительного статуса.

## Заключение

Таким образом, ИР у женщин репродуктивного возраста с ожирением и МС ассоциирована с развитием гиперинсулинемии и прогрессирующим снижением функцио-

нальной активности  $\beta$ -клеток поджелудочной железы с клинической манифестацией нарушений углеводного обмена, дислипидемии, провоспалительного состояния и репродуктивной дисфункцией.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

## Литература / References

1. Must A, Spadano J, Coakley E et al. The disease burden associated with overweight and obesity. *JAMA* 1999; 282: 1523–9.
2. Guh D, Zhang W, Bansback N et al. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2009; 9: 88.
3. Lenz M, Richter T, Muhlhauser I. The morbidity and mortality associated with overweight and obesity in adulthood: a systematic review. *Dtsch Arztebl Int* 2009; 106: 641–8.
4. Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. Ожирение в Российской популяции – распространенность и ассоциации с факторами риска хронических заболеваний. *Рос. кардиол. журн.* 2018; 23 (6): 123–30. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-123-130 [Balanova Yu.A., Shal'nova S.A., Deev A.D. et al. Ozhirenie v Rossiiskoi populatsii – rasprostranennost' i assotsiatsii s faktorami riska khronicheskikh zabolevaniy. *Ros. kardiolog. zhurn.* 2018; 23 (6): 123–30. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-123-130 (in Russian).]
5. Всемирная организация здравоохранения. Ожирение и избыточный вес. Информационный бюллетень. 2017; 311. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru/> [Vsemirnaya organizatsiya zdoravookhraneniya. Ozhirenie i izbytochnyi ves. *Informatsionnyi biulleten'.* 2017; 311. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru/> (in Russian).]
6. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control 2011. Edited by S. Mendis, P. Puska, B. Norrving. World Health Organization, 2013.
7. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты. Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: Медицинское информационное агентство, 2006. [Ozhirenie: etiologiya, patogenez, klinicheskie aspekty. Ed I.I. Dedov, G.A. Mel'nichenko. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2006 (in Russian).]
8. Sesti G. Pathophysiology of insulin resistance. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006; 20: 665–79.
9. Johnson AM, Olefsky JM. The origins and drivers of insulin resistance. *Cell* 2013; 152 (4): 673–84.
10. Ferrannini E et al. Insulin resistance and hypersecretion in obesity. *European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). J Clin Invest* 1997; 100: 1166–73.
11. Ткачук В.А., Воротников А.В. Молекулярные механизмы развития резистентности к инсулину. *Сахарный диабет.* 2014; 2: 29–40. [Tkachuk V.A., Vorotnikov A.V. Molekuliarnye mekhanizmy razvitiia rezistentnosti k insulinu. *Sakharnyi diabet.* 2014; 2: 29–40 (in Russian).]
12. Himsworth HP, Kerr RB. Insulin-sensitive and insulin-insensitive types of diabetes mellitus. *Gin Sci* 1939; 4: 119–52.
13. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome – a new world-wide definition: A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006; 23: 469–80.
14. Мкртумян А.М. Метаболический синдром: конфликт провоспалительных цитокинов. *Эффективная фармакотерапия.* 2012; 46: 12–5. [Mkrtyunyan A.M. Metabolicheskii sindrom: konflikt provospalitel'nykh tsitokinov. *Effektivnaia farmakoterapiia.* 2012; 46: 12–5 (in Russian).]
15. Гордюнина С.В. Инсулинорезистентность и регуляция метаболизма. *Проблемы эндокринологии.* 2012; 3 (58): 31–4. [Gordyunina S.V. Insulinorezistentnost' i reguliatsiia metabolizma. *Problemy endokrinologii.* 2012; 3 (58): 31–4 (in Russian).]
16. Демидова Т.Ю. Этиопатогенетическая роль инсулинорезистентности в развитии метаболических и сосудистых нарушений при сахарном диабете 2 типа. *Фарматека.* 2010; 16: 18–24. [Demidova T.Yu. Etiopatogeneticheskaya rol' insulinorezistentnosti v razvitiu metabolicheskikh i sosudistykh narushenii pri sakharom diabete 2 tipa. *Far-mateka.* 2010; 16: 18–24 (in Russian).]
17. Лавренова Е.А., Драпкина О.М. Инсулинорезистентность при ожирении: причины и последствия. *Ожирение и метаболизм.* 2020; 17 (1): 48–55. [Lavrenova E.A., Drapkina O.M. Insulinorezistentnost' pri ozhireнии: prichiny i posledstviia. *Ozhirenie i metabolizm.* 2020; 17 (1): 48–55 (in Russian).]
18. Порядин Г.В., Осолок Л.Н. Патофизиологические аспекты метаболического синдрома. *Лечебное дело.* 2011(4): 4–10. [Poryadin G.V., Osolok L.N. Patofiziologicheskie aspekty metabolicheskogo sindroma. *Lечебное дело.* 2011(4): 4–10 (in Russian).]
19. Ройтберг Г.Е. *Метаболический синдром.* М.: МЕДпресс-информ, 2007. [Roitberg G.E. *Metabolicheskii sindrom.* Moscow: MEDpress-inform, 2007 (in Russian).]
20. Legro RS. Insulin resistance in women's health: why it matters and how to identify it. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2009; 21 (4): 301–5.
21. Samy IM, Banerji M, Sowers RJ. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 713–8.
22. Мычка В.Б. *Женское сердце.* М.: Формат печати, 2012. [Mychka V.B. *Zhenskoe serdtse.* Moscow: Format pechati, 2012 (in Russian).]
23. Прилепская В.Н., Цаллагова Е.В. Ожирение: клиника, диагностика, лечение. М.: МЕДпресс-информ, 2007. [Prilepskaia V.N., Tsallagova E.V. Ozhirenie: klinika, diagnostika, lechenie. Moscow: MEDpress-inform, 2007 (in Russian).]
24. Рекомендации по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям EASD/ESC. *Рос. кардиол. журн.* 2014; 3 (107): 7–61. [Rekomendatsii po diabetu, prediabetu i serdechno-sosudistym zabolevaniyam EASD/ESC. *Ros. kardiolog. zhurn.* 2014; 3 (107): 7–61 (in Russian).]
25. Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома. *Второй пересмотр. Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2009; 6 (Pril. 2): 1–29. [Rekomendatsii ekspertov Vserossiiskogo nauchnogo obshchestva kardiologov po diagnostike i lecheniiu metabolicheskogo sindroma. *Vtoroi peresmotr. Kardiovaskuliarnaya terapiia i profilaktika.* 2009; 6 (Pril. 2): 1–29 (in Russian).]
26. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. *International Diabetes Federation, 2006.*

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / Information about the authors

**Суплотова Людмила Александровна** – д-р мед. наук, проф., зав. курсом эндокринологии каф. терапии института непрерывного профессионального развития ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ». E-mail: dr.suplotova@yahoo.com; ORCID: <http://orhid.org/0000-0001-9253-8075>; eLIBRARY.SPIN:1212-5397

**Ljudmila A. Suplotova** – D. Sci. (Med.), Prof., Tyumen State Medical University. E-mail: dr.suplotova@yahoo.com; ORCID: <http://orhid.org/0000-0001-9253-8075>; eLIBRARY.SPIN:1212-5397

**Сметанина Светлана Андреевна** – д-р мед. наук, проф. каф. детских болезней педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ». E-mail: dr.smetanina@gmail.com; ORCID: <http://orhid.org/0000-0003-3525-9891>, eLIBRARY.RUSPIN:3842-6394

**Svetlana A. Smetanina** – D. Sci. (Med.), Prof., Tyumen State Medical University. E-mail: dr.smetanina@gmail.com; ORCID: <http://orhid.org/0000-0003-3525-9891>; eLIBRARY.SPIN:3842-6394

Статья поступила в редакцию / The article received: 19.10.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 30.11.2020

# Предиабет: самостоятельное заболевание или фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний?

Ф.О. Ушанова, Т.Ю. Демидова

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия  
fati\_2526@mail.ru

## Аннотация

Нарушения углеводного обмена характеризуются многофакторным характером развития, системностью поражения и коморбидностью. Одним из часто встречающихся коморбидных состояний у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, определяющих тяжесть течения заболевания и выбор стратегии управления заболеванием, является сердечно-сосудистая патология. Множество исследований подтверждают, что ранние углеводные нарушения также являются самостоятельным предиктором развития не только сахарного диабета 2-го типа, но и сердечно-сосудистых заболеваний. В статье представлены актуальные данные эпидемиологии нарушений углеводного обмена, а также обзор исследований, посвященных изучению взаимосвязи предиабета и макрососудистых заболеваний. Адекватные меры по своевременному контролю ранних нарушений углеводного обмена играют важную роль в профилактике осложнений, обусловленных нарушениями углеводного обмена, в связи с чем необходим пристальный междисциплинарный подход со стороны врачей различных специальностей к пациентам с предиабетом.

**Ключевые слова:** предиабет, нарушение толерантности к глюкозе, нарушенная гликемия натощак, сахарный диабет 2-го типа, сердечно-сосудистые заболевания, макрососудистые осложнения, метформин.

**Для цитирования:** Ушанова Ф.О., Демидова Т.Ю. Предиабет: самостоятельное заболевание или фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний? FOCUS Эндокринология. 2020; 1: 27–35. DOI: 10.47407/ef2020.1.1.0004

## Prediabetes: independent disease or cardiovascular risk factor?

Fatima O. Ushanova, Tatiana Yu. Demidova

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia  
fati\_2526@mail.ru

## Abstract

Disorders of carbohydrate metabolism are characterized by a multifactorial nature of development, systemic lesions and comorbidity. One of the most common comorbid conditions in patients with type 2 diabetes, which determine the severity of the course of the disease and the choice of a disease management strategy, is cardiovascular pathology. Numerous studies confirm that early carbohydrate disorders are also an independent predictor of the development of not only type 2 diabetes, but also cardiovascular diseases. The article presents current data on the epidemiology of carbohydrate metabolism disorders, as well as a review of studies devoted to the study of the relationship between prediabetes and macrovascular diseases. Adequate measures for the timely control of early disorders of carbohydrate metabolism play an important role in the prevention of complications caused by disorders of carbohydrate metabolism, in connection with which patients with prediabetes require a close interdisciplinary approach on the part of doctors of various specialties.

**Key words:** prediabetes, impaired glucose tolerance, impaired fasting glycemia, type 2 diabetes mellitus, cardiovascular diseases, macrovascular complications, metformin.

**For citation:** Ushanova F.O., Demidova T.Yu. Prediabetes: independent disease or cardiovascular risk factor? FOCUS Endocrinology. 2020; 1: 27–35. DOI: 10.47407/ef2020.1.1.0004

## Введение

В современной медицинской практике неуклонно растет процент пациентов с множественной хронической патологией, зачастую имеющей этиопатогенетически взаимосвязанные между собой механизмы развития и прогрессирования. Сахарный диабет (СД) является распространенным социально значимым заболеванием, являющимся одной из основных причин преждевременной заболеваемости и смертности во всем мире. Согласно данным Международной федерации диабета (International Diabetes Federation – IDF), на сегодняшний день более 463 млн человек в возрасте 20–79 лет страдают СД.

По прогнозам, к 2030 г. в мире будет насчитываться 578 млн взрослых с диабетом, а к 2045 г. цифра достигнет 700 млн [1]. В Российской Федерации в Государственном регистре больных СД на 01.01.2019 зарегистрированы 4,58 млн человек (3,12% населения РФ). [2] Однако, по данным эпидемиологического исследования распространенности СД 2-го типа (СД 2) в нашей стране – NATION, которое завершилось в 2015 г., уже на тот момент были выявлены около 5,9 млн человек 20–79 лет, страдающих СД 2, при этом более 1/2 случаев были выявлены впервые в ходе исследования [14]. СД характеризуется многофакторным характером развития,

Таблица 1. Критерии определения ранних нарушений углеводного обмена  
 Table 1. Criteria for early carbohydrate metabolism disorders identification

Ассоциация	Год	ГПН, ммоль/л	НТГ (ПГТТ через 2 ч), ммоль/л	HbA <sub>1c</sub> , %
ADA	2017	5,6–6,9	7,8–11,0	5,7–6,4
РАЭ, IDF, ВОЗ	2017	6,1–6,9	7,8–11,0	–
Diabetes Canada, NICE	2018	6,1–6,9	7,8–11,0	6,0–6,4

Примечание. ПГТТ – пероральный глюкозотолерантный тест.

системностью поражения и коморбидностью. Одним из часто встречающихся коморбидных состояний у пациентов с СД 2, определяющих тяжесть течения заболевания и выбор стратегии управления заболеванием, является сердечно-сосудистая патология. При этом с показателями заболеваемости как СД 2, так и сердечно-сосудистой патологией ассоциированы ранние нарушения углеводного обмена, т.е. предиабет – один из ключевых факторов риска развития данных заболеваний. Предиабет характеризуется повышением уровня глюкозы выше нормальных значений, но не достаточных для диагностики СД. К основным формам ранних нарушений углеводного обмена относят нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) и нарушение гликемии натощак (НГН), а также может иметь место сочетание НТГ и НГН [3]. В последние годы число людей с предиабетическими формами нарушений углеводного обмена прогрессивно растет, при этом показатели распространенности могут варьировать в различных странах в зависимости от принятых критериев постановки диагноза (табл. 1). Американская диабетическая ассоциация (ADA) предлагает более низкий порог диагностики предиабета – при гликемии натощак 5,6–6,9 ммоль/л, а также рекомендует использовать для диагностики предиабета уровень гликозилированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) 5,7–6,4% [4]. При использовании HbA<sub>1c</sub> в качестве маркера ранних углеводных нарушений необходимо помнить об ограничениях использования HbA<sub>1c</sub> таких как сопутствующая анемия, хронические заболевания почек и другие системные заболевания и гематологические нарушения, которые нарушают надежность HbA<sub>1c</sub> как интегрированного показателя гликемического контроля [5–9]. Согласно критериям IDF, Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ), Национального института охраны здоровья и совершенствования медицинской помощи Великобритании (NICE), Канадской ассоциации диабета (Diabetes Canada), отрезным значением НГН является 6,1–6,9 ммоль/л [10–13]. Критерием диагностики НТГ, согласно данным всех перечисленных ассоциаций, является уровень гликемии 7,8–11,0 ммоль/л.

По данным исследования NATION, распространенность предиабета в РФ составила 19,3%, т.е. более 20 млн человек [14]. В то же время результаты международного эпидемиологического проекта NAPIEE показали, что распространенность предиабета в РФ, в частности НГН, может быть еще выше и зависит от используемых диагностических критериев определения: 28,1% – при отрезной точке по уровню глюкозы плазмы  $\geq 6,1$  ммоль/л, согласно крите-

риям РАЭ, до 54,8% – при определении в соответствии с критериями ADA ( $\geq 5,6$  ммоль/л) [15]. Ряд исследований, проведенных в США и Великобритании, продемонстрировали, что распространенность предиабета у взрослых составляет 38% и 35% соответственно [16]. Кроме того, имеются данные о неуклонном росте распространенности предиабета, почти в три раза между 2003 и 2011 г. в разных этнических группах Великобритании [17].

На сегодняшний день известны основные факторы риска развития предиабета и, соответственно, СД 2, к которым относятся: возраст старше 45 лет; избыточная масса тела и ожирение (индекс массы тела  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>); семейный анамнез СД (родители или братья/сестры с СД 2); гестационный СД или рождение крупного плода в анамнезе; артериальная гипертензия ( $\geq 140/90$  мм рт. ст. или медикаментозная антигипертензивная терапия); привычно низкая физическая активность; холестерин липопротеидов высокой плотности  $\leq 0,9$  ммоль/л и/или уровень триглицеридов  $\geq 2,82$  ммоль/л; синдром поликистозных яичников; наличие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Высокая распространенность ранних нарушений углеводного обмена определяет тенденцию к дальнейшему росту заболеваемости СД 2, при этом основной причиной смертности у данной группы пациентов являются именно ССЗ. Данный факт подтверждает необходимость осторожности врачей различных специальностей в отношении своевременного выявления предиабета, так как своевременно начатые профилактические мероприятия могут значительно снизить риск развития СД 2 и его осложнений в будущем.

### Патофизиология сердечно-сосудистых осложнений при предиабете

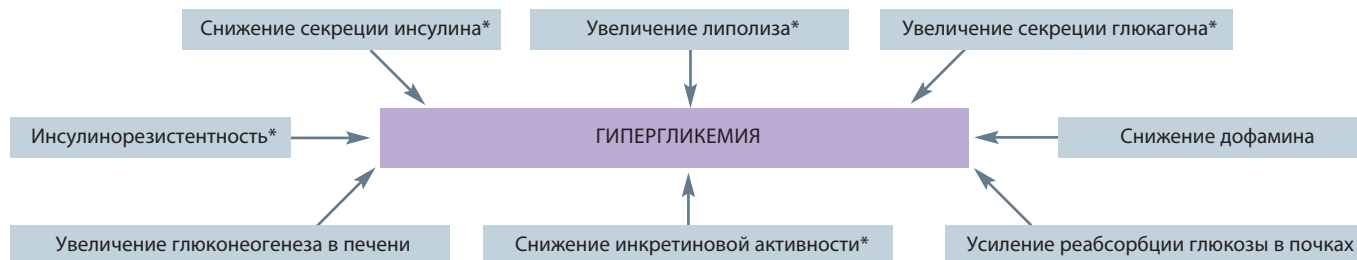
Известные патофизиологические дефекты, лежащие в основе СД 2, по данным множественных исследований, начинают проявляться уже на предиабетических стадиях нарушений углеводного обмена [18–22] (рис. 1). Естественное прогрессирование дисгликемии основано на повышении инсулинорезистентности и прогрессирующем изменении функции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы [23].

Известно, что предиабет характеризуется инсулинорезистентностью, гипергликемией, неспецифическим воспалением и метаболическими нарушениями, зачастую связанными с сопутствующим ожирением, вызывают эндотелиальную вазодилаторную и фибринолитическую дисфункцию, что приводит к повышенному риску ССЗ и



Рис. 1. Патофизиологические дефекты, характерные для СД 2 и предиабета (адаптировано из S. Dagogo-Jack. Diabetes risks from prescription and nonprescription drugs. ADA press, Alexandria, VA, 2016).

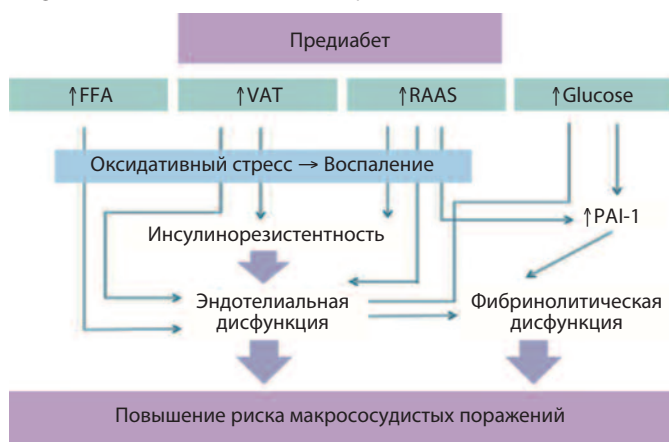
Fig. 1. Pathophysiological defects characteristic of T2D and prediabetes (adapted from S. Dagogo-Jack. Diabetes risks from prescription and nonprescription drugs. ADA press, Alexandria, VA, 2016).



\* Характерно для предиабета.

Рис. 2. Механизм развития сосудистых поражений при предиабете.

Fig. 2. Mechanism of vascular lesion in prediabetes.



Примечание: FFA – свободные жирные кислоты; RAAS – ренин-ангиотензин-альдостероновая система; VAT – висцеральная жировая ткань; glucose – глюкоза; PAI-1 – ингибитор активации плазминогена.

почечных заболеваний (рис. 2). Важно отметить, что чувствительность к инсулину и микрососудистое русло взаимосвязаны и влияют на доставку инсулина и глюкозы в скелетные мышцы, эндотелиальную функцию и ремоделирование внеклеточного матрикса, способствуют прогрессии гипергликемии от предиабета к СД 2. Эндотелиальная дисфункция ассоциирована с неблагоприятным прогнозом развития ССЗ, а механизмы ее формирования, такие как инсулинорезистентность, висцеральное ожирение, гипергликемия характерны для предиабетических стадий нарушения углеводного обмена [25, 26]. Возникновение ранней дисфункции эндотелия и сосудистого воспаления ведет к вовлечению в патологический процесс моноцитов с последующей трансформацией их в пенистые клетки (стадия липидных полосок), что спустя годы неизбежно приводит к раннему развитию атеросклеротических бляшек, а наличие общего провоспалительного фона способствует их нестабильности, разрыву и сосудистой окклюзии [31]. Таким образом, на этапе предиабета запускаются механизмы, способствующие развитию макрососудистых осложнений, развивается эндотелиальная дисфункция, которые прогрессируют и становятся основой более серьезных нарушений, формируя сердечно-сосудистый континуум вплоть до сердечной недостаточности [24].

Другим изученным маркером сердечно-сосудистого риска на стадии предиабета является артериальная жесткость [27]. В исследовании Н. Park и соавт. проводилась оценка артериальной жесткости методом CAVI (cardio-ankle vascular index) и коронарного атеросклероза путем определения индекса коронарного кальция CACS (coronary artery calcium score). Были получены данные, демонстрирующие более высокий индекс CAVI, индекс CACS и выраженность коронарного стенозирования у пациентов с предиабетом по сравнению с участниками без нарушений углеводного обмена [28]. В исследовании J. Wang и соавт. также продемонстрирована положительная связь между предиабетом и показателем артериальной жесткости [29]. Более агрессивное течение коронарного атеросклероза на фоне предиабета было подтверждено и в исследовании В. Асар и соавт. (2018 г.), которое изучало течение коронарного атеросклероза у лиц с нарушениями углеводного обмена: 255 пациентам с впервые возникшим острым коронарным синдромом была проведена коронароангиография с оценкой частоты трехсосудистого поражения и расчетом индексов SYNTAX и Gensini. Значение каждого из индексов и частота многососудистого поражения были достоверно выше в группах СД 2 и предиабета по сравнению с группой контроля [30].

Полученные данные позволяют считать, что на этапе предиабета следует начинать не только раннюю профилактику СД 2, но и ССЗ, использовать многофакторный подход к ведению таких пациентов, привлекая при необходимости кардиологов и терапевтов к выявлению и коррекции ранних нарушений углеводного обмена.

### Вклад предиабета в развитие сердечно-сосудистых заболеваний: обзор исследований

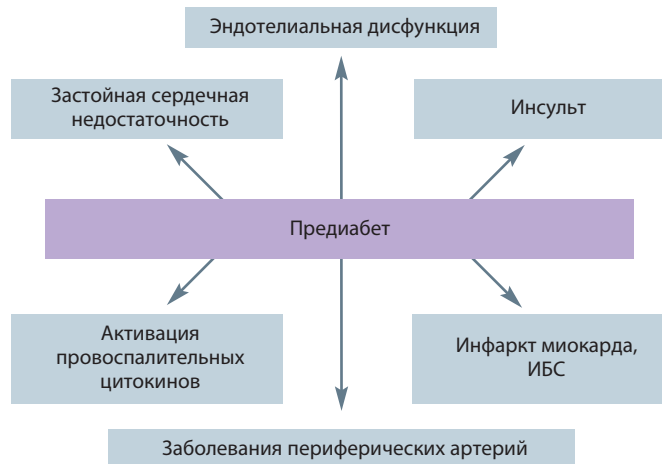
Значимость СД 2 как фактора риска ССЗ давно стала несомненной, и его наличие почти всегда является показателем высокого или очень высокого сердечно-сосудистого риска у пациентов, в то время как вклад предиабета непосредственно в развитие ССЗ все еще остается предметом обсуждений и исследований. Ряд эпидемиологических исследований на сегодняшний день уже продемонстрировали, что предиабет является значимым предиктором ССЗ. Например, в исследовании Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe (DECODE) была подтверждена связь между НТГ и

повышенным риском ишемической болезни сердца (ИБС) [32]. По его результатам смертность у пациентов с НТГ оказалась крайне высокой по сравнению с испытуемыми с нормогликемией и НГН. Повышение уровня гликемии через 2 ч после нагрузки глюкозой может служить предиктором внезапной сердечной смерти, ССЗ и ИБС. Согласно результатам Фремингемского исследования, наличие НТГ также повышает риск развития СД 2 и сердечно-сосудистых осложнений, причем в большей степени, чем артериальная гипертензия и гиперхолестеринемия [33, 34]. По данным обзора McMaster University, у пациентов с НТГ относительный риск развития СД 2 оказался в 6 раз выше, чем у лиц с эугликемией, и в 12 раз выше при сочетании НТГ и НГН [35]. Отмечалось, что развитие СД 2 при наличии НГН происходило в 4,7 раза чаще, чем при нормальной толерантности к глюкозе. Таким образом, предиабет по праву можно считать кардио-метаболическим состоянием, связанным с повышенным риском развития сосудистых осложнений [36] (рис. 3), так как традиционные факторы риска ССЗ (гипертриглицеридемия, снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности – ЛПВП, дислипидемия, ожирение, гипертензия) довольно распространены среди людей с ранними формами нарушения углеводного обмена и опережают диагноз СД 2 [37–43]. Данные факторы риска обычно предшествуют нарушению эндотелий-зависимой вазодилатации, дисфункции гладких мышц сосудов и повышению жесткости артерий и определяют развитие атеросклероза [44]. Так, согласно одному из метаанализов, основанного на 35 исследованиях, получены убедительные доказательства связи предиабета с развитием инфаркта миокарда и застойной сердечной недостаточности, а также ИБС [41]. А на основании данных исследования Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) [37] были сделаны выводы о том, что предиабетическое состояние связано с трехкратным увеличением риска развития и выявления нераспознанного инфаркта миокарда по сравнению с нормогликемическим статусом.

Более того, в ряде работ была подтверждена значимость предиабета в развитии цереброваскулярных заболеваний, в частности оценивались риски развития транзиторных ишемических атак, первичных и повторных случаев инсульта [45–48]. Исследование Q. Qiao и соавт. указывает на то, что НТГ является значимым предиктором инсульта и будущих ССЗ [49], а анализ данных в работе R. Такака и соавт. показал, что и СД, и предиабет были связаны с неблагоприятными краткосрочными прогнозами развития острого ишемического инсульта [50]. По данным работы KORA-MRI, из 400 пациентов, прошедших МРТ-исследование, у 103 пациентов выявлен предиабет, а 54 имели СД. Группа пациентов с предиабетом характеризовалась более высоким риском образования бляшек сонной артерии и неблагоприятных функциональных параметров сердца [51]. Описанные исследования также убедительно доказывают необходимость тщательного мониторинга ранних нарушений углеводного обмена с целью снижения сердечно-сосудистого риска и неблагоприятных исходов для пациентов.

Рис. 3. Известные макрососудистые осложнения, связанные с предиабетом.

Fig. 3. Macrovascular complications associated with prediabetes.



В 2016 г. опубликованы результаты крупного метаанализа, посвященного оценке роли предиабета в показателях сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности от всех причин. В результате данной работы предиабет, определяемый как НГН (независимо от используемых критериев определения) или НТГ, был связан с повышением смертности от всех причин и ССЗ среди населения в целом [52]. В обновленной версии метаанализа от 2020 г. [53] авторы уделили дополнительное внимание не только показателям смертности, но и зависимости их от используемых критериев диагностики предиабета, а также зависимости рисков у пациентов с предиабетом и исходными атеросклеротическими заболеваниями. Подтвердилась связь предиабета (независимо от формы – НГН, НТГ или повышение уровня  $HbA_{1c}$ ) с повышенным риском смертности от всех причин и ССЗ в общей популяции, а также отдельно у группы пациентов с исходным атеросклеротическим ССЗ. В общей популяции предиабет был связан с повышенным риском смертности от всех причин (относительный риск – ОР 1,13; 95% доверительный интервал – ДИ 1,10–1,17), от комбинированного ССЗ (ОР 1,15; 95% ДИ 1,11–1,18), от ИБС (ОР 1,16; 95% ДИ 1,11–1,21) и инсульта (ОР 1,14; ДИ 1,08–1,20). У пациентов с исходным атеросклеротическим ССЗ предиабет был также ассоциирован с повышением риска смертности от всех причин (ОР 1,36; 95% ДИ 1,21–1,54), комбинированного ССЗ (ОР 1,37; 95% ДИ 1,23–1,53) и ИБС (ОР 1,15; 95% ДИ 1,02–1,29), но примечательно, что не отмечено различий в отношении риска инсульта (ОР 1,05; ДИ 0,81–1,36) по сравнению с группой без исходного атеросклеротического поражения. Обращает на себя внимание часть метаанализа, посвященная разности показателей риска в зависимости от метода определения НГН. В группе пациентов с исходным атеросклеротическим заболеванием не продемонстрирована значительная разнородность риска всех исходов для различных критериев определения предиабета (все  $I^2 < 50\%$ ,  $p > 0,10$ ). В то время как при отсутствии атеросклеротического заболевания такая неоднородность результатов наблюдалась и

зависела от того, по каким критериям был диагностирован предиабет (в частности НГН). Проведено сравнение группы пациентов с гликемией 5,6–6,05 ммоль/л, укладывающейся в критерии диагностики НГН ADA (5,6–6,9 ммоль/л) и группы пациентов с НГН в соответствии с определением Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) – 6,1–6,9 ммоль/л. Значительная неоднородность наблюдалась в отношении риска всех исходов (все  $I^2 > 50\%$ ,  $p < 0,05$ ), за исключением ИБС ( $I^2 = 23,3\%$ ,  $p = 0,24$ ). При сравнении группы пациентов с нормогликемией с пациентами, у которых НГН определялась в диапазоне гликемии 5,6–6,05 ммоль/л, значимое повышение риска отмечено только в отношении ИБС (ОР 1,05; 95% ДИ 1,01–1,10), при отсутствии таковой разницы по другим исходам. При этом концентрация глюкозы в плазме натощак 6,1–6,9 ммоль/л (что является критерием определения НГН согласно ВОЗ, IDF, PAЭ и др.) была ассоциирована с повышенным риском смертности от всех причин (ОР 1,26; 95% ДИ 1,16–1,36), ИБС (ОР 1,12; 95% ДИ 1,05–1,19) и инсульта (ОР 1,18; 95% ДИ 1,05–1,32). Кроме того, регрессионный метаанализ показал, что в общей популяции НТГ, несет более высокий риск смерти от всех причин ( $p = 0,002$ ) и инсульта ( $p = 0,043$ ) по сравнению с НГН.

Таким образом, в этом масштабном метаанализе (129 исследований) с участием более 10 млн участников были сделаны три основных вывода. Во-первых, по сравнению с нормогликемией предиабет был связан с повышенным риском смертности от всех причин и ССЗ в общей популяции и у пациентов с атеросклеротическим ССЗ. Во-вторых, в общей популяции НТГ несет более высокий риск смерти от всех причин, ИБС и инсульта, чем НГН. В-третьих, риск смертности от всех причин, связанной с НГН, в основном связан с концентрацией глюкозы в плазме натощак в диапазоне 6,1–6,9 ммоль/л.

## Лечение

В настоящий момент подтверждена эффективность как немедикаментозной, так и медикаментозной стратегии в предотвращении развития СД 2 и эффективной профилактики ССЗ у лиц с предиабетом.

Немедикаментозное лечение – важнейшая часть ведения пациента с нарушениями углеводного обмена. Основные меры немедикаментозного лечения можно охарактеризовать как ведение здорового образа жизни – диета, направленная на снижение или поддержание нормальной массы тела, отказ от курения и избыточного потребления алкоголя, а также дозированные физические нагрузки. Очень важна постоянная поддержка врача или специалиста-диетолога, а рекомендации по изменению образа жизни и питания должны быть конкретными и последовательными. Пациентам с избыточной массой тела необходимо уменьшение суточной калорийности пищи, разработка плана регулярных физических нагрузок. Первоочередная цель – стойкое уменьшение массы тела на 5–10%. В настоящее время установлено: единственное, что действительно приводит к уменьшению массы тела, – это создание суточного дефицита энергии,

т.е. преобладание расхода энергии над ее поступлением. Снижение массы тела на 5–10% в течение 6–12 мес сопровождается достоверным уменьшением риска для здоровья и по силам для большинства больных [54, 55]. Не существует стандартного плана питания, который работает универсально для всех людей с предиабетом. Питание должно быть индивидуально подобрано для пациента с учетом целей, гастрономических и культурных предпочтений, умения рассчитывать свой рацион, а также готовности и способности к переменам. Существуют разные примерные варианты питания при ранних нарушениях углеводного обмена, которые не являются обязательными для соблюдения, но являются достаточно распространенными среди населения. Результаты рандомизированного исследования диетических вмешательств PREDIMED (PREvención con Dieta MEDiterránea) для первичной профилактики ССЗ показали снижение на 40% частоты СД 2 у участников, получавших средиземноморский вариант питания, по сравнению с участниками, которым была назначена диета с низким содержанием жиров [56, 57]. Ряд других исследований также продемонстрировали положительное влияние средиземноморской диеты в отношении кардиометаболического профиля пациентов, наряду с удовлетворительной коррекцией массы тела в большинстве случаев отмечалось улучшение показателей маркеров воспаления [58–60].

Физические нагрузки – важная часть рекомендаций по изменению образа жизни. На этапе снижения массы тела они дополняют редуцированную по калорийности диету и позволяют стимулировать метаболизм, улучшать энергетический баланс, продлевать и повышать эффективность пищевых ограничений. Особое значение физическая активность приобретает для поддержания мышечной массы, общей тренированности и выносливости. Под влиянием нагрузок умеренной интенсивности улучшается чувствительность к действию инсулина, снижается уровень триглицеридов и возрастает холестерин ЛПВП, повышаются функциональные резервы сердечно-сосудистой и дыхательной системы. Рекомендуется регулярная физическая активность умеренной интенсивности (быстрая ходьба, плавание, велосипед, танцы) длительностью не менее 30 мин в день, максимально часто в неделю (совокупно не менее 150 мин/нед). Физическая активность приводит к снижению сердечно-сосудистых факторов риска, снижению инсулинорезистентности, снижению депрессии, уменьшению потери тощей массы во время снижения массы тела, снижению риска развития СД 2, остеопороза, ССЗ.

В относительно небольшом финском исследовании по профилактике СД (Finnish Diabetes Prevention Study) и по результатам 30-летнего наблюдения в исследовании по профилактике СД Da Qing (Da Qing Diabetes Prevention Study) показано значительное снижение риска развития СД 2 при внедрении изменений образа жизни у лиц с НТГ и уменьшение частоты сосудистых осложнений [61–63].

Каждый компонент программы изменения образа жизни (и коррекция питания, и физическая активность) может влиять на различные факторы риска, в том числе и

Таблица 2. Клинические исследования по профилактике предиабета  
Table 2. Clinical trials in prevention of prediabetes

Исследование	Продолжительность, число участников	Критерии отбора	Препарат	Сравнение	Изменение риска, %
CANOE	3,9 года (n=207)	НТГ	Росиглитазон + метформин	Плацебо+ИОЖ	-66
DREAM	3 года (n=5269)	НТГ/НГН	Росиглитазон	Плацебо+ИОЖ	-60
Act NOW	2,4 года (n=602)	НТГ	Пиоглитазон	Плацебо+ИОЖ	-72
IDPP-2	5 лет (n=407)	НТГ	Пиоглитазон	Плацебо+ИОЖ	–
STOP NIDDM	3,3 года (n=1429)	НТГ/НГН	Акарбоза	Плацебо	-25
XENDOS	4 года (n=3305)	НТГ/ожирение	Орлистат	Плацебо+ИОЖ	-37
NAVIGATOR	5 лет (n=9306)	НТГ	Натеглинид	Плацебо+ИОЖ	+7
DPP	2,8 года (n=3234)	НТГ/НГН	Метформин	Плацебо+ИОЖ	-31
DPPOS	10,7 года (n=2766)	НТГ/НГН	Метформин	Плацебо+ИОЖ	-18
IDPP	2,5 года (n=531)	НТГ	Метформин	Плацебо+ИОЖ	-26

Примечание. ИОЖ – изменение образа жизни.

на метаболические нарушения, что, в конечном счете, приводит не только к улучшению показателей углеводного обмена, но и к общему снижению сердечно-сосудистого риска. К негативным сторонам программ по изменению образа жизни следует отнести отсутствие достаточной мотивации у пациентов, низкую приверженность к таким методам лечения, неспособность большинства пациентов к пожизненному соблюдению принципов здорового образа жизни. Поэтому применение медикаментозной стратегии профилактики СД 2 у лиц с предиабетом и неэффективностью мероприятий по изменению образа жизни является обоснованным. Свою эффективность в снижении риска развития СД 2 показали различные фармакологические препараты: метформин, ингибиторы  $\alpha$ -глюкозидазы, орлистат, агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида 1 и тиазолидиндионы. Препаратом первого выбора для лечения пациентов с предиабетом на сегодняшний день признан метформин [10, 64]. Метформин эффективно снижает гликемию натощак и после нагрузки глюкозой, а также оказывает благоприятное влияние на сопутствующие факторы риска. Было показано, что у лиц с предиабетом метформин снижает уровни С-реактивного белка и тканевого активатора плазминогена [65], продуктов перекисного окисления липидов [66], улучшает эндотелиальную функцию [67] и липидный профиль [68]. Также для пациентов с предиабетом продемонстрирована эффективность метформина в снижении систолического артериального давления (особенно у лиц с НТГ и ожирением) [69] и уменьшении гипертрофии миокарда левого желудочка [66]. По данным исследования DPP (Diabetes Prevention Program), у пациентов с высоким риском развития СД 2 изменение образа жизни (не менее 150 мин/нед физической активности и снижение массы тела) сопровождалось уменьшением риска развития СД 2 на 58% (95% ДИ 48–66%), а терапия метформином способствовала уменьшению количества новых случаев СД на 31% (95% ДИ 17–43%) в сравнении с плацебо [70]. В DPP интенсивное изменение образа жизни, которое значительно снизило риск СД 2, также сопровождалось снижением потребно-

сти в антигипертензивных препаратах. Исследователи DPP также сообщили, что в группе интенсивного изменения образа жизни отмечено повышение уровня холестерина ЛПВП и снижение уровня триглицеридов, а также снижение липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) в течение примерно 3 лет наблюдения.

По данным J. Armato и соавт., многокомпонентная медикаментозная терапия, включающая метформин, значительно превосходит по эффективности немедикаментозные мероприятия [71]. Так, у пациентов с высоким и умеренным риском развития СД 2 за средний период наблюдения 32,09±1,24 мес развитие СД 2 на фоне только немедикаментозных методов лечения было отмечено в 4,1% случаев, у пациентов с умеренным риском развития СД 2 на фоне терапии метформином в сочетании с пиоглитазоном – в 1,7% случаев ( $p=0,0009$  в сравнении с группой немедикаментозной терапии), а в группе с высоким риском развития СД 2, получавшей комбинированную терапию метформином, пиоглитазоном и агонистом рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), развитие СД 2 не отмечалось ни у одного пациента. Относительный риск развития СД в группе умеренного риска на фоне терапии метформином и пиоглитазоном составил 0,29 (95% ДИ 0,11–0,78;  $p=0,0009$ ), в группе трехкомпонентной медикаментозной терапии метформином, пиоглитазоном и агонистом рецепторов ГПП-1 у пациентов высокого риска развития СД – 0,12 (95% ДИ 0,02–0,94;  $p=0,04$ ).

В одном из исследований, включавшем 6522 пациента с ИБС и предиабетом, отмечено, что применение акарбозы достоверно снижает вероятность развития СД 2, но при этом не снижает риск серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [72].

На сегодняшний день представлены результаты множества исследований, направленных на оценку эффективности различных вмешательств при предиабете (табл. 2) [73–79].

В исследовании ACT NOW было обнаружено, что пиоглитазон снижает риск развития СД 2 примерно на 70% у пациентов с избыточной массой тела и предиабетом [80].



Однако следует отметить, что в ряде случаев прием препаратов ассоциирован с развитием нежелательных эффектов, и может сопровождаться повышением гликемии после отмены терапии. Кроме того, фармакологическое вмешательство у лиц с предиабетом не эффективно без фундаментального изменения образа жизни, направленного на коррекцию основных факторов риска. В связи с этим текущие руководящие принципы большинства эндокринологических сообществ рекомендуют изменение образа жизни в качестве подхода 1-й линии для профилактики диабета [81–84].

Аналогичным образом, исследование NAVIGATOR (долгосрочное исследование натеглинида и валсартана для предотвращения или отсрочки СД 2 и сердечно-сосудистых осложнений) показало, что у лиц с высоким риском ССЗ с НТГ изменение образа жизни и расширение привычной физической активности было связано со снижением риска сердечно-сосудистых событий [85]. Основываясь на этих результатах, в рекомендациях Европейского общества кардиологов по диабету, предиабету и ССЗ рекомендуется изменение образа жизни в качестве ключевого аспекта профилактики СД 2 и ССЗ [86].

## Литература / References

1. IDF Diabetes Atlas. 9th Edition. 2019. Publisher: International Diabetes Federation, 2019. ISBN: 978-2-930229-87-4. <https://www.idf.org/e-library/wel-come/copyright-permission.html>
2. Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В. и др. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие? *Терапевтический архив*. 2019; 91 (10): 4–13. DOI: 10.26442/00403660.2019.10.000364 [Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V. et al. Diabetes epidemiology in Russia: what has changed over the decade? *Therapeutic Archive*. 2019; 91 (10): 4–13. DOI: 10.26442/00403660.2019.10.000364 (in Russian).]
3. Барбараш О.Л., Воевода М.И., Галстян Г.Р. и др. Предиабет как междисциплинарная проблема: определение, риски, подходы к диагностике и профилактике сахарного диабета 2-го типа и сердечно-сосудистых осложнений. *Российский кардиологический журнал*. 2019; 24 (4): 83–91. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-4-83-91 [Barbarash O.L., Voevoda M.I., Galstian G.R. et al. Prediabet kak mezhdistsiplinarnaya problema: opredelenie, riski, podkhody k diagnostike i profilaktike sakharnogo diabeta 2-go tipa i serdechno-sosudistykh oslozhnenii. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2019; 24 (4): 83–91. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-4-83-91 (in Russian).]
4. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes – 2018. *Diabetes Care* 2018; 41 (Suppl. 1): S13–S27. DOI: 10.2337/dc18-S002
5. Dagogo-Jack S. Pitfalls in the use of HbA1(c) as a diagnostic test: the ethnic conundrum. *Nat Rev Endocrinol* 2010; 6: 589–93.
6. Chapp-Jumbo E, Edeoga C, Wan J, Dagogo-Jack S. Ethnic disparity in hemoglobin A1c levels among normoglycemic offspring of parents with type 2 diabetes. *Endocr Pract* 2012; 18: 356–362.
7. Ebenibo S, Edeoga C, Wan J, Dagogo-Jack S. Glucoregulatory function among African Americans and European Americans with normal or pre-diabetic hemoglobin A1c levels. *Metabolism* 2014; 63: 767–72.
8. Herman WH, Dungan KM, Wolfenbutter BH et al. Racial and ethnic differences in mean plasma glucose, hemoglobin A1c, and 15-anhydroglucitol in over 2000 patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94 (5): 1689–94.
9. Soranzo N. Genetic determinants of variability in glycated hemoglobin (HbA<sub>1c</sub>) in humans: review of recent progress and prospects for use in diabetes care. *Curr Diab Rep* 2011; 11 (6): 562–9.
10. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й выпуск (дополненный). *Сахарный диабет*. 2019; 22 (S1): 1–121. DOI: 10.14341/DM221S1 [Standards of specialized diabetes care. Edited by I.I. Dedov, M.V. Shestakova, A.Yu. Mayorov. 9th Edition (revised). *Sakharnyi diabet*. 2019; 22 (S1): 1–121. DOI: 10.14341/DM221S1 (in Russian).]
11. IDF clinical practice recommendations for managing type 2 diabetes in primary care. 2017. <https://www.idf.org/e-library/guidelines/128-idf-clinical-practice-recommendations-for-managing-type-2-diabetes-in-primary-care.html>
12. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Ekoo JM, Goldenberg R, Katz P. Screening for Diabetes in Adults. *Can J Diabetes* 2018; 42 (Suppl. 1): S16–S19. DOI: 10.1016/j.jcjd.2017.10.004.
13. NICE guideline 2017. Type 2 diabetes: prevention in people at high risk. *Public health guideline [PH38]* 2017. <https://www.nice.org.uk/guidance/ph38>.
14. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2-го типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет*. 2016; 19 (2): 104–12. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Galstian G.R. Rasprostranennost' sakharnogo diabeta 2-go tipa u vzroslogo naseleniia Rossii (issledovanie NATION). *Sakharnyi diabet*. 2016; 19 (2): 104–12 (in Russian).]
15. Симонова Г.И., Мустафина С.В., Печенкина Е.А. Распространенность метаболического синдрома в Сибири: популяционное исследование в г. Новосибирске. *Бюллетень СО РАМН*. 2011; 31 (5): 100–6. [Simonova G.I., Mustafina S.V., Pechenkina E.A. Rasprostranennost' metabolicheskogo sindroma v Sibiri: populiatsionnoe issledovanie v g. Novosibirsk. *Biulleten' SO RAMN*. 2011; 31 (5): 100–6 (in Russian).]
16. Menke A, Casagrande S, Geiss L et al. Prevalence of and trends in diabetes among adults in the United States, 1988–2012. *J Am Med Assoc* 2015; 314: 1021–9. DOI: 10.1001/jama.2015.10029
17. Mainous AG, Tanner RJ, Baker R et al. Prevalence of prediabetes in England from 2003 to 2011: population-based, cross-sectional study. *BMJ Open* 2014; 4:e005002. DOI: 10.1136/bmjopen-2014-005002
18. DeFronzo RA. Banting Lecture From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2009; 58: 773–95.
19. Cerasi E, Luft R. The prediabetic state, its nature and consequences – a look toward the future. *Diabetes* 1972; 21: 685–94.
20. Halban PA, Polonsky KS, Bowden DW et al. Beta-cell failure in type 2 diabetes: postulated mechanisms and prospects for prevention and treatment. *Diabetes Care* 2014; 37: 1751–8.
21. Khaw KT, Wareham N, Bingham S et al. Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease mortality in adults: the European Prospective Investigation. *Ann Intern Med* 2004; 141: 413–20.
22. Ford ES, Zhao G, Li C. Pre-diabetes the risk for cardiovascular disease: a systematic review of the evidence. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1310–7.

## Заключение

Таким образом, ряд фундаментальных наблюдательных и проспективных исследований, а также множество масштабных метаанализов убедительно доказали наличие тесной патогенетической взаимосвязи между СД 2, предиабетом и ССЗ. В связи с чем чрезвычайно актуально развитие эффективного междисциплинарного взаимодействия врачей различных специальностей в своевременной диагностике ранних форм углеводных нарушений и активной имплементации мероприятий по ранней профилактике коморбидных заболеваний. Это даст возможность более эффективной профилактики развития серьезных осложнений на раннем этапе, снизить сердечно-сосудистую смертность и содействовать увеличению продолжительности жизни пациентов. Модификация образа жизни остается основой ведения таких пациентов, однако при неэффективности немедикаментозных методов коррекции оправдано назначение медикаментозной терапии, имеющей доказательную базу и направленной на коррекцию кардиометаболических факторов риска.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

23. Weyer C, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1999; 104: 787–4.
24. Шестакова М.В., Чазова И.Е., Шестакова Е.А. Российское многоцентровое скрининговое исследование по выявлению недиагностированного сахарного диабета 2-го типа у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Сахарный диабет. 2016; 19 (1): 24–9. DOI: 10.14341/DM7765 [Shestakova M.V., Chazova I.E., Shestakova E.A. Rossiiskoe mnogotsentrovoye skrininogovoye issledovanie po vyavleniiu nediyagnostirovannogo sakharnogo diabeta 2-go tipa u patsientov s serdechno-sosudistoi patologiei. *Sakharnyi diabet*. 2016; 19 (1): 24–9. DOI: 10.14341/DM7765 (in Russian).]
25. Widmer RJ, Lerman A. Endothelial dysfunction and cardiovascular disease. *Glob Cardiol Sci Pract* 2014; 2014 (3): 291–308. DOI: 10.5339/gcsp.2014.43
26. Eringa EC, Serne EH, Meijer R et al. Endothelial dysfunction in (pre)diabetes: Characteristics, causative mechanisms and pathogenic role in type 2 diabetes. *Rev Endocr Metab Disord* 2013; 14 (1): 39–48. DOI:10.1007/s11154-013-9239-7
27. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55 (13): 1318–27. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.10.061
28. Park HE, Choi SY, Kim MK et al. Cardio-ankle vascular index reflects coronary atherosclerosis in patients with abnormal glucose metabolism: Assessment with 256 slice multi-detector computed tomography. *J Cardiol* 2012; 60 (5): 372–6. DOI: 10.1016/j.jcc.2012.07.005
29. Wang J, Liu L, Zhou Y et al. Increased fasting glucose and the prevalence of arterial stiffness: a cross-sectional study in Chinese adults. *Neurol Res* 2014; 5: 427–33.
30. Açar B, Ozeke O, Karakurt M et al. Association of Prediabetes With Higher Coronary Atherosclerotic Burden Among Patients With First Diagnosed Acute Coronary Syndrome. *Angiology* 2019; 70 (2): 174–80. DOI: 10.1177/0003319718772420
31. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Эндокринология. Национальное руководство. М., 2018. [Dedov I.I., Mel'nichenko G.A. *Endokrinologiya. Natsional'noe rukovodstvo*. Moscow, 2018 (in Russian).]
32. Hu G. The DECODE Study Group. Gender difference in all-cause and cardiovascular mortality related to hyperglycaemia and newly-diagnosed diabetes. *Diabetologia* 2003; 46 (6): 608–17.
33. Brindle P, Emberson J, Lampe F et al. Predictive accuracy of the Framingham coronary risk score in British men: prospective cohort study. *BMJ* 2003; 327: 1267.
34. D'Agostino R, Grundy S, Sullivan LM et al. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *Circulation* 2008; 6: 743–53.
35. Мясникова И.В., Древал' А.В., Барсуков И.А. Новый подход к проведению скрининга для выявления ранних нарушений углеводного обмена. Проблемы эндокринологии. 2011; 57 (1): 80–5. [Miasnikova I.V., Dreval' A.V., Barsukov I.A. Novyi podkhod k provedeniiu skrininga dlia vyavleniia rannikh narushenii uglevodnogo obmena. *Problemy endokrinologii*. 2011; 57 (1): 80–5 (in Russian).]
36. Brannick B, Wynn A, Dagogo-Jack S. Prediabetes as a toxic environment for the initiation of microvascular and macrovascular complications. *Exp Biol Med (Maywood)* 2016; 241: 1323–31.
37. Stacey RB, Leaverton PE, Schocken DD et al. Prediabetes the association with unrecognized myocardial infarction in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Am Heart J* 2015; 170: 923–8.
38. Hu FB, Stampfer MJ, Haffner SM et al. Elevated risk of cardiovascular disease prior to clinical diagnosis of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 1129–34.
39. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y et al. Analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care* 1999; 22: 233–40.
40. Smith NL, Barzilay JI, Shaffer D et al. Fasting and 2-hour post challenge serum glucose measures and risk of incident cardiovascular events in the elderly: Cardiovascular Health Study Arch Intern Med 2002; 162: 209–16.
41. Bonora E, Kiechl S, Willeit J et al. Carotid atherosclerosis and coronary heart disease in the metabolic syndrome: prospective data from the Bruneck study. *Diabetes Care* 2003; 26: 1251–7.
42. Dagogo-Jack S, Egbuonu N, Edeoga C. Principles and practice on non-pharmacological interventions to reduce cardiometabolic risk. *Med Princ Pract* 2010; 19: 167–75.
43. Dagogo-Jack S. Endocrinology & metabolism: complications of diabetes mellitus. In: Singh AK, editor. *Scientific American medicine*. Hamilton: Decker Intellectual Properties, 2015.
44. Papa G, Degano C, Iurato MP et al. Macrovascular complication phenotypes in type 2 diabetic patients. *Cardiovasc Diabetol* 2013; 12: 20.
45. Roquer J, Rodríguez-Campello A, Cuadrado-Godia E et al. Ischemic stroke in prediabetic patients. *J Neurol* 2014; 261: 1866–70.
46. Urabe T, Watada H, Okuma Y et al. Prevalence of abnormal glucose metabolism and insulin resistance among subtypes of ischemic stroke in Japanese patients. *Stroke* 2009; 40: 1289–95.
47. Kernan WN, Viscoli CM, Inzucchi SE et al. Prevalence of abnormal glucose tolerance following a transient ischemic attack or ischemic stroke. *Arch Intern Med* 2005; 165: 227–33.
48. Matz K, Keresztes K, Tatschl C et al. Disorders of glucose metabolism in acute stroke patients: an underrecognized problem. *Diabetes Care* 2006; 29: 792–7.
49. Qiao Q, Pyörälä K, Pyörälä M et al. Two hour glucose is a better risk predictor for incident coronary heart disease and cardiovascular mortality than fasting glucose. *Eur Heart J* 2002; 23: 1267–5.
50. Tanaka R, Ueno Y, Miyamoto N et al. Impact of diabetes and prediabetes on the short-term prognosis in patients with acute ischemic stroke. *J Neurol Sci* 2013; 332: 45–50.
51. Bamberg F, Hetterich H, Rospleszcz S et al. Subclinical Disease Burden as Assessed by Whole-Body MRI in Subjects with Prediabetes, Subjects with Diabetes, and Normal Control Subjects from the General Population: The KORAMRI Study. *Diabetes* 2017; 1: 158–69.
52. Huang Y, Cai X, Mai W et al. Association between prediabetes and risk of cardiovascular disease and all cause mortality: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2016; 355: i5953. DOI: 10.1136/bmj.i5953
53. Cai X, Zhang Yu, Li M et al. Association between prediabetes and risk of all cause mortality and cardiovascular disease: updated meta-analysis. *BMJ* 2020; 370: m2297. DOI: 10.1136/bmj.m2297
54. Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом. М., 2013. С. 26–28. [Rekomendatsii po vedeniiu bol'nykh s metabolicheskim sindromom. Moscow, 2013. P. 26–28. (in Russian).]
55. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm – 2017 executive summary. *Endocr Pract* 2017; 23 (2): 207–27.
56. Salas-Salvadó J, Guasch-Ferré M, Lee CH et al. Protective Effects of the Mediterranean Diet on Type 2 Diabetes and Metabolic Syndrome. *J Nutr* 2016; 146 (4): 920S–927S. DOI: 10.3945/jn.115.218487
57. Esposito K, Maiorino MI, Bellastella G et al. A journey into a Mediterranean diet and type 2 diabetes: a systematic review with meta-analyses. *BMJ Open* 2015; 5 (8): e008222.
58. Monlezun DJ, Kaspruwicz E, Tosh KW et al. Medical school-based teaching kitchen improves HbA1c, blood pressure, and cholesterol for patients with type 2 diabetes: Results from a novel randomized controlled trial. *Diabetes Res Clin Pract* 2015; 109 (2): 420–6.
59. Salas-Salvadó J, Bulló M, Estruch R et al. Prevention of diabetes with Mediterranean diets: a subgroup analysis of a randomized trial. *Ann Intern Med* 2014; 160 (1): 1–10.
60. Esposito K, Pontillo A, Di Palo C et al. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial. *JAMA* 2003; 289: 1799–804.
61. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG et al.; Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344: 1343–50.
62. Li G, Zhang P, Wang J et al. Cardiovascular mortality, all-cause mortality, and diabetes incidence after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance in the Da Qing Diabetes Prevention Study: a 23-year follow-up study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2: 474–80.
63. Gong Q, Zhang P, Wang J et al.; Da Qing Diabetes Prevention Study Group. Morbidity and mortality after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance: 30-year results of the Da Qing Diabetes Prevention Outcome Study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7: 452–61.
64. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Type 2 diabetes: prevention in people at high risk. Public health guideline [PH38]. Published date: July 2012. Last updated: September 2017. <https://www.nice.org.uk/guidance/ph38/chapter/Recommendations>
65. Goldberg RB, Temprosa MG, Mather KJ et al. Lifestyle and metformin interventions have a durable effect to lower CRP and tPA levels in the Diabetes Prevention Program except in those who develop diabetes. *Diabetes Care* 2014; 37 (8): 2253–60. DOI:10.2337/dc13-2471
66. Mohan M, Al-Talabany S, McKinnin A et al. Metformin regresses left ventricular hypertrophy in normotensive patients with coronary artery disease without type 2 diabetes mellitus – the met-remodel trial. *Heart* 2018; 104: A6. DOI: 10.1136/heartjnl-2018-BCS.6
67. Vitale C, Mercurio G, Cornoldi A et al. Metformin improves endothelial function in patients with metabolic syndrome. *J Intern Med* 2005; 258 (3): 250–6. DOI: 10.1111/j.13652796.2005.01531.x
68. Goldberg R, Temprosa M, Otvos J et al. Lifestyle and metformin treatment favorably influence lipoprotein subfraction distribution in the Diabetes Prevention Program. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98 (10): 3989–98. DOI: 10.1210/jc.2013-1452

69. Zhou L, Liu H, Wen X et al. Effects of metformin on blood pressure in nondiabetic patients. *J Hypertens* 2017; 35 (1): 18–26. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001119
70. Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications over 15-year follow-up: the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3 (11): 866–75. DOI: 10.1016/S2213-8587(15)00291-0
71. Armato JP, DeFronzo RA, Abdul-Ghani M, Ruby RJ. Successful treatment of pre-diabetes in clinical practice using physiological assessment (STOP DIABETES). *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6 (10): 781–9.
72. Holman RR, Coleman RL, Chan JCN et al. ACE Study Group Effects of acarbose on cardiovascular and diabetes outcomes in patients with coronary heart disease and impaired glucose tolerance (ACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5 (11): 877–86. DOI: 10.1016/s2213-8587(17)30309-1
73. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R et al. STOP-NIDDM Trial Research Group: Acarbose treatment the risk of cardiovascular disease hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA* 2003; 290: 486–94.
74. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004; 27: 155–61.
75. DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368: 1096–105.
76. Zinman B, Harris SB, Neuman J et al. Low-dose combination therapy with rosiglitazone and metformin to prevent type 2 diabetes mellitus (CANOE trial): a double-blind randomised controlled study. *Lancet* 2010; 376: 103–11.
77. NAVIGATOR Study Group. Effect of nateglinide on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2010; 362: 1463–76.
78. Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S et al. Indian Diabetes Prevention Programme (IDPP) The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1). *Diabetologia* 2006; 49: 289–97.
79. Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S et al. Pioglitazone does not enhance the effectiveness of lifestyle modification in preventing conversion of impaired glucose tolerance to diabetes in Asian Indians: results of the Indian Diabetes Prevention Programme-2 (IDPP-2). *Diabetologia* 2009; 52: 1019–26.
80. Tripathy D, Schwenke DC, Banerji M et al. Diabetes Incidence and Glucose Tolerance after Termination of Pioglitazone Therapy: Results from ACT NOW. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 2056–62.
81. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S et al.; ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016; 37: 2315–81.
82. American Diabetes Association. 4. Lifestyle management: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care* 2018; 41: S38–S50.
83. Evert AB, Boucher JL, Cypress M et al. Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes. *Diabetes Care* 2014; 37: S120–S143.
84. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centred approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2015; 58: 429–42.
85. Yates T, Haffner SM, Schulte PJ et al. Association between change in daily ambulatory activity and cardiovascular events in people with impaired glucose tolerance (NAVIGATOR trial): a cohort analysis. *Lancet* 2014; 383: 1059–66. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62061-9
86. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V et al. ESC Scientific Document Group 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020; 41: 255–323. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz486

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / Information about the authors

**Ушанова Фатима Омариевна** – ассистент каф. эндокринологии лечебного факультета, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: fati\_2526@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5512-6899

**Fatima O. Ushanova** – Assistant, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: fati\_2526@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5512-6899

**Демидова Татьяна Юльевна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. эндокринологии лечебного факультета, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: t.y.demidova@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6385-540X; eLIBRARY.RU SPIN: 9600-9796; Scopus Author ID: 7003771623

**Tatiana Yu. Demidova** – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: t.y.demidova@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6385-540X; eLIBRARY.RU SPIN: 9600-9796; Scopus Author ID: 7003771623

Статья поступила в редакцию / The article received: 22.11.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 30.11.2020



# Клинические предикторы повторного набора массы тела после бариатрических операций

А.Р. Волкова, М.Б. Фишман, Г.В. Семикова, В.С. Мозгунова, А.В. Лискер

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия  
volkova@mail.ru

## Аннотация

**Цель.** Изучить влияние клинических характеристик пациентов с ожирением на динамику массы тела и развитие повторного набора массы тела после выполнения бариатрических вмешательств.

**Материалы и методы.** 122 пациента с ожирением 2 и 3-й степени наблюдались в течение 3 лет после выполнения рукавной гастропластики или гастрощунтирования. Оценивались клинические показатели (индекс массы тела, окружность талии и бедер, динамика массы тела) и количество контактов с лечащим врачом. Полученные данные сопоставлялись с величиной повторного набора массы тела.

**Результаты.** Повторный набор массы тела менее 15% к третьему году после выполнения бариатрической операции был ассоциирован с частым контактом с лечащим врачом (21,3±5,2 контакта в год). Клинически значимый повторный набор массы тела (более 15%) к третьему году после бариатрической операции не был ассоциирован с исходным индексом массы тела, соотношением окружности талии и бедер.

**Заключение.** Количество контактов с лечащим врачом является важным фактором, ассоциированным с низким набором массы тела после бариатрических операций.

**Ключевые слова:** ожирение, масса тела, гастропластика, желудочное шунтирование.

**Для цитирования:** Волкова А.Р., Фишман М.Б., Семикова Г.В. и др. Клинические предикторы повторного набора массы тела после бариатрических операций. FOCUS Эндокринология. 2020; 1: 36–40. DOI: 10.47407/ef2020.1.1.0005

## Clinical predictors of weight regain after bariatric surgery

Anna R. Volkova, Mikhail B. Fishman, Galina V. Semikova, Valentina S. Mozgunova, Anna V. Lisker

First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia  
volkova@mail.ru

## Abstract

**Aim.** To study the effect of the clinical characteristics of obese patients on the dynamics of body weight and the development of weight regain (WR) after bariatric surgery.

**Materials and methods.** 122 patients with obesity II and III degree followed-up within 3 years after sleeve gastrectomy or gastric bypass. Clinical indicators (body mass index, waist and hips circumference, body weight dynamics) and the number of contacts with the physician were evaluated. The data obtained were compared with the value of WR.

**Results.** WR of less than 15% by the 3 year after bariatric surgery was associated with frequent contact with the physician (21.3±5.2 contacts per year). Clinically significant WR (more than 15%) by the 3 year after bariatric surgery was not associated with the initial body mass index, the waist and hips circumference.

**Conclusion.** The number of contacts with the attending physician is an important factor associated with low WR after bariatric surgery.

**Key words:** obesity, body weight, sleeve gastrectomy, gastric bypass surgery.

**For citation:** Volkova A.R., Fishman M.B., Semikova G.V. et al. Clinical predictors of weight regain after bariatric surgery. FOCUS Endocrinology. 2020; 1: 36–40. DOI: 10.47407/ef2020.1.1.0005

## Введение

Ожирение в современном мире является распространенным заболеванием; его наличие значительно увеличивает риск смерти от сердечно-сосудистых катастроф и усугубляет течение коморбидных состояний. Эффективным методом лечения тяжелого (морбидного) ожирения являются методы бариатрической хирургии. По данным регистра Международной федерации хирургии ожирения и метаболических нарушений (International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders – IFSO), за 2018 г. в мире были выполнены почти 400 тыс. бариатрических операций [1]. Наиболее распро-

страненными вариантами бариатрических вмешательств на сегодняшний день являются рукавная гастропластика (РГ) и гастрощунтирование (ГШ) [2, 3]. Значимое снижение массы тела в послеоперационном периоде происходит, как правило, до 12–18 мес (фаза плато) [4]. Несмотря на сравнительно высокую эффективность этих операций по сравнению с традиционными методами лечения ожирения, наблюдаются случаи как неэффективного снижения, так и повторного набора массы тела [5–7].

Согласно литературным данным, повторный набор массы тела встречается у 15–40% пациентов после бариатрических вмешательств в зависимости от срока после-



операционного наблюдения и типа выполняемой бариатрической операции [6, 8]. Во многих работах за клинически значимый повторный набор массы тела принимают 10–25% от потерянной массы тела [8, 9]. Небольшое увеличение массы тела после достижения минимальной массы тела является физиологическим и не требует врачебного вмешательства. Набор более 15% от потерянной массы тела, согласно литературным данным, связан с ухудшением течения ассоциированных состояний (артериальная гипертензия, сахарный диабет, синдром обструктивного апноэ сна и др.), что требует возобновления или усиления соответствующей терапии. Таким образом, повторный набор массы тела требует лечения; у части пациентов допустимо использование медикаментозных средств, другим же требуется проведение повторной бариатрической операции.

Существующие литературные данные по прогнозу послеоперационной динамики массы тела немногочисленны. Важной клинической задачей является предотвращение повторного набора массы тела. Помимо вклада технических особенностей оперативного вмешательства и пищевого поведения пациентов, обсуждаются клинические факторы, способные повлиять на послеоперационную динамику массы тела.

Представляется крайне актуальным оценить взаимосвязь клинических показателей с наличием повторного набора массы тела у пациентов с ожирением после бариатрических операций.

**Цель** – изучить влияние клинических характеристик пациентов с ожирением на динамику массы тела и развитие повторного набора массы тела после выполнения бариатрических вмешательств.

## Материалы и методы

**Дизайн:** наблюдательное одноцентровое открытое проспективное клиническое исследование с участием пациентов с ожирением 2 и 3-й степени, перенесших РГ или ГШ.

**Критерии включения:** пациенты с ожирением не менее 2-й степени (индекс массы тела – ИМТ  $35 \text{ кг/м}^2$  и более) после РГ или ГШ; возраст от 18 до 75 лет; подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

**Критерии невключения:** наличие декомпенсированной хронической патологии; пациенты с любыми серьезными или неконтролируемыми физическими или психическими заболеваниями; пациенты, которым ГШ выполнялось в качестве второго этапа после РГ.

**Критерии исключения:** отказ пациента участвовать в исследовании.

## Условия проведения

Исследование проводилось на базе кафедры факультетской хирургии и кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова».

Набор пациентов и формирование групп осуществляли с мая 2014 г. по июнь 2016 г. Время послеоперационного наблюдения в среднем составило 3,57 года. Перед выполнением бариатрического вмешательства у всех пациен-

тов оценивали массу тела, рост, окружность талии (ОТ) и бедер (ОБ), рассчитывался индекс «талия/бедра» (ОТ/ОБ). ИМТ ( $\text{кг/м}^2$ ) определялся по следующей формуле: масса тела ( $\text{кг}$ )/рост<sup>2</sup> ( $\text{м}$ ).

После выполнения бариатрического вмешательства всем пациентам были даны рекомендации относительно режима питания, диеты, физической активности и приема минерально-витаминных добавок. Всем пациентам было предложено участие в Программе поддержания массы тела (далее – Программа), включающей в себя регулярные контакты с эндокринологом-диетологом не менее 2 раз в месяц (в том числе телефонные контакты и контакты с помощью мессенджеров) и ведение пищевого дневника. Пациенты, пропустившие более 2 контактов подряд с лечащим врачом, а также отказавшиеся от участия в Программе, составили группу сравнения и наблюдались 1 раз в 3 мес.

Для оценки динамики массы тела в послеоперационном периоде использовались следующие параметры, рекомендованные IFSO в 2015 г.: ИМТ,  $\text{кг/м}^2$ ; процент потери избыточного ИМТ (Percent excess BMI loss, % EBML). Бариатрическая операция считалась эффективной, если было достигнуто снижение более 50% от избыточной массы тела или избыточного ИМТ [10]. Помимо этого, для каждого пациента ретроспективно оценивалось наступление точки надир (минимальной послеоперационной массы тела) и время ее достижения.

Через 3 года после оперативного вмешательства оценивался повторный набор массы тела (ПНМТ, %), рассчитываемый по формуле: ПНМТ (%) =  $100 \times (\text{МТ текущая} - \text{МТ в точке надир}) / (\text{МТ исходно} - \text{МТ в точке надир})$ . Повторный набора массы тела до 10% считали физиологическим. За клинически значимый повторный набор массы тела был принят ПНМТ > 15%, так как при данном значении ПНМТ, согласно литературным данным, происходит ухудшение течения ассоциированных с ожирением состояний и возникает необходимость в интенсификации терапии.

## Этическая экспертиза

Проведение исследования было одобрено локальным научным этическим комитетом ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» (протокол заседания локального этического комитета №161 от 21 апреля 2014 г.). Каждый пациент получал подробную информацию о проводимом исследовании и давал письменное информированное согласие на участие.

## Статистический анализ

Методы статистического анализа данных: статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием программной системы Statistica for Windows (версия 10). При проведении статистической обработки данных использовали методы описательной, а также параметрической статистики. При анализе использовали методы параметрической статистики; данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения. Достоверность различий средних

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с ожирением 2 и 3-й степени перед бариатрическим вмешательством в зависимости от пола

Table 1. Gender-based clinical profile of patients with class II and III obesity prior to bariatric surgery

Признак	Мужчины	Женщины	p
Число пациентов, n	56	96	>0,05
Средний возраст, лет	44,2±10,2	39,6±9,6	0,019
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	48,6±11,4	42,5±7,4	0,002
ОТ, см	143,9±24,2	113,8±14,6	0,000
ОБ, см	109,0±19,8	115,3±17,0	0,028
ОТ/ОБ	1,34±0,26	0,99±0,14	0,000

Таблица 2. Характеристика пациентов с ожирением 2 и 3-й степени в зависимости от выраженности повторного набора массы тела после выполнения бариатрического вмешательства

Table 2. Characteristics of patients with class II and III obesity based on the severity of weight gain after bariatric surgery

Признак	Группа 1 (ПНМТ>25%)	Группа 2 (ПНМТ 15,0–24,9%)	Группа 3 (ПНМТ 0–14,9%)	p
Число пациентов, n	31 (25,4%)	19 (15,6%)	72 (59,0%)	
Женщины, n	20 (64,5%)	12 (63,1%)	41 (56,9%)	>0,05
РГ, n	17	5	50	
ГШ, n	14	14	22	
Исходный ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	46,1±8,1	45,8±8,0	45,5±10,0	>0,05
ОТ/ОБ исходно	1,10±0,2	0,98±0,2	1,07±0,2	>0,05
Возраст, лет	39,4±8,4	41,0±10,7	42,7±10,3	$p^{1/3}=0,058$
Точка надир, мес	10,7±3,5	9,4±3,0	9,7±3,1	>0,05
Количество контактов с врачом (в год)	5,82±2,1	6,02±2,8	21,3±5,2	$p^{1/2}=0,000$ $p^{1/3}=0,000$

Примечание. Точка надир – время достижения минимальной послеоперационной массы тела.

значений определялась с помощью критерия Стьюдента, значимыми считались различия групп при  $p < 0,05$ .

## Результаты

В исследование включены 152 пациента (женщин – 96) с ожирением 2 и 3-й степени, перенесших различные виды бариатрических вмешательств: РГ ( $n=96$ ), ГШ ( $n=56$ ). Средний возраст пациентов составил 41,2±10,0 года; средний возраст мужчин на момент бариатрического вмешательства был значимо выше, чем средний возраст женщин: 44,2±10,2 и 39,6±9,6 года соответственно ( $p=0,019$ ). Средний ИМТ исходно составил 44,6±9,4 кг/м<sup>2</sup>, причем ИМТ мужчин был значимо выше, чем у женщин: 48,6±11,4 и 42,5±7,4 кг/м<sup>2</sup> соответственно ( $p=0,002$ ). Значимой разницы в возрасте и исходном ИМТ между группами РГ и ГШ выявлено не было. Помимо этого, были выявлены различия в индексе «талия/бедро» (табл. 1).

В течение первого года после выполнения бариатрического вмешательства большая часть пациентов достигла минимальной послеоперационной массы тела: время достижения точки надир составило в среднем 11,5±6,7 мес; значимых различий между мужчинами и женщинами выявлено не было. Пациенты в группе РГ достигли минимальной послеоперационной массы тела значимо раньше, чем пациенты в группе ГШ: точка надир соответствовала 10,6±6,9 мес и 13,8±5,7 мес соответственно,  $p=0,000$ .

Эффективность обоих видов бариатрического вмешательства была сопоставима: через 1 год после операции в группе РГ 78,8% пациентов ( $n=82$ ) достигли потери избыточного ИМТ (% EBMIL) более 50%, а в группе ГШ – 80,4% ( $n=49$ ),  $p > 0,05$  (см. рисунок). Значимой разницы в эффективности операций между мужчинами и женщинами выявлено не было.

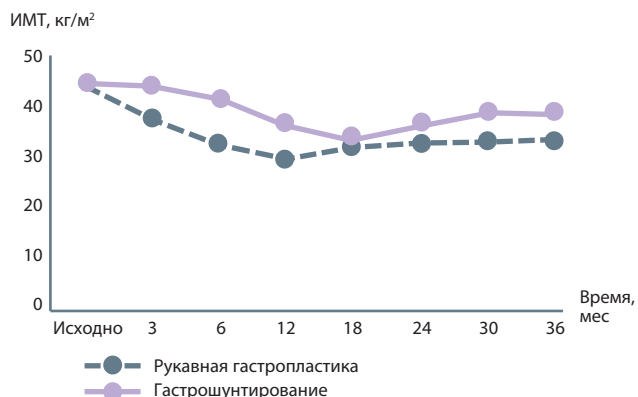
Через 3 года после оперативного вмешательства контакт с лечащим врачом сохранили 122 пациента (женщины – 80), из них в группе РГ – 86 пациентов, в группе ГШ – 36 пациентов.

В группе Программы поддержания массы тела (не менее 2 контактов с лечащим врачом в месяц) к концу третьего года наблюдения находился 41 пациент, а в группе сравнения (контакт с лечащим врачом – 1 раз в 3 мес) – 81 пациент.

В зависимости от величины повторного набора массы тела пациенты были разделены на группы: группа 1 – ПНМТ более 25%, группа 2 – ПНМТ 15,0–24,9%, группа 3 – ПНМТ 0–14,9%. Анализировалась связь между величиной ПНМТ и клиническими характеристиками пациентов (табл. 2). Было установлено, что пол пациентов, исходный индекс массы тела, время достижения минимальной послеоперационной массы тела не были ассоциированы с величиной повторного набора массы тела в течение трех лет после выполнения бариатрических

**Динамика индекса массы тела у пациентов с ожирением в течение 3 лет после выполнения РГ и ГШ.**

Body mass index dynamics in obese patients within 3 years after sleeve gastrectomy (SG) and gastric bypass (GB).



вмешательств. Возраст пациентов в группе 3 (ПНМТ менее 15%) был больше, чем у пациентов в группе 1 (ПНМТ более 25%), однако различия не значимы ( $p=0,058$ ). Среди пациентов, наблюдавшихся в рамках Программы поддержания массы тела, 38 (92%) пациентов демонстрировали ПНМТ менее 15% через 3 года после выполнения бариатрической операции. Таким образом, факт частых контактов с лечащим врачом оказался ассоциирован с удержанием достигнутой массы тела.

**Выводы**

1. ПНМТ менее 15% к третьему году после выполнения бариатрической операции был ассоциирован с частым контактом с лечащим врачом ( $21,3\pm 5,2$  контакта в год).

2. Клинически значимый ПНМТ (более 15%) к третьему году после бариатрической операции не был ассоциирован с исходным индексом массы тела, соотношением окружности талии и бедер.

**Обсуждение**

Согласно литературным данным, пациенты с ожирением после бариатрических вмешательств наблюдаются нерегулярно, что отражается на эффективности лечения. Пациенты, чаще контактирующие с лечащим врачом по поводу ожирения, успешнее снижают массу тела, а их повторный набор массы тела выражен в меньшей степени [11, 12]. В приведенном исследовании пациенты, наблюдающиеся в группе Программы поддержания массы тела, наблюдались в среднем  $21,3\pm 5,2$  раза в год (примерно 1 раз в 2 нед). Таким образом, контроль пищевого днев-

ника и коррекция рациона происходили значимо чаще, чем в группе сравнения. Помимо этого, нельзя исключать и психологический (дисциплинирующий) аспект регулярных контактов со специалистом.

Возраст пациента, по данным некоторых исследований, ассоциирован с выраженностью повторного набора массы тела. Часть исследователей полагают, что возраст не оказывает значимого влияния на исход бариатрической операции. С другой стороны, в исследовании P.C. Shantavasinkul и соавт. ( $n=1426$ , 15,8% – мужчины), посвященном наблюдению пациентов после ГШ, возраст пациентов с повторным набором массы тела был значительно меньше, чем у пациентов без него –  $42,3\pm 9,8$  и  $45,7\pm 10,8$  года соответственно ( $p=0,001$ ). Согласно P.C. Shantavasinkul и соавт., более молодой возраст на момент бариатрической операции сам по себе является предиктором повторного набора массы тела [6]. В представленной работе также была выявлена тенденция к клинически значимому повторному набору массы тела у пациентов младшего возраста, однако различия были статистически не значимы ( $p=0,058$ ). Вероятно, это связано с недостаточным объемом выборки.

ОТ и ОБ, а также их соотношение позволяет сделать вывод о выраженности висцерального ожирения. Висцеральное ожирение является маркером инсулинорезистентности и значительно повышает риск развития сахарного диабета 2-го типа и нарушения толерантности к глюкозе [13]. Расчетные индексы, основанные на окружности талии, используются при анализе послеоперационной динамики массы тела и ассоциированы с течением нарушений углеводного обмена [14]. В представленной работе не было выявлено связи между ОТ, соотношением «талия/бедро» и повторным набором массы тела.

В некоторых долгосрочных наблюдениях выявлена связь между максимальной потерей массы тела, временем ее достижения и повторным набором массы тела [9]. В приведенном исследовании такой связи выявлено не было. Это может быть связано с недостаточной длительностью наблюдения (3 года послеоперационного периода).

Планируется дальнейшее наблюдение для исследования возможности превенции повторного набора массы тела у пациентов с ожирением после бариатрических вмешательств.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is no conflict of interests.

**Литература / References**

- Himpens J, Ramos A, Welbourn R et al. Fourth IFSO Global Registry Report 2018. Dendrite Clinical Systems Ltd, Henley-on-Thames, RG9 1AY. ISBN 978-0-9929942-7-3.
- Angrisani L, Santonicola A, Iovino P et al. Bariatric surgery worldwide 2013. *Obes Surg* 2015; 25: 1822–32.
- English WJ, DeMaria EJ, Brethauer SA et al. American society for metabolic and bariatric surgery estimation of metabolic and bariatric procedures performed in the United States in 2016. *Surg Obes Relat Dis* 2018; 14 (3): 259–63. DOI: 10.1016/j.soard.2017.12.013
- Shukla AP, He D, Saunders KH et al. Current concepts in management of weight regain following bariatric surgery. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2018; 13 (2): 67–76. DOI: 10.1080/17446651.2018.1447922
- Monaco-Ferreira DV, Leandro-Merhi VA. Weight Regain 10 Years After Roux-en-Y Gastric Bypass. *Obes Surg* 2017; 27 (5): 1137–44. DOI: 10.1007/s11695-016-2426-3
- Shantavasinkul PC, Omotosho P, Corsino L et al. Predictors of weight regain in patients who underwent Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Surg Obes Relat Dis* 2016; 12 (9): 1640–5. DOI: 10.1016/j.soard.2016.08.028

7. Castagneto Gisse L, Casella Mariolo JR, Genco A et al. 10-year follow-up after laparoscopic sleeve gastrectomy: Outcomes in a monocentric series. *Surg Obes Relat Dis* 2018; 14 (10): 1480–7. DOI: 10.1016/j.soard.2018.06.021
8. Cooper TC, Simmons EB, Webb K et al. Trends in Weight Regain Following Roux-en-Y Gastric Bypass (RYGB) Bariatric Surgery. *Obes Surg*. 2015; 25 (8): 1474–81. DOI: 10.1007/s11695-014-1560-z
9. Courcoulas AP, King WC, Belle SH et al. Seven-Year Weight Trajectories and Health Outcomes in the Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery (LABS) Study. *JAMA Surg* 2018; 153 (5): 427–34.
10. Brethauer SA, Kim J, El Chaar M et al. Standardized outcomes reporting in metabolic and bariatric surgery. *Obes Surg* 2015; 25 (4): 587–606. DOI: 10.1007/s11695-015-1645-3
11. Treviño RP, Piña C, Fuentes JC et al. Evaluation of Medicare's Intensive Behavioral Therapy for Obesity: The BieneStar Experience. *Am J Prev Med* 2018; 54 (4): 497–502. DOI: 10.1016/j.amepre.2018.01.018
12. Wadden T, Tsai A, Tronieri J. A Protocol to Deliver Intensive Behavioral Therapy (IBT) for Obesity in Primary Care Settings: The MODEL-IBT Program. *Obesity (Silver Spring)* 2019; 27 (10): 1562–6. DOI: 10.1002/oby.22594
13. Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Стельмах М.В. и др. Взаимосвязь ожирения и сахарного диабета типа 2 в свете доказательной медицины. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2016; 2: 38–50. [Ametov A.S., Demidova T.Iu., Stel'makh M.V. et al. Vzaimosviaz' ozhireniia i sakharnogo diabeta tipa 2 v svete dokazatel'noi meditsiny. *Endokrinologiya: novosti, mneniia, obuchenie*. 2016; 2: 38–50 (in Russian).]
14. Consalvo V, Krakauer JC, Krakauer NY et al. ABSI (A Body Shape Index) and ARI (Anthropometric Risk Indicator) in Bariatric Surgery. First Application on a Bariatric Cohort and Possible Clinical Use. *Obes Surg* 2018; 28 (7): 1966–73. DOI: 10.1007/s11695-018-3117-z

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / Information about the authors

**Волкова Анна Ральфовна** – д-р мед. наук, проф. каф. терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова». E-mail: volkovaa@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5189-9365>; eLibrary SPIN: 4007-1288

**Anna R. Volkova** – D. Sci. (Med.), Prof., First Pavlov St.-Petersburg State Medical University. E-mail: volkovaa@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5189-9365>; eLibrary SPIN: 4007-1288

**Фишман Михаил Борисович** – д-р мед. наук, проф. хирургии факультетской, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова»  
**Mikhail B. Fishman** – D. Sci. (Med.), Prof., First Pavlov St.-Petersburg State Medical University

**Семикова Галина Владимировна** – ассистент каф. терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова». E-mail: Semikovagv@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0791-4705>; eLibrary SPIN: 4534-0974

**Galina V. Semikova** – Assistant, First Pavlov St.-Petersburg State Medical University. E-mail: Semikovagv@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0791-4705>; eLibrary SPIN: 4534-0974

**Мозгунова Валентина Сергеевна** – ассистент каф. терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова». ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0841-3438>

**Valentina S. Mozgunova** – Assistant, First Pavlov St.-Petersburg State Medical University. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0841-3438>

**Лискер Анна Владимировна** – зав. отд-нием эндокринологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова». E-mail: a.lisker@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4295-1202

**Anna V. Lisker** – Head of the Department of endocrinology, First Pavlov St.-Petersburg State Medical University. E-mail: a.lisker@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4295-1202

Статья поступила в редакцию / The article received: 09.10.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 30.11.2020



# Лечение дислипидемии у больных с кардиометаболическим синдромом

Е.В. Резник

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия  
elenareshnik@gmail.com

## Аннотация

Кардиометаболический (или метаболический, КМС) синдром характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину (инсулинорезистентностью) и гиперинсулинемией, которые сопровождаются артериальной гипертензией и нарушениями углеводного, пуринового и липидного обмена. Распространенность КМС среди взрослого населения планеты составляет 10–30%, в России 20–35%, причем с возрастом число больных увеличивается. У 80% пациентов с КМС имеется дислипидемия. В статье представлены подходы к ведению пациентов с дислипидемией, особенности немедикаментозной терапии, целевые уровни липидов, выбор препаратов в соответствии с данными доказательной медицины.

**Ключевые слова:** дислипидемия, метаболический синдром, кардиометаболический синдром, инсулинорезистентность, синдром X, рекомендации, профилактика, медикаментозная терапия сердечно-сосудистых событий, немедикаментозная терапия, препараты выбора, коморбидность, прогноз, смертность, выживаемость, статины.

**Для цитирования:** Резник Е.В. Лечение дислипидемии у больных с кардиометаболическим синдромом. FOCUS Эндокринология. 2020; 1: 41–51. DOI: 10.47407/ef2020.1.1.0006

## Treatment of dyslipidemia in patients with cardiometabolic syndrome

Elena V. Reznik

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia  
elenareshnik@gmail.com

## Abstract

Cardiometabolic syndrome (CMS) is characterized by an increase in the mass of visceral fat, decreased sensitivity of peripheral tissues to insulin (insulin resistance) and hyperinsulinemia, which cause disorders of carbohydrate, lipid, purine metabolism and AH. The prevalence of CMS among the adult population of the planet is 10–30%, in Russia 20–35%, and the number of patients increases with age. Dyslipidemia is a component of the cardiometabolic syndrome in 80% of patients. The approaches to the management of patients with dyslipidemia, aspects of non-drug therapy, target lipid levels, and the choice of drugs in accordance with evidence-based medicine are presented in this article.

**Key words:** dyslipidemia, metabolic syndrome, cardiometabolic syndrome, insulin resistance, syndrome X, recommendations, prevention, drug therapy, cardiovascular events, non-drug therapy, drugs of choice, comorbidity, prognosis, mortality, survival, statin.

**For citation:** Reznik E.V. Treatment of dyslipidemia in patients with cardiometabolic syndrome. FOCUS Endocrinology. 2020; 1: 41–51. DOI: 10.47407/ef2020.1.1.0006

## Введение

Дислипидемия представляет собой ведущий фактор риска развития атеросклероза и связанных с ним сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1]. Около 80% пациентов с кардиометаболическим синдромом (КМС) имеют дислипидемию [2].

## Определение дислипидемии

Дислипидемия включает в себя широкий спектр нарушений липидного обмена [1], из которых часто встречается повышение концентрации в крови холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ) и снижение ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) [2]. Эти нарушения составляют липидную триаду. Однако наряду с ней встречаются и другие нарушения липидного обмена, в том числе изолированное повышение уровня ТГ, изолированное снижение уровня ХС ЛПВП, гиперхолестеринемия и др. [1].

Дислипидемия при КМС представляет собой комплекс нарушений липидного обмена, включая тощаковое и постпрандиальное повышение уровня ТГ, высокий уровень аполиipoproteина В (апоВ) и ХС ЛПНП, низкий уровень ХС ЛПВП и аполиipoproteина А1 (апоА1) [4]. Увеличение окружности талии (ОТ) и повышенный уровень ТГ являются простыми признаками, позволяющими выделить пациентов с КМС среди пациентов с дислипидемией [4].

## Скрининг дислипидемии при метаболическом синдроме

Скрининг на дислипидемию показан пациентам с ССЗ, сахарным диабетом (СД), хронической болезнью почек (ХБП), цереброваскулярными заболеваниями (инсультом, транзиторной ишемической атакой), болезнями периферических артерий, мужчинам в возрасте старше 40 лет, женщинам в возрасте старше 50 лет или после

**Таблица 1. Типы дислипидемий по D. Fredrickson, 1970 г.**  
*Table 1. Classification of dyslipidemia according to D. Fredrickson, 1970.*

Тип	Повышенные липопротеины	ХС	ТГ	Атерогенность	Частота, %	Распространенность
I	Хиломикроны	Норма или ↑	↑↑↑↑	Не отмечена	<1	Редко
IIa	ЛПНП	↑	Норма	+++	10	Часто
IIb	ЛПНП и ЛПОНП	↑↑	↑↑	+++	40	Часто
III	ЛППП	↑↑	↑↑↑	+++	<1	Средняя
IV	ЛПОНП	Норма или ↑	↑↑	+	45	Часто
V	ЛПОНП и хиломикроны	Норма или ↑	↑↑↑↑	+	5	Редко

Примечание: ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности; ЛППП – липопротеиды промежуточной плотности.

**Таблица 2. Критерии диагностики основных типов дислипидемий по D. Fredrickson, 1970 г.**  
*Table 2. Criteria for main dyslipidemia types diagnosis according to D. Fredrickson, 1970.*

Тип дислипидемии	ХС, ммоль/л	ТГ, ммоль/л
IIa	>5,2	<2,0
IIb	>5,2	>2,0
IV	<5,2	>2,0

**Таблица 3. Рациональное питание при дислипидемиях [4]**  
*Table 3. Rational use of diets in dyslipidemic individuals [4]*

Продукты	Отдавать предпочтение	Употреблять с ограничениями	Употреблять редко и в ограниченных количествах
Злаки	Цельнозерновые	Рафинированный хлеб, рис и макаронные изделия, печенье, кукурузные хлопья	Пирожные, кексы, пирожки, круассаны
Овощи	Сырые и обработанные овощи	Картофель	Овощи, приготовленные с маслом и сливками
Бобовые	Чечевица, фасоль, бобы, горох, нут, соя		
Фрукты	Свежие и замороженные фрукты	Сушеные фрукты, желе, варенье, консервированные фрукты, щербет, фруктовое мороженое, фруктовый сок	
Сладости и подсластители	Некалорийные подсластители	Сахароза, мед, шоколад, конфеты	Пирожные, мороженое, фруктоза, безалкогольные напитки
Мясо и рыба	Постная и жирная рыба (≥2 раза в неделю), мясо птицы без кожи	Постная вырезка говядины, баранины, свинины или телятины, морепродукты, моллюски и ракообразные	Колбасы, салями, бекон, свиные ребрышки, хот-доги, мясные субпродукты
Молочная пища и яйца	Обезжиренное молоко и йогурт	Молоко, сыры со сниженным содержанием жира, другие молочные продукты, яйца	Обычный сыр, сливки, цельное молоко и йогурт
Приправы	Уксус, горчица, обезжиренные приправы	Оливковое масло, нетропические растительные масла, мягкие маргарины, майонез, кетчуп	Избегать трансжиров и твердых маргаринов, пальмовое и кокосовое масло, сливочное масло, сало
Орехи		Все несоленые, кроме кокоса	Кокос
Приготовление пищи	Запекание, варка, пароварение	Обжаривание	Жарка

наступления менопаузы, особенно при наличии других факторов риска, больным с хроническими аутоиммунными воспалительными заболеваниями (ревматоидный артрит, системная красная волчанка, псориаз), пациен-

там с клиническими проявлениями атеросклероза и/или наследственных дислипидемий (ксантомами, ксантелазмами, липоидной дугой роговицы в возрасте до 45 лет), а также пациентам с КМС [4].

Таблица 4. Влияние немедикаментозной терапии на уровень липидов [1, 4]  
Table 4. Impact of non-drug therapies on the lipid levels [1, 4]

Немедикаментозная терапия	Клинический эффект	Уровень доказанности
<i>На снижение уровня ХС и ХС ЛПНП</i>		
Снижение употребления трансжиров	+++	A
Снижение употребления насыщенных жиров	+++	A
Увеличение употребления пищевых волокон (из овса, ячменя)	++	A
Увеличение употребления продуктов, богатых фитостеролами	++	A
Увеличение употребление красного дрожжевого риса	++	B
Снижение избыточной массы тела	++	A
Снижение употребления ХС	+	B
Увеличение ежедневной физической активности	+	B
Употребление соевого белка	+/-	B
<i>На снижение уровня ТГ</i>		
Снижение избыточной массы тела	+++	A
Снижение употребления алкоголя	+++	A
Увеличение ежедневной физической активности	++	A
Снижение употребления углеводов	++	A
Употребление омега-3-ПНЖК	++	A
Снижение употребления моно- и дисахаридов	++	B
Замена насыщенных жиров на моно- и полиненасыщенные жиры	+	B
<i>На повышение ХС ЛПВП</i>		
Снижение употребление трансжиров	+++	A
Увеличение ежедневной физической активности	+++	A
Снижение избыточной массы тела	++	A
Сокращение употребления углеводов, замена их на ненасыщенные жиры	++	A
Снижение употребления алкоголя	++	B
Отказ от курения	+	B
Выбор продуктов с низким гликемическим индексом и высоким содержанием пищевых волокон	+/-	C
Снижение употребления моно- и дисахаридов	+/-	C
Умеренное употребление алкоголя	++	B
Примечание. «+++» – общее соглашение об эффективности; «++» – имеются свидетельства/мнения специалистов об эффективности; «+» – противоречивые сведения.		

Базовая оценка липидного спектра предполагает определение уровня общего ХС, ТГ, ХС ЛПВП и ХС ЛПНП. Для дополнительного анализа липидов крови можно использовать уровень неЛПВП (рассчитывают, как ХС ЛПВП), липопротеина, соотношение апоВ/апоА1, которые являются такими же хорошими маркерами риска, как традиционные параметры липидного обмена [3, 4].

### Классификация дислипидемий

В соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения, выделяют пять типов дислипидемии (табл. 1). Эта классификация позволяет определить риск развития атеросклероза [1].

В Европейских рекомендациях по дислипидемии 2016 г. она не приводится, но сохраняется в Российских рекомендациях 2017 г. Наиболее атерогенными являются IIa, IIb и IV типы дислипидемий [1].

Упрощенный алгоритм их диагностики возможен по уровням ХС и ТГ (табл. 2). Типы I, III, V являются «относительно» атерогенными [1].

### Лечение дислипидемии при метаболическом синдроме

**Немедикаментозное лечение.** Краеугольным камнем лечения КМС являются немедикаментозные мероприятия, т.е. формирование так называемого здорового образа жизни. Присоединение медикаментозных методов лечения не исключает немедикаментозных мероприятий, а должно проводиться параллельно.

Немедикаментозное лечение является более физиологичным, доступным и не требует больших материальных затрат. Однако необходимы значительные усилия со стороны врачей и самого больного, так как проведение данного вида лечения связано с затратами дополнительного времени. Эти мероприятия должны проводиться пожизненно и включают в себя:

- умеренно гипокалорийную диету с низким содержанием жиров <30%, насыщенных жиров – менее 10% от общего калоража, соли – менее 5 г/сут (особенно за счет уменьшения потребления засоленных продуктов), с упором на зерновые, овощи, фрукты, рыбу, бобовые, орехи и ведением дневника питания;

**Таблица 5. Оценка СС риска [4]**  
*Table 5. Cardiovascular risk assessment [4]*

Степень СС риска	Наличие любого одного критерия
Очень высокий	Ишемическая болезнь сердца: ОКС, инфаркт миокарда, постинфарктный кардиосклероз, реваскуляризация коронарных и других сосудов
	Перенесенный ишемический церебральный инсульт, транзиторная ишемическая атака
	СКФ < 30 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> (ХБП 4–5-й стадии)
	Наличие значимых (≥50% стенозирования) бляшек в коронарных и/или сонных артериях
	Аневризма аорты
	СД при наличии ≥1 фактора риска или поражении органов-мишеней (гипертрофия левого желудочка, ХБП и др.)
	Заболевание периферических артерий
Высокий	10-летний риск фатальных СС осложнений по шкале SCORE ≥ 10%
	Значительно выраженный один фактор риска (например, ХС ≥ 8 ммоль/л, ХС ЛПНП ≥ 6 ммоль/л или уровень АД ≥ 180 и 110 мм рт. ст.)
	СД без факторов риска и поражения органов-мишеней
	Гипертрофия левого желудочка
	СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> (ХБП 3-й стадии)
Умеренный (средний)	10-летний риск фатальных СС осложнений по шкале SCORE ≥ 5%, но < 10%
	10-летний риск фатальных СС осложнений по шкале SCORE ≥ 1%, но < 5%
	Артериальная гипертония 2-й степени
Низкий	Пациенты среднего возраста
	10-летний риск фатальных СС осложнений по шкале SCORE < 1%

Примечание. СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

**Таблица 6. Стратегия коррекции дислипидемии [1, 4]**  
*Table 6. Treatment strategy for dyslipidemia [1, 4]*

Цель врача	Общий СС риск (SCORE, %)	Уровень ХС ЛПНП, ммоль/л (мг/дл)					
		<1,4 (55)	1,4–<1,8 (55–<70)	1,8–<2,6 (70–<100)	2,6–<3,0 (100–<116)	3,0–<4,9 (115–<190)	≥4,9 (≥190)
Первичная профилактика	Низкий (<1)	Изменение образа жизни	Изменение образа жизни	Изменение образа жизни	Изменение образа жизни	Изменение образа жизни, при неэффективности – рассмотреть добавление МТ	Изменение образа жизни и МТ
	Умеренный (≥1 и <5)	Изменение образа жизни	Изменение образа жизни	Изменение образа жизни	Изменение образа жизни, при неэффективности – рассмотреть добавление МТ	Изменение образа жизни, при неэффективности – рассмотреть добавление МТ	Изменение образа жизни и МТ
	Высокий (≥5 и <10)	Изменение образа жизни	Изменение образа жизни	Изменение образа жизни, при неэффективности – рассмотреть добавление МТ	Изменение образа жизни и МТ	Изменение образа жизни и МТ	Изменение образа жизни и МТ
	Очень высокий (≥10)	Изменение образа жизни	Изменение образа жизни, при неэффективности – рассмотреть добавление МТ	Изменение образа жизни и МТ	Изменение образа жизни и МТ	Изменение образа жизни и МТ	Изменение образа жизни и МТ
Вторичная профилактика*	Очень высокий	Изменение образа жизни, при неэффективности – рассмотреть добавление МТ	Изменение образа жизни и МТ	Изменение образа жизни и МТ	Изменение образа жизни и МТ	Изменение образа жизни и МТ	Изменение образа жизни и МТ

\*Пациентам с ОКС (в том числе перед чрескожным коронарным вмешательством) рекомендуется максимально раннее начало или продолжение высокодозовой терапии статинами независимо от исходного уровня ХС ЛПНП, контроль достижения целевого уровня ХС ЛПНП через 4–6 нед после ОКС. МТ – медикаментозная терапия.

- повышение физической активности: необходимо 2,5–5,0 ч умеренной физической активности в неделю или 30–60 мин в день;
- отказ от употребления табака и курения в любой форме;
- отказ от злоупотребления алкоголем;



**Таблица 7. Цель медикаментозного лечения дислипидемии**  
*Table 7. Aim of dyslipidemia drug treatment*

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказанности
Коррекция уровня ХС ЛПНП является основной целью лечения	I	A
Коррекцию уровня общего ХС следует рассматривать как цель лечения только в ситуациях, когда уровни других показателей липидного спектра недоступны	IIa	A
Уровень ХС неЛПВП следует рассматривать как вторичную цель лечения	IIa	B
Коррекцию уровня апоВ следует рассматривать как дополнительную цель лечения, когда это возможно	IIa	B
Коррекцию уровня ХС ЛПВП не рекомендуется использовать как цель лечения	III	A
Коррекцию соотношений apoB/apoA и ХС неЛПВП/ХС ЛПВП не рекомендуется использовать как цель лечения	III	B

**Таблица 8. Целевые и оптимальные уровни липидов для профилактики ССЗ**  
*Table 8. Target and optimal lipid levels in prevention of cardiovascular disease*

Показатель	СС риск	Целевой уровень
ХС ЛПНП*	Очень высокий	<1,4* ммоль/л (55 мг/дл) или снижение на ≥50% от исходного уровня
	Повторное СС событие в течение 2 лет	<1,0 ммоль/л (40 мг/дл)
	Высокий	<1,8 ммоль/л (70 мг/дл) или снижение на ≥50% от исходного уровня
	Умеренный	<2,6 ммоль/л (100 мг/дл)
	Низкий	<3,0 ммоль/л (116 мг/дл)
ХС неЛПНП*	Очень высокий	<2,2 ммоль/л (<85 мг/дл)
	Высокий	2,6 ммоль/л (100 мг/дл)
	Умеренный	3,4 ммоль/л (130 мг/дл)
ТГ**	Все	Нет целевого уровня. Значение <1,7 ммоль/л (150 мг/дл) ассоциировано с меньшим риском. Большие значения свидетельствуют о необходимости коррекции других факторов риска
АпоВ*	Очень высокий	<65 мг/дл
	Высокий	80 мг/дл
	Умеренный и низкий	100 мг/дл
Гликированный гемоглобин		<7% (<53 ммоль/моль)

\*Для перевода ХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП из ммоль/л в мг/дл нужно умножить значение на 38,7. \*\*Для перевода ТГ из ммоль/л в мг/дл нужно умножить значение на 88,7 [14]. Липопротеин (а) – макромолекулярный комплекс ЛПНП и апоА, являющийся индикатором значительно повышенного риска раннего атеросклероза и связанных с ним заболеваний (ишемической болезни сердца, инсульта и заболеваний периферических сосудов).

• снижение массы тела до показателя индекса массы тела (ИМТ) 18–25 кг/м<sup>2</sup>, ОТ<94 см у мужчин и ОТ<80 см – у женщин [1, 4, 5].

Основным и наиболее физиологичным методом лечения считают рациональное питание (табл. 3). Оно включает в себя не только употребление «полезных» и исключение «вредных» продуктов, рациональный режим приема пищи, правильное сочетание продуктов, способы приготовления пищи без жиров, но и определенное поведение в процессе каждого приема пищи [5].

Наиболее изученными и доказавшими свою эффективность диетическими подходами являются DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension – диетические подходы к «Стоп гипертония») и средиземноморская диета. Они характеризуются высоким содержанием фруктов, овощей и цельнозерновых продуктов, частым употреблением бобо-

вых, орехов, рыбы, птицы, молочных продуктов с низким содержанием жира и ограничением потребления сладостей, подслащенных напитков и красного мяса, содержат значительную долю диетических жиров не из тропических масел и не из животных источников. Значимым различием между этими двумя диетами является преобладание оливкового масла в средиземноморской диете. Особое внимание рациональному питанию должны уделять не только лица, уже страдающие ожирением, но и те, у кого имеется наследственная предрасположенность к ожирению, СД, артериальной гипертонии и атеросклерозу. В этом случае правильное питание будет служить средством профилактики развития этих заболеваний [3].

Немедикаментозная терапия может оказать существенное влияние на уровень липидов (табл. 4). Ни в коем случае нельзя допускать голодания, потому что при

Таблица 9. Медикаментозная терапия дислипидемии Table 9. Drug treatment of dyslipidemia			
	Рекомендации	Класс рекомендации	Уровень доказанности
Достижение целевого ХС ЛПНП	Для достижения целевого уровня ХС ЛПНП необходимо назначать высокоинтенсивный статин в максимально переносимых дозах	I	A
	При недостижении целевого ХС ЛПНП необходимо назначить комбинацию статина и эзетимиба	I	B
	Для первичной профилактики у пациентов с очень высоким риском, но без семейной гиперхолестеринемии и невозможностью достичь целевого ХС ЛПНП, несмотря на терапию максимально переносимыми дозами статинов и эзетимиба, можно рассмотреть назначение комбинированной гиполипидемической терапии с включением ингибитора PCSK9	IIb	C
	Для вторичной профилактики у пациентов с очень высоким риском и невозможностью достичь целевого ХС ЛПНП, несмотря на терапию максимально переносимыми дозами статинов и эзетимиба, рекомендовано назначение комбинированной гиполипидемической терапии с включением ингибитора PCSK9	I	A
	Пациентам с семейной гиперхолестеринемией и очень высоким риском (с подтвержденным атеросклеротическим ССЗ или факторами риска) и невозможностью достичь целевого ХС ЛПНП, несмотря на терапию максимально переносимыми дозами статинов и эзетимиба, рекомендовано назначение комбинированной гиполипидемической терапии с включением ингибитора PCSK9	I	C
	При непереносимости статинов в любой дозе (даже после повторной попытки назначения) следует рассмотреть назначение эзетимиба	IIa	C
	При непереносимости статинов в любой дозе (даже после повторной попытки назначения) можно рассмотреть добавление ингибитора PCSK9 к эзетимибу	IIb	C
	При недостижении целевого ХС ЛПНП можно рассмотреть назначение комбинации статина и секвестранта желчных кислот	IIb	C
Гипертриглицеридемия	Пациентам высокого риска с гипертриглицеридемией (>2,3 ммоль/л) рекомендованы статины	I	B
	Пациентам высокого и очень высокого риска с уровнем триглицеридов 1,5–5,6 ммоль/л, несмотря на лечение статинами, омега-3-ПНЖК 2 г × 2 раза в день следует рассмотреть в комбинации со статинами	IIa	B
	С целью первичной профилактики пациентам с целевым уровнем ХС ЛПНП и гипертриглицеридемией (>2,3 ммоль/л) можно рассмотреть комбинацию фенофибрата или безофибрата со статинами	IIb	B
	У пациентов высокого риска с целевым уровнем ХС ЛПНП и гипертриглицеридемией (>2,3 ммоль/л) можно рассмотреть комбинацию фенофибрата или безофибрата со статинами	IIb	C

Таблица 10. Препараты, потенциально взаимодействующие со статинами [1] Table 10. Agents possibly interacting with statins [1]		
Противоинфекционные агенты	Антагонисты кальция	Другие
Интраконазол	Верапамил	Циклоспорин
Кетоконазол	Дилтиазем	Даназол
Позаконазол	Амлодипин	Амиодарон
Эритромицин		Ранолазин
Кларитромицин		Грейпфрутовый сок
Телитромицин		Нефадозон
Ингибиторы протеазы вируса иммунодефицита человека		Гемфиброзил

этом клетки тканей человека не получают глюкозу – основной источник энергии и переходят на альтернатив-

ный источник питания – жиры. В результате распада собственных жировых депо происходит накопление сво-

**Таблица 11. Выбор препарата для достижения целевого уровня ХС, ХС ЛПНП [6, 7]**  
*Table 11. Selection of drugs to achieve the target levels of cholesterol, LDL cholesterol [6, 7]*

Препарат	Процент снижения ХС ЛПНП
Симвастатин 10 мг	28%
Аторвастатин 10 мг	38%
Питаваастатин 4 мг	47%
Розувастатин 10 мг	48%
Увеличение дозы любого статина в 2 раза	6%
Эзетимиб 10 мг	15–22%
Добавление Эзетимиба 10 мг к любой дозе статина	15–20%
Ингибитор PCSK9	60%
Добавление ингибитора PCSK9 к статину	46%

**Таблица 12. Дозирование липидснижающих препаратов при хронической болезни почек [8]**  
*Table 12. Lipid-lowering drug dosages in patients with chronic kidney disease [8]*

Препарат, мг/сут	Нет ХБП или ХБП 1–2-й стадии	ХБП 3-й стадии	ХБП 4–5-й стадии	Трансплантация почки
<b>Статины</b>				
Аторвастатин	10–80	10–80	10–80	10–20
Розувастатин	5–40	5–20	5–10	5
Симвастатин	5–40	5–40	5–20	5–20
Флувастатин	20–80	20–80	10–80	10–80
Ловастатин	10–80	10–80	10–40	10–40
Правастатин	10–40	10–40	10–20	10–20
<b>Ингибиторы абсорбции ХС</b>				
Эзетимиб	10	10	10	
<b>Фибраты</b>				
Безафибрат	400–600	200		
Ципрофибрат	200	Неизвестно		Неизвестно
Фенофибрат	96	48		
<b>Другие</b>				
Никотиновая кислота	2000	2000	1000	Неизвестно

**Таблица 13. Возможные причины дислипидемий [1]**  
*Table 13. Possible causes of dyslipidemia [1]*

Повышение ХС, ХС ЛПНП	Повышение ТГ
Гипотиреоз	Ожирение
Нефротический синдром	СД 2-го типа
Холестаз	Избыточное употребление алкоголя
Прогестины, анаболические стероиды, ингибиторы протеаз	Избыточное потребление простых углеводов
	Хроническая почечная недостаточность
	Гипотиреоз
	Беременность, эстрогены, контрацептивы
	Аутоиммунные заболевания
	Кортикостероиды, ингибиторы протеаз

бодных жирных кислот, а их избыток разрушается с образованием кетонных тел. Необходимо рекомендовать больному такое ограничение суточной калорийности, которое пациент сможет соблюдать пожизненно без постоянного чувства голода, снижения настроения и ухудшения самочувствия [5].

Для снижения уровня ХС и ХС ЛПНП и увеличения ХС ЛПВП необходимо снизить употребление трансжиров. Трансжиры – это жиры с измененной структурой, произведенные промышленно из растительных жиров. Они содержатся в маргарине, чипсах, выпечке, продуктах, жаренных в масле [4].

Кроме того, для снижения уровня ХС и ХС ЛПНП необходимо увеличить употребление продуктов, богатых фитостеролами. К фитостеролам относятся ситостерол, кампестерол, стигмастерол. Они встречаются в природе в растительных маслах и в небольших количествах в овощах, свежих фруктах, орехах, зерновых и бобовых культурах. Фитостеролы конкурируют с ХС за всасывание в кишечнике и, следовательно, снижают уровень ХС в крови [4].

Для снижения уровня ХС и ХС ЛПНП необходимо увеличить употребление красного дрожжевого риса. Он является источником ферментированного пигмента, который используется в Китае как пищевой краситель и усилитель вкуса в течение многих столетий. Красный рис, как и статины, ингибирует фермент гидроксиметилглутарил-коэнзим А (ГМГ-КоА) редуктазу, снижает ХС и ХС ЛПНП, но в долгосрочной перспективе безопасность регулярного потребления его не документирована [4].

С целью уменьшения уровня ТГ целесообразно увеличить употребление омега-3-полиненасыщенных жирных кислот (омега-3-ПНЖК). Они содержатся в рыбе, орехах, сое, льняном масле. В виде лекарственного препарата в дозе 2–3 г/сут они снижают ТГ до 30%, но могут увеличить ХС ЛПНП. После получения результатов последних исследований с целью вторичной профилактики ССЗ они не рекомендуются [4].

Для коррекции дислипидемии у больных с КМС очень важно повышение физической активности, которое следует расценивать как необходимую часть программы по снижению массы тела. Известно, что повышение физической активности не только способствует большей потере массы тела, но и позволяет сохранить достигнутый результат. Самый простой, но достаточно эффективный способ повысить физическую активность – это ходьба. Причем важен не темп ходьбы, а пройденное расстояние. Врачу необходимо выяснить предпочтения пациента и, исходя из этого, рекомендовать тот или иной вид физических нагрузок [5].

**Медикаментозное лечение дислипидемии.** К назначению гиполипидемической терапии пациентам с КМС необходимо подходить индивидуально с учетом степени СС риска.

*Оценка сердечно-сосудистого риска.* При определении СС риска можно использовать систему SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation, систематическая оценка коронарного риска), которой можно воспользоваться на сайте [www.heartscore.org](http://www.heartscore.org). Эта система учитывает 5 факторов риска (пол, возраст, систолическое артериальное давление – АД, ХС крови и курение) и позволяет рассчитать риск развития смертельного сердечно-сосудистого (СС) события в течение 10 лет.

Российская Федерация относится к странам высокого СС риска, для которых используется отдельный вариант шкалы SCORE. Показатель СС риска <1% расценивается как низкий, риск ≥1% и <5% – как умеренный (средний), риск ≥5% и <10% – как высокий и риск ≥10% – как очень высокий [4].

Пациентам с наличием диагностированного ССЗ (ишемическая болезнь сердца: инфаркт миокарда, острый ко-

ронарный синдром – ОКС, постинфарктный кардиосклероз, реваскуляризация сосудов и т.д.), цереброваскулярного заболевания (инсульт, транзиторная ишемическая атака), ХБП, СД, гипертрофии левого желудочка или выраженным повышением какого-либо фактора риска (например, ХС ≥8 ммоль/л, ХС ЛПНП ≥6 ммоль/л или АД ≥180 и 110 мм рт. ст.) проводить оценку риска по шкале SCORE не нужно. Такие пациенты должны автоматически расцениваться как больные высокого или очень высокого риска (табл. 5), и требуют интенсивной коррекции различных факторов риска, в том числе дислипидемии [3].

У всех пациентов с КМС с учетом критериев его диагностики есть абдоминальное ожирение и 2 дополнительных критерия диагностики, т.е. имеется минимум 3 фактора риска. В связи с этим большинство пациентов с КМС являются пациентами высокого или очень высокого СС риска.

*Стратегия коррекции дислипидемии в зависимости от СС риска и уровня ХС ЛПНП.* Подходы к коррекции дислипидемии зависят от степени СС риска, уровня ХС ЛПНП (табл. 6) [1, 4] и цели медикаментозного лечения.

### Целевые уровни липидов для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний

В настоящее время ведущую роль при решении вопроса о начале медикаментозной терапии и оценке ее эффективности имеет ХС ЛПНП (табл. 7) [1]. Это связано с тем, что при уменьшении уровня ХС ЛПНП на каждый 1 ммоль/л смертность от всех причин снижается на 10–14%, смертность от ССЗ – на 20–27%, риск развития коронарных осложнений – на 23–27%, инсульта – на 17–22%. Это наблюдается уже в первый год лечения, в последующие годы выраженность этих изменений еще более увеличивается. Клиническая эффективность гиполипидемической терапии зависит, главным образом, не от типа статина, а от степени снижения ХС ЛПНП [4]. В табл. 8 представлены целевые и оптимальные уровни липидов для профилактики ССЗ [1, 4].

К средствам медикаментозной терапии дислипидемий относятся статины, ингибиторы всасывания ХС в кишечнике, ингибиторы протеиновой конвертазы субтилизин-кексининового типа 9 (PCSK9), фибраты. Секвестранты желчных кислот и никотиновая кислота замедленного высвобождения отсутствуют в российских рекомендациях [1]. Алгоритм назначения медикаментозной терапии представлен в табл. 9.

В настоящее время гиполипидемическими препаратами выбора в первичной и вторичной профилактике ССЗ больных с КМС являются статины. Они уменьшают синтез ХС в печени за счет ингибирования активности фермента ГМГ-КоА-редуктазы. При этом снижение внутриклеточной концентрации ХС повышает экспрессию рецепторов ХС ЛПНП на поверхности гепатоцитов и приводит к уменьшению концентрации циркулирующего ХС ЛПНП и других липопротеидов, содержащих апоВ [4]. Статины снижают уровень ТГ на 30–50% и увеличивают ХС ЛПВП на 5–10% [4].

Результаты многочисленных клинических исследований свидетельствуют, что статины значительно сни-



жают заболеваемость и смертность от ССЗ во всех возрастных группах как у мужчин, так и у женщин. Статины замедляют прогрессирование и вызывают регрессию атеросклероза коронарных артерий [1]. Их широкое применение при лечении дислипидемии у этой категории больных оправдано тем, что они обладают наиболее выраженным и мощным гипохолестеринемическим действием, имеют наименьшее число побочных эффектов и хорошо переносятся больными. Они не влияют на показатели углеводного обмена и не взаимодействуют с гипогликемическими препаратами [5].

В Российской Федерации представлены аторвастатин в дозах 10, 20, 30, 40 и 80 мг, розувастатин – в дозах 5, 10, 15, 20 и 40 мг, питавастатин – в дозах 1, 2 и 4 мг, симвастатин – в дозах 10, 20 и 40 мг, флувастатин – в дозах 40 мг и 80 мг.

Максимальное снижение ХС ЛПНП на 50–55% возможно при применении высоких доз аторвастатина и розувастатина [1].

Лечение статинами назначают с небольших доз, постепенно титруя дозу до достижения целевого уровня. Статины переносятся хорошо, однако могут вызывать диспепсические расстройства в виде запоров, метеоризма, болей в животе. В 0,5–2,0% случаев отмечается повышение печеночных ферментов в крови [5]. Прогрессирование повреждений с развитием печеночной недостаточности наблюдается исключительно редко [4].

В 0,1–0,5% случаев на фоне терапии статинами наблюдаются миопатии и миалгии. Рабдомиолиз, или распад мышечной ткани, является самой тяжелой формой статин-индуцированной миопатии [4]. Он сопровождается выраженной миалгией, повышением креатинфосфокиназы (КФК) более чем в 10 раз (часто до 40 раз), потемнением цвета мочи из-за миоглобинурии, почечной недостаточностью, может привести к смерти [5].

Нейрокогнитивные влияния статинов, в том числе связь с болезнью Альцгеймера, не были подтверждены в анализах большой популяции пациентов и в метаанализах [4].

Ряд препаратов может потенциально взаимодействовать со статинами, в связи с этим необходимо избегать совместного назначения или назначать их с осторожностью (табл. 10). Питавастатин имеет минимальный спектр взаимодействий [1].

Эзетимиб ингибирует всасывание ХС в кишечнике путем взаимодействия с белком NPC1L1 (Niemann-Pick C1-like protein 1, подобный белку Niemann-Pick 1), не влияя на всасывание других жирорастворимых веществ. При этом снижается количество ХС, которое поступает в печень. Это способствует повышению экспрессии рецепторов ХС ЛПНП на поверхности гепатоцитов и, следовательно, снижению концентрации циркулирующего ХС ЛПНП [4]. Рекомендованная доза 10 мг/сут. Можно назначать в комбинации с любым статином в любой дозе. О развитии серьезных нежелательных явлений не сообщалось. Наиболее частыми побочными эффектами являются умеренное повышение уровня печеночных ферментов и миалгии [4].

В Российской Федерации одобрены к применению два представителя этого класса эволокумаб в дозировке 140 мг и алирокумаб в дозировке 75 мг и 150 мг в шприц-ручке. Препарат вводится подкожно 1–2 раза в месяц. Оба препарата снижают ХС ЛПНП на 60% и липопротеин (а) на 30%. У больных высокого риска при недостижении целевого уровня ХС ЛПНП эволокумаб в комбинации с умеренной или высокодозовой терапией статинами приводил к дополнительному снижению риска развития СС осложнений на 15–20%. Аналогичные данные получены для алирокумаба [1]. К наиболее частым побочным эффектам относятся зуд в месте инъекции и симптомы простуды [4].

Ингибиторы PCSK9 являются моноклональными антителами к пропротеиновой конвертазе субтилизин-кexина типа 9, которая играет ключевую роль в разрушении рецепторов ХС ЛПНП в печени. В клинических исследованиях они показали возможность выраженного снижения ХС ЛПНП и СС риска у больных с ишемической болезнью сердца [1]. О значительном влиянии на ХС ЛПВП и ТГ не сообщалось [4].

Способность фибратов снижать ТГ, повышать ХС ЛПВП, активность липопротеидлипазы и усиливать действие гипогликемических препаратов делает их ценными в лечении дислипидемии при КМС. Фибраты хорошо переносятся, однако в 5–10% случаев могут вызывать диспепсические расстройства в виде запоров, диареи, метеоризма. Эти нежелательные явления, как правило, протекают в легкой форме и не требуют отмены лечения. Не рекомендуется принимать фибраты при желчнокаменной болезни [5]. Комбинация статинов с фибратами может увеличить риск развития миопатии. Этот риск наиболее высок у гемфиброзила, поэтому назначения его со статинами необходимо избегать. Повышение риска развития миопатии при совместном использовании статинов с другими фибратами (фенофибрат, безафибрат, ципрофибрат) является незначительным [4].

Секвестранты желчных кислот (холестирамин, коlestипол, келесевелам) представляют собой ионообменные смолы, которые не всасываются в системный кровоток, связывают желчные кислоты в кишечнике, препятствуют их обратному всасыванию и возвращению в печень, способствуют их выведению. Печень, в которой истощаются запасы желчных кислот, начинает их активно синтезировать из ХС. Это приводит к компенсаторному увеличению активности рецепторов ХС ЛПНП, удалению ХС ЛПНП из системного кровотока и снижению их уровня в крови на 18–25%. Влияния на уровень ХС ЛПВП не наблюдалось, а уровень ТГ может повышаться у некоторых пациентов, особенно с гипертриглицеридемией [4]. Побочные эффекты – метеоризм, задержка стула, диспепсия, тошнота, выражены минимально при начале лечения с малых доз и запивании большим количеством воды [4]. Могут снижать всасывание жирорастворимых витаминов и лекарственных препаратов, поэтому их следует принимать за 4 ч до или через 1 ч после приема препарата [4].

Никотиновая кислота в дозе 2 г/сут снижает ХС ЛПНП на 15–18%, ТГ – на 20–40%, липопротеин (а) – на 30%, повышает ХС ЛПВП на 25% [4]. Но ее длительное применение не может быть рекомендовано больным с инсулинорезистентностью в связи с возможностью этого препарата снижать толерантность к глюкозе, повышать уровень мочевого кислоты и усугублять инсулинорезистентность [5]. После того, как в двух крупных исследованиях были продемонстрированы многочисленные побочные эффекты в отсутствие положительного влияния, препараты данной группы в Европе к применению не рекомендованы [4]. Сравнительная эффективность влияния различных гиполипидемических препаратов на снижение ХС ЛПНП представлена в табл. 11.

Дозировки отдельных препаратов при КМС представлены с учетом ХБП (табл. 12).

### Вторичные дислипидемии

До начала медикаментозной терапии необходимо исключить вторичный характер дислипидемии, при его подтверждении – назначить лечение в соответствии с рекомендациями (табл. 13).

*Медикаментозная терапия гипертриглицеридемии.* Примерно у 1/2 больных с СД встречаются гипертриглицеридемия или низкий уровень ХС ЛПВП или их сочетание. ХС ЛПНП длительное время может оставаться у них в пределах нормы [4].

Медикаментозную терапию необходимо начинать у пациентов высокого риска с уровнем ТГ > 2,3 ммоль/л. Уровень ТГ наиболее эффективно снижают фибраты. Статины несколько менее эффективны у пациентов высокого риска с гипертриглицеридемией. У пациентов с СД 2-го типа с уровнем ТГ > 2,3 ммоль/л и ХС ЛПВП < 0,8 ммоль/л к терапии статинами рекомендуется добавить фенофибрат [1].

Если уровень ТГ ≥ 5,6 ммоль/л, первоочередной задачей является предупредить развитие панкреатита с помощью фенофибрата, а затем уже решать задачу достижения целевого уровня ХС ЛПНП. Если уровень ТГ не удается контролировать при использовании статинов или фибратов, можно назначить омега-3-ПНЖК в дозе 2–4 г/сут для снижения ТГ [1].

### Контроль эффективности и переносимости гиполипидемической терапии

После начала лечения дислипидемии и после изменения режима терапии необходимо контролировать уровень липидов через 4–12 нед, после достижения целевого или оптимального уровня липидов – 1 раз в 6 мес [1].

Уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) на фоне гиполипидемической терапии необходимо определять перед началом лечения, через 4–12 нед после начала или изменения лекарственной терапии. После подбора адекватной терапии рутинный контроль АЛТ/АСТ не рекомендован [1]. Если увеличение АЛТ/АСТ составляет менее трехкратного повы-

шения от верхней границы нормы (ВГН) на фоне гиполипидемической терапии, необходимо продолжить лечение, повторно проверить уровень ферментов через 4–6 нед. Если повышение АЛТ/АСТ составляет более 3 ВГН, необходимо прекратить прием препаратов или снизить дозу и повторно проверить уровень ферментов через 4–6 нед. После нормализации показателей можно вернуться к прежнему режиму лечения. Если уровень ферментов остается повышенным, следует исключить другие возможные причины [1].

Уровень КФК необходимо определять перед началом лечения. Если уровень КФК выше 4 ВГН, лечение начинать нельзя, анализ необходимо повторить. В проведении рутинного контроля КФК нет необходимости. Уровень КФК следует проверить при появлении у пациента миалгии. Особенно часто миалгия вследствие миопатии развивается в возрасте старше 80 лет, при субтильном телосложении, приеме нескольких препаратов, злоупотреблении алкоголем, высокой физической активности, заболеваниях скелетной мускулатуры [1].

При повышении КФК выше 10 ВГН, следует прекратить лечение, проверить функцию почек и проводить контроль каждые 2 нед. Если повышение КФК составляет менее 10 ВГН, при отсутствии симптомов необходимо продолжить гиполипидемическую терапию под контролем уровня КФК. Если повышение КФК составляет менее 10 ВГН, при наличии клинических симптомов следует прекратить гиполипидемическую терапию и контролировать уровень КФК до нормализации, после чего продолжить терапию статинами в более низкой дозе. Если повышение КФК составляет менее 4 ВГН, при наличии симптомов необходимо регулярно контролировать КФК. Если симптомы сохраняются, нужно прервать гиполипидемическую терапию и оценить уровень КФК через 6 нед; пересмотреть показания для лечения статинами, рассмотреть возможность для продолжения лечения тем же или другим статином, рассмотреть возможность низкодозовой терапии статинами, режим приема через день или 1–2 раза в неделю или комбинированную терапию [1].

### Заключение

За последние годы в диагностике и лечении дислипидемий достигнуты значительные успехи. Произошел прорыв в разработке новых лекарственных средств на основе моноклональных антител, генно-инженерных технологий, которые обещают внести вклад в снижение СС смертности. Скрининг и коррекцию дислипидемии при КМС необходимо начинать до развития ишемической болезни сердца (стенокардии, ОКС, инфаркта миокарда), СД, инсультов и других серьезных СС событий для снижения смертности и увеличения продолжительности жизни.

*Конфликт интересов.* Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

*Conflict of interests.* The author declares that there is no conflict of interests.

## Литература / References

1. Ежов М.В., Сергиенко И.В., Аронов Д.М. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. VI пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2017; 3: 5–22.  
[Ezhov M.V., Sergienko I.V., Aronov D.M. et al. Diagnostika i korrektsiia narushenii lipidnogo obmena s tsel'iu profilaktiki i lecheniia ateroskleroza. Rossiiskie rekomendatsii. VI peresmotr. Ateroskleroz i dislipidemii. 2017; 3: 5–22 (in Russian).]
2. Мамедов М.Н. Метаболический синдром в России. Распространенность, клинические особенности и лечение. М.: Известия, 2011.  
[Mamedov M.N. Metabolicheskii sindrom v Rossii. Rasprostranennost', klinicheskie osobennosti i lechenie. Moscow: Izvestiia, 2011 (in Russian).]
3. Willams B, Mancia G, Spiering W et al. 2018 ESC-ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J* 2018; 39 (33): 3021–04. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339
4. ESC/EAS 2016 Guidelines on the management of dyslipidemia. *Eur Heart J* 2016; 37 (39): 2999–3058. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv272
5. Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом. Клинические рекомендации Минздрава России. М., 2013.  
[Rekomendatsii po vedeniiu bol'nykh s metabolicheskim sindromom. Klinicheskie rekomendatsii Minzdrava Rossii. Moscow, 2013 (in Russian).]
6. Weng TC et al. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. *J Clin Pharm Ther* 2010; 35: 139–51.
7. Mukhtar RY et al. Pitavastatin. *Int J Clin Pract* 2005; 59 (2): 239–52.
8. Моисеев В.С., Мухин Н.А., Смирнов А.В. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. Российский кардиологический журнал. 2014, 8 (112): 7–37.  
[Moiseev V.S., Mukhin N.A., Smirnov A.V. Serdechno-sosudisty risk i khronicheskaiia bolezn' pochek: strategii kardio-nefroprotektcii. Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal. 2014, 8 (112): 7–37 (in Russian).]
9. Резник Е.В., Шебзухова М.М., Никитин И.Г. Коррекция дислипидемии у больных с метаболическим синдромом: лекция. Справочник поликлинического врача. 2019; 3: 5–14.  
[Reznik E.V., Shebzukhova M.M., Nikitin I.G. Korrektsiia dislipidemii u bol'nykh s metabolicheskim sindromom: lektsiia. Spravochnik poliklinicheskogo vracha. 2019; 3: 5–14 (in Russian).]

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / Information about the author

**Резник Елена Владимировна** – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии №2 лечебного факультета, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: elenaresnik@gmail.com

**Elena V. Reznik** – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: elenaresnik@gmail.com

Статья поступила в редакцию / The article received: 26.11.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 08.12.2020

# Ожирение и артериальная гипертензия: механизмы и возможности управления

Т.Ю. Демидова, Е.Ю. Грицкевич

ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия  
genyan.7@mail.ru

## Аннотация

Ожирение остается одной из глобальных мировых проблем, особенно в связи с выраженной коморбидностью. В данном обзоре мы анализируем связь ожирения и артериальной гипертензии (АГ) как одну из ведущих причин целого каскада неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. В статье рассматриваются патофизиологические механизмы, участвующие в этом процессе: метаболические, гормональные, гемодинамические и почечные изменения. Описано влияние ожирения на тканевой кровоток, сердечный выброс и «резерв» кровотока, отмечено развитие эндотелиальной дисфункции, увеличение артериальной жесткости. Повышенная реабсорбция натрия почками вследствие активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, активации симпатической нервной системы – одни из важных механизмов развития АГ. Также в статье рассматривается роль некоторых медиаторов, участвующих в генезе АГ при ожирении и современные возможности управления данными коморбидными состояниями с учетом современных знаний, потенциальные перспективы терапевтических подходов.

**Ключевые слова:** ожирение, артериальная гипертензия, коморбидность, натрийурез, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, симпатическая нервная система.

**Для цитирования:** Демидова Т.Ю., Грицкевич Е.Ю. Ожирение и артериальная гипертензия: механизмы и возможности управления. FOCUS Эндокринология. 2020; 1: 52–59. DOI: 10.47407/ef2020.1.1.0007

# Obesity and arterial hypertension: mechanisms and possibilities of therapy

Tatiana Yu. Demidova, Elena Yu. Gritskevich

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia  
genyan.7@mail.ru

## Abstract

Obesity remains global world problem, especially in connection with significant comorbidity. In this review, we analyze the relationship between obesity and arterial hypertension as one of the leading causes of a whole cascade of adverse cardiovascular outcomes. The article discusses the pathophysiological mechanisms involved in this process: metabolic, hormonal, hemodynamic and renal changes. The effect of obesity on tissue blood flow, cardiac output and "reserve" of blood flow is described, the development of endothelial dysfunction, an increase in arterial stiffness are noted. Increased reabsorption of sodium by the kidneys due to activation of the renin-angiotensin-aldosterone system, activation of the sympathetic nervous system are one of the important mechanisms for the development of hypertension. The article also examines the role of some mediators involved in the genesis of hypertension in obesity and modern possibilities of managing these comorbid conditions, taking into account modern knowledge, and the potential prospects of therapeutic approaches.

**Key words:** obesity, arterial hypertension, comorbidity, natriuresis, renin-angiotensin-aldosterone system, sympathetic nervous system.

**For citation:** Demidova T.Yu., Gritskevich E.Yu. Obesity and arterial hypertension: mechanisms and possibilities of therapy, FOCUS Endocrinology. 2020; 1: 52–59. DOI: 10.47407/ef2020.1.1.0007

Ожирение остается одной из глобальных мировых проблем, по данным Всемирной организации здравоохранения, названной неинфекционной эпидемией, даже в условиях распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19, инфекционной пандемии. Выявлено, что ожирение существенно увеличивает риски осложнений и смерти при COVID-19 [1]. При этом более 1/2 людей с ожирением в мире проживают в 10 странах – США, Китай, Индия, Россия, Бразилия, Мексика, Египет, Германия, Пакистан и Индонезия [2]. Таким образом, Россия, к сожалению, является одним из «лидеров» в ожирении, что подтверждается российскими данными. Исследование ЭССЕ РФ анализировало состояние здоровья лиц в возрасте от 25 до 64 лет, т.е. молодого и среднего, преимущественно трудоспособного возраста. Исследователи пришли к выводу, что распространенность ожирения, по данным индекса массы тела (ИМТ), была среди женщин 30,8%, среди мужчин – 26,9%, по данным окружно-

сти талии, среди женщин – 38,4%, среди мужчин – 24,3% [4]. Основной проблемой, связанной с ожирением, является коморбидность и обусловленные этим значительные медицинские расходы. Известно, что пациенты с ожирением чаще обращаются за медицинской помощью, расходы на их лечение на 30% выше в сравнении с лицами без ожирения, а при наличии заболевания, ассоциированного с ожирением, расходы возрастают на 65–113% [4]. По данным российских исследований, выявлено, что ожирение наиболее выражено ассоциировано с повышением уровня глюкозы крови, нарушениями липидного обмена и особенно значимо с артериальной гипертензией (АГ) [5]. Ожирение, несомненно, наиболее частая причина первичной АГ, составляющая, согласно Фрамингемскому исследованию, 65% случаев у женщин с АГ, 78% – у мужчин [6, 7]. Корейские исследователи выявили, что распространенность АГ была прямо пропорциональна повышению ИМТ вне зависимости от возраст-



Гемодинамические, нейрогуморальные и почечные изменения у пациентов с ожирением по сравнению с лицами без избытка массы тела <i>Hemodynamic, neurohumoral and renal effects in obese patients compared to non-overweight individuals</i>	
Параметр	Изменение
АД	↑
ЧСС	↑
Чувствительность барорефлекса	↓
Сердечный выброс	↑
VO <sub>2</sub> (мл/мин)/(мл/мин/кг массы тела)	↑ / ↓
ГЛЖ	↑
Сердечная диастолическая функция	↓
Мышечный кровоток: сопротивление/резерв	↑ / ↓
СКФ/почечный кровоток*	↑ / ↑
Реабсорбция натрия в почках	↑
Активность СНС, почек/сердца/мышц	↑ / ↓ ↔ / ↑
Инсулин	↑
Чувствительность к инсулину	↓
Лептин	↑

Примечание. \*СКФ и почечный кровоток на раннем этапе ожирения, до потери нефронов. VO<sub>2</sub> – потребление кислорода, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка.

ной группы: 21,1% мужчин и 13,1% женщин – с ИМТ менее 23 кг/м<sup>2</sup>, 30,7% мужчин и 27,4% женщин – с ИМТ более 23 кг/м<sup>2</sup>, 39,6% мужчин и 40,2% женщин – с ИМТ 25–30 кг/м<sup>2</sup> (ожирение 1-й степени) и 51,6% мужчин и 49,2% женщин – с ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup> (ожирение 2-й степени) соответственно [8]. С учетом стойкого роста распространенности ожирения в России, можно предположить, что этот тандем ожирение – АД станет одной из ведущих причин целого каскада неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов.

Клинические исследования показывают, что поддержание ИМТ < 25 кг/м<sup>2</sup> эффективно для первичной профилактики гипертонии и что потеря массы тела снижает артериальное давление (АД) у большинства пациентов с гипертонией [9, 10]. Известно, что не все люди с ожирением страдают АД, но влияние ожирения на АД во многом зависит от того, как долго человек страдает избыточным весом, прогноз ухудшается с течением времени. Еще одним важным фактором в развитии АД является перераспределение жира. В большинстве популяционных исследований, изучающих взаимосвязь между ожирением и АД, оценивали ИМТ без оценки висцерального или абдоминального жира, который, по-видимому, является более значимым предиктором повышения АД, чем подкожный жир [11].

Патофизиологические механизмы, участвующие в этом процессе, сложны и до конца не изучены. Предполагается участие нескольких взаимосвязанных патофизиологических процессов в развитии АД при ожирении.

### Гемодинамические и почечные изменения при артериальной гипертензии, вызванной ожирением

Исследования на экспериментальных животных моделях помогли в понимании сердечно-сосудистых и почеч-

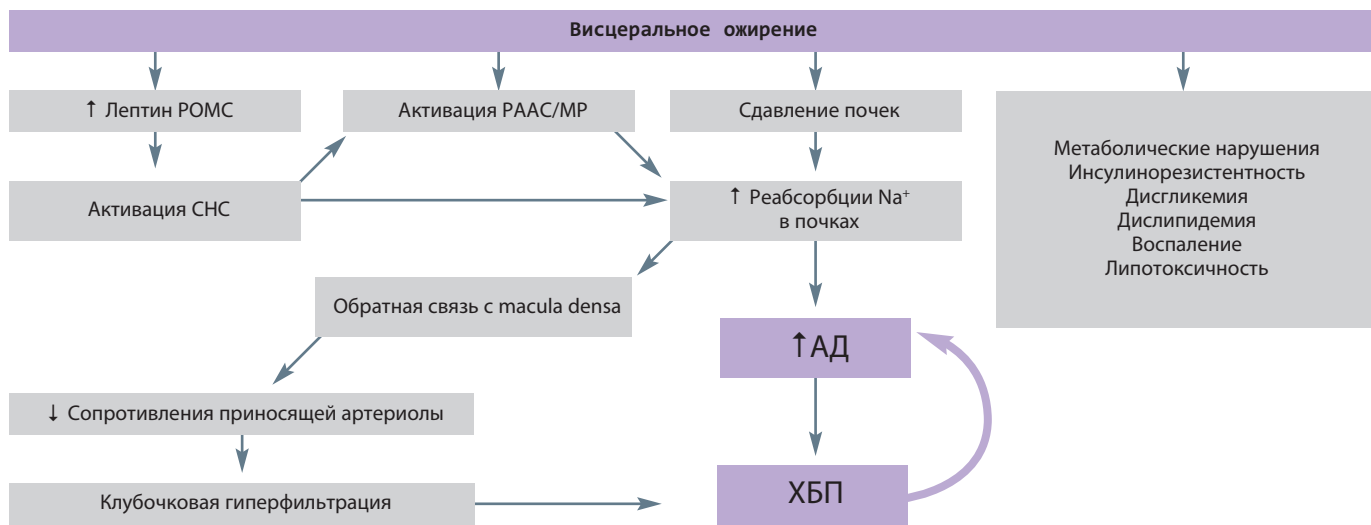
ных изменений, связанных с ожирением. Повышение АД с высокой частотой наблюдается при избыточной массе тела, вызванной диетой с высоким содержанием жиров у собак и кроликов. Метаболические, гормональные, сердечно-сосудистые и почечные изменения, вызванные ожирением, на фоне высокожировой диеты у этих экспериментальных животных очень похожи на изменения, наблюдаемые у людей с ожирением (см. таблицу) [12–14]. Некоторые из этих изменений быстро манифестируют при быстром наборе массы тела, а затем нивелируются другими патологическими изменениями. Например, клубочковая гиперфилтрация на ранних стадиях ожирения в последующем сменяется постепенным снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ), поскольку, в связи с длительной гипертензией, развиваются повреждение почек и потеря нефронов [14].

### Влияние ожирения на тканевую кровотоки, сердечный выброс и «резерв» кровотока

Ожирение связано с увеличением объема внеклеточной жидкости и усилением кровотока во многих тканях, что, в свою очередь, увеличивает венозный возврат и сердечный выброс [13]. Сердечный выброс увеличивается параллельно с увеличением массы тела, и частично это увеличение происходит за счет кровотока, который снабжает избыточную жировую ткань. Однако кровоток увеличивается и в других тканях, таких как сердце, почки, желудочно-кишечный тракт и скелетные мышцы. Часть дополнительного кровотока происходит из-за роста тканей и органов в ответ на повышенную рабочую нагрузку и метаболические потребности, связанные с ожирением. Однако кровоток в тканях, таких как почки, скелетные мышцы и сердце, увеличивается у субъектов с ожирением, даже если поток выражается на грамм массы ткани [15]. Таким образом, ожирение ассоциировано с функциональным расширением сосудов, что, вероятно, связано с повышенной скоростью метаболизма и повышенным потреблением кислорода тканями.

Несмотря на более высокий кровоток в тканях в состоянии покоя, при ожирении наблюдается уменьшенный «резерв» кровотока, который ограничивает рост кровотока, происходящий при физических нагрузках. Это уменьшение резерва кровотока отчасти может быть связано с дисфункцией эндотелия, а снижение массы тела часто улучшает расширение сосудов, опосредованное потоком крови (flow-mediated vasodilation) у лиц с ожирением [16]. При ожирении увеличение артериальной жесткости наблюдается у лиц пожилого, среднего возраста, у молодых людей (20–40 лет) и даже у детей. Более того, более высокая скорость пульсовой волны в аорте, показатель жесткости аорты, сильно коррелирует с увеличением ИМТ, окружности талии и соотношения окружности талии и бедер, независимо от систолического АД, расы и пола [17, 18]. Механизмы, ответственные за негативное влияние ожирения на сосудистую сеть, до конца не выяснены, но, вероятно, связаны с взаимодействием множества факторов, в том числе с повышением АД, воспалением, гипергликемией, «липотоксичностью»,

Механизмы развития АГ и повреждения почек при ожирении (по E.J. Hall, 2016 г.).  
Mechanisms of obesity-associated hypertension and renal injury (in accordance with E.J. Hall, 2016).



вызванной чрезмерным не- $\beta$ -окислительным метаболизмом жирных кислот, оксидативным стрессом и активацией нейрогуморальных механизмов. Имеются данные о том, что избыток висцерального жира является важным источником цитокинов и других факторов, которые создают оксидативный стресс и воспаление, которые способствуют эндотелиальной дисфункции, жесткости сосудов и, в конечном итоге, атеросклерозу [18].

### Ожирение и прессорный натрийурез

Повышенная реабсорбция натрия почками играет основную роль в иницировании повышения АД, связанного с избыточным набором массы тела. Для поддержания баланса натрия лицам с ожирением требуется более высокое АД, что указывает на нарушение натрийуреза [19]. Предполагают существование трех основных факторов нарушения натрийуретических механизмов во время быстрого избыточного набора массы тела:

- 1) физическое сдавление почек из-за увеличения висцерального, забрюшинного жира и жировой клетчатки почечных синусов;
- 2) активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), включая активацию минералокортикоидных рецепторов (МР) независимо от альдостерона;
- 3) активация симпатической нервной системы (СНС), особенно повышенная активность симпатической иннервации почек.

Хроническая болезнь почек (ХБП) может в течение длительного времени усиливать влияние этих механизмов на АД, что затрудняет контроль гипертензии, связанной с ожирением, и ее труднее обратить вспять путем снижения массы тела.

### Возможная роль дефицита натрийуретических пептидов в артериальной гипертензии при ожирении

Относительный дефицит натрийуретических пептидов (НУП) также может способствовать нарушению вод-

но-электролитного баланса при АГ у людей с ожирением. Например, лица с ожирением и гипертензией имеют более низкие уровни предсердного НУП, несмотря на более высокое потребление натрия, по сравнению с людьми без избытка массы тела с нормальным давлением [20]. Снижение уровня НУП у пациентов с ожирением сопровождается нарушением ответа на объемную нагрузку [21, 22]. Следовательно, дисфункция системы НУП также может способствовать нарушению гомеостаза соли и воды при ожирении и АГ.

Предсердный НУП принимает участие в метаболической регуляции. У лабораторных мышей с нарушенным клиренсом и повышением уровня НУП и НУП В-типа усилено «коричневение» белых адипоцитов и повышен термогенез [23]. Таким образом, высокие уровни НУП могут защищать от развития ожирения и связанных с ним метаболических нарушений, тогда как дефицит НУП может усугублять метаболические нарушения, вызванные ожирением.

### Механическое влияние висцеральной, ретроперитонеальной и почечной жировой клетчатки

Избыточное накопление висцеральной и забрюшинной жировой клетчатки в почках и вокруг них ассоциировано с повышенным внутрпочечным давлением, нарушением натрийуреза и АГ [14]. У пациентов с висцеральным ожирением внутрибрюшное давление повышается пропорционально сагиттальному диаметру брюшной полости. Это высокое внутрибрюшное давление способствует сжатию почечных вен, лимфатических сосудов, мочеточников и почечной паренхимы. У пациентов с ожирением забрюшинная жировая клетчатка часто инкапсулирует почку, плотно прилегает к почечной капсуле и проникает в почечные синусы, вызывая дополнительное сжатие и повышение внутрпочечного давления. В крупных исследованиях, таких как Далласское, Фрамингемское, показана корреляция между паранефральным жиром и АГ, которая сохранялась после поправ-

ки на ИМТ и висцеральный жир [24]. Помимо сжатия почек, жир забрюшинного пространства и почечного синуса может способствовать повышению внутривисцерального давления, развитию воспаления и экспансии внеклеточного матрикса мозгового вещества почек, что может усугубить нарушение функции почек [25–27].

### Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при ожирении

Повышенная реабсорбция натрия, вызванная компрессией почек, способствует расширению почечных сосудов, клубочковой гиперfiltrации и повышенной секреции ренина у пациентов с ожирением [14]. Усиление реабсорбции натрия в петле Генле снижает доставку NaCl в macula densa и вызывает снижение сопротивления в приносящей артериоле и увеличение почечного кровотока, СКФ и секреции ренина опосредовано через тубулогломерулярную обратную связь (см. рисунок). У пациентов с ожирением, особенно у лиц с висцеральным ожирением, наблюдается повышение активности ренина плазмы, ангиотензиногена, активности ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), ангиотензина II (АТ II) и альдостерона [28]. Механизмами активации РААС, как уже было сказано, являются компрессия почек и повышение активации СНС, синтеза компонентов РААС в жировой ткани (ангиотензиногена, АТ II). Активация РААС способствует повреждению клубочков и потере нефронов в связи с сужением эфферентной артериолы под влиянием АТ II, что усугубляет повышение гидростатического давления в клубочках. Исследования с участием пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД 2) и ожирением показывают, что ингибиторы АПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) замедляют прогрессирование ХБП [29, 30].

### Роль активации минералокортикоидных рецепторов при ожирении

Еще одним фактором развития АГ при ожирении является активация МР. Возможными путями этой активации являются повышение экспрессии в эпителиальных клетках почечных канальцев белка Rac1, который активирует передачу сигнала МР и стимуляцию МР кортизолом [31]. Кортизол имеет высокое сродство к МР, однако почечный эпителий обычно «защищен» ферментом 11 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназой типа 2 (11 $\beta$ -HSD2), который превращает кортизол в кортизон, глюкокортикоид, который не связывает МР. Однако при ожирении наблюдается подавление активности этого фермента в почках (см. рисунок).

### Автономная нервная система и почечные нервы при ожирении

При ожирении наблюдается снижение парасимпатического тонуса и увеличение симпатической нервной активности (СНА). Эти изменения вегетативной активности ассоциированы с увеличением частоты сердечных сокращений (ЧСС), снижением вариабельности ЧСС, снижением барорефлекторной чувствительности, а также с АГ [32]. Повышение ЧСС в основном обусловлено сниже-

нием парасимпатического тонуса, а не повышением симпатической активности. Снижение массы тела увеличивает парасимпатический тонус и вариабельность ЧСС, одновременно снижая ЧСС. Висцеральное ожирение характеризуется повышением как мышечной симпатической активности, так и непосредственно почечной симпатической активности. Почечная симпатическая активность стимулирует секрецию ренина и реабсорбцию натрия почками, что способствует развитию и поддержанию гипертонии, вызванной ожирением.

В активации СНС при ожирении предполагается участие нескольких медиаторов:

- 1) нарушение рефлексов барорецепторов;
- 2) активация опосредованных хеморецепторами рефлексов, связанных с апноэ во сне и гипоксией;
- 3) гиперинсулинемия;
- 4) АТ II;
- 5) цитокины, высвобождаемые из адипоцитов, такие как лептин, фактор некроза опухоли  $\alpha$  и интерлейкин-6;
- 6) путь проопиомеланокортина (proopiomelanocortin – POMC) в центральной нервной системе (ЦНС).

Хотя роль многих из этих факторов все еще не ясна, лептин и путь POMC в ЦНС, по-видимому, играют важную роль в активации СНС при ожирении в сочетании с АГ.

**1. Роль лептина в активации СНС при ожирении и АГ.** Вскоре после открытия лептина в 1994 г. исследователи обнаружили положительную связь между концентрацией лептина в плазме и активностью мышечной СНА, а также то, что введение лептина крысам увеличивает активность СНС в коричневой жировой ткани, надпочечниках и почках [33]. Было показано, что хроническое повышение уровня лептина в плазме при выраженном ожирении, вызывает устойчивое повышение АД, которое происходит постепенно, что согласуется с умеренным повышением активности СНС, которого недостаточно, чтобы напрямую вызвать сужение сосудов, но достаточно для увеличения реабсорбции натрия почками. Эффекты лептина на АД устранялись комбинированной блокадой  $\alpha/\beta$ -адренорецепторов. Участки действия лептина в ЦНС – рецепторы лептина экспрессируются во многих областях мозга, включая вентромедиальный гипоталамус, дугообразное ядро и дорсомедиальные области гипоталамуса, а также в вазомоторных центрах ствола мозга и промежуточно-боковых отделах спинного мозга. Хотя центры ЦНС, которые опосредуют действие лептина на активность СНС и сердечно-сосудистую функцию, не были точно картированы, но выявлено, что вовлечены гипоталамические центры и внегипоталамические области, такие как ствол мозга [34]. Поскольку ожирение вызывает глобальную резистентность к лептину, можно ожидать ослабления влияния лептина на активность СНС и АД, а также ослабления его анорексических эффектов.

Другие факторы, связанные с ожирением, такие как эндотелиальная дисфункция и нарушение высвобождения NO, также избирательно усиливают эффекты лептина на активность СНС и АД. Таким образом, ожирение вызывает сложные патофизиологические изменения, которые не только модулируют передачу сигналов рецепторов

лептина, но также вызывают изменения в функции почек, сосудов и СНС, которые вносят вклад в неизменное или даже усиленное влияние лептина на активность СНС и АД, тогда как действие лептина на аппетит, расход энергии и гомеостаз глюкозы ослабляется. В совокупности клинические и экспериментальные наблюдения подтверждают роль лептина как связующего звена между ожирением, повышенной активностью СНС и повышенным АД, хотя данные о хронических эффектах лептина на АД у людей все еще ограничены.

**2. Роль пути РОМС в ЦНС в активации СНС при ожирении и АГ.** Путь РОМС в ЦНС является основным регулятором аппетита, расхода энергии и массы тела. Нейроны, экспрессирующие РОМС, расположены в дугообразном ядре и посылают проекции на нейроны паравентрикулярного ядра и латерального гипоталамуса, где они выделяют  $\alpha$ -меланоцит-стимулирующий гормон, агонист рецепторов меланокортина 3/4 (МС3/4R). В дополнение к регулированию энергетического баланса система РОМС-МС4R в ЦНС может способствовать активации СНС при ожирении и АГ. Немногочисленные исследования, в которых изучались хронические сердечно-сосудистые действия МС4R в конкретных популяциях нейронов, предполагают роль МС4R на холинергических преганглионарных парасимпатических и симпатических нейронах, способствующих ожирению и гипертензии. Действие МС4R на регуляцию аппетита, расход энергии, активность вегетативной нервной системы и сердечно-сосудистые реакции на стресс, а также многие другие важные функции, возможно, опосредуется через влияние на нейротрофический фактор головного мозга, кортикотропин-рилизинг-гормон, меланин-концентрирующий гормон (MCH) и окситоцин [35]. Возможно, в последующем, основываясь на данных механизмах, будут разработаны новые мишени терапии ожирения и сопутствующей АГ.

### Роль хронической болезни почек

Помимо повышения АД за счет компрессии почек и активации РААС и СНС ожирение способствует развитию ХБП, что усугубляет АГ и затрудняет контроль (см. рисунок). СД 2 и АГ, ассоциированные с ожирением, составляют более 70% причин терминальной стадии ХБП. Кроме того, быстрый рост ХБП за последние три десятилетия сопровождался ростом ожирения, и есть доказательства того, что ожирение может быть независимым фактором риска ХБП, помимо его эффектов, способствующих развитию АГ и СД. В исследовании с участием почти 6500 человек, не страдающих СД, увеличение ИМТ и окружности талии было связано со снижением расчетной СКФ и ХБП [36]. Абдоминальное ожирение было связано с более высоким риском почечной недостаточности даже после поправки на дислипидемию, гипергликемию, АД и ИМТ у пациентов с гипертонической болезнью. В ретроспективном анализе 320 252 взрослых, наблюдавшихся в течение 15–35 лет, частота ХБП повышалась ступенчато по мере увеличения ИМТ, и эта взаимосвязь сохранялась после корректировки на АД, диабет, курение, возраст и ряд других переменных [37]. На ранних

стадиях развития ожирения и даже у детей с ожирением часто наблюдается интерстициальный фиброз, микроальбуминурия или протеинурия, увеличение мезангиального матрикса, гломеруломегалия, фокальный сегментарный гломерулярный склероз и нарушение подоцитов, связанное с клубочковой гиперфильтрацией. При персистенции ожирения и связанной с ним АГ и метаболических нарушений гиперфильтрация клубочков ослабевает и развивается снижение СКФ, связанное с потерей нефронов. Ожирение также усугубляет последствия других первичных поражений почек, включая одностороннюю нефрэктомия, трансплантацию почки, одностороннюю агенезию почек и нефропатию иммуноглобулина А (IgA). Хотя механизмы, с помощью которых ожирение вызывает повреждение почек, в дополнение к АГ и СД, все еще неясны и выходят за рамки этого обзора, было предложено множество факторов, включая воспаление, митохондриальную дисфункцию, окислительный стресс, дислипидемию и «липотоксичность». Независимо от точных причин ХБП, вызванной ожирением, вполне вероятно, что постепенное снижение функции почек помогает объяснить, почему большинство пациентов с устойчивой к лечению гипертензией также имеют избыточную массу тела или страдают ожирением. При снижении функции почек адекватный контроль АД становится все более сложной задачей.

### Особенности управления ожирением в сочетании с артериальной гипертензией

Несмотря на прогрессирующее усугубление проблемы ожирения и АГ, в существующих в настоящее время рекомендациях по лечению АГ ей уделяется совсем мало внимания. К управлению данной проблемой, очевидно, должен быть системный подход с междисциплинарным взаимодействием.

### Модификация образа жизни

В рекомендациях American Heart Association / American College of Cardiology (AHA/ACC) от 2019 г. говорится, что все люди с избыточной массой тела / ожирением должны достичь потери веса не менее 5% за 6 мес с помощью гипокалорийной диеты и аэробной физической нагрузки умеренной и высокой интенсивности с целью эффективного снижения АД и профилактики других кардиометаболических нарушений [38]. Это подтверждают результаты исследований, в которых снижение массы тела является самым фундаментальным вмешательством при ожирении и АГ. В исследовании пациентов с метаболическим синдромом снижение массы тела с помощью диеты в сочетании с физической нагрузкой привели к снижению мышечной симпатической активности и чувствительности барорефлекса и АД (все  $p < 0,001$ ) [39]. При сравнении эффективности диеты и физических нагрузок выявлено, что диета оказывает более значимое влияние на «базальный» симпатический тонус [40]. Метаанализ также показывает, что диета с ограничением соли и калорийности DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) снижает выброс норадреналина, МСНА и АД [41].



Данные NHANES (National Health and Nutrition Examination Surveys) отметили увеличение риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний при диете с высоким содержанием натрия (>2 г в день), красного мяса (>14 г в день) и переработанных углеводов [42]. Исследование PREDIMED отметило значительное снижение систолического АД у пациентов, соблюдающих средиземноморскую диету с добавлением дополнительно оливкового масла первого отжима [43]. Это означает, что ослабление СНА при соблюдении диеты благотворно влияет на АД и снижение смертности.

### Применение агонистов глюкагоноподобного пептида-1

Препараты для снижения массы тела могут также способствовать снижению АД. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование SCALE включало 3731 пациента (61,2% имели предиабет) с лишней массой тела или ожирением без доказанного СД 2. Они были случайным образом распределены на группу, получавшую агонист рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) лираглутид 3,0 мг подкожно один раз в день и группу, получавшую плацебо в течение 1 года. В группе лираглутида было отмечено снижение массы тела на 8,4 кг по сравнению с уменьшением массы тела на 2,8 кг в группе плацебо. При этом в группе лираглутида отмечалось снижение АД [44]. В ходе программы исследований SCALE было отмечено, что терапия лираглутидом 3 мг сопровождается снижением показателей систолического АД, окружности талии, общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности, увеличением холестерина липопротеидов высокой плотности. Помимо влияния на общее количество жировой ткани, лираглутид уменьшает объем эпикардального жира, снижает содержание триглицеридов в печени у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом, что также способствует снижению кардиометаболического риска.

### Бариатрическая хирургия

Доказано, что эффективными стратегиями уменьшения висцеральной, забрюшинной и жировой клетчатки почечного синуса и их неблагоприятного воздействия на сердечно-сосудистую, метаболическую и почечную функцию являются бариатрические операции у пациентов с морбидным ожирением. По современным представлениям, цель бариатрической хирургии – не просто уменьшить массу тела пациента, но также добиться благоприятных метаболических эффектов (нормализация гликемии, липидного обмена, АД). В этой связи большинство современных бариатрических вмешательств объединяются термином «метаболическая хирургия». Бариатрическая/метаболическая хирургия в настоящее время является самым эффективным способом в борьбе с ожирением, существенно сокращает как частоту развития сопутствующих ожирению заболеваний, так и смертность больных и позволяет существенно снизить финансовые затраты на лечение сопутствующих ожирению заболеваний [45]. Однако пока не вполне ясно, какие вме-

шательства наиболее эффективны и безопасны у пациентов с ожирением и АГ. Необходимы дальнейшие проспективные исследования для определения влияния эктопических жировых отложений в почках и вокруг них на АД и функцию почек и возможности коррекции этих изменений с помощью бариатрических вмешательств.

### РААС-направленная терапия

Одним из важнейших подходов к лечению АГ при ожирении является фармакотерапия, регулирующая действие РААС на сосудистый тонус, задержку соли и СНС. Ингибиторы АПФ, как известно, уменьшают АТ-II, однако точный механизм подавления СНА пока обсуждается. Ингибиторы АПФ и БРА уменьшают высвобождение норэпинефрина из нервных окончаний путем ингибирования АТ-II. Клиническая эффективность ингибиторов АПФ и БРА обусловлена значимой нефропротекцией, обусловленной увеличением экскреции натрия, улучшением эффективного почечного кровотока, снижением внутрипочечного сосудистого сопротивления, нормализацией фильтрационной фракции, уровня альдостерона и среднего АД ( $p < 0,01$ ) [46]. В исследованиях ALLHAT и HOPE ингибиторы АПФ снижали 4-летнюю заболеваемость СД от 8,1 до 3,6% ( $p < 0,001$ ) [47]. В исследованиях LIFE и RENAAL БРА снижали заболеваемость сердечно-сосудистыми заболеваниями/смертность (относительный риск 0,76, 95% доверительный интервал 0,58–0,98,  $p = 0,031$ ) и предотвращали развитие терминальной стадии ХБП на 16% ( $p = 0,02$ ) [48, 49]. Исследование CROSS показало снижение мышечной СНА с  $51 \pm 12,3$  до  $40,4 \pm 12,5$  импульса на 100 ударов сердца ( $p < 0,01$ ) после лечения кандесартаном [50]. Таким образом, РААС-направленная терапия необходима для подавления избыточной СНА, которая является одним из ведущих механизмов развития АГ при ожирении (см. рисунок).

### Блокаторы минералокортикоидных рецепторов

Блокаторы МР являются важным терапевтическим инструментом для снижения АД и уменьшения повреждения органов-мишеней при ожирении и АГ, особенно в условиях развития хронической сердечной недостаточности. Прием антагонистов МР обеспечивает значительный антигипертензивный эффект у резистентных к лечению пациентов с ожирением, хотя не было выявлено корреляции между уровнями альдостерона в плазме и ответом АД на блокаду МР. Антагонизм в отношении МР снижает клубочковую гиперфильтрацию, может иметь важное значение для нефропротекции. Снижение АД при применении блокаторов МР у пациентов с ожирением и резистентной гипертензией происходило, несмотря на одновременную терапию ингибиторами АПФ или БРА, что позволяет предположить, что активация МР при ожирении может происходить независимо от АТ II-опосредованной стимуляции секреции альдостерона. Пока недостаточно ясно, почему блокаторы МР так эффективны для снижения АД при ожирении даже при отсутствии гиперальдостеронизма, особенно у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ или БРА. Одно из объяснений

состоит в том, что ожирение увеличивает чувствительность к активации МР, опосредованной альдостероном.

### Почечная денервация

Три крупных исследования сообщили о значительном снижении АД при почечной денервации по сравнению с имитацией процедуры у пациентов с АГ и резистентной АГ [51, 52]. У собак с АГ и ожирением показано, что почечная денервация очень эффективно снижает АД за счет уменьшения почечной СНА и увеличения экскреции натрия. Почечная денервация не считается потенциально опасной процедурой, но сообщения о стенозе почечной артерии после данной процедуры, предположительно вызванном повреждением эндотелия радиочастотными катетерами, используемыми для абляции почечных нервных волокон, делает дискуссионным широкое внедрение данного вмешательства.

### Терапия, направленная на активацию барорецепторов

Система Barostim Neo, одобренная Управлением США по контролю пищевых продуктов и лекарств (FDA), включает генератор импульсов, имплантируемый под ключицу, и проводник, присоединенный к стенке сонной артерии. После того как устройство имплантировано, врач тестирует и программирует его. Система активирует барорецепторы, расположенные в стенке сонной артерии. В ответ на активацию мозг модулирует эфферентные пути, которые расслабляют кровеносные сосуды, замедляют частоту сердечных сокращений и препятствуют выработке гормонов, связанных со стрессом, уменьшают симптомы сердечной недостаточности [53].

### Заключение

Имеются неопровержимые доказательства того, что избыточная масса тела и висцеральное ожирение являются основными причинами АГ, на которые, возможно, приходится 65–75% риска гипертонической болезни у человека. Хотя механизмы гипертонии, вызванной ожирением, все еще интенсивно изучаются, исследования на экспериментальных животных и людях предпола-

гают важную роль нарушения натрийуреза, повышения давления на ткани почки вследствие механического сжатия окружающей жировой клетчаткой и активации РААС и СНС. Поскольку ожирение и его метаболические и гемодинамические последствия сохраняются в течение многих лет, повреждение почек постепенно делает гипертензию более тяжелой и более устойчивой к терапии.

Потеря массы тела эффективна для лечения АГ, однако многие пациенты с ожирением не могут добиться адекватной потери веса и поддерживать массу тела за счет изменения образа жизни. Использование лекарственных препаратов, бариатрических операций и процедур, обеспечивающих адекватную долгосрочную потерю массы тела, способствует лучшему контролю АГ. Таким образом, современные терапевтические подходы нацелены в основном на лечение гипертонии и метаболических последствий ожирения, включая СД, дислипидемию и воспаление. В дополнение к рекомендациям по снижению массы тела необходимы специальные рекомендации по лечению гипертонии, связанной с ожирением.

Самой важной терапевтической целью для пациентов с ожирением и гипертонией должно быть устранение основных причин ожирения. Однако физиологические и поведенческие факторы, регулирующие энергетический баланс, все еще недостаточно изучены, несмотря на бурный рост исследований, связанных с ожирением, за последние два десятилетия и открытие многих адипокинов, желудочно-кишечных гормонов и путей ЦНС, которые влияют на потребление пищи и расход энергии. К сожалению, одни из ведущих механизмов, контролируемых энергетическим балансом, такие как лептин и меланокортиновая система, также имеют тенденцию повышать АД и ЧСС. Необходимы дальнейшие исследования для лучшего понимания молекулярных путей, которые связывают метаболическую и сердечно-сосудистую регуляцию. Возможно, в ближайшем будущем будут разработаны более эффективные методы лечения ожирения и, следовательно, контроля АД у таких пациентов.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

### Литература / References

- Petrilli CM, Jones SA, Yang J et al. Factors associated with hospitalization and critical illness among 4,103 patients with COVID-19 disease in New York City. *medRxiv* 2020; 2020.04.08.20057794. DOI: 10.1101/2020.04.08.20057794
- Ng M, Fleming T, Robinson M et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014; 384 (9945): 766–81. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60460-8
- Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др.; от имени участников исследования ЭССЕ-РФ. Ожирение в российской популяции – распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний. *Российский кардиологический журнал*. 2018; 23 (6): 123–30. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-123-130 [Balanova Yu.A., Shal'nova S.A., Deev A.D. et al.; on behalf of participants of the ESSE-RF study. Obesity in the Russian population – prevalence and associations with risk factors of chronic non-infectious diseases. *Russian Journal of Cardiology*. 2018; 23 (6): 123–30. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-123-130 (in Russian).]
- Withrow D, Alter DA. The economic burden of obesity worldwide: A systematic review of the direct costs of obesity. *Obesity Rev* 2011; 12, 2: 131–41. DOI: 10.1111/j.1467-789X.2009.00712.x
- Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Копченко И.И., Фомина В.М. Артериальная гипертония в сочетании с избыточной массой тела и ожирением. Возможности комбинации амлодипина и лизиноприла. Часть 2. Антигипертензивные и органопротективные эффекты фиксированной комбинации амлодипин/лизиноприл у больных с артериальной гипертонией в сочетании с избыточной массой тела и ожирением. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2017; 13 (6): 841–50. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-6-841-850 [Ostroumova O.D., Kochetkov A.I., Kopchjonov I.I., Fomina V.M. Arterial hypertension in the presence of overweight and obesity. the capabilities of amlodipine and lisinopril combination. Part 2. Antihypertensive and Organoprotective Effects of Amlodipine/Lisinopril Fixed-Dose Combination in Patients with Arterial Hypertension in the Presence of Overweight and Obesity. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017; 13 (6): 841–50. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-6-841-850 (in Russian).]
- Hall JE, do Carmo JM, da Silva AA et al. Obesity-induced hypertension. *Circ Res* 2015; 116: 991–1006.
- Garrison RJ, Kannel WB, Stokes J, Castelli WP. Incidence and precursors of hypertension in young adults: the Framingham Offspring Study. *Prev Med* 1987; 16: 235–51.

8. Lee HS, Park Y-M, Han K et al. Abstract P268: impact of overweight and obesity in prevalence and management of hypertension. *Circulation* 2017; 135 (Suppl. 1): A268–A1268.
9. Jones DW, Miller ME, Wofford MR et al. The effect of weight loss intervention on antihypertensive medication requirements in the hypertension Optimal Treatment (HOT) study. *Am J Hypertens* 1999; 12: 1175–80.
10. Stevens VJ, Obarzanek E, Cook NR et al. Long-term weight loss and changes in blood pressure: results of the Trials of Hypertension Prevention, phase II. *Ann Intern Med* 2001; 134: 1–11.
11. Tchernof A, Despres JP. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol Rev* 2013; 93: 359–404.
12. Hall JE. The kidney, hypertension, and obesity. *Hypertension* 2003; 41: 625–33.
13. Hall JE, Brands MW, Dixon WN, Smith MJ Jr. Obesity-induced hypertension. Renal function and systemic hemodynamics. *Hypertension* 1993; 22: 292–9.
14. Hall ME, do Carmo JM, da Silva AA et al. Obesity, hypertension, and chronic kidney disease. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2014; 7: 75–88.
15. Carroll JF, Huang M, Hester RL et al. Hemodynamic alterations in hypertensive obese rabbits. *Hypertension* 1995; 26: 465–70.
16. Raitakari M, Ilvonen T, Ahotupa M et al. Weight reduction with very-low-caloric diet and endothelial function in overweight adults: role of plasma glucose. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 124–8.
17. Wildman RP, Mackey RH, Bostom A et al. Measures of obesity are associated with vascular stiffness in young and older adults. *Hypertension* 2003; 42: 468–73.
18. Lyon CJ, Law RE, Hsueh WA. Minireview: adiposity, inflammation, and atherogenesis. *Endocrinology* 2003; 144: 2195–200.
19. Hall JE. Mechanisms of abnormal renal sodium handling in obesity hypertension. *Am J Hypertens* 1997; 10: 495–55S.
20. Asferg CL, Nielsen SJ, Andersen UB et al. Relative atrial natriuretic peptide deficiency and inadequate renin and angiotensin II suppression in obese hypertensive men. *Hypertension* 2013; 62: 147–53.
21. Wang TJ, Larson MG, Levy D et al. Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels. *Circulation* 2004; 109: 594–600.
22. Savoia C, Volpe M, Alonzo A et al. Natriuretic peptides and cardiovascular damage in the metabolic syndrome: molecular mechanisms and clinical implications. *Clin Sci (Lond)* 2010; 118: 231–40.
23. Bordicchia M, Liu D, Amri EZ et al. Cardiac natriuretic peptides act via p38 MAPK to induce the brown fat thermogenic program in mouse and human adipocytes. *J Clin Invest* 2012; 122: 1022–36.
24. Foster MC, Hwang SJ, Porter SA et al. Fatty kidney, hypertension, and chronic kidney disease: the Framingham Heart Study. *Hypertension* 2011; 58: 784–90.
25. Dwyer TM, Banks SA, Alonso-Galicia M et al. Distribution of renal medullary hyaluronan in lean and obese rabbits. *Kidney Int* 2000; 58: 721–9.
26. Alonso-Galicia M, Dwyer TM, Herrera GA, Hall JE. Increased hyaluronic acid in the inner renal medulla of obese dogs. *Hypertension* 1995; 25: 888–92.
27. Hall JE, Brands MW, Henegar JR. Mechanisms of hypertension and kidney disease in obesity. *Ann NY Acad Sci* 1999; 892: 91–107.
28. Engeli S, Sharma AM. The renin-angiotensin system and natriuretic peptides in obesity-associated hypertension. *J Mol Med (Berl)* 2001; 79: 21–9.
29. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851–60.
30. Brenner BM, Cooper ME, de ZD, Keane WF et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861–9.
31. Fujita T. Mechanism of salt-sensitive hypertension: focus on adrenal and sympathetic nervous systems. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25: 1148–55.
32. Lohmeier TE, Ilescu R. The sympathetic nervous system in obesity hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2013; 15: 409–16.
33. Machleidt F, Simon P, Krपाल AF et al. Experimental hyperleptinemia acutely increases vasoconstrictory sympathetic nerve activity in healthy humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: E491–E496.
34. Mark AL. Selective leptin resistance revisited. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2013; 305: R566–R581.
35. Girardet C, Butler AA. Neural melanocortin receptors in obesity and related metabolic disorders. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1842: 482–94.
36. Burton JO, Gray LJ, Webb DR, et al. Association of anthropometric obesity measures with chronic kidney disease risk in a non-diabetic patient population. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 1860–6.
37. Hsu CY, McCulloch CE, Iribarren C et al. Body mass index and risk for end-stage renal disease. *Ann Intern Med* 2006; 144: 21–8.
38. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019; 140: e596–e646.
39. Toschi-Dias E, Rondon MU, Maki-Nunes C et al. Abstract 12647: effects of diet and exercise training on sympathetic hyperactivation and baroreflex sensitivity in patients with metabolic syndrome and obstructive sleep apnea. *Circulation* 2011; 124 (Suppl. 21): A12647.
40. Straznicki NE, Lambert EA, Nestel PJ et al. Sympathetic neural adaptation to hypocaloric diet with or without exercise training in obese metabolic syndrome subjects. *Diabetes* 2010; 59: 71–9.
41. Saneei P, Salehi-Abargouei A, Esmailzadeh A, Azadbakht L. Influence of Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet on blood pressure: a systematic review and meta-analysis on randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014; 24: 1253–61.
42. Micha R, Peñalvo JL, Cudhea F et al. Association Between dietary factors and mortality from heart disease, stroke, and type 2 diabetes in the United States. *JAMA* 2017; 317: 912–24.
43. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts. *N Engl J Med* 2018; 378: e34.
44. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med* 2015; 373 (1): 11–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1411892
45. Mechanick J, Youdim A, Jones DB et al. American Association of Clinical Endocrinologists, Obesity Society, American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient-2013 update: cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, the Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. *Endocr Pract* 2013; 19 (2): 337–72.
46. Sanchez RA, Marco E, Gilbert HB et al. Natriuretic effect and changes in renal haemodynamics induced by enalapril in essential hypertension. *Drugs* 1985; 30 (Suppl. 1): 49–58.
47. Weber MA. The ALLHAT report: a case of information and misinformation. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2003; 5: 9–13.
48. Sharma M. The RENAAL study investigation. *Clin Diabetes* 2002; 20: 19–20.
49. Katsiki N, Tsioufis K, Ural D, Volpe M. Fifteen years of LIFE (Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension)—Lessons learned for losartan: An “old dog playing good tricks”. *J Clin Hypertens* 2018; 20: 1153–9.
50. Grassi G, Seravalle G, Dell’Oro R et al. Comparative effects of candesartan and hydrochlorothiazide on blood pressure, insulin sensitivity, and sympathetic drive in obese hypertensive individuals: results of the CROSS study. *J Hypertens* 2003; 21: 1761–9.
51. Kandzari DE, Bo’hm M, Mahfoud F et al. Effect of renal denervation on blood pressure in the presence of antihypertensive drugs: 6-month efficacy and safety results from the SPYRAL HTN-ON MED proof-of-concept randomized trial. *Lancet* 2018; 391: 2346–55.
52. Azizi M, Schmieder RE, Mahfoud F et al. Endovascular ultrasound renal denervation to treat hypertension (RADIANCE-HTN SOLO): a multicentre, international, single-blind, randomised, sham-controlled trial. *Lancet* 2018; 391: 2335–45.
53. de Leeuw PW, Bisognano JD, Bakris GL et al. Sustained reduction of blood pressure with baroreceptor activation therapy. *Hypertension* 2017; 69: 836–43.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / Information about the authors

**Демидова Татьяна Юльевна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. эндокринологии лечебного факультета, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: t.y.demidova@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6385-540X; eLIBRARY.RU SPIN: 9600-9796; Scopus Author ID: 7003771623

**Tatiana Yu. Demidova** – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: t.y.demidova@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6385-540X; eLIBRARY.RU SPIN: 9600-9796; Scopus Author ID: 7003771623

**Грицкевич Елена Юрьевна** – ассистент каф. эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: genyan.7@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0086-869X; eLIBRARY.RU SPIN: 4125-2055

**Elena Yu. Gritskovich** – Assistant, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: genyan.7@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0086-869X; eLIBRARY.RU SPIN: 4125-2055

Статья поступила в редакцию / The article received: 23.11.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 30.11.2020



# Случай эугликемического диабетического кетоацидоза, ассоциированного с применением ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа

Л.Г. Стронгин<sup>1</sup>, Е.С. Малышева<sup>1</sup>, Т.В. Сергеева<sup>2</sup>, С.А. Тизяева<sup>2</sup>, Е.П. Морозова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия;

<sup>2</sup>ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №5 Нижегородского района города Нижнего Новгорода», Нижний Новгород, Россия  
moroz.h@yandex.ru

## Аннотация

Диабетический кетоацидоз (ДКА), острое осложнение сахарного диабета (СД), характеризуется гипергликемией (уровень глюкозы венозной плазмы >13 ммоль/л у взрослых и >11 ммоль/л у детей), гиперкетонемией (>5 ммоль/л), кетонурией (≥++), метаболическим ацидозом (рН<7,3) и различной степенью нарушения сознания или без нее. Гипергликемия при ДКА обладает вариабельностью и до 10% случаев встречается эугликемический диабетический кетоацидоз (ЭДКА), который связывают с дефицитом углеводов в пище, рвотой, беременностью, злоупотреблением алкоголем. В последнее время среди причин ЭДКА называется прием ингибиторов натрий глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2). В представленном случае ЭДКА развился у женщины 57 лет, с установленным 10 лет назад диагнозом СД 2-го типа, ИМТ – 37 кг/м<sup>2</sup>, плохим гликемическим контролем (HbA<sub>1c</sub> – 11,4%), после резкого снижения дозы инсулина и включения в лечение агониста глюкагоноподобного пептида (ГПП)-1 и иНГЛТ-2. Несмотря на невысокие (для ДКА) показатели гликемии (при поступлении 12 ммоль/л, в последующие дни – не выше 10,0 ммоль/л), клиника и другие лабораторные признаки были типичны для ДКА, и, в силу недостаточного введения инсулина (дозированного по гликемии), прогрессировали: нарастала слабость, гипervентиляция, больная отказывалась от пищи, нарастала кетонурия, показатели кислотно-щелочного состояния крови свидетельствовали о метаболическом ацидозе с высокой анионной разницей. Дальнейшее лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии позволило прервать опасное развитие событий. При дообследовании после выведения из ДКА у больной выявлен высокий титр антител к глютаматдекарбоксилазе и низкое содержание С-пептида, что позволило диагностировать латентный аутоиммунный диабет взрослых, т.е. состояние, которое является противопоказанием к назначению иНГЛТ-2. Представленный случай свидетельствует о необходимости повышения подготовки врачей в вопросах профилактики, диагностики и лечения ЭДКА, связанного с приемом иНГЛТ-2.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, иНГЛТ-2, эугликемический диабетический кетоацидоз, латентный аутоиммунный диабет взрослых, клинический случай.

**Для цитирования:** Стронгин Л.Г., Малышева Е.С., Сергеева Т.В. и др. Случай эугликемического диабетического кетоацидоза, ассоциированного с применением ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа. FOCUS Эндокринология. 2020; 1: 60–65. DOI: 10.47407/ef2020.1.1.0008

## The case of euglycemic diabetic ketoacidosis associated with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors application

Leonid G. Strongin<sup>1</sup>, Ekaterina S. Malysheva<sup>1</sup>, Tatyana V. Sergeeva<sup>2</sup>, Svetlana A. Tyzyaeva<sup>2</sup>, Elena P. Morozova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia;

<sup>2</sup>City Clinical Hospital №5, Nizhny Novgorod, Russia  
moroz.h@yandex.ru

## Abstract

Diabetic ketoacidosis (DKA) is an acute complication of diabetes mellitus (DM). It is characterized by hyperglycemia (venous plasma glucose concentrations >13 mmol/l in adult and > 11 mmol/l in children), hyperketonemia (>5 mmol/l), ketonuria (≥++), metabolic acidosis (pH<7.3) and by different extent of level of consciousness disorders or without them. Hyperglycemia in DKA shows variability and euglycemic diabetic ketoacidosis (EDKA) may develop in up to 10% of cases. This condition may be caused by carbohydrates deficiency in meal, vomiting, pregnancy, alcohol abuse. It must be noted that recently sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT-2) application is named as a possible cause of euglycemic diabetic ketoacidosis. In the reported case EDKA appeared in 57 years old woman with diagnosis of DM Type2 (was diagnosed 10 years ago) after abrupt reduction of insulin dose, GLP-1 agonist and SGLT-2 inhibitor prescription. Patient's BMI was 37 kg/m<sup>2</sup>. Inadequate glycemic control (HbA<sub>1c</sub> – 11.4%) was revealed. Clinical symptoms and laboratory signs were characteristic for DKA in spite of relatively low results of glycemia for that condition (admission to hospital 12 mmol/l, over the following days not above 10 mmol/l) and continued to deteriorate because of insufficient dosage of insulin (dosed according glycemia): increasing extreme weakness, hyperventilation, anorexia, progressing ketonuria and results of acid-alkaline balance indicated high anion gap metabolic acidosis. Further treatment and follow up in intensive care unit permitted to interrupt the development of life-threatening events. Later, laboratory results showed high titre of glutamic acid decarboxylase autoantibodies (GADA) and low C-peptide that helped to make diagnosis of latent autoim-



mune diabetes of adults (LADA) that is contraindication for SGLT-2 inhibitors prescription. The presented case demonstrated the need for doctor's professional education and qualification raising in matters related to prophylaxis, diagnostics and treatment of EDKA, provoked by SGLT-2 inhibitors.

**Key words:** diabetes mellitus, SGLT-2 inhibitors, euglycemic diabetic ketoacidosis, latent autoimmune diabetes in adults, case report.

**For citation:** Strongin L.G., Malysheva E.S., Sergeeva T.V. et al. The case of euglycemic diabetic ketoacidosis associated with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors application. FOCUS Endocrinology. 2020; 1: 60–65. DOI: 10.47407/ef2020.1.1.0008

## Актуальность

Диабетический кетоацидоз (ДКА) – требующая экстренной госпитализации острая декомпенсация сахарного диабета (СД), с гипергликемией (уровень глюкозы плазмы >13 ммоль/л у взрослых и >11 ммоль/л у детей), гиперкетонемией (>5 ммоль/л), кетонурией (≥++), метаболическим ацидозом (pH<7,3) и различной степенью нарушения сознания или без нее [1]. Известно, однако, что типичная для ДКА гипергликемия обладает вариабельностью, в связи с чем J. Munro и соавт. ввели термин «эугликемический диабетический кетоацидоз» (ЭДКА) при описании 37 эпизодов диабетической метаболической декомпенсации с концентрацией глюкозы крови <16,7 ммоль/л (<300 мг/100 мл) и бикарбоната <10 ммоль/л у 17 больных СД 1-го типа (СД 1). [2]. Возникновение ЭДКА авторы связывали с воздействием кетогенных стресс-факторов в сочетании с ограничением поступления углеводов. Позже в качестве ЭДКА стали рассматривать случаи ДКА с уровнем гликемии ≤250 мг/дл (≤13,8 ммоль/л), которые составляют 10% от больных ДКА [3]. К настоящему времени под ЭДКА предлагается понимать кетоацидоз при гликемии ниже 11,1 ммоль/л [4], т.е. ниже «диабетического значения» концентрации глюкозы при случайном определении. Российские рекомендации пока не содержат определения ЭДКА, но поскольку в качестве минимального значения для легкой степени тяжести ДКА принято 13 ммоль/л для взрослых [1], то оно, вероятно, тоже может служить в качестве критерия ЭДКА. Среди факторов, предрасполагающих к развитию ЭДКА, наряду с малокалорийным питанием, беременностью, рвотой, кокаиновой и алкогольной интоксикацией, в последнее время все чаще упоминаются ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2).

В 2015 г. Food and Drug Administration (FDA) сообщила о 20 случаях ЭДКА, требующих госпитализации, у пациентов, принимающих иНГЛТ-2, за период с марта 2013 г. по июнь 2014 г. [5]. FDA также опубликовала механизмы запуска кетоацидоза, такие как сопутствующие заболевания, снижение потребления пищи и жидкости, снижение дозы инсулина и употребление алкоголя. Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA) сообщило, что по состоянию на май 2015 г. по всему миру в базе данных EudraVigilance сообщалось о 101 ЭДКА у пациентов с СД 2-го типа (СД 2), получавших иНГЛТ-2 [6]. В то же время результаты исследования по канаглифлозину, опубликованные N. Erondu и соавт., показали, что 6 из 12 пациентов имели СД 1, латентный аутоиммунный диабет взрослых (LADA) или положительный результат на антитела GAD65, т.е. у них также были сомнения в диагнозе СД 2. И даже те пациенты, у которых диагноз СД 2 был подтвержден, находились на лечении инсулином, т.е. имели значительную β-клеточную недостаточность [7].

Само по себе лечение иНГЛТ-2 также приводит к активации кетогенеза. Это происходит потому, что, снижая концентрацию глюкозы в крови независимо от секреции инсулина, эта группа препаратов уменьшает стимуляцию секреции инсулина и уменьшает его содержание в плазме, секреция же глюкагона, напротив, повышается [8]. Некоторая активация продукции кетоновых тел, прежде всего β-гидроксипирувата, может оказаться полезной для улучшения метаболизма миокарда [9].

Таким образом, хотя сама фармакодинамика иНГЛТ-2 предполагает активацию синтеза кетоновых тел, реальная опасность чаще возникает при наложении этого свойства на состояния, протекающие с β-клеточной недостаточностью. Однако на практике исключение данной категории больных СД из числа все увеличивающегося контингента получающих этот, несомненно, перспективный класс препаратов, как и ведение ЭДКА, может оказаться не такой простой задачей. Об этом свидетельствует приводимое ниже наблюдение.

## Описание случая

Больная М., 57 лет, поступила в клинику 23 февраля 2018 г. с жалобами на недомогание, общую слабость, головную боль, тошноту и рвоту. Диагноз СД 2 установлен в 2008 г., в момент постановки диагноза имела значительный избыток массы тела: 99 кг, индекс массы тела (ИМТ) – 37 кг/м<sup>2</sup>. Лечение проводилось последовательным включением метформина, препаратов сульфонилмочевины, ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4), но улучшение гликемического контроля на каждой ступени терапии было кратковременным, больная худела и к 2015 г. потеря массы тела составила 17 кг от исходной (82 кг, ИМТ=30 кг/м<sup>2</sup>), что происходило без каких-либо усилий со стороны пациентки. Неэффективность пероральной терапии послужила основанием для начала инсулинотерапии, которая проводилась с оптимизацией схем, титрацией доз и сменой препаратов. С началом инсулинотерапии масса тела возросла на 8 кг (90 кг, ИМТ=33 кг/м<sup>2</sup>). К концу января 2018 г. схема медикаментозной сахароснижающей терапии была следующей: готовая смесь инсулиновых аналогов (30/70) 3 раза в сутки в общей дозе 98 ед. и фиксированная комбинация ДПП-4/метформин. На этом фоне самочувствие больной ухудшилось, беспокоили одышка, слабость, головные боли. Гликемия натощак выросла до 10–14 ммоль/л и до 16–17 ммоль/л выросла постпрандиальная гликемия. HbA<sub>1c</sub> достиг 11,4%. В связи с ухудшением гликемического контроля пациентка госпитализирована в один из стационаров города. Там схема терапии была радикально изменена и свелась к следующему: ингибитор ГПП-1 подкожно один раз в неделю, иНГЛТ-2 утром, готовая смесь аналогов инсулина 30/70 – 28 ед. перед ужином, метформин 850 мг два раза в день. Больная была выписана из

Таблица 1. Динамика гликемии, кетонурии и дозы вводимого инсулина у больной К. в период пребывания в терапевтическом отделении

Table 1. Dynamics of glycemia, ketonuria and insulin dosage in female patient K. during her stay in the therapy unit

Дата (день, месяц)	Время, ч	Гликемия, ммоль/л	Инсулин, ед.	Кетонурия, ммоль/л
23.02	11.00	12,0	8	1,5
	17.00	6,3	4	
	21.00	4,7	–	
24.02	7.00	6,7	–	4,0
	12.00	9,8	4	
	17.00	7,0	–	
	21.00	8,7	2	
25.02	7.00	7,0	2	–
	13.00	5,4	–	
	17.00	8,4	6	
26.02	7.00	7,6	4	–
	13.00	8,2	6	
	17.00	7,8	–	
	21.00	9,6	4	
27.02	7.00	9,1	6	5,0

стационара 15.02.2018 в удовлетворительном состоянии и с целевыми показателями гликемии. Дома вела привычный для себя образ жизни и соблюдала свой обычный питьевой режим. Однако в течение недели самочувствие значительно ухудшилось: выросла резкая слабость, появились потеря аппетита, тошнота, рвота, похудание на 4 кг. Бригадой скорой помощи доставлена в клинику.

Семейный анамнез: мать и отец страдали СД. Сопутствующие заболевания: артериальная гипертензия в течение 15 лет, первичный гипотиреоз вследствие аутоиммунного тиреоидита (медикаментозный эутиреоз – получает 100 мг левотироксина), лимитированная склеродермия.

### Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования

Состояние больной при поступлении средней тяжести, сознание ясное. Сухость кожи и слизистых. Масса тела – 86 кг, ИМТ – 32 кг/м<sup>2</sup>. Ритм правильный, 100 в 1 мин. Артериальное давление – 160/73 мм рт. ст. Живот мягкий, чувствительный в эпигастрии. Печень пальпируется на 2 см от края реберной дуги. Лабораторные данные при поступлении: лейкоцитоз (12,2×10<sup>9</sup>/л) со сдвигом лейкоцитарной формулы влево (гранулоциты – 75,8%), гемоглобин – 151 г/л, гематокрит – 44,6%, СОЭ – 6 мм/ч; гликемия – 12 ммоль/л, креатинин – 164,5 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации – 33 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> по СКД-ЕРІ, билирубин и печеночные ферменты не изменены; удельный вес мочи – 1,025, белок мочи отрицательный, гликозурия – 28 ммоль/л, кетонурия – 1,5 ммоль/л (+).

Больная была госпитализирована в палату терапевтического отделения с диагнозом «сахарный диабет 2-го типа, осложненный легким диабетическим кетоацидозом». Назначен инсулин короткого действия в подкожных инъекциях по уровню гликемии и инфузионная терапия в объеме 1800 мл/сут (физиологический раствор хлорида натрия). Был продолжен прием гипотензивных

препаратов, которыми пациентка длительно лечилась амбулаторно (индапамид 1,25 мг + периндоприл 5 мг, бисопролол 5 мг). Отменены ингибитор ГПП-1 и иНГЛТ-2.

Самочувствие пациентки ухудшалось – нарастали слабость, одышка, анорексия, больная практически полностью отказалась от пищи, потеряла 4 кг массы тела. Рвота при этом прекратилась, что, отчасти, мешало правильной оценке клинической динамики. Также имели место и противоречивые показатели гликемии и кетонурии, представленные в табл. 1.

Таким образом, несмотря на сохраняющиеся невысокие (для ДКА) показатели гликемии (при поступлении – 12 ммоль/л, в последующие дни – не выше 10,0 ммоль/л), нарастала слабость, увеличивалось количество кетоновых тел в моче, а 27 февраля появилось дыхание Куссмауля и заторможенность. Это, очевидно, свидетельствовало о метаболическом ацидозе, что и было подтверждено при определении кислотно-щелочного состояния (КЩС): pH – 7,1, HCO<sub>3</sub> – 5,8 ммоль/л, BE – 23,6. Отмечались гипонатриемия – 127,6 ммоль/л, содержание калия было в пределах референсных значений (4,1 ммоль/л), содержание креатинина нормализовалось. Анионная разница – 18,2 ммоль/л. Состоявшийся консилиум диагностировал ЭДКА, ассоциированный с приемом иНГЛТ-2 у больной СД с выраженной β-клеточной недостаточностью. Тут же было установлено, что, несмотря на отмену иНГЛТ-2 врачом, пациентка продолжала прием препарата по собственной инициативе. Препарат изъят у больной с ее согласия. Дальнейшее лечение осуществлялось в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

В ОРИТ состояние расценено как крайне тяжелое. Была налажена инфузия инсулина с начальной скоростью 0,1 ед/кг/ч и введение раствора глюкозы из расчета 4 г глюкозы на 1 ед инсулина в час. Начальная скорость введения, исходя из массы тела больной, была рассчитана 8 ед/ч, количество вводимой глюкозы составило 32 г.

Таблица 2. Результаты иммунохимического обследования больной К.  
Table 2. Patient K. immunochemical testing results.

Тест	Результат	Единица измерения	Должные значения
Антитела к бета-клеткам поджелудочной железы	Отрицательный	мг/г	Отрицательный
Антитела к глутаматдекарбоксилазе	476,00	МЕ/мл	<4,00
С-пептид	0,88	нг/мл	0,9–7,1
Кортизол	366,8	нмоль/л	166–507

В соответствии с этим в течение первого часа введено 300 мл 10% раствора. Для регидратации использован также раствор хлористого натрия, за первый час введено 750 мл. Во все растворы добавлен хлорид калия в дозе 1,5 г/ч. В дальнейшем скорость введения инсулина и количество глюкозы постепенно уменьшалось по мере коррекции показателей КЩС. Принятые меры позволили в течение суток нормализовать pH, электролиты и количество бикарбоната крови.

В отделении больной назначена инсулинотерапия в базисно-болюсном режиме (аналоги ультракороткого и длительного действия). В связи с сомнениями в диагнозе СД 2, проведено дообследование, результаты которого представлены в табл. 2.

Результаты исследования антител к глутаматдекарбоксилазе убедительно подтверждают клинические данные в пользу СД 1 (вариант LADA), результат теста на С-пептид также свидетельствует в пользу этого, поскольку его низконормальное значение получено на фоне гипергликемии. Показатели кортизола исключают надпочечниковую недостаточность, которую следовало держать в поле зрения при наличии нескольких аутоиммунных процессов. Совокупность клинико-лабораторных данных позволило поставить пациентке диагноз – «сахарный диабет 1-го типа». Она выписана из стационара на базисно-болюсной инсулинотерапии в суммарной дозе 54 ед.

Выписана в удовлетворительном состоянии, показатели гликемии в течение суток 7–11 ммоль/л. На визите через 3 мес после выписки больная, несмотря на рекомендации врачей, самостоятельно вернулась к трехкратному введению микса 30/70 в суммарной дозе 102 ед/сут, т.е. фактически к исходной дозе до назначения ИНГЛТ-2.

Самочувствие удовлетворительное, показатели гликемии в течение суток от 6,5 до 12,6, гипогликемий не отмечено, кетоновых тел в моче при регулярном самоконтроле не выявлено.  $HbA_{1c}$  – 8,22%, т.е. на 3% меньше, чем до событий, приведших к ЭДКА. Столь лучшие показатели на фоне практически той же сахароснижающей фармакотерапии скорее всего можно объяснить повышением приверженности пациентки врачебным рекомендациям после перенесенного острого метаболического осложнения СД.

## Обсуждение

Очевидно, что развитию острого метаболического осложнения – ДКА, в данном случае эугликемического, способствовал целый ряд упущений в ведении больной.

Во-первых, не подвергался критической оценке диагноз СД 2, хотя были основания для диагностического поиска в отношении латентного аутоиммунного диабета взрослых (LADA): быстрое снижение эффекта пероральной терапии, значительное снижение массы тела в период, предшествующий инсулинотерапии, наличие сопутствующих аутоиммунного тиреоидита и лимитированной склеродермии. Безусловно, диагностические трудности создавала выраженная инсулинорезистентность, проявляющаяся в большой инсулинопотребности и сохранении ожирения на фоне инсулинотерапии, что может наблюдаться у 50% больных LADA [10]. Собственно, плохие показатели гликемического контроля на фоне высоких доз инсулина и стимулировали поиск иных путей лечения, связанных с ограничением инсулинотерапии, что, в итоге, и привело к развитию кетоацидоза.

Во-вторых, хотя низкий уровень гликемии не помешал поставить диагноз ДКА, он оказался центральным пунктом ошибочной врачебной тактики. Действительно, именно низкие дозы инсулина, которые определялись по низкому уровню глюкозы, оказались недостаточными для подавления кетоза (кстати, по нашему опыту, типичная ошибка при лечении ЭДКА любого происхождения). К тому же, не была проконтролирована отмена ИНГЛТ-2, и больная продолжала принимать его первые 4 дня. Вместе с почти полным отказом от пищи это, с одной стороны, способствовало увеличению продукции кетоновых тел, а с другой – приводило к неправильному дозированию инсулина, в том числе и в ОРИТ, что привело к более тяжелому и затяжному течению ДКА. Этот механизм развития и усугубления ЭДКА у больных СД 1 при применении ИНГЛТ-2 в настоящее время хорошо изучен [11].

Исходя из этого механизма, инсулинотерапия таких пациентов должна осуществляться на фоне введения раствора глюкозы (5–10%), в объеме, необходимом для введения инсулина со скоростью 0,1 ед/кг/ч до улучшения показателей КЩС. К сожалению, действующие рекомендации [1] содержат только указание на то, что при снижении гликемии ниже 13 ммоль/л регидратацию следу-

ет проводить 5–10% раствором глюкозы, но о том, что при ЭДКА с этого следует начать, упоминаний нет.

Хотя нет сомнений, что прогрессирование кетоацидоза у обсуждаемой больной связано с недостаточным введением инсулина, однако темп этого прогрессирования был все же не столь стремительным, если сравнить «ничтожные» дозы инсулина в стационаре (6–12 ед/сут) с почти 100 ед/сут, до развития ЭДКА. Более того, даже после ликвидации кетоацидоза, суточная потребность в инсулине вернулась к исходной только через 3 мес. Вполне возможно, это связано с особенностями ЭДКА, ассоциированного с приемом ИНГЛТ-2, которые проанализированы в работе J. Rosenstock и E. Ferrannini [12]. Главной особенностью этого варианта кетоацидоза, в отличие от классического ДКА, является не повышение, а понижение инсулинорезистентности. Последнее связывают со снижением глюкотоксичности при использовании ИНГЛТ-2 [13]. Пока неясно, внесут ли эти интересные данные какие-либо изменения в клинические рекомендации по ведению ЭДКА.

### Заключение

Таким образом, ЭДКА является нечастым, но вполне реальным и опасным осложнением СД у пациентов, принимающих ИНГЛТ-2. В то же время информированность врачей, даже эндокринологов, по данному вопросу явно

недостаточна, что и демонстрирует представленный случай. Это не удивительно, поскольку обсуждение ЭДКА в аспекте применения ИНГЛТ-2 занимает ничтожно малое место во все нарастающем потоке информации по этому перспективному классу лекарственных средств. Среди отечественных публикаций нам удалось обнаружить только одну статью, посвященную риску кетоацидоза при лечении ИНГЛТ-2 [14]. Особенности ведения пациентов ЭДКА пока не нашли своего отражения в отечественных клинических рекомендациях. Признанная необходимость наличия у пациентов средств самоконтроля кетонурии для использования в случае любого ухудшения самочувствия [15] также не является повседневной практикой. Все эти недостатки, на наш взгляд, являются достаточно легко устранимыми при повышении внимания к риску ЭДКА при применении ИНГЛТ-2. В этом, собственно, и заключается цель публикации нашего наблюдения.

### Дополнительная информация

Источник финансирования. Нет.

Согласие пациента. Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Эндокринология. Focus».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

### Литература / References

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 8 выпуск. Сахарный диабет. 2017; 20 (1S): 1–112. DOI: 10.14341/DM20171S8 [Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Y. et al. Standards of specialized diabetes care. Ed. I.I. Dedov, M.V. Shestakova, A.Y. Mayorov. 8th edition. Diabetes mellitus. 2017; 20 (1S): 1–121. DOI: 10.14341/DM20171S8 (in Russian).]
2. Munro JF, Campbell IW, McCuish AC et al. Euglycaemic diabetic ketoacidosis. BMJ 1973; 2: 578–80. Pmid: 4197425.
3. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM et al. Hyperglycemic Crises in Adult Patients with Diabetes. Diabetes Care 2009; 32 (7): 1335–43. DOI: 10.2337/dc09-903
4. Rawla P, Vellipuram AR, Bandaru SS et al. Euglycemic diabetic ketoacidosis: a diagnostic and therapeutic dilemma. Endocrinol Diabetes Metab Case Rep 2017 Sep 4; 2017. PII: 17-0081. DOI: 10.1530/EDM-17-0081. eCollection 2017.
5. U.S. Food and Drug Administration. Drug Safety Communication: FDA warns that SGLT2 inhibitors for diabetes may result in a serious condition of too much acid in the blood. 15 May 2015. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM446954.pdf>
6. European Medicines Agency. Review of diabetes medicines called SGLT2 inhibitors started: risk of diabetic ketoacidosis to be examined [Internet]. 12 June 2015. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/References\\_document/SGLT2\\_inhibitors\\_20/Procedure\\_started/WC500187926.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/References_document/SGLT2_inhibitors_20/Procedure_started/WC500187926.pdf)
7. Erond N, Desai M, Ways K et al. Response to Comment on Erond et al. Diabetic Ketoacidosis and Related Events in the Canagliflozin Type 2 Diabetes Clinical Program. Diabetes Care 2015; 38: 1680–6.
8. Bonner C, Kerr-Conte J, Gmyr V et al. Inhibition of the glucose transporter SGLT2 with dapagliflozin in pancreatic alpha cells triggers glucagon secretion. Nat Med 2015; 21: 512–7. Pmid: 25894829.
9. Ferrannini E, Mark M, Mayoux E. CV Protection in the EMPA-REG OUTCOME Trial: A "Thrifty Substrate" Hypothesis. Diabetes Care 2016; 39 (7): 1108–14. DOI: 10.2337/dc16-0330
10. Смирнова О.М., Кононенко И.В., Дедов И.И. Гетерогенность сахарного диабета. Аутоиммунный латентный сахарный диабет у взрослых (LADA): определение, распространенность, клинические особенности, диагностика, принципы лечения. Сахарный диабет. 2008; 4: 18–23. [Smirnova O.M., Kononenko I.V., Dedov I.I. Geterogennost' sakharnogo diabeta. Autoimmunnyi latentnyi sakharnyi diabet u vzroslykh (LADA): opredelenie, rasprostranennost', klinicheskie osobennosti, diagnostika, printsipy lecheniia. Sakharnyi diabet. 2008; 4: 18–23 (in Russian).]
11. Taylor SI, Blau JE, Rother KI. SGLT2 Inhibitors May Predispose to Ketoacidosis. J Clin Endocrinol Metab 2015; 100 (8): 2849–52. DOI:10.1210/jc.2015-1884
12. Rosenstock J, Ferrannini E. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Predictable, Detectable, and Preventable Safety Concern with SGLT2 Inhibitors. Diabetes Care 2015; 38: 1638–42. DOI: 10.2337/dc15-1380
13. Merovci A, Solis-Herrera C, Daniele G et al. Dapagliflozin improves muscle insulin sensitivity but enhances endogenous glucose production. J Clin Invest 2014; 124: 509–14. Pmid: 24463448.
14. Букатина Т.М., Казаков А.С., Вельц Н.Ю. и др. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2: риск кетоацидоза. Безопасность и риск фармакотерапии. 2016; 2: 33–9. [Bukatina T.M., Kazakov A.S., Vel'ts N.Yu. et al. Ingibitory natrii-gliukoznogo kotransportera 2: risk ketoatsidoza. Bezopasnost' i risk farmakoterapii. 2016; 2: 33–9 (in Russian).]
15. Peters AL, Buschur EO, Buse JB et al. Euglycemic diabetic ketoacidosis: a potential complication of treatment with sodium–glucose cotransporter 2 inhibition. Diabetes Care 2015; 38: 1687–93.



**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / Information about the authors**

**Стронгин Леонид Григорьевич** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. эндокринологии и внутренних болезней, ФГБОУ ВО «ПИМУ». E-mail: malstrong@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2645-2729; eLibrary SPIN: 9641-8130

**Leonid G. Strongin** – D. Sci. (Med.), Prof., Privolzhsky Research Medical University. E-mail: malstrong@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2645-2729; eLibrary SPIN: 9641-8130

**Мальшиева Екатерина Сергеевна** – канд. мед. наук, ассистент каф. эндокринологии и внутренних болезней, ФГБОУ ВО «ПИМУ». E-mail: kayash3@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-6588-1011; eLibrary SPIN: 6756-4301

**Ekaterina S. Malysheva** – Cand. Sci. (Med.), Privolzhsky Research Medical University. E-mail: kayash3@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-6588-1011; eLibrary SPIN: 6756-4301

**Сергеева Татьяна Викторовна** – врач-эндокринолог, ГБУЗ НО «ГКБ №5 Нижегородского района г. Нижнего Новгорода». E-mail: tanya\_sergeeva\_nn@mail.ru

**Tatyana V. Sergeeva** – Endocrinologist, City Clinical Hospital №5, Nizhny Novgorod. E-mail: tanya\_sergeeva\_nn@mail.ru

**Тизяева Светлана Александровна** – канд. мед. наук, врач анестезиолог-реаниматолог отд-ния реанимации и интенсивной терапии, ГБУЗ НО «ГКБ №5 Нижегородского района г. Нижнего Новгорода». E-mail: mur-tin@yandex.ru

**Svetlana A. Tuzyaeva** – Cand. Sci. (Med.), City Clinical Hospital №5, Nizhny Novgorod. E-mail: mur-tin@yandex.ru

**Морозова Елена Павловна** – канд. мед. наук, доцент каф. эндокринологии и внутренних болезней ФГБОУ ВО «ПИМУ». E-mail: moroz.h@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-8302-2218; eLibrary SPIN: 4371-0750

**Elena P. Morozova** – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Privolzhsky Research Medical University. E-mail: moroz.h@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-8302-2218; eLibrary SPIN: 4371-0750

*Статья поступила в редакцию / The article received: 16.11.2020*

*Статья принята к печати / The article approved for publication: 30.11.2020*

# Сочетание кортикостероид-индуцированной миопатии и *myasthenia gravis*: трудности диагностики

В.С. Джериева, С.С. Бровкина, Н.И. Волкова

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия  
dgerieva@yandex.ru

## Аннотация

Статья посвящена кортикостероид-индуцированной миопатии, которая является распространенным побочным эффектом применения глюкокортикоидов. Рассмотрены патогенетические особенности, клинические проявления, диагностические и лечебные возможности. Также представлено клиническое наблюдение случая развития кортикостероид-индуцированной миопатии на фоне *myasthenia gravis* у пациентки 77 лет. Ухудшение состояния (усиление затруднения речи, слабости) произошло после увеличения дозы метилпреднизолона с 20 до 40 мг/сут. Постепенное нарастание мышечной слабости привели к невозможности самообслуживания, к затруднению акта дыхания и глотания. Данный случай демонстрирует непростую ситуацию – необходимость дифференцировать признаки стероидной миопатии от ухудшения основного нервно-мышечного заболевания. Описанная пациентка имела высокий риск развития кортикостероид-индуцированной миопатии: скомпрометированное нервно-мышечное проведение, пожилой возраст, однако главным аргументом в пользу подозрения этого диагноза явилась парадоксальная реакция после увеличения дозы препарата. Положительная динамика была отмечена через 3 дня после отмены метилпреднизолона. Учитывая ассоциацию меньшей мышечной массы и силы с неблагоприятным прогнозом основного заболевания и более высокой смертностью, необходимо поддерживать высокий уровень настороженности в отношении кортикостероид-индуцированной миопатии среди врачей различных специальностей, встречающих пациентов с мышечной слабостью на фоне любой дозы, кратности и продолжительности приема ГКС-препаратов.

**Ключевые слова:** кортикостероид-индуцированная миопатия, глюкокортикоиды, побочный эффект, мышечная слабость, клинический случай.

**Для цитирования:** Джериева В.С., Бровкина С.С., Волкова Н.И. Сочетание кортикостероид-индуцированной миопатии и *myasthenia gravis*: трудности диагностики. FOCUS Эндокринология. 2020; 1: 66–70. DOI: 10.47407/ef2020.1.1.0009

# Combination of corticosteroid-induced myopathy and *myasthenia gravis*: diagnostic difficulties

Irina S. Dzherieva, Snezhana S. Brovkina, Natalia I. Volkova

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia  
dgerieva@yandex.ru

## Abstract

The article is dedicated to corticosteroid-induced myopathy, which is a common side effect of the use of glucocorticoids. Pathogenetic features, clinical manifestations, diagnostic and therapeutic possibilities are considered. A clinical case of corticosteroid-induced myopathy in a 77-year-old patient with *myasthenia gravis* is presented. Deterioration of the condition (increased speech difficulties, weakness) occurred after increasing the dose of methylprednisolone from 20 to 40 mg/day. The gradual increase in muscle weakness led to the impossibility of self-service, to difficulty in the act of breathing and swallowing. This case demonstrates a difficult situation – the need to differentiate the signs of steroid myopathy from the deterioration of the neuromuscular disease. The patient had a high risk of developing corticosteroid-induced myopathy: compromised neuromuscular conduction, elderly age, but the main argument in favor of suspicion of this diagnosis was a paradoxical reaction after increasing the dose of the drug. A positive trend was observed 3 days after the withdrawal of methylprednisolone. Given the association of lower muscle mass and strength with negative prognosis of the underlying disease and higher mortality, it is necessary to maintain a high level of alertness regarding corticosteroid-induced myopathy among doctors of various specialties who meet patients with muscle weakness receiving glucocorticoids in any dose, frequency and duration.

**Key words:** corticosteroid-induced myopathy, glucocorticoids, side effect, muscle weakness, clinical case.

**For citation:** Dzherieva I.S., Brovkina S.S., Volkova N.I. Combination of corticosteroid-induced myopathy and *myasthenia gravis*: diagnostic difficulties. FOCUS Endocrinology. 2020; 1: 66–70. DOI: 10.47407/ef2020.1.1.0009

## Актуальность

Кортикостероид-индуцированная миопатия (стероидная миопатия) – распространенная токсическая невоспалительная миопатия, которая возникает вследствие побочного эффекта применения глюкокортикоидов

(ГКС). Впервые описание данного феномена приведено в 1932 г. Харви Кушингом, как часть совокупности симптомов, наблюдаемых при синдроме Кушинга. Вместе с распространением ГКС в середине прошлого века врачи стали чаще сталкиваться с описанной патологией [1]. Кли-

нические симптомы кортикостероид-индуцированной миопатии не выражены, проявляются слабостью, атрофией мышц, без сопутствующей боли, могут маскироваться основным заболеванием.

Патологическое влияние ГКС на мышцы обуславливает увеличение риска падений и переломов [2]. В свою очередь, уменьшение мышечной массы и силы специалисты различных областей рассматривают как предиктор неблагоприятного прогноза и более высокой смертности [3–5]. В связи с этим необходим высокий уровень настойчивости в отношении кортикостероид-индуцированной миопатии для ее своевременной идентификации и определения тактики лечения.

Кортикостероид-индуцированная миопатия более известна среди пациентов, длительно получающих ГКС [6]. При этом данное осложнение возникает достаточно часто – у 42–83% пациентов [7]. К сожалению, истинная распространенность остается под вопросом, поскольку многие больные сообщают о слабости и утомляемости во время терапии ГКС, что может быть упущено из внимания или списано на проявления ведущей патологии, особенно при невыраженных жалобах.

Считается, что фторированные ГКС (дексаметазон, триамцинолон и др.) оказывают большее токсическое действие на мышечную ткань, чем нефторированные (преднизолон, метилпреднизолон и др.) [8]. Типично ятрогенная миопатия развивается при использовании от 10 мг в день преднизолона или эквивалентного ему препарата в течение более 4 нед. А более высокие дозы (40–60 мг в день) преднизолона, применяемые в течение от 2–3 нед, связаны с еще более выраженными проявлениями [6].

Развитие острой стероидной миопатии, возникающей меньше чем через 2 нед после старта ГКС, традиционно связывают с применением высоких доз ГКС у пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ), получающих курареподобные миорелаксанты [6]. Однако описаны случаи развития острой стероидной миопатии через неожиданно короткие периоды после введения препарата (через 1 ч; 1–3 дня) у пациентов и без ИВЛ [9, 10].

Интересно, что даже относительно низкие дозы или однократное применение ГКС, не только внутривенно и перорально, но и при внутримышечном, внутрисуставном, а также эпидуральном и даже ингаляционном способе введения также могут вызывать поражение мышц. Так, M. Nagai и соавт. подчеркивают, что любой ГКС-препарат вне зависимости от дозы или способа введения, а также длительности терапии может спровоцировать развитие кортикостероид-индуцированной миопатии [9].

Стоит отметить, что пожилые люди с изначально более низкой мышечной массой предрасположены к развитию осложнения ГКС-терапии. Наличие нервно-мышечных заболеваний, хронических заболеваний дыхательной системы, онкологии, травмы спинного мозга, иммобилизации, недостаточности питания, а также малоподвижный образ жизни являются факторами риска более выражен-

ных проявлений миопатии. Отмечено, что пациенты с *myasthenia gravis*, получающие ГКС с иммуносупрессивной целью, могут испытывать ухудшение симптомов основного заболевания до развития миастенического криза и находятся в группе риска развития кортикостероид-индуцированной миопатии. При отмене ГКС-терапии они отмечают улучшение общего состояния, вплоть до полного восстановления двигательной активности [9, 11–13].

Терапия ГКС нарушает анаболические процессы и усиливает катаболизм мышечных волокон. Нарушается передача сигнала инсулиноподобным фактором роста-1 (ИФР-1), подавляется киназа Akt1 (главная изоформа Akt семейства протеинкиназы B) и увеличивается количество мышечно-специфической E3 убиквитинлигазы атрогин-1/MAFbx (F-box Protein 32), которая нацелена на деградацию мышечных белков [14, 15]. Также в расщеплении белка, диссоциации миозина и актина играет роль активация кальпаинов (кальций-зависимая система) и катепсинов (лизосомальная система) [8, 16]. Апоптоз миоцитов при ГКС-терапии происходит при активации рецепторных сигнальных путей и митохондриальных сигнальных путей, включающие каскад каспаз и цитохром C [16, 17].

Кроме того, ингибируется транспорт аминокислот в клетку, дифференцировка мышц за счет усиленной деградации через убиквитинирование MyoD (главный транскрипционный переключатель развития и регенерации мышц) [8, 18]. ГКС препараты с минералокортикоидным эффектом приводят к снижению уровня калия и фосфора, что может усиливать мышечную слабость [8].

Сложность при диагностике сохраняется и при морфологическом исследовании. При биопсии мышц не выявляют признаков воспаления или некроза. Гистология показывает атрофию мышечных волокон II-b типа при меньшем изменении волокон I типа, централизацию ядер, различный размер волокон. Данные находки не являются специфическими. Поражение преимущественно гликолитических быстрых волокон II типа обуславливает большее вовлечение скелетной мускулатуры конечностей, нежели чем дыхательной [19].

Пациенты с кортикостероид-индуцированной миопатией жалуются на слабость проксимальных мышц конечностей разной выраженности, утомляемость. Мышцы пояса нижних конечностей поражаются чаще и раньше мышц верхнего пояса. Субъективно слабость отмечают до 60% пациентов, у 20% были выявлены объективные признаки снижения мышечной силы при физикальном обследовании [20]. Было обнаружено влияние полиморфизма гена глюкокортикоидного рецептора на силу кистевого захвата у пациентов с эндогенным синдромом Кушинга. Так, обладатели минорной аллели A3669G были сильнее, чем пациенты с аллелью дикого типа. А мужчины, носители дикого типа ER22/23EK, демонстрировали более низкую силу, чем носители минорной аллели [21]. Данная находка может объяснить различия проявлений кортикостероид-индуцированной миопатии среди пациентов. Также обнаруживают другие признаки

побочных эффектов ГКС-терапии, такие как кушингоидный фенотип (перераспределение жировой клетчатки, так называемое диспластическое ожирение), нарушение углеводного обмена, дислипидемия, гипертензия, нарушение костного метаболизма и др. [22].

В настоящий момент специфических способов диагностики кортикостероидной миопатии не найдено. Повышение ферментов креатинфосфокиназы, альдолазы, лактатдегидрогеназы, аспартатаминотрансферазы не происходит. Однако отклонения могут быть зафиксированы в раннем периоде заболевания или острой стероидной миопатии у пациентов в критическом состоянии [23]. Электронейромиография не позволяет верифицировать изменения либо демонстрирует невыраженное уменьшение амплитуды потенциалов двигательных единиц из-за отсутствия возможности определить активность волокон II-b типа изолированно [19]. В литературе описано применение ультразвуковой миографии, которая выявляла повышение интенсивности эхо-сигнала при синдроме Кушинга, которое приходило в норму после оперативного лечения заболевания [24, 25]. Вероятно, при получении большего количества данных, этот способ может помочь оценить прогрессирование кортикостероидной миопатии и ранний ответ на лечение у пациентов с синдромом Кушинга. Остальные визуализирующие методы, например магнитно-резонансная томография, использовались редко [1], в основном при исключении другого заболевания.

Как было упомянуто выше, биопсия мышц не выявляет характерных изменений, только атрофию мышечных волокон. Но может использоваться в качестве дифференциальной диагностики с воспалительными миопатиями.

Основной терапевтический подход – полная отмена ГКС, если позволяет клиническая ситуация, или максимальное снижение дозы препарата. Также требуется мониторинг возникновения надпочечниковой недостаточности и оценка динамики основного заболевания при прекращении ГКС-терапии. Возможен переход со фторированных ГКС на нефторированные, так как последние обладают меньшим токсическим действием [23]. Описаны экспериментальные подходы к лечению в виде экзогенного введения животным инсулиноподобного фактора роста-1, креатина, андрогенов [19]. Также известны попытки уменьшения токсического действия дексаметазона за счет его нанотранспортировки [26], использование супрамолекулярного гидрогеля с частицами, имитирующими ИФР-1 и устраняющими глюкокортикоид-индуцированную дисфункцию миоцитов [27]. Подобные работы имеют экспериментальный характер и пока не могут рассматриваться для использования в клинической практике.

### Описание случая

Пациентка, 77 лет, доставлена скорой помощью в отделение неврологии клиники ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России с жалобами на затруднение акта дыхания, глотания, слабость в конечностях, неспособность к самообслуживанию, птоз. По данным компьютерной томогра-

фии, исключено острое нарушение мозгового кровоснабжения, в связи с нарастающими жалобами больная была госпитализирована в реанимацию.

Из анамнеза стало известно, что около 2 мес назад пациентка отметила появление левостороннего птоза, трудности при глотании. Неврологом рекомендовано выполнение магнитно-резонансной томографии, которая не выявила острой патологии. После чего по месту жительства был установлен диагноз – *myasthenia gravis*. Было подтверждено наличие аутоантител к никотиновому ацетилхолиновому рецептору. Пациентке назначены пиридостигмина бромид 60 мг/сут, метилпреднизолон 20 мг/сут в течение 5 дней. Женщина отметила некоторое улучшение самочувствия. После очередного осмотра невролога доза метилпреднизолона была удвоена до 40 мг/сут. Медицинские документы, подтверждающие факт этой рекомендации, не представлены. Более вероятно самостоятельное повышение дозы пациенткой вследствие утери консультационного листа и ее забывчивости. После первого дня применения 40 мг метилпреднизолона появилось некоторое ухудшение: слабость и затруднение речи усилились. Пациентка самостоятельно вернулась к прежней дозе ГКС через 3 дня, но улучшения не последовало. Постепенно состояние ухудшалось, в связи с чем женщина вызвала скорую помощь и попала под настоящее наблюдение.

Из анамнеза жизни выяснено, что пациентка имеет сопутствующие заболевания: гипертоническую болезнь, ишемическую болезнь сердца, сахарный диабет 2-го типа. По поводу чего получает препарат ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента,  $\beta$ -адреноблокатор, статины, а также инсулинотерапию в течение длительного времени.

*Ключевые результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования.* При объективном осмотре отмечались гиперстенический тип телосложения, индекс массы тела – 39 кг/м<sup>2</sup>, преимущественное отложение жировой ткани в области живота и лица. Дыхание самостоятельное. Артериальное давление – 250/100 мм рт. ст., пульс – 87 уд/мин; уровень К – 8,76 ммоль/л (норма 3,5–5 ммоль/л), креатинин – 481 ммоль/л (44–124), глюкоза – 16 ммоль/л.

Была заподозрена кортикостероид-индуцированная миопатия, после чего принято решение о полной отмене метилпреднизолона. Улучшение состояния было отмечено через 3 дня. Биопсия мышц показала: атрофия мышечных волокон I и II типов. Признаки некроза, регенерации или воспаления выявлены не были. Таким образом, диагноз кортикостероидной миопатии был подтвержден. Артериальное давление, гликемия, уровень калия и креатинина вернулись в норму. Были скорректированы антигипертензивная терапия и отменен прием гиполипидемических препаратов в связи с их вероятным негативным влиянием на мышечные волокна на фоне миастении [28].

*Исход.* Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии. Женщина не предъявляла активных жалоб, вернулась возможность к самообслуживанию, однако ино-



гда помощь посторонних все еще требовалась. Были достигнуты целевые значения давления и глюкозы крови. Были рекомендованы рациональный режим физической активности, а также диспансерное наблюдение невролога и эндокринолога.

### Обсуждение

Диагноз кортикостероид-индуцированной миопатии является клиническим, поскольку до настоящего времени нет достоверных биохимических маркеров или инструментальных исследований, обладающих высокой специфичностью и позволяющих достоверно подтвердить диагноз [29]. Диагноз считается установленным, если мышечная сила увеличивается после отмены или уменьшения дозы ГКС через 3–4 нед, однако иногда период восстановления занимает большее время [23].

Особенно непростая задача встает перед врачом при необходимости отличить признаки стероидной миопатии от ухудшения основного нервно-мышечного заболевания. Описанный клинический случай демонстрирует возникновение кортикостероид-индуцированной миопатии на фоне миастении гравис после применения нефторированного ГКС-препарата. Пациентка имела высокий риск развития данного осложнения: скомпромети-

рованное нервно-мышечное проведение в результате миастении гравис, применение статинов, оказывающих миопатическое действие, а также пожилой возраст и малоподвижный образ жизни. Однако главным аргументом в пользу диагноза являлась парадоксальная реакция после увеличения дозы ГКС в виде ухудшения состояния (усугубление признаков миопатии).

### Заключение

Кортикостероид-индуцированная миопатия – часто упускаемый из виду диагноз. Ее симптомы могут быть присвоены основной патологии, по поводу которой пациент получает ГКС. Это удлиняет время постановки диагноза, увеличивает заболеваемость и тяжесть проявлений. Таким образом, высокий уровень настороженности в отношении кортикостероид-индуцированной миопатии должен поддерживаться среди врачей различных специальностей относительно пациентов с мышечной слабостью в любой мышечной группе, особенно при использовании ГКС в любой дозе, кратности и продолжительности их приема.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

### Литература / References

- Pereira RM, Freire de Carvalho J. Glucocorticoid-induced myopathy. *Joint Bone Spine* 2011; 78 (1): 41–4. DOI: 10.1016/j.jbspin.2010.02.025. PMID: 20471889.
- Sato AY, Peacock M, Bellido T. Glucocorticoid excess in bone and muscle. *Clin Rev Bone Miner Metab* 2018; 16 (1): 33–47. DOI: 10.1007/s12018-018-9242-3. PMID: 29962904; PMCID: PMC6022857.
- Han J, Kim W. Prognostic implications of trunk muscle mass in liver cirrhosis. *Clin Mol Hepatol* 2018; 24 (3): 297–8. DOI: 10.3350/cmh.2018.0069
- Wagner D, Marsoner K, Tomberger A et al. Low skeletal muscle mass outperforms the Charlson Comorbidity Index in risk prediction in patients undergoing pancreatic resections. *Eur J Surg Oncol* 2018; 44 (5): 658–63. DOI: 10.1016/j.ejso.2018.01.095
- Roshanravan B, Robinson-Cohen C, Patel KV et al. Association between physical performance and all-cause mortality in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24 (5): 822–30. DOI: 10.1681/ASN.2012070702
- Surmachevska N, Tiwari V. Corticosteroid Induced Myopathy. 2020, May 6. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020, Jan. PMID: 32491663.
- Pivonello R, Isidori AM, De Martino MC et al. Complications of Cushing's syndrome: state of the art. *Lancet Diab End* 2016; 4 (7): 611–29. DOI: 10.1016/S2213-8587(16)00086-3
- Gupta A, Gupta Y. Glucocorticoid-induced myopathy: Pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Indian J Endocrinol Metab* 2013; 17 (5): 913–6.
- Haran M, Schattner A, Kozak N et al. Acute steroid myopathy: a highly overlooked entity. *QJM* 2018; 111 (5): 307–11. DOI: 10.1093/qjmed/hcy031. PMID: 29462474.
- Ватулин Н.Т., Игнатенко Г.А., Тарадин Г.Г. и др. Случай острой стероид-индуцированной миопатии у пациентки с аутоиммунной тромбоцитопенией (клинический случай). *Архивъ внутренней медицины*. 2020; 10 (4): 314–21. [Vatutin N.T., Ignatenko G.A., Taradin G.G. et al. The Case of Acute Steroid-Induced Myopathy in the Patient with Autoimmune Thrombocytopenia. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2020; 10 (4): 314–21 (in Russian).]
- Bae JS, Go SM, Kim BJ. Clinical predictors of steroid-induced exacerbation in myasthenia gravis. *J Clin Neurosci* 2006; 13 (10): 1006–10. DOI: 10.1016/j.jocn.2005.12.041. PMID: 17074487.
- Vallet B, Fourrier F, Hurtevent JF et al. Myasthenia gravis and steroid-induced myopathy of the respiratory muscles. *Intensive Care Med* 1992; 18 (7): 424–6. DOI: 10.1007/BF01694346. PMID: 1469182.
- Panegyres PK, Squier M, Mills KR, Newsom-Davis J. Acute myopathy associated with large parenteral dose of corticosteroid in myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56 (6): 702–4. DOI: 10.1136/jnnp.56.6.702. PMID: 8509789; PMCID: PMC489625.
- Fappi A, Neves JC, Sanches LN et al. Skeletal Muscle Response to Deflazacort, Dexamethasone and Methylprednisolone. *Cells* 2019; 8 (5): 406. DOI:10.3390/cells8050406
- Sato AY et al. Glucocorticoids induce bone and muscle atrophy by tissue-specific mechanisms upstream of E3 ubiquitin ligases. *Endocrinology* 2017; 158, 664–677.
- Dirks-Naylor AJ, Griffiths CL. Glucocorticoid-induced apoptosis and cellular mechanisms of myopathy. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2009; 117 (1–3): 1–7.
- Wang XH, Zhang L, Mitch WE et al. Caspase-3 cleaves specific 19 S proteasome subunits in skeletal muscle stimulating proteasome activity. *J Biol Chem* 2010; 285 (28): 21249–57. DOI: 10.1074/jbc.M109.041707
- Sun L, Trausch-Azar JS, Muglia LJ, Schwartz AL. Glucocorticoids differentially regulate degradation of MyoD and Id1 by N-terminal ubiquitination to promote muscle protein catabolism. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 3339.
- Minetto MA, Lanfranco F, Motta G et al. Steroid myopathy: some unresolved issues. *J Endocrinol Invest* 2011; 34 (5): 370–5.
- Levin OS, Polunina AG, Demyanova MA, Isaev FV. Steroid myopathy in patients with chronic respiratory diseases. *J Neurol Sci* 2014; 338 (1–2): 96–101.
- Müller LM, Kienitz T, Deutschbein T et al. Glucocorticoid Receptor Polymorphisms Influence Muscle Strength in Cushing's Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105 (1): dgz052. DOI: 10.1210/clinem/dgz052. PMID: 31613324.
- Chotiarnwong P, McCloskey EV. Pathogenesis of glucocorticoid-induced osteoporosis and options for treatment. *Nat Rev Endocrinol* 2020; 16 (8): 437–47. DOI: 10.1038/s41574-020-0341-0
- Bodine SC, Furlow JD. Glucocorticoids and Skeletal Muscle. *Adv Exp Med Biol* 2015; 872: 145–76.
- Minetto MA, Caresio C, D'Angelo V et al. Diagnostic evaluation in steroid-induced myopathy: case report suggesting clinical utility of quantitative muscle

- ultrasonography. *Endocr Res* 2018; 43 (4): 235–45. DOI: 10.1080/07435800.2018.1461904. PMID: 29648902.
25. Minetto MA, Caresio C, Salvi M et al. Ultrasound-based detection of glucocorticoid-induced impairments of muscle mass and structure in Cushing's disease. *J Endocrinol Invest* 2019; 42 (7): 757–68. DOI: 10.1007/s40618-018-0979-9
26. Sutariya V, Tur J, Kelly S et al. Nanodrug delivery platform for glucocorticoid use in skeletal muscle injury. *Can J Physiol Pharmacol* 2018; 96 (7): 681–9. DOI: 10.1139/cjpp-2017-0795. PMID: 29756463.
27. Shang Y, Kuang M, Wang Z et al. An Ultrashort Peptide-Based Supramolecular Hydrogel Mimicking IGF-1 to Alleviate Glucocorticoid-Induced Sarcopenia. *ACS Appl Mater Interfaces* 2020; 12 (31): 34678–88. DOI: 10.1021/acsami.0c09973. PMID: 32668906.
28. Guemara R, Lazarou I, Guerne IA. Drug-induced myopathies. *Rev Med Suisse* 2017; 13 (562): 1013–7.
29. Minetto MA, D'Angelo V, Arvat E et al. Diagnostic work-up in steroid myopathy. *Endocrine* 2018; 60 (2): 219–23. DOI: 10.1007/s12020-017-1472-5
- 

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / Information about the authors

**Джериева Ирина Саркисовна** – д-р мед. наук, доцент, проф. каф. внутренних болезней №3, ФГБОУ ВО РостГМУ. E-mail: dgerieva@yandex.ru  
**Irina S. Dzherieva** – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Rostov State Medical University. E-mail: dgerieva@yandex.ru

**Бровкина Снежана Сергеевна** – аспирант кафедры внутренних болезней №3, ФГБОУ ВО РостГМУ  
**Snezhana S. Brovkina** – Graduate Student, Rostov State Medical University

**Волкова Наталья Ивановна** – д-р мед. наук, проф., проректор по научной работе, зав. каф. внутренних болезней №3, ФГБОУ ВО РостГМУ  
**Natalia I. Volkova** – D. Sci. (Med.), Prof., Rostov State Medical University

Статья поступила в редакцию / The article received: 04.11.2020  
Статья принята к печати / The article approved for publication: 30.11.2020

# Глюкометры SELFY CHECK – современный стандарт качественной компенсации диабета

SELFY  
check

## SelfyCheck Prim

- Высокая точность измерений
- Дизайн с подсветкой экрана и места введения тест-полоски
- Расширенный функциональный режим

## SelfyCheck Regular

- Высокая точность измерений
- Компактный и эргономичный дизайн
- Простота в использовании
- Большие цифры на экране



Selfy Check – это система эффективного самоконтроля (глюкометр) для улучшения компенсации сахарного диабета за счет интегрированного программного обеспечения оценки данных глюкозы крови SelfyCheck Health Care Management System.

  
**ГЕРОФАРМ**

191144, Санкт-Петербург,  
административно-деловой квартал «Невская Ратуша»,  
Дегтярный переулок, 11Б, 10-й этаж  
Тел.: +7(812)703-79-75, факс: +7(812)703-79-76  
e-mail: [inform@geropharm.ru](mailto:inform@geropharm.ru)  
[www.geropharm.ru](http://www.geropharm.ru)

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ВНИМАТЕЛЬНО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ. О ВОЗМОЖНЫХ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯХ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ С ВРАЧОМ (СПЕЦИАЛИСТОМ).



# метформин

# Сиофор®

500 МГ · 850 МГ · 1000 МГ

**В моно- и комбинированной терапии сахарного диабета 2 типа у взрослых и детей с 10 лет<sup>1</sup>**

**Не стимулирует секрецию инсулина и не приводит к гипогликемии<sup>1\*</sup>**

**Благоприятно воздействует на липидный обмен<sup>1</sup>**



## КЛЮЧ К РЕШЕНИЮ ПРОБЛЕМЫ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА<sup>1</sup>

1. Инструкция по медицинскому применению препаратов Сиофор® 500 ПN013673/01-010419, Сиофор® 850 П N013674/01-300719, Сиофор® 1000 ЛС-002180-040919.

2. Russian Pharma Awards 2014 (За достижения в области фармации) 1-ое место в номинации «Препарат выбора при сахарном диабете 2 типа».

\* В монотерапии

**Краткая информация по медицинскому применению:** Торговое название: Сиофор® 500/850/1000. Международное непатентованное название: метформин. Лекарственная форма: таблетки покрытые оболочкой. Показания к применению (Сиофор® 500/850/1000): сахарный диабет 2 типа, особенно у пациентов с избыточной массой тела, для адекватного контроля концентрации глюкозы в плазме крови при неэффективности диетотерапии и физических нагрузок; у взрослых в качестве монотерапии или в составе комбинированной терапии с другими пероральными гипогликемическими средствами и инсулином; у детей старше 10 лет в качестве монотерапии или в комбинации с инсулином. Профилактика сахарного диабета 2 типа у пациентов с преддиабетом и дополнительными факторами риска развития сахарного диабета 2 типа, у которых изменения образа жизни не позволили достичь адекватного гликемического контроля. **Противопоказания:** гиперчувствительность к метформину или любому другому компоненту препарата; диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, кома; почечная недостаточность или нарушение почечной функции (клиренс креатинина < 45 мл/мин); острое состояние, протекающее с риском развития нарушения функции почек: дегидратация (например, диарея, рвота), тяжелые инфекционные заболевания, шок; острое или хроническое состояние, сопровождающееся гипоксией тканей, например, двусторонняя недостаточность, острая сердечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность с нестабильными показателями гемодинамики, острый инфаркт миокарда, шок; период в течение 48 ч до начала и 48 ч после проведения радиоизотопных или рентгенологических исследований с внутрисосудистым введением йодсодержащих рентгеноконтрастных средств (в т.ч. ангиография или урография); внутрисосудистое введение йодсодержащих рентгеноконтрастных средств при радиологических исследованиях может приводить к нарушению функции почек; период в течение 48 ч до начала и 48 ч после проведения хирургических вмешательств; печеночная недостаточность, нарушение функции печени; лактоацидоз (в том числе, в анамнезе); ферментопения; острая алкогольная интоксикация, хронический алкоголизм; соблюдение низкокалорийной диеты (менее 1000 ккал в сутки); детский возраст до 10 лет. **Способ применения и дозы.** Внутр. Дозы и режим приема препарата, а также продолжительность лечения устанавливаются лечащим врачом в зависимости от концентрации глюкозы в плазме крови. **Взрослые.** Монотерапия или в составе комбинированной терапии с другими гипогликемическими средствами для ежедневного применения. Рекомендуемая начальная доза препарата Сиофор® 500 или Сиофор® 850 составляет 2-3 таблетки в сутки, препарата Сиофор® 1000 - ½ таблетки в сутки во время или после еды. Через 10-15 дней после начала приема препарата возможно дальнейшее постепенное увеличение дозы в зависимости от концентрации глюкозы в плазме крови до средней суточной дозы 3-4 таблетки препарата Сиофор® 500, 2-3 таблетки препарата Сиофор® 850 или 2 таблетки препарата Сиофор® 1000. Постепенное увеличение дозы улучшает переносимость препарата со стороны желудочно-кишечного тракта. Максимальная суточная доза метформина составляет 3000 мг, разделенная на 3 приема. В случае перевода пациента на лечение препаратами Сиофор® 500/850/1000 с терапией другими гипогликемическими лекарственными препаратами, следует прекратить прием последних и начать принимать один из препаратов Сиофор® 500/850/1000 по указанным выше дозам. Одновременное применение с инсулином. Препараты Сиофор® 500/850/1000 и инсулин можно комбинировать для улучшения гликемического контроля. Стандартная начальная доза препарата Сиофор® 500 или Сиофор® 850 составляет 1 таблетку 2-3 раза в сутки, препарата Сиофор® 1000 - ½ таблетки 2-3 раза в сутки с постепенным повышением дозы с интервалом приблизительно в одну неделю до средней суточной дозы 3-4 таблетки препарата Сиофор® 500, 2-3 таблетки препарата Сиофор® 850 или 2 таблетки препарата Сиофор® 1000; дозу инсулина определяют на основании концентрации глюкозы в плазме крови. Максимальная суточная доза метформина составляет 3000 мг, разделенная на 3 приема. **Пожилые пациенты.** Вследствие возможного нарушения функции почек у пожилых пациентов дозы препаратов Сиофор® 500/850/1000 подбирают с учетом концентрации креатинина в плазме крови. Необходима регулярная оценка функционального состояния почек. **Дети от 10 до 18 лет.** Монотерапия или одновременное применение с инсулином. Стандартная начальная доза составляет 500 или 850 мг 1 раз в сутки во время или после основных приемов пищи. Через 10-15 дней после начала приема препаратов возможно дальнейшее постепенное увеличение дозы в зависимости от концентрации глюкозы в плазме крови. Постепенное увеличение дозы улучшает переносимость препаратов со стороны желудочно-кишечного тракта. Максимальная суточная доза метформина для детей составляет 2000 мг, разделенная на 2-3 приема. При одновременном применении с инсулином дозу инсулина определяют на основании концентрации глюкозы в плазме крови. **Монотерапия при преддиабете.** Обычная доза составляет 1000-1700 мг в сутки после или во время приема пищи, разделенная на 2 приема. Рекомендуется регулярно проводить гликемический контроль для оценки необходимости дальнейшего применения препарата. **Пациенты с почечной недостаточностью.** Метформин может применяться у пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (клиренс креатинина 45-59 мл/мин) только в случае отсутствия состояний, которые могут увеличивать риск развития лактоацидоза. Пациенты с клиренсом креатинина 45-59 мл/мин начальная доза составляет 500 мг или 850 мг один раз в сутки. Максимальная суточная доза составляет 1000 мг, разделенная на 2 приема. Функция почек должна тщательно контролироваться (важее 3-6 месяцев). Если клиренс креатинина ниже 45 мл/мин, прием препарата должен быть немедленно прекращен. **Условия отпуска:** по рецепту. Подробная информация содержится в инструкции по применению препаратов Сиофор® 500 ПN013673/01-010419, Сиофор® 850 ПN013674/01-300719, Сиофор® 1000 ЛС-002180-040919. Информация для специалистов здравоохранения.

**БЕРЛИН-ХЕМИ  
МЕНАРИНИ**  
ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини»  
123317, Москва, Пресненская набережная, д. 10,  
БЦ «Башня на Набережной», блок Б  
Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01  
<http://www.berlin-chemie.ru>