

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ



Помповая инсулинотерапия
и непрерывное мониторирование
гликемии в современной практике
лечения сахарного диабета

Дефицит сна и риск развития избыточного
веса и ожирения; о феномене «парадокс
ожирения»

Возрастной андрогенодефицит: причины
развития, алгоритмы диагностики, лечения,
мониторинга мужчин

№ 1(I), 2019

ISSN 2587-6821

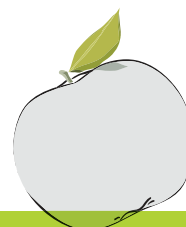
ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
Каприн А.Д., академик РАН

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алексеева А.И., д.м.н., профессор, зав. отделом метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва
Алексеев Б.Я., д.м.н., профессор, зам. генерального директора по науке ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва
Балезин В.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой нервных болезней и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Ростовский ГМУ» Минздрава России, Ростов-на-Дону
Вербовой А.Ф., д.м.н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии ФГБОУ ВО «Самарский ГМУ» Минздрава России
Винник Ю.С., д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей хирургии ФГБОУ ВО «Красноярский ГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России
Гиларевский С.Р., д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва
Доброхотова Ю.Э., д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва
Емельянов А.В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой пульмонологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный ГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург
Кульчавеня Е.В., д.м.н., профессор кафедры туберкулеза ФГБОУ ВО «Новосибирский ГМУ» Минздрава России, главный научный сотрудник, руководитель отдела урологии ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» Минздрава России
Лукушкина Е.Ф., д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской и поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород
Ненасева Н.М., д.м.н., профессор кафедры клинической аллергологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва
Овчинников А.Ю., д.м.н., профессор, зав. кафедрой оториноларингологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва
Снарская Е.С., д.м.н., профессор кафедры кожных и венерических болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва
Терещенко С.Н., д.м.н., профессор, зам. генерального директора по научной работе, руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва
Фазылов В.Х., д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России
Шемеровский К.А., д.м.н., профессор, зав. отделом физиологии висцеральных систем им. К.М. Быкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Бабенко А.Ю., д.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, зав. НИЛ диabetологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург
Баткаев Э.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой дерматовенерологии и косметологии ФГПФ ФГАОУ ВО РУДН, Москва
Визель А.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России
Верткин А.Л., д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии, клин. фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва
Восканян С.Э., д.м.н., профессор, зам. главного врача по хирургической помощи, руководитель Центра хирургии и трансплантологии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва
Гаврилова С.И., д.м.н., профессор, руководитель отдела гериатрической психиатрии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва
Гамидов С.И., д.м.н., профессор, зав. отделением урологии и андрологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова», Москва
Горелов А.В., член-корр. РАН, д.м.н., руководитель детского клинического отделения ФБНУ Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва
Драпкина О.М., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБУ «НМИЦ ПМ им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва
Каратеев А.Е., д.м.н., зав. лабораторией гастроэнтерологических проблем при ревматических заболеваниях ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва
Кунельская Н.Л., д.м.н., профессор, зам. директора по научной работе ГБУЗ НИКИО им. Л.И. Свержевского ДЗМ, Москва
Маев И.В., академик РАН, д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии лечебного факультета ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва
Недогода С.В., д.м.н., профессор, проректор по лечебной работе, зав. кафедрой терапии и эндокринологии ФУВ ФГБОУ ВО «Волгоградский ГМУ» Минздрава России
Руднов В.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Уральский ГМУ» Минздрава России, Екатеринбург
Спирин Н.Н., д.м.н., профессор, зав. кафедрой нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией ФГБОУ ВО «Ярославский ГМУ Минздрава России»
Ткачев О.Н., д.м.н., профессор, директор ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва
Юреньева С.В., д.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва



12/04/19

XIV НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА И МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Научные руководители:

Ашот Мусаелович Мкртумян

Доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач России, Заведующий кафедрой эндокринологии и диabetологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

Нина Александровна Петунина

Доктор медицинских наук, профессор, Заведующая кафедрой эндокринологии Института профессионального образования ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России

09.00 – 18.00

Москва, Новый Арбат, 36
здание Правительства Москвы
Малый конференц-зал

МЕДЗНАНИЯ⁺

Москва, Большой Каретный пер., 7

+7 495 699 14 65
+7 495 699 81 84

www.medq.ru
info@medq.ru

**РМЖ (Русский Медицинский Журнал).
Медицинское обозрение**

№ 1(I), 2019

Учредитель

ООО «Русский Медицинский Журнал»

Издатель и редакция

ООО «Медицина-Информ»

Адрес: 117628, Москва г, Ратная ул, дом № 8

Телефон: (495) 545-09-80, факс: (499) 267-31-55

Электронная почта: postmaster@doctormedia.ru

URL: <http://www.rmj.ru>**директор**

А.М. Шутая

главный редактор

А.Д. Каприн

шеф-редактор

Ю.Е. Ефремова

медицинские редакторы

Н.Ш. Бегмуродова

Ж.Г. Оганезова

редактор-корректор

Т.В. Дека

коммерческий директор

О.В. Филатова

отдел рекламы

Е.Л. Соснина

С.А. Борткевича

дизайн

Д.Б. Баранов

В.В. Рочев

отдел распространения

М.В. Казаков

Е.В. Федорова

Е.А. Шиняпина

техническая поддержка

и версия в Интернет

К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО «Вива-Стар»

Адрес: 107023, г. Москва, ул. Электроставская, д. 20, стр. 3

Тираж 40 000 экз. Заказ № 252342

Распространяется по подписке (индекс 57973)

Зарегистрировано Федеральной службой по надзору
в сфере связи, информационных технологий и массовых
коммуникаций (Роскомнадзором)Свидетельство о регистрации средства
массовой информации

ПИ №ФС77-73418 от 03 августа 2018 года

Журнал является научным изданием для врачей,
в связи с чем на него не распространяются требования
Федерального закона от 29.12.2010 436-ФЗ«О защите детей от информации,
причиняющей вред их здоровью и развитию»За содержание рекламных материалов редакция
ответственности не несетОпубликованные статьи не возвращаются
и являются собственностью редакции**Правила оформления статей**, представляемых
к публикации в «РМЖ. Медицинское обозрение»,
указаны на сайте <http://www.rmj.ru>.Мнение редакции не всегда совпадает
с мнениями авторовПолная или частичная перепечатка материалов без
письменного разрешения редакции не допускается

Свободная цена

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных
изданий ВАК и включен в РИНЦ

Импакт-фактор РИНЦ 2017 – 0,513

▲ – на правах рекламы

Дата выхода в свет

28.03.2019

Главный редактор номера – профессор А.В. Древаль
Зам. главного редактора – профессор Е.Г. Старостина

Содержание

ЛЕКЦИИ

**Место помповой инсулинотерапии и непрерывного
мониторирования гликемии в современной
практике лечения сахарного диабета**

А.В. Древаль 2

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

**Уровень таурина в сыворотке крови
в сочетании с офтальмоскопическим обследованием
как ранний маркер диабетической
ретинопатии (реферат)**

5

ОБЗОРЫ

Ожирение и сон: влияние дефицита сна на массу тела

М.В. Агальцов, Г.Г. Арутюнян, О.М. Драпкина 10

**Парадокс ожирения:
новые факты как пример обратной эпидемиологии**

Р.А. Фурсов, О.Б. Оспанов 16

Гиперурикемия и сахарный диабет

И.В. Мадянов 20

**Использование современных ультракоротких
аналогов инсулина в лечении сахарного диабета
2 типа**

И.В. Глинкина 26

**Современные алгоритмы диагностики
и лечения возрастного андрогенодефицита**

Ю.А. Редькин 31

КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

**Физическая нагрузка у пациентов
с сахарным диабетом 1 типа:
принципы коррекции помповой инсулинотерапии**

И.А. Барсуков, А.А. Демина 36

**Коррекция уровня витамина D у больных
с терминальной стадией хронической болезни почек,
находящихся на диализе. Клинический случай**

М.Ю. Лаевская 44

Место помповой инсулинотерапии и непрерывного мониторингирования гликемии в современной практике лечения сахарного диабета

Профессор А.В. Древаль

ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

РЕЗЮМЕ

Современная инсулинотерапия все еще далека от идеала и налагает на больного диабетом достаточно много ограничений, заметно снижая качество его жизни. В связи с этим постоянно разрабатываются новые методы лечения пациентов. В этом отношении помповая инсулинотерапия является очень существенным достижением. Она позволяет больному иметь более свободный режим повседневной жизни, повышая ее качество. Популярность этого метода лечения диабета быстро растет, как и число больных, получающих помповую инсулинотерапию. Тем не менее процесс внедрения помповой инсулинотерапии в клиническую практику в определенной степени отстает от потребностей больных, система подготовки специалистов по помповой инсулинотерапии не разработана. В статье освещены вопросы и проблемы современной практики лечения сахарного диабета, направления развития и перспективы научного поиска в этой области.

Ключевые слова: сахарный диабет, лечение, помповая инсулинотерапия, инсулин.

Для цитирования: Древаль А.В. Место помповой инсулинотерапии и непрерывного мониторингирования гликемии в современной практике лечения сахарного диабета (лекция). РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;1(1):2–4.

ABSTRACT

Insulin pump therapy and continuous glucose monitoring in the current practice of diabetes treatment

A.V. Dreval

Moscow Regional Scientific Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovskiy

Nowadays, current insulin therapy is still far from ideal and imposes fairly essential life restrictions, significantly reducing the quality of patient's life. In this regard, technologically new improvement methods are being developed. And for this reason, insulin pump therapy is a very important achievement. It allows the patient to organize a freer daily life mode, improving its quality. The popularity of this diabetes treatment method is growing rapidly and so does the number of patients receiving insulin pump therapy. However, the process of insulin pump therapy implementation is somewhat falling behind. The specialists training system on insulin pump therapy has not been developed. The article highlights the current practice issues and problems of diabetes treatment, tendencies for the development and scientific research prospects in this area.

Keywords: diabetes mellitus, treatment, insulin pump therapy, insulin.

For citation: Dreval A.V. Insulin pump therapy and continuous glucose monitoring in the current practice of diabetes treatment (lecture). RMJ. Medical Review. 2019;1(1):2–4.

Хорошо известен и среди больных диабетом, и среди эндокринологов лозунг «Сахарный диабет — не болезнь, а образ жизни». Он носит позитивный характер: образ жизни больного диабетом по характеру питания, физической активности и другим направлениям должен быть максимально приближен к образу жизни здорового человека. Современная терапия сахарного диабета все еще далека от идеала и налагает на больного достаточно большое количество ограничений, заметно снижая качество его жизни. В связи с этим методы терапии постоянно совершенствуются. Так, например, помповая инсулинотерапия (ПИТ) позволяет больному организовывать более свободный режим повседневной жизни, повышая ее качество. В частности, при применении ПИТ существенно снижается число инъекций — от нескольких раз в день шприцем до 1 раза в 2–3 дня при смене места установки инсулиновой каню-

ли помпы. В разы повышается возможность менять режимы инсулинотерапии по сравнению с традиционной комбинацией инсулинов короткого и пролонгированного действия.

В нашей стране, так же как и во всем мире, популярность этого метода лечения диабета быстро растет, а с ней и число больных, получающих ПИТ. Тем не менее процесс внедрения ПИТ в практику и у нас, и за рубежом в определенной степени отстает от потребностей больных, система подготовки специалистов в области ПИТ нуждается в совершенствовании.

В связи с недостаточной осведомленностью об этом методе инсулинотерапии возник ряд мифов относительно ПИТ как среди больных, так и среди некоторой части врачей. Например:

- Помпа сама рассчитывает дозу инсулина и автоматически ее вводит.

- На фоне ПИТ нет необходимости проводить самоконтроль гликемии.
- ПИТ может быть назначена любому больному диабетом.
- На фоне ПИТ можно есть что угодно и сколько угодно.
- ПИТ слишком сложна для большинства больных.
- Помпу нельзя носить при занятиях спортом, во время плавания или при интимных отношениях.
- ПИТ самостоятельно устраняет высокую и низкую гликемию.
- На фоне ПИТ легко похудеть или, наоборот, поправиться.
- Навыкам использования помпы сообразительный больной может научиться в течение нескольких минут.

Следует отметить, что в стандарт установки помпы и подбора ПИТ включено непрерывное мониторирование гликемии (НМГ). На сегодня ПИТ является дорогим методом лечения, особенно в сочетании с НМГ. В связи с этим возникает вопрос, насколько оправданными являются такого рода траты с точки зрения достижения более высокого качества жизни больного диабетом. В этом направлении был проведен целый ряд научных исследований. В 2015 г. было проведено исследование, в котором сравнивали результаты лечения диабета с помощью ПИТ и интенсифицированной инсулинотерапии (многократные инъекции инсулина в сутки). В результате было установлено, что у больных, получавших ПИТ, риск смерти от сердечно-сосудистых болезней снизился на 45%, смертность от любых причин — на 27%, хотя при этом различия в среднем уровне $A1c$ между группами практически не было (0,1%). Выявленное различие объяснили снижением частоты гипогликемий на фоне ПИТ. Снижение вариабельности гликемии на фоне ПИТ было выявлено и в исследовании J. Pickup et al. В достаточно обширных исследованиях было показано, что на фоне ПИТ по сравнению с режимом частых инъекций инсулина в сутки наблюдается более низкий уровень $A1c$, реже возникают гипогликемии, снижается риск поражения сердца и других органов, наблюдается обратное развитие некоторых осложнений, нейропатии, ранних стадий ретинопатии и нефропатии. Также ПИТ эффективна при феномене «утренней зари», лабильности гликемии и инсулинорезистентности.

Предпосылки возникновения ПИТ

Внедрение в диабетологическую практику инсулиновой помпы произошло в результате совершенствования метода парентерального введения инсулина. Шприц модифицировали специально для больных диабетом, был предложен инсулиновый шприц. Его отличительными особенностями стали одноразовость, максимально тонкая игла (спаянная со шприцем), специальная градуировка боковой поверхности шприца (не только в мл, но и в ЕД инсулина).

Что касается препарата инсулина, то вначале он представлял собой простой раствор (кислый, а потом нейтральный) гормона инсулина, который действовал после подкожного введения до 6 ч. В связи с этим его нужно было вводить шприцем до 4 раз в сутки. Для упрощения лечения и повышения его эффективности были разработаны

инсулины пролонгированного действия. Предполагалось, что 1 инъекция в сутки пролонгированного инсулина будет достаточно, чтобы полностью устранить инсулиновую недостаточность. Но в процессе клинической практики выяснилось, что оптимально регулировать уровень глюкозы крови можно только при комбинации простого и пролонгированного инсулинов. В этом случае пролонгированный инсулин имитирует продукцию инсулина между приемами пищи, а введение короткого инсулина — стимуляцию секреции инсулина в ответ на еду. В результате лечение диабета существенно усложнилось. Возникшая ситуация стимулировала совершенствование способа введения инсулина в трех направлениях:

1. Изготовление препаратов инсулина, одновременно содержащих инсулин как короткого действия, так и пролонгированного (смеси, миксты).
2. Совершенствование шприца как такового (инсулиновые ручки).
3. Разработка сложных устройств для введения инсулина (инсулиновая помпа), которые должны обладать следующими характеристиками:
 - для введения инсулина только короткого/ультракороткого действия;
 - скорость введения инсулина имитирует базальную и прандиальную секрецию инсулина.

Конкурентная борьба между этими направлениями инсулинотерапии находится в полном разгаре, все три способа введения инсулина достаточно широко используются в клинической практике, т. к. каждый из них имеет определенные преимущества:

1. Введение готовых смесей простого и пролонгированного инсулинов максимально упрощает схему инсулинотерапии и уменьшает число инъекций инсулина, тем более что такой инсулин вводится инсулиновой ручкой.
2. Инсулиновая ручка сделала технику введения инсулина очень удобной, практически безболезненной, что позволяет инсулин вводить нужное число раз в сутки и в любое время суток.
3. Инсулиновая помпа:
 - Используется только короткий/ультракороткий инсулин, что снимает проблему подбора/производства пролонгированных препаратов инсулина, которых в настоящее время выпускается несколько типов (изофан, гларгин, деглудек, детемир), а также их смеси с простым/ультракоротким инсулином.
 - По сравнению с использованием шприца существенно уменьшается число инъекций инсулина в сутки (в случае ПИТ место введения инсулина меняется 1 раз в 3 дня).
 - Самый гибкий режим введения инсулина — можно менять произвольным образом в течение суток не только базальную скорость введения инсулина, но и характер болюса инсулина на прием пищи.

Очевидно, конкуренция между этими способами введения инсулина закончится, как только для лечения будет предложена так называемая искусственная бета-клетка (ИБК). Элементы ИБК уже используются в клинической практике — это инсулиновая помпа и аппарат для НМГ. Более того, уже испытываются модели ИБК, состоящие из инсулиновой помпы, работа которой регулируется компьютером в зависимости от показателей НМГ. Эффектив-

ность такой ИБК очень высока, причем больному не нужно считать хлебные единицы, а также рассчитывать дозу короткого инсулина в зависимости от гликемии перед едой или в другое время. Компьютер регулирует подачу инсулина помпой в зависимости от уровня гликемии и скорости ее изменения, т. е. ИБК работает почти как нормальная бета-клетка.

ПРОБЛЕМЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПИТ В КОМБИНАЦИИ С НЕПРЕРЫВНЫМ ИССЛЕДОВАНИЕМ ГЛИКЕМИИ

Проблемы, связанные с надежностью работы, миниатюризации и приемлемой цены ИБК, будут в недалеком будущем решены, и она сможет широко использоваться в клинической практике. Но в настоящее время не преодолены две технические проблемы как ПИТ, так и, соответственно, совершенной ИБК, которые вытекают из текущей практики введения инсулина (пункт 1), а также особенностей НМГ (пункт 2):

1. Подача инсулина помпой в подкожно-жировую клетчатку (точно так же, как и его введение инсулиновой ручкой), а не непосредственно в сосудистое русло и не в порталную систему печени, как в норме.
2. Аппаратом для НМГ фактически исследуется не гликемия, а концентрация глюкозы в интерстициальной жидкости подкожно-жировой клетчатки, полученное значение затем пересчитывается на концентрацию крови.

Суть первой проблемы заключается в следующем. В нормальной поджелудочной железе капиллярная сеть, окружающая островок Лангерганса, так обильна, что инсулин, секретлируемый бета-клеткой, мгновенно поступает в кровь, а уровень глюкозы практически совпадает в крови и в межклеточном пространстве, окружающем бета-клетку. Эти свойства островка Лангерганса обеспечивают очень быструю, в течение секунд, регуляцию секреции инсулина в зависимости от уровня глюкозы крови. В результате после приема пищи наблюдается согласованное повышение в крови уровней глюкозы и инсулина. В этом помогает и вспомогательная инкретиновая система предотвращения гипергликемии, которая стимулирует секрецию инсулина до потенциального повышения гликемии в крови.

Что касается подкожной инъекции инсулина, то, как известно, подкожно-жировая клетчатка намного хуже кровоснабжается, чем островок Лангерганса. В результате после подкожного введения короткого/ультракороткого инсулина скорость повышения концентрации инсулина в крови отстает от скорости повышения глюкозы крови после еды в несколько раз, а пик инсулинемии от пика гликемии — на час и более. Отсюда возникает непреодолимая при современном способе введения инсулина проблема согласования изменения гликемии после еды и концентрации инсулина в крови после инъекции короткого/ультракороткого инсулина. Если пытаться согласовывать по времени и по величине пик постинъекционной

инсулинемии и гликемии после еды, тогда до и после пика гликемии у больного диабетом будет наблюдаться гиперинсулинемия по отношению к до- и послепиковой гликемии. И наоборот, при согласовании концентрации инсулина в крови и гликемии до и после пика у больного будет гипoinsулинемия относительно пика гликемии.

Указанная задержка скорости всасывания инсулина по отношению к повышению гликемии после еды наблюдается при применении не только инсулиновой ручки, но и помпы, которая подает инсулин тоже в подкожно-жировую клетчатку.

Аналогично и суть второй проблемы связана с тем, что в устройстве НМГ глюкозный сенсор определяет концентрацию глюкозы не в крови, а в интерстициальном пространстве подкожно-жировой клетчатки. Изменение концентрации глюкозы в интерстициальном пространстве запаздывает по отношению к изменению гликемии примерно на 20 мин.

Таким образом, если в компьютере, регулирующем работу помпы, будет самый совершенный из возможных алгоритм управления помпой в зависимости от показателей НМГ, то его реакция на изменения гликемии будет запаздывать на 20 мин, примерно на это же время будет задерживаться реакция гликемии на изменение дозы инсулина, поданной помпой в подкожно-жировую клетчатку. В итоге запаздывание регулирования гликемии коротким/ультракоротким инсулином в сумме составляет около 40 мин (!), независимо от того, вводится он шприц-ручкой или помпой.

Преодолеть указанные проблемы можно только в том случае, если уровень глюкозы будет измеряться непосредственно в крови, а инсулин из помпы будет сразу подаваться в кровь, причем желательно в порталную систему печени, как это происходит в норме. Замечу, что топографически несоответствующее норме поступление препарата инсулина в систему кровообращения создает свои особые проблемы, которые детально освещены в моей монографии.

Однако в крови для сенсоров глюкозы среда оказывается настолько агрессивной, что они быстро выходят из строя. Аналогично и постоянная подача инсулина непосредственно в кровь тоже пока технически не решена ввиду быстрого тромбирования катетера и/или сосуда.

В связи с указанными проблемами конкурентом как ПИТ, так и ожидаемой ИБК продолжает оставаться трансплантация поджелудочной железы, островков Лангерганса, бета-клеток (естественных или генетически трансформированных и производящих инсулин не бета-клеток организма).

В заключение замечу, что в Центре помповой инсулинотерапии, который располагается на базе отделения терапевтической эндокринологии МОНКИ, ежегодно устанавливаются 200–400 инсулиновых помп. Эту страховую медицинскую услугу в МОНКИ может получить житель не только Московской области и Москвы, но и любого региона России.

Уровень таурина в сыворотке крови в сочетании с офтальмоскопическим обследованием как ранний маркер диабетической ретинопатии (реферат)

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить возможность использования уровня таурина в сыворотке крови в качестве раннего маркера диагностики диабетической ретинопатии в дополнение к офтальмоскопическому обследованию.

Материал и методы: с одобрения Национального института диабета и эндокринологии в исследование были включены 80 пациентов с сахарным диабетом, страдающие снижением зрения. 20 здоровых добровольцев составили группу контроля. В соответствии с результатами офтальмоскопического обследования пациенты были разделены на 4 группы. Всем пациентам были проведены полное клиническое обследование, биохимический анализ, измерение уровня глюкозы крови натощак (ГЛТ), гликированного гемоглобина (HbA1c), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и таурина.

Результаты исследования: выявлено незначительное изменение уровней ЛПНП и триглицеридов у всех пациентов по сравнению с таковыми в контрольной группе. Уровни альбумина и креатинина у пациентов с некоторыми стадиями ретинопатии были незначительно изменены по сравнению с контрольной группой. Уровень мочевины был значительно повышен по сравнению с контрольной группой, у всех пациентов, включенных в исследование, наблюдалась микро- или макроальбуминурия. Отмечались повышенные уровни АСТ и АЛТ на поздних стадиях заболевания по сравнению с группой контроля. Уровень VEGF в сыворотке был значительно повышен на всех стадиях заболевания по сравнению с группой контроля. Повышение уровней ГЛТ и HbA1c прямо коррелировало с тяжестью заболевания. По сравнению с группой контроля у всех пациентов отмечено значительное понижение уровня таурина в сыворотке крови. Такое снижение коррелировало с градацией ретинопатии от легкой неproлиферативной к пролиферативной.

Заключение: авторы рекомендуют использовать измерение уровня таурина в сыворотке крови в сочетании с офтальмоскопическим обследованием для ранней диагностики диабетической ретинопатии.

Ключевые слова: таурин, диабетическая ретинопатия, офтальмоскопия, фактор роста эндотелия сосудов, нефропатия.

Для цитирования: Уровень таурина в сыворотке крови в сочетании с офтальмоскопическим обследованием как ранний маркер диабетической ретинопатии (реферат). РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;1(1):5–9.

ABSTRACT

Serum taurine level in relation to ophthalmoscopic examination as early marker for diabetic retinopathy (report)

Aim: Investigate the possibility of using serum taurine level in addition to ophthalmoscopic examination as early marker for diagnosis diabetic retinopathy.

Patients and Methods: eighty diabetic patients presented with blurring in vision were chosen from the National Institute of Diabetes and Endocrinology after their approval. Twenty healthy volunteers were enrolled as frank control. According to the image of ophthalmoscopic examination, patients were classified into four grades (mild, moderate, severe non-proliferative and proliferative) of retinopathy. Complete clinical examination, investigation and biochemical analysis, measuring FBG, HbA1c, VEGF and taurine were measured for all included subjects.

Results: Non-significance change in LDL and triglycerides for all stages with respect to control group. HDL and cholesterol showed significant with frank group. Albumin and creatinine for some stages of retinopathy showed nonsignificance changes with respect to control group. Urea recorded significant in all grades when comparing with control group, all included patients showed either micro or macroalbuminuria. AST and ALT showed highly significant in late stage comparing with frank group. Serum VEGF significant for all stages with frank group. Highly significant elevation in FBG and serum HbA1c was found parallel to the severity of disease. Compared to healthy group, a highly significant decrease in the level of serum taurine was recorded in all patients. Such decrease was correlated the grading of retinopathy ranging from mild non-proliferative to proliferative.

Conclusion: We advise measuring serum taurine level and ophthalmoscopic examination regularly for all persons with diabetes as a pre early marker for diabetic retinopathy.

Keywords: Taurine, diabetes, retinopathy, ophthalmoscopy, vascular endothelial growth factor, nephropathy.

For citation: Serum taurine level in relation to ophthalmoscopic examination as early marker for diabetic retinopathy (report). RMJ. Medical Review. 2019;1(1):5–9.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время принципы дифференциации диабета у детей несовершенно и основаны на таких клинических характеристиках, как степень тяжести, применение инсулина, возраст появления, диабетический кетоацидоз и семейный анамнез диабета [1–4]. У больных СД1 и СД2 часто встречаются хронические сосудистые осложнения — микро- и макрососудистые. Наиболее распространенными микро- и макрососудистыми осложнениями, связанными с диабетом, являются ретинопатия, нефропатия и невропатия [5], макрососудистыми — сердечные, периферические артериальные и цереброваскулярные заболевания [6].

Эпидемиологические исследования показали, что у больных диабетом выше риск заболеть онкологическими заболеваниями. Механизмы, с помощью которых это может произойти, изучены недостаточно хорошо [7]. В 2010 г. проводилось исследование, целью которого было изучение связи между диабетом и онкологическими заболеваниями, факторов риска для обоих заболеваний, их возможных биологических связей и определение того, влияют ли некоторые методы лечения диабета на риск развития онкологических заболеваний [8].

Диабетическая ретинопатия (ДР) является распространенным специфическим микрососудистым осложнением СД,

приводящим к потере зрения у взрослых в трудоспособном возрасте в развитых странах мира [9]. Клиническими признаками ДР являются микроаневризмы, кровоотечение, микрососудистые нарушения и неоваскуляризация сетчатки глаза [10]. Микроаневризмы являются первым клиническим признаком ДР, они представляют собой ослабление стенок капилляров. Повреждение кровеносных сосудов может происходить в глубоких слоях сетчатки и распространяться в слой нервных волокон сетчатки [11]. Несмотря на успехи в лечении ДР, отек макулы, возникающий у 14% больных СД, остается основной причиной слепоты среди больных СД [12]. Офтальмоскопическое обследование играет важную роль в скрининге, мониторинге ДР и является точным и объективным методом диагностики этого заболевания. Оно позволяет получить трехмерные или поперечные изображения, подобные получаемым при гистологическом исследовании сетчатки [13]. По офтальмоскопическому изображению ретинопатию делят на непролиферативную (НПДР) и пролиферативную (ПДР). НПДР подразделяется на легкую, умеренную и тяжелую. Данная классификация помогает выделить стадии ретинопатии, для которых характерно значительное снижение остроты зрения или высокий риск развития ретинопатии до стадий, которые, в свою очередь, требуют проведения определенных мероприятий и вмешательств [10]. Сосудистый эндотелиальный фактор роста (vascular endothelial growth factor — VEGF) — ангиогенный фактор с селективной митогенной активностью эндотелиальных клеток, является ключевым медиатором изменений сосудов сетчатки, связанных с развитием и прогрессированием ДР [14–16].

VEGF играет важную роль в неоваскуляризации при ПДР и преодолении гематоретинального барьера, что приводит к повышению проницаемости сосудов сетчатки [17]. Также было установлено, что его уровень заметно повышен в стекловидном теле и водных средах у пациентов с ПДР [18]. Треть больных с ДР составляют больные с поздней стадией тяжелой ретинопатии или ПДР [19]. Необходимо увеличение частоты обследований и осмотра пациентов с риском развития ПДР [20]. Три основных модифицируемых фактора риска, включая гипергликемию, гипертонию и дислипидемию, играют важную роль в лечении ДР. Снижение уровня гликозилированного гемоглобина (HbA1c) на 1% благодаря интенсивному гликемическому контролю уменьшает риск возникновения ДР на 15–40% [21].

Таурин (2-аминоэтансульфоновая кислота) — производное незаменимой аминокислоты цистеин, которая вырабатывается в печени в результате метаболизма метионина и цистеина, содержится в миллимолярной концентрации в тканях человека. Основным источником таурина являются мясо и морепродукты. Таурин оказывает большое положительное влияние на организм человека: модулирует клеточные функции, ионный обмен, осморегуляцию и передачу нервных импульсов [22], играет важную роль в инициировании и развитии иммунного ответа [23], защищает от гипергликемии [24], гипертонии [25], эндотелиальной дисфункции [26] и неоплазии [27].

Таурин вовлечен во многие механизмы гомеостаза сетчатки. Он находится в высокой концентрации в наружном слое, палочковидных клетках, пигментном эпителии сетчатки и фоторецепторах [28].

Более того, за счет модуляции мембранных ионных каналов таурин повышает Ca^{2+} до уровня, способствующего передаче зрительных сигналов от сетчатки к мозгу, играет важную роль в регенерации поврежденных клеток сетчатки [29].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 80 пациентов в возрасте 18–60 лет, принимающих пероральные сахароснижающие препараты. 10 из них не страдали диабетическими осложнениями и составили контрольную группу. Пациенты с тяжелой невропатией, нефропатией, диабетической стопой и цереброваскулярными или сердечно-сосудистыми заболеваниями были исключены из участия. У всех пациентов натошак собирали образцы венозной крови для оценки уровня сывороточных триглицеридов (ТГ), холестерина, липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), HbA1c и таурина. Измерение уровней АСТ, АЛТ, VEGF, мочевины крови, креатинина, альбумина и микроальбумина в сыворотке крови проводилось не натошак. После полного клинического обследования пациенты были разделены на 5 групп в зависимости от стадии ДР по результатам офтальмоскопического обследования: 10 человек — с легкой НПДР, 10 — с умеренной НПДР, 20 — с тяжелой НПДР, 30 — с ПДР. 20 здоровых волонтеров составили контрольную группу. В исследовании применялись комплекты для микроколоночной хроматографии HbA1c производства Biosystems (Испания), сывороточный таурин определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии посредством экстракции и предколоночной дериватизации по методу McMahon et al. Корреляция между полом и тяжестью или прогрессированием ДР отсутствовала. Исследования показывают, что пол и возраст не влияют на распространенность ДР, но могут влиять на продолжительность заболевания [30]. Значимость различий оценивали t-тестом для парных выборок или дисперсионным анализом (ANOVA). Связь между переменными оценивали методом простого корреляционного анализа. Данные выражены в виде среднего значения $\pm$ стандартное отклонение SD, значение $p < 0,05$ было критерием статистической значимости.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включили 70 пациентов с СД, у которых наблюдалась только размытость зрения, 10 пациентов с СД без диабетических осложнений и 20 здоровых волонтеров. Данные липидного профиля (табл. 1): целевое значение общего холестерина < 200 мг/дл, пограничный уровень — $200–240$ мг/дл, уровень риска — > 240 мг/дл. У всех обследованных больных СД наблюдалась легкая гиперхолестеринемия без существенных различий ($p > 0,05$) между группами пациентов с СД, но с существенным увеличением по сравнению с группой контроля. Уровни ТГ между группами значительно не отличались. Уровень ЛПВП был значительно снижен у всех больных СД независимо от стадии ретинопатии ($p < 0,000$). Напротив, уровни ЛПНП незначительно отличались у больных СД и группы контроля. В соответствии с методом, используемым в лаборатории NIDE (National Institute of Diabetes and Endocrinology), за норму принимали уровень АСТ < 40 Ед/л. Уровень обоих ферментов существенно не различался в группах больных СД и в группе контроля.

Из таблицы 2 видно, что уровень креатинина в сыворотке крови у здоровых людей колеблется в пределах $0,5–1,5$ мг/дл, поэтому патологических изменений между контрольной группой ($0,72 \pm 0,09$) и диабетической группой не зарегистрировано, поскольку все значения были ниже $1,5$ мг/дл. То же самое наблюдается в уровне мочевины крови. У здоровых добровольцев значение составля-

Таблица 1. Показатели функции почек в различных группах пациентов

Группа	Креатинин	Мочевина (мг/дл)	Альбумин (мг/дл)	Микроальбумин (мг/дл) (в моче)	Альбумин/креатинин (мг/дл) (в моче)
Норма	0,5–1,5	<50	3,5–5,5	—	—
Контроля, n=20	0,72±0,09	16,9±6,9	3,5±0,12	39,26±10,26	40,7±5,5
Диабетического контроля, n=10	0,80±0,00 (A)	29,5±10,9 (A)	3,4±0,28 (A)	28,05±10,10 (A)	28,8±7,4 (A)
Легкой непролиферативной ретинопатии, n=10	0,87±0,23 (A, b, ns)	46,4±15,8 (A***, b*)	3,8±0,23 (A*, b, ns)	216,7±411 (A, b, ns)	468±857 (A*, b, ns)
Умеренной непролиферативной ретинопатии, n=10	0,83±0,29 (A, b, c, ns)	32,8±12,3 (A**, b, c*)	3,5±0,43 (A, b, c*)	365,9±590 (A*, b, c, ns)	465±753 (A*, b, c, ns)
Тяжелой непролиферативной ретинопатии, n=20	1,0±0,25 (A***, b*, c*, d**)	45,11±22,1 (A***, b*, c, d*)	3,6±0,57 (A, b, c, d, ns)	343±369 (A*, b, c, d, ns)	224±242 (A, b, c, d*)
Пролиферативной ретинопатии, n=30	0,79±0,14 (A, b, c, d, e***)	32,5±10,8 (A***, b, c**, d, e**)	3,5±0,29 (A, b, c*, d, e)	186,1±344 (A, b, c, d, e, ns)	540±713 (A**, b*, c, d, e*)

Примечание. Данные выражены в среднем $\pm$ SD (стандартное отклонение), A: относится к группе контроля, B: относится к диабетической контрольной группе, C: относится к группе с легкой НПДР, D: относится к группе с умеренной НПДР, E: относится к группе с тяжелой НПДР, значение $p > 0,05$ – незначительная вероятность ошибки (ns), *значимая вероятность ошибки – $p < 0,01$, **очень значимая вероятность ошибки – $p < 0,001$, ***максимально значимая вероятность ошибки – $p < 0,0001$, значение $p = 0,01–0,05$ – значительное*, значение $p = 0,0001–0,01$ – очень значительное**, значение $p = 0,0001–0,001$ – максимально значительное***.

Таблица 2. Показатели функции печени и липидный профиль в различных группах пациентов

Группы	АСТ (ЕД/л) >40	АЛТ (ЕД/л) >50	ЛПНП (мг/дл) оптимальный <100, близкий к оптимальному 100–130, погранично повышенный 130–160	ЛПВП (мг/дл) 40–60, высокий >60	Триглицериды (мг/дл) нормальные <150, погранично повышенные 150–200, высокие >200	Холестерин (мг/дл) оптимальный <200, погранично повышенный 150–200, высокий >250
Контроля, n=20	19,3±5,11	16,8±3,6	129,1±16,5	64,0±11,2	144,7±24,8	178,3±30,4
Диабетического контроля, n=10	22,0±2,3 (A)	22,5±7,5 (A)	146,5±82,5 (A)	43,5±9,8 (A***)	198,5±98,7 (A)	230±72,1 (A)
Легкой непролиферативной ретинопатии, n=10	21,7±3,8 (A, b, ns)	42,5±49,8 (A*, b, ns)	147,9±41,9 (A, b, ns)	43,7±6,0 (A***, b, ns)	233,6±93,0 (A, b, ns)	238±59,3 (A**, b, ns)
Умеренной непролиферативной ретинопатии, n=10	32,0±11,8 (A, b, c, ns)	40,8±23,7 (A**, b, c, ns)	151,2±56,0 (A, b, c, ns)	43,2±10,8 (A***, b, c, ns)	232,5±0,6 (A, b, c, ns)	241±65,2 (A**, b, c, ns)
Тяжелой непролиферативной ретинопатии, n=20	35,5±22,8 (A*, b, c, d, ns)	32,8±20,2 (A, b, c, d, ns)	141,2±55,8 (A, b, c, d, ns)	49,2±12,2 (A***, b, c, d, ns)	141,6±70,7 (A, b, c, d, ns)	219±64,5 (A*, b, c, d, ns)
Пролиферативной ретинопатии, n=30	43,7±32,0 (A***, b, c**, d, e, ns)	37,5±28,3 (A**, b, c, d, e, ns)	132,4±37,6 (A, b, c, d, e, ns)	47,3±8,5 (A***, b, c, d, e, ns)	151,0±79,8 (A, b, c, d, e, ns)	215±56,3 (A*, b, c, d, e, ns)

Примечание. См. примеч. к таблице 1.

Таблица 3. Уровень глюкозы в крови натощак, гликозилированного гемоглобина, фактора роста эндотелия сосудов и сыровороточного таурина в различных группах пациентов

Группы	ГКТ (мг/дл)	HbA1c		VEGF (пг/мл)	Таурин (ммоль/л)
Норма	70–120	NGSP % (4,5–6,5)	IFCC**** (ммоль/моль)	30–1200	до 55
Контроля, n=20	88,9±3,67	5,4%±0,34	35	199,5±37,5	63,15±3,8
Диабетического контроля, n=10	172±2,3 (A***)	6,8%±0,17 (A)	48	94,11±8,5 (A*)	38,8±1,1 (A***)
Легкой непролиферативной ретинопатии, n=10	170,6±17,1 (A***, b, ns)	7,9%±2,2 (A**, b, ns)	63	126,4±47 (A*, b, ns)	34,7±0,7 (A***, b*)
Умеренной непролиферативной ретинопатии, n=10	248,5±76,1 (A***, b, c, ns)	10,03%±1,9 (A***, b**, c**)	86	144,9±37 (A*, b, c, ns)	29,6±2,2 ((A, b, c)***)
Тяжелой непролиферативной ретинопатии, n=20	238,6±98,5 (A***, b, c, d, ns)	9,03%±1,2 (A***, b*, c, d, ns)	75	135,3±59 (A*, b, c, d, ns)	28,9±3,3 ((A, b, c)***, d, ns)
Пролиферативной ретинопатии, n=30	307,5±171,9 (A***, b*, c**, d, e*)	11,4%±2,5 ((A b c)***, d*, e***)	101	139,9±116 (A**, b, c, d, e, ns)	23,5±2,3 ((A, b, c, d, e)***)

Примечание. См. примеч. в таблице 1.

**** Международная федерация клинической химии и лабораторной медицины (International Federation of Clinical Chemists — IFCC).

ло 16,9±6,9 мг/дл, в контрольной диабетической группе этот показатель увеличился до 29,5±10,9 мг/дл и достигал 46,4±15,8 мг/дл в группе с легкой НПДР против очень значительного ($p < 0,001$) увеличения (32,8±12,3, 45,11±22,1, 32,5±10,8), зарегистрированного у больных со средней ДР, тяжелой НПДР и ПДР соответственно. Это увеличение не свидетельствовало о почечной недостаточности.

Сывороточный альбумин в группе контроля составлял 3,5±0,12 мг/дл, был незначительно выше при легкой НПДР — до 3,8±0,23 мг/дл. То же самое было зафиксировано при измерении микроальбумина и соотношения альбумин/креатинин в моче — незначительная разница между группой контроля и различными диабетическими группами ($p > 0,05$). В таблице 3 представлен уровень ($p < 0,0001$) глюкозы

в крови натошак у всех больных СД по сравнению с таковым в группе контроля. Понятно, что уровень HbA1c был очень значительно ($p < 0,0001$) повышен у всех больных СД по сравнению с группой контроля, составляя 101 ммоль/моль при пролиферативной ДР и 35 ммоль/моль в группе контроля. В противоположность этому, у пациентов с контролируемым диабетом он был слегка выше ($p > 0,05$) — 48 ммоль/моль. Сывороточный VEGF был незначительно ниже у всех больных СД по сравнению с таковым в группе контроля. Интересно, что уровень таурина в сыворотке крови был заметно ($p < 0,0001$) ниже в контрольной диабетической группе (табл. 3). Соответственно стадиям ретинопатии от легкой до умеренной и от тяжелой непролиферативной до пролиферативной стадии наблюдалось снижение уровня таурина.

Обсуждение

У всех обследованных пациентов не обнаружили существенных изменений в липидном профиле, особенно ТГ и ЛПНП. Напротив, уровни ЛПВП и холестерина значимо отличались во всех группах больных СД от показателей группы контроля. Значимые различия были зарегистрированы в функциях печени, особенно на поздних стадиях ДР. Установлено, что аномальные функциональные тесты печени у больных СД могут быть индикаторами сопутствующей неалкогольной жировой болезни печени [31]. Имеются доказательства того, что экспрессия VEGF снижается у больных с СД, что способствует задержке заживления ран [32]. В нашем исследовании этот показатель был снижен несущественно по сравнению с таковым в контрольной группе, т. к. кровоснабжение диабетической сетчатки снижено, и показатель VEGF находится в широком диапазоне нормы (30–1200 пг/мл). Во всех группах пациентов с ДР наблюдались значительные изменения показателей мочи по сравнению с таковыми в группе контроля. У всех пациентов, включая контрольную диабетическую группу, выявлено раннее появление альбумина в моче в количестве 1–30 мг/дл, микро- (от 30 до 300 мг/дл) и макроальбуминурии (> 300 мг/дл), что считается ранним признаком диабетической нефропатии [33]. Уровни глюкозы в крови натошак (ГКТ) и HbA1c были максимально значимо увеличены у всех пациентов по сравнению с таковыми в группе контроля ($p < 0,0001$).

Наиболее интересным результатом данного исследования является заметно сниженный уровень таурина в сыворотке крови ($38,8 \pm 1,1$ ммоль/л) у пациентов контрольной диабетической группы, несмотря на нормальную офтальмоскопическую картину и небольшое увеличение уровней ГКТ и HbA1c ($p > 0,05$) по сравнению с таковыми в контрольной группе ($63,15 \pm 3,8$ ммоль/л). Этих пациентов регулярно обследуют, и они не имеют диабетических осложнений. Таким образом, снижение уровня таурина в сыворотке крови у больных СД приводит к патологическим изменениям в сетчатке глаза. Это можно считать ранним признаком ДР и непосредственным поводом начать лечение. Полученные данные согласуются с другими исследованиями, опубликованными в 2007 г., которые показали, что уровень таурина в плазме у пациентов с СД2 заметно ниже, чем у здоровых людей [34]. Таурин действует как гипогликемический препарат как при инсулинзависимом, так и инсулиннезависимом СД [35, 36].

В представленном исследовании наблюдалось снижение уровня сывороточного таурина ($34,7 \pm 0,7$, $29,6 \pm 2,2$,

$28,9 \pm 3,3$ ммоль/л) параллельно прогрессированию непролиферативной ДР (легкой, средней и тяжелой), соответственно, по мере увеличения тяжести состояния. В сетчатке содержится чрезвычайно большое количество таурина, а у некоторых видов животных уровень таурина в сетчатке самый высокий из всех тканей [37, 38]. Установлено, что таурин выполняет в сетчатке несколько функций, включая регуляцию переноса Ca^{2+} , защиту фоторецепторов и регуляцию трансдукции сигнала [39].

Более того, установлено, что таурин уменьшает вызванное высоким содержанием глюкозы нарушение поглощения и деградации глутамата в культивируемых клетках Мюллера [40]. Подтверждалось также, что таурин играет важную роль в защите нервных клеток сетчатки глаза [41], уменьшает электрофизиологические изменения сетчатки при диабете [42]. В 2015 г. было высказано предположение, что таурин играет важную роль в процессе регенерации родопсина и в защите клеток сетчатки от осмотических, механических и вызванных действием света повреждений [43].

Обычно наблюдение всех хронических больных СД ограничивается измерением уровня глюкозы крови, гемоглобина и глюкозы в моче. Предложены многочисленные методы диагностики ДР, было показано, что средние уровни окиси азота в сыворотке крови (NO), растворимого рецептора интерлейкина-2 (sIL2R), интерлейкина-8 (IL-8) и фактора некроза опухоли альфа (TNF-альфа) увеличиваются у пациентов по мере развития ПДР [44].

Установлено, что у пациентов с НПДР и ПДР также повышен сывороточный уровень хемерина — многофункционального пептида, участвующего в метаболизме липидов и глюкозы [45, 46].

В больнице NIDE пациентам — участникам исследования диагноз в основном ставили на основании биохимического анализа (ГКТ, HbA1c, уровень глюкозы после приема пищи) и офтальмоскопии.

Дальнейшие исследования показали положительную роль таурина при ДР. Это предполагает, что таурин может нормализовать сосудистую функцию сетчатки у больных диабетом [47]. Таурин препятствует повышению содержания глутамата в сетчатке и снижению уровня белков, участвующих в поглощении и деградации глутамата у крыс с диабетом, получавших стрептозотцин (Streptozotocin) [47]. Известно, что повышение глутамата в сетчатке связано с развитием ДР [47].

В данном исследовании у пациентов из группы ПДР уровень таурина (около $23,5 \pm 2,3$ ммоль/л) был чрезвычайно низким ($p < 0,0001$) по сравнению с таковым в контрольной диабетической группе и группе контроля, что может значительно увеличивать риск развития рака в различных органах [48, 49]. Европейское исследование лиц с метаболическим синдромом показало связь между повышенным уровнем глюкозы и повышенным риском развития у мужчин рака печени, желчного пузыря, дыхательных путей, щитовидной железы и множественной миеломы, а у женщин — рака поджелудочной железы, мочевого пузыря, эндометрия, шейки матки и желудка [7].

В соответствии с результатами настоящего исследования было высказано предположение, что концентрации таурина в сыворотке крови не зависят от возраста и пола пациентов [50].

В представленном исследовании в офтальмологическую клинику обратились 50 больных СД с поздней ста-

дией ДР. Пациенты с СД нерегулярно наблюдаются и чаще всего обращаются за помощью на поздней стадии ДР [20]. Вызывают беспокойство высокая частота ПДР и недостаточное внимание к тяжести осложнений заболевания. Таким образом, каждому пациенту с СД1 или СД2 с ранним снижением зрения необходимо проходить регулярный офтальмокопический осмотр и измерять уровень таурина в сыворотке крови. Уровень таурина может служить высокочувствительным маркером ухудшения состояния пациента.

Содержание таурина в сыворотке не ниже 50 ммоль/л можно считать запасом прочности для пациентов, страдающих СД. Пациенты с СД с более низкими значениями (<50 ммоль/л) считаются подверженными риску возникновения различных осложнений диабета, им в дополнение к назначенной терапии рекомендуется принимать таурин. Добавление таурина полезно при СД1 и СД2, осложненных ретинопатией, нефропатией, невропатией и кардиопатией [22, 51]. Более того, существует утверждение, что прием таурина предотвращает возникновение и развитие диабетической нефропатии за счет снижения уровня глюкозы в крови, улучшения липидного обмена и метаболизма гломерулярной базальной мембраны [52, 53]. Было высказано предположение, что ежедневное пероральное введение метформина и таурина может эффективно защитить от вызванных диабетом изменений в метаболизме глюкозы и липидов, холестерина, при окислительном стрессе, вызванном нарушением функции почек, и потере почечной функции [54].

Мы рекомендуем новую классификацию ДР в соответствии с уровнем таурина в сыворотке крови наряду с результатами офтальмоскопии для всех больных СД, регулярное обследование в качестве превентивной меры для ранней диагностики любых микрососудистых осложнений и предлагаем поддерживать уровень таурина в сыворотке крови выше 50 ммоль/л в качестве запаса прочности. Уровень таурина 40–50 ммоль/л мы считаем зоной риска, поскольку у больных СД такой уровень связан с риском серьезных осложнений. При уровне таурина ниже 40 ммоль/л пациенты начинают страдать от микрососудистых осложнений. Уровень ниже 30 ммоль/л связан с большим риском развития новообразований у пациентов с СД [48, 49].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Регулярное офтальмокопическое обследование всех больных СД и измерение уровня таурина в сыворотке крови в соответствии с новой классификацией может быть использовано в качестве раннего маркера микроваскулярных осложнений, особенно ДР.

Реферат подготовлен редакцией «РМЖ» по материалам статьи: I.M. El Agouza, A.H. Saad, A.A. Mahfouz, K. Hamdy. Serum Taurine Level in Relation to Ophthalmoscopic Examination as Early Marker for Diabetic Retinopathy. Clin Med Biochemistry. 2017;3(1):124. DOI: 10.4172/2471-2663.1000124.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Дибикор®

таурин

профилактика ретино- и нефропатии

улучшает функциональное состояние почек и глаз¹⁻⁴

способствует профилактике развития диабетической
ретино- и нефропатии¹⁻³

1 - Agouza IME et al. The possibility of using serum taurine level as an early marker to control complications of diabetic foot. Diabetic Complications Med. 2017; 2; 1: 116.
2 - Ibrahim M El Agouza et al. Serum taurine level in relation to ophthalmoscopic examination as early marker for diabetic retinopathy. Clin Med Biochemistry 2017; 3: 124.
3 - М.Е. Стаценко, профессор С.В. Туркина и соавт. Патогенетические возможности таурина в лечении диабетических микро- и макрососудистых осложнений. РМЖ. Медицинское обозрение, 2018 №6.
4 - Инструкция по медицинскому применению препарата

Ожирение и сон: влияние дефицита сна на массу тела

К.м.н. М.В. Агальцов, Г.Г. Арутюнян, член-корр. РАН О.М. Драпкина

ФГБУ «НМИЦ ПМ» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Многие эпидемиологические исследования выявили связь короткой продолжительности (дефицита) сна с избыточной массой тела и ожирением. Перекрестные когортные исследования подтверждают эту взаимосвязь, при этом она более отчетливо проявляется у детей, чем у взрослых. В проспективных исследованиях, несмотря на их малочисленность, было показано, что сохраняющийся дефицит сна еще более увеличивает риск развития избыточного веса и ожирения.

Известно несколько патофизиологических путей, которые могут объединять дефицит сна с избыточной массой тела и ожирением. Их можно условно разделить на биологические (изменение уровней гормонов, регулирующих аппетит (лептин и грелин), повышение симпатической активности, снижение потребления глюкозы мозгом, увеличение уровня вечернего кортизола) и поведенческие (увеличение потребления пищи, в т. ч. высококалорийной, в течение дня в виде перекусов, употребление алкоголя, увеличивающее аппетит, снижение затрат энергии и физической активности). Однако простое увеличение продолжительности сна не является решением проблемы дефицита сна и ожирения. Этому препятствуют как условия современной жизни, так и возможное наличие различных нарушений структуры сна.

На настоящий момент нет убедительных доказательств того, что улучшение качества и увеличение длительности сна могут помочь пациентам с ожирением уменьшить массу тела. Необходимы дальнейшие, методологически более совершенные проспективные когортные исследования, доказывающие эту взаимосвязь, а также физиологические исследования, уточняющие биологические пути реализации увеличения массы тела при сокращении сна. Все это необходимо для обоснования коррекции сна как действенной меры нормализации веса.

Ключевые слова: избыточный вес, ожирение, сон, дефицит сна, расход энергии, гормоны, факторы риска.

Для цитирования: Агальцов М.В., Арутюнян Г.Г., Драпкина О.М. Ожирение и сон: влияние дефицита сна на массу тела. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;1(1):10–15.

ABSTRACT

Obesity and sleep: effect of sleep deprivation on body weight

M.V. Agaltsov, G.G. Arutyunyan, O.M. Drapkina

National Medical Research Center for Preventive Medicine, Moscow

Many epidemiological studies revealed dependence between short duration (deficit) of sleep and overweight and obesity. Cross-cohort studies confirm more strong relationship in children than in adults. Prospective studies have shown that, despite their small number, persistent sleep deprivation further increases the risk of overweight and obesity.

There are several pathophysiological pathways that can integrate sleep deprivation with overweight and obesity. These can be roughly divided into biological (changes in appetite-regulating hormone levels (leptin and ghrelin), increased sympathetic activity, reduced brain glucose intake, increased evening cortisol intake) and behavioral (increased daily food intake, including high-calorie consumption in the form of snacks, alcohol consumption, increasing appetite, reduced energy and physical activity expenditure). However, simply increasing the sleep duration is not the solution of sleep deficit and obesity problem. The modern living conditions and the possible presence of various disturbances in the sleep structure may be factors causing sleep disorders.

Currently there is no convincing evidence that improving the quality and duration of sleep can help patients with obesity to reduce body weight. Further methodologically better prospective cohort studies are needed to demonstrate this relationship, as well as physiological studies that clarify the biological ways in which body weight gain can be realized with sleep deficit. All this is necessary to justify sleep correction as an effective measure of weight normalization.

Keywords: overweight, obesity, sleep, sleep deficit, energy consumption, hormones, risk factors.

For citation: Agaltsov M.V., Arutyunyan G.G., Drapkina O.M. Obesity and sleep: effect of sleep deprivation on body weight. RMJ. Medical Review. 2019;1(1):10–15.

ВВЕДЕНИЕ

Сон — это восстановительный процесс, важный для поддержания психологического, эмоционального и физического здоровья. В последнее время накоплены данные, которые свидетельствуют о том, что недосыпание может влиять на течение некоторых заболеваний, среди которых ожирение занимает одну из лидирующих позиций [1–3].

Сокращение общей продолжительности и ухудшение качества сна становятся все более частыми явлениями в современном обществе и, вероятно, связаны с изменениями

социально-экономической среды и образа жизни [4]. Всего лишь за 20 лет (с 1985 по 2005 г.) количество взрослых людей, которые спали менее 6 ч, увеличилось на 5–6% [5].

Одновременно с этим ожирение стало основным вызовом общественному здравоохранению во всем мире. За последние три десятилетия количество пациентов с ожирением удвоилось среди взрослых и утроилось среди детей [6]. В настоящее время эпидемия ожирения затронула и Российскую Федерацию. Данные ВОЗ 2013 г. свидетельствуют о том, что около 25% наших сограждан имеют ожирение, и по этому

показателю РФ находится на 8-м месте в мире [7]. В то же время азиатские страны по сравнению с экономически более развитыми странами имеют более низкий процент людей с избыточным весом и ожирением [8]. Поэтому можно с уверенностью говорить, что на развитие ожирения оказывают влияние экономическое развитие страны, уровни ее индустриализации и урбанизации, снижение физической активности и пищевое поведение населения.

С другой стороны, ожирение — патологическое состояние, возникающее в результате сложного взаимовлияния множества генетических и средовых факторов [9]. Неправильное питание, снижение физической активности вследствие создания большого количества рабочих мест без физических нагрузок в течение дня, доступного транспорта и растущей урбанизации повышают риск роста эпидемии ожирения. Сокращение продолжительности сна было предложено в качестве такого фактора только около 15 лет назад [10].

У взрослых коротким считают сон менее 6 ч в типичный день [11]. Эпидемиологические исследования показывают, что сон менее 6 ч ассоциирован с увеличением заболеваемости сахарным диабетом 2 типа, сердечно-сосудистыми заболеваниями и ростом числа несчастных случаев [12].

Не существует единого определения для термина «дефицит сна». Это понятие может быть связано как с добровольным (например, из-за условий работы, трансмеридианных перелетов или условий проведения свободного времени), так и с неконтролируемым (из-за болезней сна или нарушенной гигиены сна) сокращением продолжительности сна [11]. Поэтому понятие «неадекватный сон», которое в определенной мере заменяет термин «дефицит сна», подразумевает сон менее 6 ч в сутки или плохого качества, в сочетании или без болезней сна [13].

В этом обзоре мы рассмотрим только дефицит сна как возможный фактор развития ожирения в случаях, не связанных с расстройствами сна (инсомнией, апноэ во сне и др.), взаимовлияние короткого времени сна и ожирения и связанные с этим различные патофизиологические механизмы и поведенческие стереотипы.

ДАННЫЕ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ, ПОСВЯЩЕННЫХ ИЗУЧЕНИЮ ВЛИЯНИЯ ДЕФИЦИТА СНА НА ОЖИРЕНИЕ

На данный момент собрано много эпидемиологических данных, подтверждающих ассоциацию между сокращением продолжительности сна и ожирением. Это стало темой нескольких метаанализов и систематических обзоров [14–16].

Проведено 11 перекрестных когортных исследований среди детей и подростков, в которых наиболее корректно оценивали корреляцию продолжительности сна и массы тела. Все авторы сообщили о связи между короткой продолжительностью сна и развитием ожирения [17–27]. Ожирение определяли по возрастным нормативам индекса массы тела (ИМТ), а информацию о продолжительности сна получали из анкет, заполненных родителями. Поскольку продолжительность сна в детском возрасте изменяется, определение нормативов сна сильно варьировало в зависимости от возраста изучаемой когорты. Наиболее крупная из изученных педиатрических когорт — это японская когорта, состоявшая из 8274 детей в возрасте 6–7 лет [17]. По сравнению с детьми с продолжительностью сна 10 ч или более отношения шансов (ОШ) для развития ожирения были 1,49, 1,89 и 2,89 у детей с продолжительностью сна 9–10, 8–9 или менее 8 ч соответственно.

Результаты исследований, которые проводились на разных этнических выборках, свидетельствовали об имеющейся ассоциации между продолжительностью сна и весом и не зависели от расовой принадлежности. Несколько исследований показали, что мальчики могут быть более восприимчивы к уменьшению сна, чем девочки [17, 21, 26]. В небольшом количестве исследований была предпринята попытка определить причинно-следственные связи между продолжительностью сна и ожирением с использованием актиграфии и опросников по пищевым продуктам. Однако не было выявлено зависимости между длительностью сна и уровнем физической активности [24, 25]. Также не было обнаружено никакой зависимости между возрастными нормами сна и потреблением калорий [19].

Влияние короткой продолжительности сна на риск развития ожирения было более выраженным у детей. Возможно, метаболизм детей и подростков более чувствителен к эффектам недосыпания. Сон в детском возрасте имеет большое значение для развития мозга. Существует гипотеза, что дефицит сна в период детства и подросткового возраста может менять механизмы работы гипоталамуса, ответственные за регуляцию аппетита и расход энергии [16].

У взрослых эпидемиологическая картина выглядела не так однозначно. Из 19 перекрестных когортных исследований [28–47], в которых изучали взаимосвязь продолжительности сна и веса у взрослых, в 11 сообщалось о четкой связи между дефицитом сна и увеличением веса, в 2 исследованиях сообщали о смешанных результатах. В 5 исследованиях достоверной связи между уменьшением продолжительности сна и увеличением веса не выявили, в то время как в одном из исследований короткая продолжительность сна была связана со сниженным весом. В 6 исследованиях было показано, что связь между продолжительностью сна и весом отражает U-образная кривая. Сон, ассоциировавшийся с ИМТ менее 30 кг/м², составлял 7–8 ч. В большинстве исследований ожирение определялось как ИМТ $\geq$ 30 кг/м², а привычную продолжительность сна выявляли с помощью вопросников.

На точность полученных результатов влияли состав выборок (участники профессиональных сообществ, здоровые лица, больные в условиях стационара, возрастные когорты), методология подсчета времени продолжительности сна (вопросники или актиграфия). Самый низкий ИМТ был ассоциирован с длительностью сна 7–8 ч [28, 32, 38, 40]. U-образная форма графика зависимости при моделировании ассоциации «вес — сон» может объяснять негативные результаты некоторых исследований. Кроме того, предполагается, что ожирение при увеличении длительности сна может быть обусловлено различными нарушениями сна (например, апноэ сна и т. д.), оказывающими влияние на его продолжительность.

Хотя ни одно исследование не ставило задачу непосредственно изучить разницу по этническому признаку, в нескольких исследованиях отмечалось, что как ожирение, так и нарушения сна более распространены среди афроамериканцев, чем среди лиц белой расы [34, 43]. Выводы о гендерных различиях также были неоднозначными. Несмотря на то, что в нескольких исследованиях предполагалась большая склонность женщин к дефицитом сна к избыточному весу [28, 37, 40, 44], было по крайней мере два сообщения о прямой корреляции между малой продолжительностью сна и ожирением, которые регистрировались только у мужчин [29, 36].

В немногочисленных проспективных когортных исследованиях как у детей, так и у взрослых [48–52] было достоверно показано, что сохраняющийся дефицит сна увеличивает риск развития избыточного веса и ожирения.

У детей в британской когорте (8234 ребенка, которых наблюдали в возрасте от 3 до 7 лет) была найдена линейная зависимость между продолжительностью сна и развитием ожирения с отношением шансов 1,45, 1,35 и 1,04 для детей, имеющих продолжительность сна <10,5, 10,5–10,9 и 11,0–11,9 ч соответственно, по сравнению с детьми, спавшими 12 ч и более [50].

У взрослых самым крупным наблюдательным исследованием был анализ корреляции продолжительности сна и изменения веса у 68 183 женщин-медсестер в возрасте 45–65 лет, которых наблюдали затем в течение 16 лет [48]. Исходные показатели сна и веса по анкетным данным контролировали впоследствии каждые 2 года. При начальном обследовании оптимальный вес ассоциировался с продолжительностью сна около 7 ч, корреляция имела U-образный график. При длительном наблюдении была найдена умеренная связь между укорочением времени сна и увеличением веса. С учетом коррекции различий в исходном весе за 16 лет наблюдения увеличение веса было больше на 1,14 кг и 0,71 кг соответственно среди тех, кто имел продолжительность сна менее 5 ч и менее 6 ч, по сравнению с лицами с 7-часовым сном.

В некоторых из этих исследований предпринимались попытки определить механизмы, которые могли бы привести к увеличению веса при хроническом дефиците сна. Так, в исследовании здоровья медсестер было показано, что короткая продолжительность сна ассоциирована с уменьшением физической активности, причем корректировка этих различий не повлияла на соотношение сна и веса [48]. Аналогичные результаты были получены в двух других исследованиях [49, 52], которые включали оценку физической активности.

Дальнейшие перспективы исследований, посвященных изучению влияния дефицита сна на ожирение

В целом опубликованные эпидемиологические данные подтверждают наличие ассоциации между сокращением времени сна и увеличением веса. Однако важно подчеркнуть, что, опираясь только на эпидемиологические данные, нельзя установить причинно-следственную связь между длительностью сна и ожирением. Недостаточный сон может привести к ожирению, но и пациенты с ожирением, как показали исследования, чаще имеют недостаточный сон. В таком случае может существовать следующий эффект: короткая продолжительность сна, ведущая к увеличению веса, и увеличение веса, которое приводит к короткой продолжительности сна, т. е. возникает замкнутый круг.

Еще одним недостатком эпидемиологических исследований является отсутствие единого методологического подхода и объективных критериев определения продолжительности сна. Нужно сказать, что и некоторые важные факторы внешней среды, и заболевания не всегда учитываются в окончательном анализе (к ним относятся социально-экономический статус, физическая активность, потребление алкоголя и кофеина, настроение и психологические расстройства, а также болезни сна).

Нет достаточных эпидемиологических данных о взаимосвязи между продолжительностью сна и весом у населения слаборазвитых стран мира. Эти данные были бы ценны, т. к. система наблюдения за поведенческими факторами риска показала в многонациональной выборке взрослых американцев, что недостаточный сон был связан с развитием сердечно-сосудистых заболеваний, инсульта, сахарного диабета и ожирения [53].

В дальнейшем, чтобы прояснить влияние продолжительности сна на риск появления избыточного веса и ожирения, необходимы рандомизированные проспективные исследования, возможно, с частичной или полной депривацией сна. Хотя лишение участников исследования сна в течение длительных периодов времени представляется не совсем этичным, такие исследования у людей с дефицитом сна и ожирением могли бы помочь прояснить взаимовлияние этих двух факторов [54].

Биологические предпосылки влияния дефицита сна на ожирение. Уровни лептина и грелина

Хорошо известно, что во время сна синтез и секреция различных гормонов варьируют, подстраиваясь под обмен веществ и энергетический баланс [55]. Поэтому понятно положение, что уменьшение времени, качества или полное лишение сна может нарушать эти процессы. Избыточный вес или ожирение обычно связаны с несоответствием между поступлением источников и расходом энергии в организме [13]. В свою очередь поступление энергии в организм зависит от регулирования аппетита, который определяется количеством и качеством приема пищи [13]. Наиболее широко известно и описано действие двух периферических гормонов: лептина и грелина, действующих на ядра гипоталамуса для регулирования энергетического баланса и приема пищи [56]. Лептин вырабатывается главным образом адипоцитами и подавляет аппетит, тогда как грелин секретируется в желудке и стимулирует аппетит [57].

Уже в 2003 г. Mullington et al. в одной из работ показали, что сокращение времени сна, адекватного по продолжительности, у 10 здоровых мужчин-добровольцев было связано с уменьшением циркадной амплитуды лептина [58]. Эксперименты по частичному ограничению сна у людей с целью определения уровней гормонов голода и насыщения были проведены в лаборатории Van Cauter в Чикаго в начале 2000-х гг. Первый эксперимент по рестрикции сна был проведен у 11 здоровых молодых людей без ожирения (4 ч в постели в течение 6 ночей, а затем восстановительный сон в течение 6 ночей с пребыванием по 12 ч в постели) с постоянной инфузией глюкозы как единственного источника калорий. Потребление калорий и уровень активности тщательно контролировались. Исследование показало снижение максимальной выработки лептина на 30% от исходной при ограничении сна по сравнению с условиями отдыха [10]. Другой эксперимент с более короткой рестрикцией сна у 8 здоровых мужчин (4 ч в постели на 2 ночи, затем 10 ч восстановительного сна) привел к снижению среднего уровня лептина на 18%, повышению уровня грелина на 28%, усилению чувства голода и повышению аппетита для каждого вида пищи, но особенно для углеводов [56]. В еще одном эксперименте недельное ограничение сна (4 ч в сутки) у 8 молодых здоровых добровольцев привело к значительному снижению амплитуды выделения лептина [59].

Интересно отметить, что снижение уровня лептина регистрировалось не во всех работах по ограничению сна. У 14 здоровых молодых мужчин, которых подвергли полному (24-часовому) лишению сна, не было найдено никаких изменений в циркадном ритме лептина [60]. Также отсутствие изменений уровня лептина наблюдалось у мужчин в возрасте 20–40 лет, у которых частичную рестрикцию сна первой ночи (продолжительность сна 4,5 ч) сравнивали с последующим нормальным сном в течение 7,5 ч, несмотря на то, что уровень грелина повышался [61]. Вероятно, изменения уровня лептина зависели от индивидуальных особенностей испытуемых и особенностей протоколов экспериментов.

Влияние дефицита сна на некоторые метаболические показатели

В исследованиях, о которых было сказано выше, в процессе экспериментов по частичному ограничению сна у людей также оценивали уровни других гормонов в крови [10]. Концентрации тиреотропина были понижены после частичной рестрикции сна. Секреция гормона роста (ГР) в норме обычно стабильна в течение дня с резким, хорошо воспроизводимым двухфазным всплеском, когда его секреция увеличивается до и сразу после начала сна. В эксперименте при сокращении времени сна такой всплеск сохранялся, однако было представлено только первое повышение концентрации ГР (до начала сна). Так как второй всплеск активности произошел в момент бодрствования из-за задержки начала сна, то его уровень значительно снижался сразу с первой ночи создания дефицита сна.

Начало секреции ГР, как правило, положительно коррелирует с наступлением медленноволнового сна (NREM-сон (non rapid eye movement) и особенно его фазы с повышенной дельта-активностью), основные функции которого — отдых и физическое восстановление. Поэтому при сокращении времени сна и особенно глубокой части NREM-сна количество секреции ГР в течение первых 3 ч сна было меньше (34% за 24 ч секреции), чем во время восстановления продолжительности сна (53% за 24 ч секреции). Также во время увеличения количества сна испытуемые быстро восстановили свой нормальный профиль секреции ГР [62].

Известно, что в норме уровень глюкозы зависит от цикла сон — бодрствование. Уровни глюкозы значительно колеблются в течение бодрствования и остаются достаточно стабильными во время ночного сна (на это влияет прием пищи). Во время сна метаболизм мозга снижен, особенно в период NREM-сна, что приводит к снижению его потребности в глюкозе [63].

Существуют экспериментальные работы, показывающие, что дефицит сна приводит к нарушению метаболизма глюкозы и опосредованно может быть связан с развитием сахарного диабета [10, 64].

Продолжительность сна и индекс массы тела

В одном из наиболее крупных исследований, основанных на популяционном изучении распространенности расстройств сна (Wisconsin Sleep Cohort Study), включавшем в себя 1024 добровольца со стабильной продолжительностью сна, проследили соотношение между объективной продолжительностью сна и весом. Все участники прошли анкетирование, определяющее состояние их сна, вели

дневники сна. Им была выполнена ночная полисомнография (ПСГ), взяты образцы крови утром после ПСГ (измеряли уровни сывороточного лептина, грелина, глюкозы, инсулина и липидный профиль крови). Была обнаружена U-образная ассоциация между продолжительностью сна и ИМТ. Испытуемые, которые спали менее 8 ч, имели увеличение ИМТ, прямо пропорциональное сокращению продолжительности сна. Также было показано, что короткая продолжительность сна связана с низким уровнем лептина (на 15,5% ниже при продолжительности сна 5 ч по сравнению со сном 8 ч) и высоким уровнем грелина (увеличение на 14,9% при продолжительности сна 5 ч по сравнению со сном 8 ч). Эти изменения не зависели от ИМТ, возраста, пола и других сопутствующих факторов [65]. В этом исследовании не было выявлено значительной корреляции между уровнем других гормонов и липидов и продолжительностью сна.

Другие возможные биологические аспекты влияния дефицита сна на ожирение

Многочисленные работы показали, что недостаток сна связан со снижением уровня лептина и повышенным уровнем грелина. Дисбаланс между этими гормонами, которые являются частью орексиновой системы, участвующей в регулировании режима сна и бодрствования, расхода энергии, многих метаболических процессов, может объяснять повышение чувства голода с ростом количества перекусов, а также потребление жиров и углеводов, что в конечном итоге приводит к увеличению веса [66]. Дефицит сна также уменьшает потребление глюкозы мозгом, следовательно, может быть одним из механизмов снижения толерантности к глюкозе [67]. Измененный вегетативный баланс с увеличением симпатической активности, как показала оценка вариабельности сердечного ритма, может быть одним из путей, посредством которых дефицит сна оказывает системное действие, этим может быть обусловлено снижение выработки инсулина в ответ на внутривенную перфузию глюкозы [62, 67]. Изменение вегетативного баланса с сторону симпатической активности может также объяснять снижение уровня лептина во время сна. Экспериментальные исследования продемонстрировали увеличение вечернего уровня кортизола, которое может влиять на чувствительность к инсулину на следующее утро и способствовать задержке ночной секреции ГР (когда сон смещен на более позднее время или уменьшается продолжительность сна). Это может неблагоприятно влиять на регуляцию обмена глюкозы, приводящую к временной резистентности к инсулину мышечных клеток, снижению поглощения глюкозы клетками и повышению уровня инсулина в крови, что в свою очередь увеличивает резистентность к инсулину других тканей. Напомним, что нормальная секреция ГР способствует поддержанию постоянного уровня глюкозы в первой половине ночи, несмотря на состояние голода, присущее организму во сне [62, 63, 67]. Возросшая симпатическая активность может также уменьшать секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы. Более того, мы знаем, что уменьшение продолжительности сна ассоциируется с повышенным уровнем провоспалительных цитокинов [63].

Запуская такой каскад биологических реакций, на выходе можно получить увеличение потребности в еде и повышенную инсулинорезистентность (рис. 1, цитируется по Bayon V. et al. [92]).

ИЗМЕНЕНИЕ СТРАТЕГИИ ПОВЕДЕНИЯ ПРИ НАРУШЕНИЯХ СНА

В недавних обзорах рассматривали связь между продолжительностью сна и балансом энергии по мере накопления доказательств того, что неадекватный сон связан с ожирением [68, 69]. В первом обзоре анализировали исследования, в которых оценивали потребление пищи, расход энергии, а также уровни лептина и грелина после периода нормального и ограниченного сна [68]. Во втором обзоре анализировали различные исследования, в которых оценивали связь нарушенного паттерна сна (неэффективный сон и сон, недостаточный по времени) с контролем аппетита, поведением при приеме пищи и балансом энергии [69].

Если останавливаться на поведенческих аспектах, то данные этих работ говорят, что полное (в течение одной ночи) или кратковременное (частичная депривация в течение многих ночей) лишение сна ассоциировано с увеличением потребления пищи и плохим качеством питания, а также с избыточным употреблением алкоголя. После частичной депривации сна увеличение количества принятых калорий было связано с увеличением количества коротких перекусов с повышенным содержанием углеводов или жиров.

Например, в одной из работ, посвященных изучению влияющих на изменение веса поведенческих механизмов после дефицита сна, после ночи полноценного сна или после ночи полного лишения сна 14 мужчин с нормальным весом сначала получили стандартный завтрак, затем им было предложено купить столько дополнительной пищи, сколько они могли (им был предоставлен определенный фиксированный бюджет для покупки как высококалорийной, так и низкокалорийной еды) [70]. После ночи дефицита сна концентрация грелина сразу после завтрака была выше, и поэтому испытуемые купили значительно больше высококалорийной пищи, чем после одной ночи нормального сна.

Изменение закупок и увеличение потребления пищи, особенно высококалорийной, представляют собой два возможных поведенческих механизма, которые могут объяснить увеличение веса у мужчин, лишенных сна. В исследовании, где 12 мужчин без избыточного веса наблюдались после 2 ночей сна продолжительностью 4 ч и после 2 ночей с нормальной продолжительностью сна (8 ч), авторы сообщили об увеличении потребления энергии на 22% и потребления жира с пищей на 98% во время обеда без пищевых ограничений только в период, когда сон был ограничен [71].

Значительное увеличение потребления калорий, особенно жира, без изменений расхода энергии было также

обнаружено после 6 ночей по 4 ч пребывания в постели у взрослых с избыточным весом [72].

Первым возможным объяснением такой стратегии поведения было изменение синтеза ключевых гормонов регуляции аппетита (например, лептина и грелина). Ощущение голода при этом усиливается при ограничении сна, потому что уровень лептина подавлен, а уровень грелина увеличен [56, 73]. Однако, как отмечалось ранее, эта закономерность не обладала 100% воспроизводимостью во всех исследованиях. Была предложена гипотеза, что потребление пищи может быть избыточным за счет не только гомеостатических, но и гедонистических факторов [69].

Это предположение было основано на недавнем наблюдении, в котором переизбыток и увеличение веса происходили после сокращения времени сна в течение 5 дней у здоровых взрослых, несмотря на то, что были повышены уровни лептина и пептида Y и уменьшен уровень грелина, что говорит об избыточности питания [74].

Nedeltcheva et al. в своей работе показали, что периодическое ограничение времени сна в условиях проживания дома не меняли уровни лептина и грелина, но увеличивали количество перекусов днем [75]. В другом исследовании, где использовали частичное ограничение сна в течение 8 дней, потребление калорий в группе с ограничением сна увеличилось на 559 ккал за день. При этом уровни лептина и грелина не были изменены [76].

Эти гипотезы подтвердились результатами функциональных МРТ-исследований, показавшими, что у взрослых с нормальным весом неадекватный сон повышает обработку стимула, лежащего в основе потребления пищи. Это согласуется с наличием большей склонности к переизбытку. Было показано, что ограничение сна (4 ч за ночь в течение 6 дней) усиливало стимуляцию пищевого поведения активацией регионов мозга, которые отвечают за поведение, приводящее к получению награды [77], а также усиливало поведение, связанное с употреблением нездоровых типов пищи [68].

Недавно Hogenkamp et al. показали, что у молодых мужчин усилилось чувство голода в первой половине дня после полной депривации сна, которое сопровождалось переизбытком. После завтрака возникали частые перекусы, хотя на это уже не должен был влиять утренний голод. Наблюдаемое пищевое поведение определялось как гомеостатическими, так и гедонистическими причинами [78].

Кроме того, Chaput постулировал, что в обществе, где высокоэнергетическая пища очень легкодоступна, потребление калорий может быть прямо пропорционально времени бодрствования, особенно, если большую часть времени занимает гиподинамическая работа, где перекус бывает частью офисной культуры [69]. Увеличение времени просмотра телевизора, а также использование компьютеров и Интернета в подростковом возрасте может быть связано с более высокими шансами употребления подслащенных напитков, особенно в возрасте от 14 до 18 лет [79], что также увеличивает потребление калорий.

Другая возможная поведенческая связь между дефицитом сна и ожирением — это время начала сна. Недавние исследования показали, что время сна может предсказывать эффективность потери веса у людей [80]. По мнению этих авторов, поздняя еда по сравнению с более ранней нивелировала положительные результаты 20-недельной терапии по снижению веса. Поскольку уровень потребления энергии, диетический состав, суточный расход энергии, гормоны аппетита и продолжительность сна были приблизительно оди-

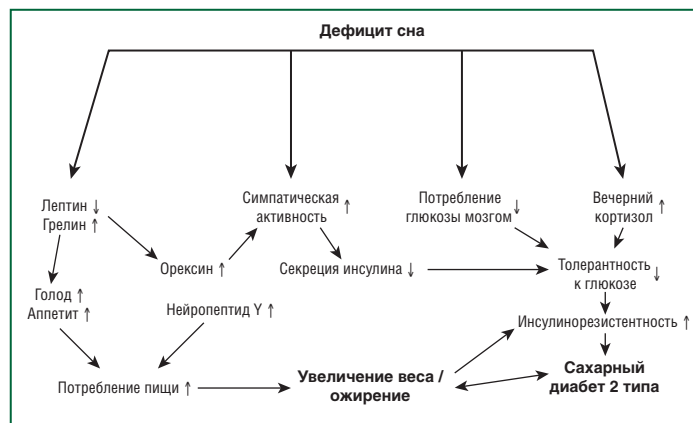


Рис. 1. Биологические механизмы, влияющие на массу тела при дефиците сна

наковы у тех, кто ел рано, и тех, кто ел поздно, авторы предположили, что на этот результат могут влиять изменения хронотипа и/или циркадной функции организма. У здоровых взрослых, не страдающих ожирением, *Spraeth et al.* показали, что в ежедневном потреблении калорий у участников с ограниченным временем сна (5 ночей по 4 ч в постели) 553 дополнительных калории приходились на период между 22.00 и 03.59 ч [81]. В другой работе у тучных подростков позднее время сна (среднее начало сна было позже 3:30 ч) было ассоциировано с большим потреблением калорий [82].

Дефицит сна и расход энергии

Несмотря на значительный объем данных, свидетельствующих о наличии ассоциации между дефицитом сна и потреблением пищи, большинство исследований, посвященных взаимосвязи расхода энергии и времени сна, являются экспериментальными и на данный момент ограничены и противоречивы.

Например, при проведении перекрестного протокола были проанализированы потребление энергии и энергетические траты в двух группах из восьми взрослых, которые сначала спали по 5 ч 5 ночей, а затем по 9 ч 5 ночей [74]. Было показано, что ограниченный сон увеличивал ежедневные расходы энергии на 5%, потребление энергии — на $0,82 \pm 0,47$ кг веса, несмотря на повышение уровней лептина и пептида YY и значительное снижение уровня грелина. Любопытно, что женщины сохраняли свой вес во время нормального сна, несмотря на то, что доступность пищи днем приводила к увеличению ее потребления. Во время периода частичной депривации сна и мужчины, и женщины набрали вес. Авторская гипотеза заключалась в том, что увеличение потребления пищи во время периода сокращения сна было физиологической адаптацией для обеспечения энергией, необходимой для поддержания более длительного бодрствования. Когда пища была доступна, ее потребление превышало необходимое количество.

В исследовании *Schmid et al.* ограничение ночного сна (до 4,25 ч) было достоверно связано со снижением общей физической активности, выражавшейся в процентах интенсивной физической активности, и сокращением расхода энергии [83]. После ночи полного лишения сна посттрандиальный расход энергии на следующее утро (определенный методом косвенной калориметрии) был снижен [84].

В то же время в других экспериментальных исследованиях ограничения сна [71, 76] никаких изменений расхода энергии не было зарегистрировано. По мнению этих авторов, увеличение веса, по-видимому, было больше связано с повышением аппетита и последующим увеличением потребления калорий, чем с уменьшением расхода энергии из-за недостатка физической активности.

Таким образом, на настоящий момент не существует убедительных доказательств, что короткая продолжительность сна является существенной причиной, влияющей на общие расходы энергии, и нет достаточных доказательств того, что значимое ограничение сна как-то связано со структурой энергозатрат (например, со скоростью метаболизма во сне, тепловым эффектом пищи, расходом энергии на физическую активность и термогенезом, не связанным с физической активностью). Каждая из этих составляющих требует дальнейшего изучения при сокращении времени сна.

Возможные пути влияния дефицита сна на увеличение веса / ожирение через поведенческие механизмы представлены на рисунке 2 (цитируется по *Bayon V. et al.* [92]).

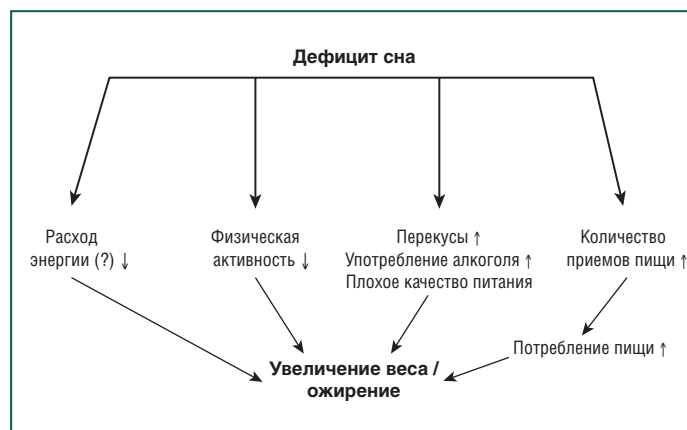


Рис. 2. Поведенческие механизмы, влияющие на массу тела при дефиците сна

Заключение

Может ли коррекция сна предотвращать возникновение лишнего веса и ожирения? В настоящее время нет очевидного ответа на этот вопрос.

Во-первых, решение больше спать — не простое. В современном мире многочисленные эпидемиологические исследования показали увеличение доли взрослых и подростков, которые сообщают о сокращении длительности сна [11, 85]. Детерминантами короткой продолжительности сна являются связанный с профессиональными обязанностями образ жизни (сменная работа, транспорт, способствующий пассивному проведению времени), а также формы проведения досуга (использование Интернета, мобильных телефонов и видеоигр [86–88]).

Во-вторых, как дополнение к поведенческим причинам существуют также многочисленные клинические причины плохого сна: бессонница, нарушения дыхания во сне, синдром беспокойных ног, которые, по данным эпидемиологических исследований, могут встречаться у 20–30% лиц среди взрослой популяции [89, 90].

Поэтому на настоящий момент нет убедительных доказательств того, что улучшение качества и увеличение длительности сна могут помочь пациентам с ожирением уменьшить их вес. Профилактика ожирения является достаточно сложной проблемой [93–96]. Выше было показано, как сон влияет на вес через различные биологические механизмы и поведенческие паттерны.

За последние 50 лет увеличилась частота хронической частичной депривации сна на фоне параллельно растущей эпидемии избыточного веса и ожирения. Базируясь на данных многочисленных перекрестных и единичных проспективных когортных исследований, можно говорить о том, что короткая продолжительность сна может быть новым и независимым фактором риска увеличения веса и ожирения, особенно среди молодежи. Необходимы дальнейшие, прежде всего проспективные когортные исследования с объективным измерением привычной продолжительности сна для более точного установления причинно-следственной связи между весом и количеством сна и дальнейшие физиологические исследования, в т. ч. и на животных моделях, для уточнения предполагаемых на данном этапе механизмов влияния сокращения продолжительности сна на изменение веса.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Парадокс ожирения: новые факты как пример обратной эпидемиологии

К.м.н. Р.А. Фурсов, профессор О.Б. Оспанов

АО «Медицинский Университет Астана», Астана,
Республика Казахстан

РЕЗЮМЕ

С ожирением связано большинство проблем со здоровьем, в т. ч. некоторые онкологические заболевания. Сочетание ожирения с метаболическими нарушениями, сердечно-сосудистыми заболеваниями, диабетом и другой патологией повышает риск летального исхода. Однако в последние годы появились публикации, доказывающие, что люди с ожирением имеют больше шансов на выживание, чем люди с нормальным и сниженным весом. Этот феномен был назван «парадоксом ожирения».

В данной статье представлен обзор материалов в мировой медицинской литературе, посвященных парадоксу ожирения. Для подбора научных источников и анализа материалов использовались информационные ресурсы, аккумулированные в традиционных библиотеках и автоматизированных библиотечно-информационных системах. Поиск осуществлен через базы данных международных организаций, которые занимаются составлением научных обзоров по проблемам медицины (Cochrane Library, MEDLINE, EMBASE, HealthStar, CrossRef и др.).

Согласно последним исследованиям, достаточно важны не наличие ожирения и высокого индекса массы тела, а распределение жировых отложений, структура и объем висцерального жира. Форма и динамика увеличения объема талии (так называемая траектория формы тела) могут являться предикторами осложнений и внезапной смерти у больных с ожирением. Причем парадокс ожирения заключается в наличии более высоких показателей выживаемости среди больных с ожирением и сердечно-сосудистыми осложнениями, которым проводились кардиологические операции. Имеет место предположение, что у группы лиц с ожирением имеется более высокий метаболический резерв, который может служить защитой при таких хронических состояниях, как ишемическая болезнь сердца и др.

Многие ученые скептически относятся к парадоксальным результатам, связанным с ожирением, т. к. они идут вразрез с общепринятыми концепциями и взглядами, поэтому и вызывают определенные сомнения.

Ключевые слова: ожирение, индекс массы тела, парадокс ожирения, заболеваемость, риск смертности, обратная эпидемиология.

Для цитирования: Фурсов Р.А., Оспанов О.Б. Парадокс ожирения: новые факты как пример обратной эпидемиологии. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;1(1):16–20.

ABSTRACT

Obesity paradox: new facts as an example of reverse epidemiology

R.A. Fursov, O.B. Ospanov

Medical University of Astana, Kazakhstan

Obesity is associated with most health problems, including some cancers. The combination of obesity with metabolic disorders, cardiovascular diseases, diabetes and other pathologies increases the risk of death. However, in recent years, there have been publications showing that people with obesity are more likely to survive than people with normal and underweight. This phenomenon has been called the «obesity paradox».

This article presents materials from the world medical literature on the obesity paradox. Information resources accumulated in traditional libraries and automated library information systems were used to select scientific sources and analyze materials. The search was carried out through the databases of international organizations that are engaged in compiling scientific reviews of medicine (Cochrane Library, MEDLINE, EMBASE, HealthStar, CrossRef and others).

According to recent studies, it is not the presence of obesity and high body mass index itself that is important, but the distribution of fat deposits, structure and volume of visceral fat. The shape and dynamics of the waist size increase (the so-called body shape trajectory) can be predictors of complications and sudden death in obese patients. Moreover, the paradox of obesity consists in higher survival rates among patients with obesity and cardiovascular complications who have undergone cardiac surgery in hospital. It has been suggested that a group of obese people have a higher metabolic reserve, which can serve as protection for chronic conditions such as coronary heart disease, etc.

Many scientists are sceptical of the paradoxical results associated with obesity, as these results are contrary to generally accepted concepts and views, and therefore raise some doubts.

Keywords: obesity, body mass index, obesity paradox, morbidity, mortality risk, reverse epidemiology.

For citation: Fursov R.A., Ospanov O.B. Obesity paradox: new facts as an example of reverse epidemiology. RMJ. Medical Review. 2019;1(1):16–20.

ВВЕДЕНИЕ

Глобальные оценки ВОЗ распространенности ожирения в мире выглядят неутешительными. В 2016 г. более 1,9 млрд взрослых в возрасте 18 лет и старше имели избыточный вес, из них более 650 млн страдали ожирением (11% мужчин и 15% женщин). За последние 30 лет распро-

страненность ожирения на всех континентах почти утроилась, в отдельных странах ежегодный рост этого показателя превышает прирост населения [1, 2].

Нами были изучены представленные в мировой медицинской литературе научные материалы, посвященные парадоксу ожирения. Для подбора материала и анализа

научных источников в первую очередь использовались доступные веб-ресурсы, а также информационные ресурсы, аккумулированные в традиционных библиотеках (например, Cyberleninka.ru). Поиск материала также осуществлялся через электронные базы данных международных организаций, занимающихся составлением систематических обзоров по всем проблемам медицины и здоровья (Cochrane Library, MEDLINE, PubMed, EMBASE, HealthStar, CrossRef и др). Поиск проводился по терминам, используемым в клинических руководствах РФ и РК, таким как «ожирение», «факторы риска», «летальность», «заболеваемость» и др. Приоритет отдавался рецензируемым исследованиям.

Риски заболеваемости и преждевременной смерти

Согласно литературным данным и статистическим отчетам (NIDDK/NIH, 2017), на лечение заболеваний, ассоциированных с ожирением, ежегодно затрачивается более чем 117 млрд долларов [3].

У таких больных повышен риск заболеваемости сахарным диабетом (СД) 2 типа, сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), гипертонией, инсультом, заболеваниями почек. Наиболее распространены следующие проблемы со здоровьем, связанные с избыточным весом:

- нарушения дыхания, включая апноэ во сне;
- жировой гепатоз печени (безалкогольный стеатогепатит) [4];
- болезни желчного пузыря и желчные камни;
- проблемы с беременностью, такие как гестационный диабет, высокое артериальное давление (АД) и повышенный риск кесарева сечения [5].

Выявлено, что с избыточным весом достаточно тесно связаны некоторые виды рака. Например, у мужчин с ожирением чаще, чем у остальных, развивается рак толстой и прямой кишки, предстательной железы. У тучных женщин чаще, чем у других, регистрируются онкологические заболевания желчевыводящих путей, матки или шейки матки. Как у мужчин, так и у женщин с ожирением часто наблюдается рак пищевода.

Ведущие международные институты здоровья предупреждают: если пациент страдает ожирением, у него имеется повышенный риск преждевременной смерти, причем на 50–100% больше, чем у обычного человека. Так, объединенный анализ крупных исследований, проведенный NCI (Bethesda), показал, что ожирение в США, а также в Швеции и Австралии однозначно ассоциируется с существенно более высоким уровнем смертности [6]. Не менее угрожающая ситуация складывается и в других странах. Например, в Великобритании, по данным G.K. Reeves, избыточный вес и ожирение у женщин связаны с дополнительными 6000 случаев рака [7]. Доказано, что ожирение может повышать риск развития злокачественных образований молочной железы [8] и матки [9]. Кроме того, женщины имеют более высокий общий риск смертности в постменопаузе, причем в 4 раза больше смертей от ССЗ наблюдается у лиц с индексом массы тела (ИМТ) более 29 кг/м² [10]. Риск летальности от всех раковых заболеваний в совокупности был примерно на 62% выше у пациентов с ИМТ ≥ 40 кг/м² по сравнению с таковым у имеющих нормальную массу тела [11].

Некоторые авторы уверены: несколько лишних килограммов, особенно у мужчин, могут повысить риск сердечной недостаточности (СН) на 17%, что свидетельствует о прямой связи между ожирением и ССЗ [12, 13].

В современной науке однозначно доминирует устойчивое мнение, что долгосрочное ожирение приводит к болезням сердца, а у лиц с высокой степенью ожирения патология сердца является основной причиной смерти. И подобные утверждения никогда не подвергались сомнению, ведь риск развития тяжелых заболеваний и сердечных осложнений у больных с ожирением неоднократно подтверждался статистическими исследованиями [14].

Среди многих клиницистов до сих пор популярна система оценки риска летального исхода у больных с ожирением — так называемая система EOSS (Edmonton Obesity Staging System) [15].

Группа исследователей из Университета Альберты (Канада), подробно изучившая указанную выше систему EOSS, считает, что она единственная способна помочь врачам более точно предсказать риск смерти у больных с ожирением или избыточным весом (Padwal R.S. et al., 2015). Это не совсем точный, но тем не менее самый распространенный на сегодняшний день инструмент для подсчета рисков, связанных с накоплением в организме избыточного жира. Использование EOSS во многих клиниках еще продолжается, притом что указанный метод не оценивает множества условий, связанных с наличием избыточной массы тела. Ведь при учете показателей ИМТ не проводится различие между жировой и нежировой тканью больного.

Большинство публикаций указывает, что существует прямая связь между высоким ИМТ, объемом талии и проблемами со здоровьем, включая хроническую заболеваемость. Более того, форма и динамика увеличения объема талии (так называемая траектория формы тела) могут являться предикторами осложнений и внезапной смерти у больных с ожирением [16]. Позже были собраны и опубликованы доказательства того, что больший объем талии связан с наиболее высоким риском метаболического синдрома и ССЗ [17].

Ожирение, особенно с преобладанием висцерального жира, значительно повышает риск неблагоприятных последствий для метаболического здоровья, включая дисгликемию, СД 2 типа, дислипидемию и гипертонию [18]. По мнению клиницистов, окружность талии наиболее сильно коррелирует с показателями двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DEXA) при определении толщины висцеральной жировой ткани [18, 19]. Учет показателей по возрасту, полу, срокам заболевания и появления ожирения и их сопоставление проводилось с факторами риска сердечно-сосудистой патологии. Увеличение окружности талии, а также процентное соотношение содержания жира в организме со значительным объемом висцерального жира позволили отдельным ученым не только предсказать, но и подтвердить развитие общей, в т. ч. внутричерепной, гипертонии у многих больных, даже при отсутствии когнитивных нарушений [20].

Последние работы, посвященные данной проблеме, свидетельствуют, что мероприятия, направленные на снижение массы тела пациентов с ожирением и уменьшение окружности талии, способствуют улучшению общего состояния, что в итоге снижает преждевременную смер-

ность. Так, исследования, проведенные С. Ma et al. в 2017 г., свидетельствуют: меры, направленные на снижение массы тела пациентов, приводили к *достоверному* уменьшению общей смертности на 6 случаев на 1000 населения (отношение рисков (ОР) 0,82, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,71–0,95) [21]. Помимо этого, они способствовали *умеренно достоверному* снижению смертности от ССЗ (ОР 0,93, 95% ДИ 0,67–1,31) и *малодостоверному* снижению смертности от злокачественных новообразований (ОР 0,58, 95% ДИ 0,30–1,11). В 24 исследованиях (15 176 участников) выявлено *достоверное* снижение развития ССЗ (ОР 0,93, 95% ДИ 0,83–1,04). В 19 исследованиях (6330 участников) получены *малодостоверные* (но все же *достоверные*) данные об уменьшении развития злокачественных новообразований (ОР 0,92, 95% ДИ 0,63–1,36) [21].

С другой стороны, отдельные исследования, проведенные ранее, показали, что ИМТ не играет ведущую роль в определении предполагаемого риска развития ССЗ у больных с ожирением и, тем более, не является фактором, повышающим риск смерти. Недавние публикации доказывают, что люди с ожирением и хроническими заболеваниями имеют больше шансов на выживание, чем люди с нормальным весом. Этот феномен был назван «парадоксом ожирения». По мнению этих ученых, определяющим фактором является только наличие избыточного висцерального жира, который может присутствовать даже у лиц с нормальным весом [22].

Подобное исследование, но отличающееся выводами, было проведено в клинике Мауо, результаты его представлены на Европейском кардиологическом конгрессе в 2012 г. Авторы исследования утверждают, что люди с нормальной массой тела, но имеющие абдоминальное (висцеральное) ожирение, имеют более высокий риск умереть, чем те, кто имеет ожирение другого типа или лишний вес, рассчитанный по ИМТ. Лица, включенные в данное исследование, имели нормальный ИМТ при наличии абдоминального ожирения (т. е. объем талии почти приближался к объему бедер). В этом случае у них определялись подтвержденный математическим анализом *наивысший* риск смерти от ССЗ и высокий риск смерти от любых других причин. Главное, считают такие исследователи, как J. Medina-Inojosa (2017), — это тип распределения жира, что очень важно и для людей с нормальным ИМТ [23].

Последние публикации, посвященные изучению риска сердечно-сосудистых осложнений, СН, ССЗ, инсульта и летального исхода среди пожилых людей, указывают, что все же более весомым в оценке этих рисков является общая и мышечная масса. У лиц с нормальным весом и низкой мышечной массой летальный риск выше, чем у лиц с недостаточной мышечной массой и ожирением [21].

ПАРАДОКС ОЖИРЕНИЯ

Рост ИМТ и ожирения среди населения в последние годы стали объяснять распространением в большей степени малоподвижного образа жизни, а не употреблением чрезмерного количества калорий (Ladabaum U. et al., 2014) [24]. Поэтому у специалистов, изучающих вопросы долголетия и ожирения с позиции доказательной медицины, появились сомнения в том, что избыточный вес повышает риск смертности и укорачивает жизнь. В связи с этим на одной из авторитетных новостных медицинских веб-платформ Medical

News Today стали регулярно излагаться мнения сторон, дискутирующих о парадоксе ожирения [12, 13]. Считаем важным упомянуть о работе А. Mosterd (2001) из Нидерландов, изучившего прогноз у пациентов с СН [25]. В ней проведен статистический анализ более чем 5000 пациентов, часть из которых имела СН. Было обнаружено, что пациенты с низким ИМТ и низким АД чаще умирали в больнице, чем пациенты с более высоким ИМТ. Исследователи утверждали, что их открытие подтверждают аналогичные результаты исследования 1993 г. в Массачусетсе (США). По данным литературы, с 2001 г. по меньшей мере восемь крупных исследований подтвердили подобные выводы. Таким образом, несмотря на то, что ожирение является известным фактором риска СН и, как ожидается, вызывает большие проблемы у пациентов, не исключено, что сам по себе этот риск может быть минимальным [26–28].

Последние отчеты, опубликованные в журнале Clinical Proceedings Mayo, также приводят к неоднозначным выводам, которые требуют переосмысления всей указанной проблемы. Многие авторы стали активно поддерживать теорию парадокса ожирения, которая основывается на утверждении, что избыточный вес может защищать от определенных заболеваний, а жировая масса — от неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. У многих пациентов с избыточным весом отмечен низкий риск всех причин смерти и особенно ССЗ. В качестве примеров, подтверждающих существование парадокса ожирения, можно привести описание результатов двух известных исследований.

В первом исследовании группа ученых во главе с А. Sharma (Университет Нью-Йорка, США) провели метаанализ 36 исследований, в которых анализировались результаты лечения пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), прошедших процедуры коронарной реваскуляризации, включая чрескожное коронарное вмешательство и операцию шунтирования коронарной артерии [29]. Было выявлено, что пациенты с низким ИМТ ($<20 \text{ кг/м}^2$) имели 1,8–2,7-кратный повышенный риск сердечного приступа и смертности от всех причин и ССЗ в течение последующего периода в 1,7 года. Тем не менее самый низкий риск сердечно-сосудистой смертности отмечался у больных с избыточным весом (ИМТ $25\text{--}30 \text{ кг/м}^2$). Кроме того, у пациентов с ожирением (ИМТ $30\text{--}35 \text{ кг/м}^2$) риск смертности от всех причин был на 27% ниже, чем у пациентов с нормальным ИМТ ($20\text{--}25 \text{ кг/м}^2$), тогда как у тех, кто имел критическое ожирение (ИМТ $>35 \text{ кг/м}^2$), риск смертности от всех причин оказался на 22% ниже.

Хотя причины этих выводов неясны, авторы считают, что больные с избыточным весом чаще получают лечение лекарствами, которые защищают сердечно-сосудистую систему (например, бета-блокаторы и статины). Это может частично объяснить более благоприятные сердечно-сосудистые исходы в этой популяции. А. Sharma утверждает: «У пациентов с ожирением и избыточным весом обнаружено значительное повреждение коронарных сосудов, что может способствовать более благоприятным результатам. У этой популяции возможен более *высокий метаболический резерв*, который является действующей защитой при таких хронических состояниях, как ИБС. Не исключена еще и разница в причинах, а также в патофизиологии ССЗ у пациентов с избыточным и недостаточным весом. А на пациентов с недостаточным весом может оказывать влияние немодифицируемая генетическая предрасположенность» [29]. При этом авторы делают осторожные выводы и предпола-

жения: во-первых, необходимы дальнейшие исследования для изучения механизмов взаимосвязи между избыточным весом и ожирением и благоприятными сердечно-сосудистыми исходами; во-вторых, состав тела, а точнее, жировой ткани «может играть критическую роль в парадоксе ожирения».

Во втором исследовании C.J. Lavie (Новый Орлеан, США) с группой единомышленников под руководством Alban De Schutter проанализировали, каким образом состав тела, ИМТ с индексом жировых отложений в частности, влияют на смертность среди 47 866 человек с сохраненной (>50%) фракцией выброса левого желудочка [29, 30]. В итоге, как и в первом исследовании, было обнаружено, что общий, более высокий ИМТ был связан с более низкой смертностью. У пациентов с большей массой тела (вычисляется по формуле: масса тела минус масса жира) риск смертности был на 29% ниже. Кроме того, ученые обнаружили, что уровень жировых отложений связан только с более низкой смертностью, в случае если не было внесено корректировки с учетом массы тела, что позволяет предположить: состав тела играет решающую роль в парадоксе ожирения. Авторы добавляют: «При анализе потенциального защитного эффекта жировых отложений следует учитывать коэффициент снижения массы, который, вероятно, отражает большую массу скелетных мышц. При более высоком ИМТ жировые отложения связаны с увеличением смертности» [30, 31].

Одна из последних публикаций в журнале *Obesity Research & Clinical Practice* (2017) еще раз подтверждает парадоксальное снижение риска летального исхода у больных с ожирением. Так, по результатам наблюдения 23 359 пациентов, перенесших сердечную катетеризацию в Cardiovascular Center Bad Neustadt (Германия), больные с пониженным весом имели более высокую смертность (5,3%), по сравнению с пациентами с избыточным весом (1,2%). Пациенты с ожирением I степени имели показатель 0,9%, II степени — 1,1%. Смертность в стационаре у больных с экстремальным ожирением составляла 1,6%. И хотя показатели статистики, сопряженной с ИБС, были ниже стандартных, другие факторы (например, ожирение и связанные с ним сопутствующие заболевания) приводили к более высокой смертности в больнице, чем другие причины [32]. Иными словами, риски осложнений при других патологиях сохраняются высокими.

В то же время есть свидетельства, что парадокс ожирения отмечается и при других состояниях, помимо СН. Наглядным примером являются пациенты с хроническими заболеваниями почек, подвергающиеся постоянному гемодиализу. Около 20% таких больных ежегодно умирают от сердечно-сосудистых осложнений. Но исследования Медицинского центра UCLA (США) доказали, что у пациентов, получающих диализ, и с более высоким ИМТ больше шансов на выживание, чем у пациентов с более низким ИМТ [33]. По мнению A. Stokes (2017) [34], это стало возможно потому, что в когорту исследований могли попасть похудевшие больные, ранее страдавшие ожирением, но при измерении ИМТ зарегистрированные как пациенты с нормальным весом.

Более высокие риски заболевания у больных, страдавших ожирением ранее, по сравнению с людьми, страдающими ожирением в текущий момент, могут быть вызваны влиянием нескольких факторов. Во-первых, если эффекты ожирения являются кумулятивными, и, как предполагалось в предыдущих исследованиях, может наблюдаться остаточное влияние ожирения, которое сохраняется после снижения веса [35–39]. Во-вторых, категория бывших туч-

ных больных может включать стареющих людей. У этих людей снижается масса скелетных мышц, это иногда сочетается с повышенным висцеральным ожирением. Так, в нескольких исследованиях было отмечено, что саркопеническое ожирение достоверно связано с повышенными рисками метаболических заболеваний и смертности [40–43]. И наконец, категория бывших тучных больных может также включать людей, которые потеряли вес из-за прогрессирования болезни, после лечения с целью снижения веса, после хирургического вмешательства (в т. ч. бариатрической операции) [44–47].

Комментируя эти исследования, клиницисты отмечают, что их результаты не должны использоваться, чтобы «подорвать легитимность кампании по борьбе с ожирением или, в лучшем случае, интерес общественного здравоохранения» [26, 33]. K. Kalantar-Zadeh считает, что «не должно быть никаких сомнений в том, что у части людей с высоким ИМТ действительно в краткосрочной перспективе может повышаться выживаемость при ССЗ из-за развития у них метаболизма на ином уровне, чем у пациентов с низким ИМТ» [26, 33].

Таким образом, напрашивается вывод, что факторы риска для страдающих ожирением не могут быть в той же степени значимыми и для людей без ожирения. Парадокс ожирения является одним из примеров новой концепции, которая называется в современной медицине обратной эпидемиологией. Диетические ограничения для отдельных пациентов с ожирением, страдающих хроническими заболеваниями сердца и почек, на самом деле могут быть вредными.

Многие ученые скептически относятся к парадоксальным результатам, связанным с ожирением, потому что они идут вразрез с общепринятыми концепциями и взглядами среднестатистического врача, поэтому и вызывают определенные сомнения [48]. Нами были систематизированы опубликованные сообщения о феномене парадокса ожирения, было предложено выделить следующие причины для объяснения результатов, которые позволяют более тщательно изучить поднятую проблему.

Например, количество больных, указанных в отчетах о парадоксальности ожирения, как правило, было недостаточным большим, поэтому возникает вопрос о применимости на практике всех этих результатов, а также о том, следует ли дальше проводить исследования с участием гораздо более крупных групп населения.

Применение статистических методов позволяет установить ассоциацию между факторами, но не позволяет сделать выводы о причинно-следственных связях. Таким образом, возникает вопрос, в какой степени результаты могут быть (или не быть) достоверными.

Далее, во многих исследованиях СН была диагностирована без использования современных и достоверных лабораторно-диагностических методов. Сомнительность критериев диагностики сердечной патологии и рисков в группах с ожирением не позволяет получить достоверные результаты и сделать однозначные выводы.

Кроме того, в некоторых исследованиях, где проводились лабораторные анализы, у пациентов с ожирением наблюдались несколько лучшие показатели функции сердца, чем у пациентов с нормальным или недостаточным весом. Таким образом, пациенты с ожирением, возможно, имели менее выраженную ХСН либо более ранние стадии ХСН, чем в других группах. И поэтому у выживших боль-

ных показатели выживаемости (степень риска летальности) были лучшими.

И наконец, СН (сопровождающаяся хронической болезнью почек) — это хроническая патология, прогрессивно истощающая резервы больного. Пациенты настолько страдают, что в течение болезни теряют вес (жировую, мышечную массу).

Все вышесказанное совпадает с выводами, сделанными ранее [48]: то, что больные с ожирением могут быть «более здоровыми» или включенными в указанные исследования на ранних стадиях хронических заболеваний; что в исследованиях не различали преднамеренную потерю веса (от диеты и физических упражнений) от непреднамеренной потери веса (вследствие болезни). На наш взгляд, наиболее интересно предположение, что у лиц с ожирением возможен более высокий метаболический резерв, чем у больных с нормальным/недостаточным весом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая анализ опубликованных материалов за последние годы, следует выделить следующее: многие из исследователей изучали только экстремальное ожирение (т. е. ИМТ > 35 кг/м²); в некоторых исследованиях у чрезвычайно страдающих ожирением больных не было больше шансов на выживание, чем у имеющих недостаточный вес. В таком случае кривые на графиках выживаемости могут иметь U-образный вид. Далее, у больных с нормальным и избыточным весом в указанных исследованиях теоретически вероятность выживания могла быть выше, чем у больных с недостаточным весом и чрезвычайно выраженным ожирением. Кроме того, следует согласиться с мнением, что характер распределения и функциональной активности висцеральной жировой ткани требует поиска новых информативных маркеров, характеризующих участие ожирения в патогенезе сердечно-сосудистой патологии, и что следующее слово — за персонифицированной медициной,

которая учитывает многофакторность влияния на конкретного человека, начиная от условий окружающей среды и заканчивая генетическим статусом [49], что в итоге открывает новые возможности для стратификации кардиометаболического риска, профилактики осложнений и т. д. [50].

Из этого следует, что упомянутые в данном обзоре научные работы поставили под сомнение утверждение, что ИМТ является лучшим способом категоризации ожирения (или классификации по степеням тяжести). Возможно, окружность талии или отношение длины окружности талии к бедрам следует рассматривать как более надежные и наиболее достоверные показатели степени ожирения. Поэтому следует внести их в протоколы лечения в качестве основных параметров, использовать в бариатрической хирургии как критерии целесообразности оперативного вмешательства. Эти оценочные параметры справедливо основаны на наблюдениях, что жировые отложения в области живота гораздо более информативны и теснее связаны с риском развития заболеваний и смерти, чем на других частях тела [51, 52]. Необходимо согласиться с мнением отдельных авторов о том, что ИМТ выше нормального, в соответствии с классификацией ВОЗ, не является надежным критерием, свидетельствующим о риске преждевременной смерти от хронических неинфекционных заболеваний [53]. Также не может считаться бесспорно доказанным то, что программы и медикаменты, способствующие снижению веса, улучшают долгосрочный прогноз жизни.

В итоге можно резюмировать следующее: широко обсуждаемый, особенно в зарубежных медицинских кругах, парадокс ожирения, вполне вероятно, в скором будущем приведет к появлению новой парадигмы ожирения [54–57]. Но многие вопросы, касающиеся этого феномена, остаются без ответа. Данное обстоятельство настоятельно требует проведения дополнительных междисциплинарных исследований в этом направлении.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Гиперурикемия и сахарный диабет

Профессор И.В. Мадянов

ГАУ ДПО «Институт усовершенствования врачей» Минздрава Чувашии, Чебоксары

РЕЗЮМЕ

Статья посвящена анализу связи гиперурикемии (ГУ) и сахарного диабета (СД). В эксперименте ГУ обнаруживает диабетогенные свойства и способствует развитию и прогрессированию СД. В популяционной выборке ГУ ассоциирована с метаболическим синдромом и его компонентами. Ее наличие увеличивает риск нарушенной толерантности к глюкозе и СД 2 типа в 4 раза. Гипергликемия и глюкозурия усиливают выведение мочевой кислоты через почки, поэтому развитие ГУ при СД очень тесно связано с поражением почек. Снижение ренальной экскреции уратов при ГУ фиксируется у 95,7% больных СД 1 типа и 68,9% пациентов с СД 2 типа. При СД 1 типа развитие ГУ в большей мере обусловлено низкой клубочковой фильтрацией мочевой кислоты, тогда как при СД 2 типа преимущественное значение имеет угнетение канальцевой секреции уратов. ГУ способна оказывать повреждающее воздействие на почки, что диктует необходимость ее активной медикаментозной коррекции. В статье дана сравнительная оценка аллопуринола и фебуксостата при уратснижающей терапии у больных СД.

Ключевые слова: сахарный диабет, гиперурикемия, мочевая кислота, поражение почек, уратснижающая терапия, аллопуринол, фебуксостат.

Для цитирования: Мадянов И.В. Гиперурикемия и сахарный диабет. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;1(1):20–24.

ABSTRACT

Hyperurichemia and diabetes mellitus

I.V. Madyanov

The Postgraduating Doctors' Training Institute, Cheboksary

The article is devoted to the analysis of the relationship between hyperuricemia (HU) and diabetes mellitus (DM). In the experiment, HU detects diabetogenic properties and contributes to the development and progression of DM. In the population sample, HU is associated with metabolic syndrome and its components. Its presence increases the risk of impaired tolerance to glucose and type 2 DM 4 times. Hyperglycemia and glucosuria increase uric acid excretion through the kidneys, so the development of HU in DM is very closely related to kidney damage. Decrease in renal excretion of urates in HU is recorded in 95.7% of patients with type 1 DM and 68.9% of patients with type 2 DM. In case of type 1 DM, the development of HU is mainly due to low nodule filtration of uric acid, whereas in case of type 2 DM, the suppression of urate channel secretion is of primary importance. HU is able to have a damaging effect on kidneys, which dictates the need for its active medical correction. The lecture provides a comparative assessment of allopurinol and febuxostat in case of uratinizing therapy in patients with DM. Despite all the advantages of febuxostat, considering its relatively higher cost compared to allopurinol, its administration is justified in case of allopurinol intolerance and/or renal failure, which limits the use of allopurinol in the effective dose.

HU is significant at all stages of development and progression of diabetes mellitus. In the population sample, it indicates the risk of DM development, in clinical forms it indicates metabolic failure and renal damage. At the same time, HU has a pathogenic effect on the insular apparatus of the pancreas, kidneys and vessels. Therefore, its correction with xanthioxidase inhibitors of allopurinol or febuxostat in DM appears to be pathogenetically justified and has a positive effect on purine, carbohydrate and lipid metabolism, as well as lipid peroxidation processes.

Keywords: diabetes mellitus, hyperuricemia, uric acid, kidney damage, urate-lowering therapy, allopurinol, febuxostat.

For citation: Madyanov I.V. Hyperurichemia and diabetes mellitus. *RMJ. Medical Review.* 2019;1(1):20–24.

Успехи современной диабетологии неразрывно связаны с достижениями последних лет в области изучения особенностей обмена веществ при сахарном диабете (СД). Существенным прорывом в понимании патогенеза заболевания явилось обнаружение при СД таких метаболических феноменов, как усиление полиолового пути окисления глюкозы, неферментативное гликирование, глюкозотоксичность, липотоксичность, активация процессов липопероксидации и ряда других.

В последние годы все чаще стали появляться сведения о возможном участии в патогенезе СД и нарушений пуринового обмена. По крайней мере есть основания полагать, что в процессы диабетогенеза и формирования диабетических осложнений могут быть вовлечены нарушения пуринового обмена, касающиеся его заключительного этапа — образования при участии фермента ксантиноксидазы мочевой кислоты (МК).

У человека из-за утраты в процессе эволюции фермента уратоксидазы МК стала конечным продуктом пуринового обмена, тогда как у других млекопитающих (за исключением приматов) с помощью этого фермента она подвергается дальнейшему окислению до аллантаина — соединения, которое, в отличие от МК, является легкорастворимым. То, что МК стала у человека метаболическим «тупиком» пуринового обмена, имеет как положительные, так и отрицательные стороны. Полагают, что МК как производное ксантина обладает психостимулирующим, «кофеиноподобным» действием. Она может выступать в роли эндогенного антиоксиданта, заменяя тем самым аналогичные эффекты аскорбиновой кислоты, способность к синтезу которой у человека и приматов также утрачена. Вместе с тем из-за относительно плохой растворимости МК подвержена кристаллизации, что при определенных условиях обуславливает развитие у человека таких заболеваний, как подагра, мочекаменная болезнь. Отрицательное воздействие МК способна оказывать на организм и в растворенном состоянии, особенно когда ее уровень в крови превышает физиологические значения. Имеются сведения о неблагоприятном влиянии гиперурикемии (ГУ) на эндотелий сосудов, гемостаз, структурные элементы почек и других органов. Отдельные исследования показали, что ГУ оказывает про-

гипертензивное, провоспалительное и, в определенных случаях, прооксидантное действие [1].

Имеет значение увеличение концентрации МК в крови и при СД, причем на всех этапах его развития и прогрессирования: начиная со стадии предиабета и кончая манифестными формами заболевания с поздними диабетическими осложнениями.

Целью настоящей статьи явилось рассмотрение некоторых важных аспектов взаимовлияния ГУ и СД.

ДИАБЕТОГЕННЫЕ ЭФФЕКТЫ ГИПЕРУРИКЕМИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ДАННЫЕ

МК и ее метаболиты имеют структурную схожесть с известным диабетогенным веществом аллоксаном [2–4]. В эксперименте ГУ способствует развитию и прогрессированию СД. При этом большое значение имеет фоновое состояние углеводного обмена: диабетогенность МК выше у животных с исходно «скомпрометированным» углеводным обменом. В эксперименте также установлено, что как самостоятельный этиологический фактор развития диабета МК по своей активности значительно уступает аллоксану; вместе с тем ГУ, вызванная экзогенным введением МК, существенно потенцирует диабетогенные эффекты малых (субдиабетогенных) доз аллоксана. А это значит, что если даже уровень МК не оказывает прямого влияния на индукцию СД, он может способствовать реализации диабетогенных эффектов других факторов риска.

Экспериментальные данные позволяют предположить, что потенциальным фактором, способствующим развитию диабета, является не только уровень МК, но и сам процесс ее повышенного производства. Речь идет о заключительном этапе окисления пуринов при участии фермента ксантиноксидазы. Как было показано нами, развитие аллоксанового диабета сопровождается усилением активности ксантиноксидазы в инсулярном аппарате поджелудочной железы. Предварительная (до инъекции аллоксана) ингибция этого фермента аллопуринолом способна улучшить течение СД — снизить выраженность последующей гипергликемии и отсрочить летальность аллоксандиабетных животных.

Клинические данные

Результаты оценки распространенности ГУ в различных популяциях достаточно вариабельны. В значительной степени это связано с неоднозначностью критериев, используемых разными авторами при диагностике ГУ. В зависимости от решаемых задач одни исследователи оперируют популяционными нормативами содержания МК в крови, другие используют фиксированные критерии. Среди последних чаще других ориентиром служит уровень МК ≥ 420 мкмоль/л (7 мг/дл), при котором существенно возрастает риск преципитации уратов.

При диагностике ГУ мы рекомендуем придерживаться возрастного-половых популяционных нормативов содержания МК и вместе с тем в пределах ГУ выделять «жесткие» (МК ≥ 420 мкмоль/л) и «мягкие» (МК < 420 мкмоль/л, но выше популяционной нормы) формы ГУ. Потому что «жесткие» формы ГУ, как уже указывалось, сопряжены с высокой вероятностью кристаллизации МК, а «мягкие» формы не лишены патогенных свойств даже тогда, когда МК находится в крови в растворенном состоянии.

По нашим данным, в популяционной выборке практически здоровых (по эпидемиологическим понятиям) лиц явно преобладают «мягкие» формы ГУ (9,9%), распространенность которых в 1,8 раза превосходит частоту «жестких» форм ГУ (5,4%). При этом обнаруживается четкая связь повышения уровня МК в крови с метаболическим синдромом и его компонентами. Наибольший коэффициент ассоциации зафиксирован между ГУ и углеводными нарушениями (+0,62), далее в порядке убывания следуют гиперинсулинемия (+0,57), абдоминальное ожирение (+0,51), гиперлиппротеидемия IV типа (+0,5) и артериальная гипертензия (+0,46). Установлено, что случайное обнаружение у человека ГУ в 3,7 раза увеличивает вероятность выявления у него нарушенной толерантности к глюкозе или СД 2 типа.

Таким образом, существующие на сегодняшний день данные позволяют причислить ГУ к числу известных факторов риска СД, таких как ожирение, инсулинорезистентность, дислипидемия и др.

Особенности пуринового обмена при сахарном диабете

В формировании общего пула пуринов в организме задействовано три основных источника:

- 1) использование пуринов, поступающих в составе пищи;
- 2) синтез *de novo* (активный синтез пуринов из низкомолекулярных составляющих);
- 3) реутилизация — повторное использование «отработанных» пуринов.

Из трех основных источников пуринов самым надежным и, пожалуй, основным является синтез *de novo*, для которого используются вполне доступные низкомолекулярные соединения. Поэтому ограничение поступления пуринов с пищей может не приводить к ожидаемому снижению уровня МК в организме. Большое значение для поддержания баланса пуринов имеет процесс реутилизации пуринов, который энергетически более выгоден, чем синтез *de novo*. Важнейшую роль в этом процессе играет фермент гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансфераза, который обеспечивает возврат в пуриновый цикл гуанина и гипоксантина.

Манифестные формы СД характеризуются чрезвычайно высоким пуриновым катаболизмом. При обоих типах СД отмечено нарастание в крови содержания пуриновых оснований (аденина, гуанина), что указывает на их плохую ассимиляцию тканями. Кроме того, при СД зафиксированы достоверные усиление активности ксантиноксидазы — ключевого фермента окисления пуринов, а также существенное угнетение процессов реутилизации пуринов — активность гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазы снижена более чем у половины больных СД. Все это в конечном итоге обуславливает чрезмерную продукцию МК, которая выражается в умеренно высокой ($>4,8$ ммоль/сут, но ≤ 6 ммоль/сут) или сверхвысокой ($>6,6$ ммоль/сут) урикурии. Согласно нашим данным, гиперпродукция МК при декомпенсации углеводного обмена обнаруживается у 63,2% больных СД 1 типа и 76,7% больных СД 2 типа.

Отличительной чертой СД является то, что при преодолении гипергликемией «почечного порога» содержание МК практически утрачивает свое значение в качестве индикатора пуринового катаболизма. Гипергликемия, глюкозурия, присущие СД, через блокаду канальцевой реабсорции МК оказывают выраженное урикозурическое и гипоурикемическое действие, а это значит, что ГУ при манифестных формах СД — явление уже другого порядка, нежели высокие концентрации МК в крови на доклинических стадиях диабета.

Механизмы развития гиперурикемии

Примерно у каждого пятого пациента с СД 1 типа (22,5%) и у каждого третьего больного СД 2 типа (29,2%) встречается ГУ. При СД, в отличие от практически здоровых лиц, преобладают «жесткие» формы ГУ. При СД 2 типа их частота превосходит частоту «мягких» форм в 1,4 раза (17,0% против 12,2%), при СД 1 типа — в 1,6 раза (13,9% против 8,6%).

Если говорить о механизмах развития ГУ, то она может быть обусловлена:

- 1) повышенной продукцией МК при относительно сохраненных механизмах ее выведения через почки (метаболический или гиперпродуктивный тип ГУ);
- 2) нарушенной ренальной экскрецией МК при ее нормальной продукции (почечный или гипоекскреторный тип ГУ);
- 3) комбинацией повышенной продукции МК и сниженной способности почек к элиминации уратов (смешанный или гиперпродуктивно-гипоекскреторный тип ГУ).

При СД имеют место все три перечисленных механизма, но их вовлеченность в процесс формирования ГУ существенно зависит от типа диабета (рис. 1).

При СД 2 типа преобладает смешанный тип ГУ, который встречается почти у каждого второго (44,5%) пациента с ГУ, тогда как при СД 1 типа в генезе ГУ у значительной части больных (60,9%) доминирующее место занимает низкая ренальная элиминация уратов (гипоекскреторный тип ГУ).

Если при СД 1 типа «почечный» фактор присутствует практически при любой ГУ, то при СД 2 типа он становится облигатным только при «жесткой» ГУ (МК ≥ 420 мкмоль/л). В этих случаях СД 2 типа, как правило, характеризуется более тяжелым течением. Это касается не столько возможности достижения компенсации углеводных нарушений,

сколько возникновения сложностей при лечении коморбидных состояний. В первую очередь речь идет о сердечно-сосудистой патологии, которая у больных СД 2 типа с «жесткой» ГУ зачастую выходит на первый план и требует привлечения к ведению этой категории пациентов кардиологов и других смежных специалистов.

Таким образом, формирование ГУ при СД очень тесно связано с поражением почек.

ГИПЕРУРИКЕМИЯ И ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК

Снижение ренальной экскреции уратов при ГУ фиксируется у 95,7% больных СД 1 типа и 68,9% пациентов с СД 2 типа (рис. 1), что указывает на значительный вклад «почечного фактора» в формирование ГУ при СД.

В этой связи уместно заметить, что в ходе многих эпидемиологических исследований авторы пришли к выводу, что ГУ необходимо рассматривать в качестве независимого фактора риска развития и прогрессирования почечной недостаточности. При СД уратная нефропатия, как правило, предшествует ГУ. При сохранной функции почек гиперпродукция МК, свойственная СД, как правило, компенсируется повышенной урикурией. Этому в немалой степени способствует гипергликемия. По мере поражения почек «уратэлиминирующая» функция почек начинает страдать, и урикозурическую стадию повышенной продукции МК сменяет гиперурикемическая. Поэтому в формировании ГУ при СД в большинстве случаев задействован

«почечный» компонент. При СД 1 типа развитие ГУ в большей мере обусловлено низкой клубочковой фильтрацией МК (диабетический гломерулосклероз), тогда как при СД 2 типа преимущественное значение имеет угнетение канальцевой секреции уратов (рис. 1). При этом поражение почек при ГУ у больных СД 2 типа в большей мере соответствует уратному тубулоинтерстициальному нефриту, который протекает со снижением плотности мочи, характеризуется никтурией, «следовой» протеинурией, микрогематурией и практически всегда артериальной гипертензией.

Если раньше к ГУ относились как к одному из показателей, отражающих нарушение экскреторной функции почек, не имеющему самостоятельного значения в почечном повреждении, то в настоящее время роль повышенного уровня МК в крови серьезно пересмотрена. Многочисленные данные позволяют говорить о прямой «нефротоксичности» МК, и поэтому ГУ стали рассматривать как одну из мишеней терапевтического воздействия для профилактики и снижения прогрессирования почечной недостаточности.

Таким образом, при СД, с одной стороны, повышение уровня МК в крови может быть следствием ухудшения функции почек, с другой стороны, ГУ сама по себе может способствовать их поражению.

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ КОРРЕКЦИЯ ГИПЕРУРИКЕМИИ

При лечении СД и коморбидной патологии следует всегда учитывать фактор ГУ. К примеру, известно, что большинство диуретиков и малые дозы аспирина за счет снижения ренальной экскреции МК способствуют развитию ГУ. Повышают уровень МК в крови никотиновая кислота, препараты, содержащие инозин, и целый ряд других лекарственных средств. Поэтому при прочих равных условиях желательнее отдавать предпочтение или метаболически нейтральным средствам, или препаратам, способствующим снижению уровня МК в крови. К последним относят гипотензивные средства: лозартан, амлодипин, липидснижающие: аторвастатин и фенофибрат. Снижают продукцию МК производные оротовой кислоты.

Улучшение углеводного обмена при СД, как правило, не устраняет ГУ. Уровень МК в крови может даже повыситься, потому что по мере компенсации углеводного обмена снижается урикозурическое действие гипергликемии. Исключение составляет относительно новая группа сахароснижающих средств — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor — SGLT2), обладающие рядом позитивных негликемических эффектов, среди которых снижение артериального давления, уменьшение массы тела и улучшение ренальной элиминации МК.

Если на ранних этапах СД (например, при метаболическом синдроме) общепринятые меры, направленные на предупреждение ГУ, еще имеют определенное значение (соблюдение диеты, контроль за массой тела, рациональная фармакотерапия и т. п.), то при манифестных формах, когда задействован «почечный фактор», для устранения ГУ уже требуется активное медикаментозное вмешательство.

Показанием для уратснижающей терапии у больных СД, по нашему мнению, должна являться «жесткая» ГУ — уровень МК ≥ 420 мкмоль/л (7 мг/дл), при кото-

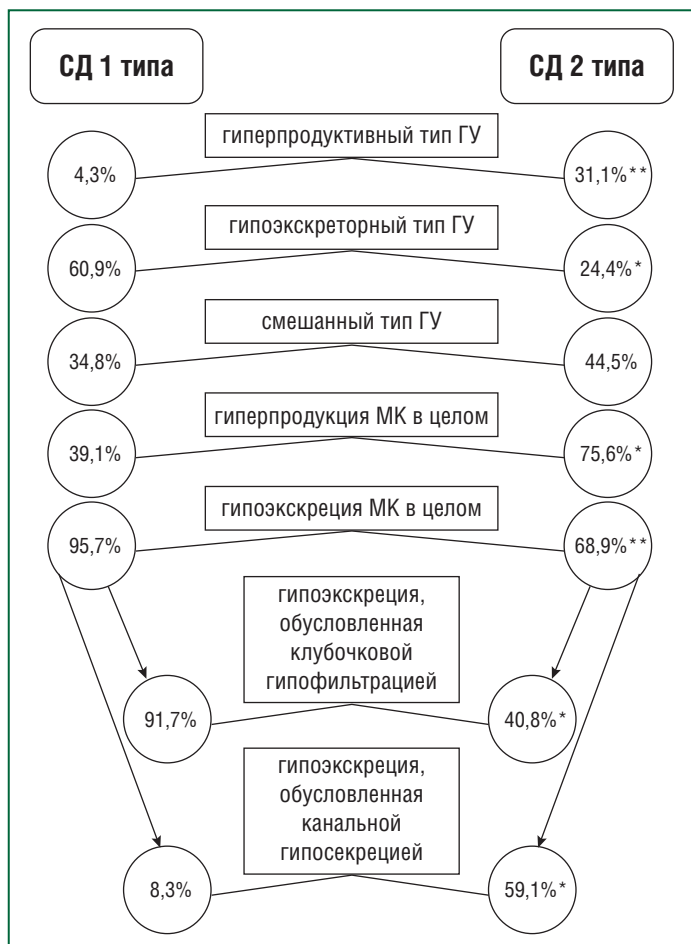


Рис. 1. Основные механизмы формирования ГУ у больных СД (Мадянов И.В., 1999).

* — $p < 0,01$, ** — $p < 0,001$ в сравнении с СД 1 типа

рой существенно возрастает риск преципитации уратов. Целью терапии в этих случаях является достижение уровня МК < 360 мкмоль/л (≈ 6 мг/дл).

Так же как и при подагре, при СД в качестве препаратов первой линии уратснижающей терапии должны рассматриваться ингибиторы ксантиноксидазы — аллопуринол и фебуксостат. Другая группа уратснижающих препаратов — урикозурические средства не только значительно уступают ингибиторам ксантиноксидазы в плане снижения уровня МК в крови, но и зачастую имеют ограничения из-за свойственных им поражений почек. Кроме того, при СД важно не только снизить уровень МК в крови, но и уменьшить ее производство, что достигается только при использовании ингибиторов ксантиноксидазы [5–9].

Аллопуринол — наиболее популярный ингибитор ксантиноксидазы, который широко используется в клинической практике уже более полувека, зарекомендовал себя как эффективное средство коррекции ГУ у большинства больных СД. Рекомендуется назначать аллопуринол в дозе 100 мг/сут. По мере необходимости дозу его увеличивают на 100 мг/сут до достижения целевого уровня МК. Как правило, у больных СД целевого уровня МК удается достичь при дозах аллопуринола, не превышающих 300 мг/сут. Согласно нашим данным, при назначении больным СД 2 типа аллопуринола отмечается не только четкий уратснижающий эффект, но и умеренные позитивные сдвиги в углеводном, липидном обмене, а также в показателях перекисного окисления липидов. Аллопуринол способствует более быстрому достижению компенсации СД у больных с ГУ, а также снижению в крови концентрации холестерина, промежуточных (ацилгидроперекиси) и конечных (малоновый диальдегид) продуктов липопероксидации. Сам факт того, что ингибитор ключевого фермента окисления пуринов — аллопуринол способен не только снизить продукцию МК, но и положительно повлиять на состояние углеводного, липидного обмена и оказать при этом еще и антиоксидантное действие, является косвенным свидетельством взаимообусловленности этих метаболических расстройств при СД, среди которых пуриновые нарушения играют, видимо, далеко не последнюю роль.

Вместе с тем аллопуринол имеет свои недостатки. Сами, на наш взгляд, существенным из них является необходимость снижения его дозы по мере прогрессирования почечной недостаточности. Так, в наиболее эффективных дозах ≥ 300 мг/сут аллопуринол рекомендуется назначать только при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) более 80 мл/мин, тогда как при СКФ 60–80 мл/мин безопасной уже является доза 200 мг/сут, при СКФ 40–60 мл/мин — 150 мг/сут, а при СКФ 20–40 мл/мин — не более 100 мг/сут. Кроме того, аллопуринол имеет хоть и редкие, но достаточно многообразные нежелательные реакции (кожные проявления, транзиторное увеличение «печеночных» ферментов, диарея, миопатия и др.), и его сочетание с отдельными группами препаратов (статины, ингибиторы АПФ, тиазидные диуретики, ампициллин и др.) требует особой осторожности.

Фебуксостат в сравнении с аллопуринолом имеет ряд серьезных преимуществ.

В отличие от аллопуринола фебуксостат является пуриновым селективным и неконкурентным ингибитором ксантиноксидазы, а потому не влияет на другие этапы пуринового обмена [7]. По уратснижающему эффекту, позволяющему достичь целевого уровня МК в крови, фебук-

состат в дозе 80 мг/сут превосходит аллопуринол в дозе 300 мг/сут. При этом ощутимый уратснижающий эффект у фебуксостата наступает сравнительно быстрее (через 5–7 дней), чем у аллопуринола (через 7–15 дней).

Фебуксостат имеет двойной путь экскреции (печеночный и почечный), что позволяет применять его у лиц с умеренной почечной недостаточностью (СКФ > 30 мл/мин) без коррекции дозы. Поэтому при сниженной функции почек вероятность достижения целевого уровня МК в крови при использовании фебуксостата выше, чем при лечении аллопуринолом. К примеру, если у больного СД диабетическая нефропатия сопровождается СКФ 35 мл/мин, фебуксостат без особых опасений можно назначить в дозе 80 мг/сут, тогда как доза аллопуринола в этом случае не должна превышать 100 мг/сут. Рекомендуемая начальная доза фебуксостата составляет 80 мг 1 р./сут независимо от приема пищи. В случае если концентрация МК в сыворотке крови превышает 360 мкмоль/л (≈ 6 мг/дл), через 2–4 нед. доза препарата может быть увеличена до 120 мг 1 р./сут.

Несмотря на все преимущества фебуксостата, назначать его имеет смысл (по причине более высокой стоимости по сравнению с аллопуринолом) при непереносимости последнего и/или наличии почечной недостаточности, ограничивающей применение аллопуринола в эффективной дозе.

Таким образом, ГУ имеет значение на всех этапах развития и прогрессирования СД. В популяционной выборке она указывает на риск развития СД, при клинических формах СД свидетельствует о метаболическом неблагополучии и поражении почек. При этом ГУ, судя по всему, патогенетически воздействует на инсулярный аппарат поджелудочной железы, почки и сосуды, а потому ее коррекция посредством использования ингибиторов ксантиноксидазы аллопуринола или фебуксостата при СД оправдана и положительно влияет не только на пуриновый, но и на углеводный, липидный обмен, а также на процессы перекисного окисления липидов.

Литература

1. Елисеев М.С. Хроническая болезнь почек: роль гиперурикемии и возможности уратснижающей терапии. Современная ревматология. 2018;1:60–65 [Yelisseyev M.S. Chronic kidney disease: the role of hyperuricemia and the possibility of lowering therapies. Modern rheumatology. 2018;1:60–65 (in Russ.)].
2. Мадьянов И.В., Балаболкин М.И., Григорьев А.А. Экспериментальная оценка диабетогенных эффектов мочевой кислоты. Проблемы эндокринологии. 1997;1:36–38 [Madyanov I.V., Balabolkin M.I., Grigoriev A.A. Experimental evaluation of diabetic effects of uric acid. Endocrinology problems. 1997;1:36–38 (in Russ.)].
3. Мадьянов И.В. Особенности пуринового обмена на этапах развития и прогрессирования сахарного диабета (диагностические, патогенетические и лечебные аспекты): автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 1999. [Madyanov I.V. Features of purine metabolism at the stages of development and progression of diabetes mellitus (diagnostic, pathogenetic and therapeutic aspects): thesis. M.; 1999 (in Russ.)].
4. Мадьянов И.В. Мочевая кислота и сахарный диабет. Промежуточные итоги многолетних исследований. Здоровоохранение Чувашии. 2017;2:59–64 [Madyanov I.V. Uric acid and diabetes. Intermediate results of years of research. Health care Chuvashia. 2017;2:59–64 (in Russ.)].
5. Мясоедова С.Е. Новые возможности уратснижающей терапии при подагре. Трудный пациент. 2018;3:28–31 [Myasoedova S.E. New features of uratic therapy for gout. Difficult patient. 2018;3:28–31 (in Russ.)].
6. Цурко В.В., Морозова Т.Е. Подагра, гиперурикемия и сердечно-сосудистые заболевания. Подходы к фармакотерапии. Лечащий врач. 2018;8:52–55 [Tsurko V.V., Morozova T.E. Gout, hyperuricemia, and cardiovascular diseases. Approaches to pharmacotherapy. Attending doctor. 2018;8:52–55 (in Russ.)].
7. Ito H., Antoku S., Abe M. et al. Comparison of the Renoprotective Effect of Febuxostat for the Treatment of Hyperuricemia between Patients with and without Type 2 Diabetes Mellitus: A Retrospective Observational Study. Intern Med. 2016;55(22):3247–3256.
8. Kushiya A., Tanaka K., Hara S., Kawazu S. Linking uric acid metabolism to diabetic complications. World J Diabetes. 2014;5(6):787–795.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>



VIII (XXVI) НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС ЭНДОКРИНОЛОГОВ

с международным участием
«Персонализированная медицина
и практическое здравоохранение»

ОСНОВНЫЕ ТЕМЫ:

1. Эпидемиология и патогенез эндокринных заболеваний
2. Государственные регистры больных с эндокринопатиями в науке и практике: вопросы медико-социальной реабилитации больных с эндокринными заболеваниями;
3. Эндокринология будущего – персонализированная медицина в XXI веке
4. Геномный анализ – новая парадигма для решения медико-генетических задач. Технологии интеграции достижений молекулярной медицины в клиническую практику
5. Орфанные заболевания в России
6. Современная стратегия диагностики, лечения, профилактики сахарного диабета и его осложнений у детей, подростков и взрослых. Стандартные и инновационные методы контроля гликемии. Командный подход к лечению и профилактике острых и хронических осложнений сахарного диабета. Структурированные программы и трансляционные методы обучения самоконтролю СД
7. Помповая инсулинотерапия и непрерывный мониторинг глюкозы. Помповая терапия у детей в РФ: возможности, достижения, проблемы, перспективы. Дистанционное наблюдение детей с сахарным диабетом 1 типа: региональный опыт
8. Репродуктивное здоровье и сахарный диабет. Сахарный диабет и беременность. Гестационный сахарный диабет. Климактерий у больных с нарушением углеводного обмена и с сахарным диабетом. Сохранение качества жизни пациенток
9. Инновационные высокотехнологичные методы диагностики и лечения микро- и макрососудистых осложнений сахарного диабета. Коморбидный пациент
10. Ремиссия сахарного диабета: инкретиновые гормоны и их роль в развитии и ремиссии диабета и её зависимость от способа введения экзогенных гормонов
11. Актуальные проблемы эндокринной хирургии: опухоли надпочечников, аденокортикальный рак, феохромоцитомы и т.д. Эндокринная хирургия в детском возрасте
12. Ожирение и метаболический синдром – междисциплинарная проблема. Проблемы бариатрической хирургии, послеоперационный мониторинг больных
13. Инновационные достижения в диагностике, лечении и профилактике нейроэндокринных заболеваний. Опухоли гипофиза и АКТГ-зависимый гиперкортицизм. Несахарный диабет и нарушения водно-электролитного обмена
14. Фундаментальная наука и современные подходы к диагностике и лечению заболеваний щитовидной железы
15. Остеопороз, остеопении и другие метаболические заболевания скелета: причины и механизмы развития, оценка эффективности лечения и профилактики, новые мишени терапии
16. Высокотехнологическая медицинская помощь в эндокринологии
17. Полиэндокринопатии: аутоиммунный полигланулярный синдром, сочетанная эндокринная аутоиммунная патология
18. Репродуктивное здоровье женщин и мужчин: от пубертата до мено- и андропauзы: передовые технологии в гинекологии и андрологии, антивозрастная медицина
19. Гипо- и гиперпаратиреоз, дефицит витамина D у детей и взрослых;
20. Междисциплинарный подход к диагностике и лечению эндокринной офтальмопатии
21. Разработка и оптимизация стандартов и протоколов диагностики и лечения эндокринных заболеваний
22. Представление и обсуждение проектов национальных клинических рекомендаций
23. Проблемы лекарственных взаимодействий в практике врача-эндокринолога
24. Радионуклидная диагностика и терапия эндокринных заболеваний
25. Новая модель непрерывного медицинского образования, современные информационные технологии дистанционного обучения
26. Междисциплинарная интеграция эндокринологов и врачей смежных специальностей
27. Онкоэндокринология и ядерная медицина

ДАТА ПРОВЕДЕНИЯ:

22–25 МАЯ 2019 ГОДА

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ:

г. Москва, Ленинский пр-т, 32А, здание Российской академии наук

ОФИЦИАЛЬНЫЙ САЙТ МЕРОПРИЯТИЯ:

WWW.RAE-ORG.RU



Использование современных ультракоротких аналогов инсулина в лечении сахарного диабета 2 типа

К.м.н. И.В. Глинкина

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет), Москва

РЕЗЮМЕ

Сахарный диабет (СД) 2 типа является прогрессирующим заболеванием, требующим постоянной интенсификации сахароснижающей терапии для поддержания целевого гликемического контроля с целью снижения риска развития и прогрессирования поздних осложнений. За последние 15 лет разработано и внедрено в клиническую практику несколько новых классов сахароснижающих препаратов, в т. ч. препаратов аналогов инсулина как длительного, так и ультракороткого действия. Дискутабельными являются вопросы выбора схемы и препаратов инсулина для инициации и интенсификации терапии у пациентов с СД 2 типа. В обзоре рассмотрены рекомендации Американской диабетической ассоциации и Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета по инициации и интенсификации инсулинотерапии у пациентов с СД 2 типа, в т. ч. по применению ультракоротких аналогов инсулина.

Препараты и схемы лечения, используемые при СД 2 типа, должны не только способствовать улучшению гликемического контроля, но и повышать удовлетворенность пациентов проводимой терапией и улучшать качество их жизни. Фармакокинетические и фармакодинамические свойства современных аналогов инсулина позволяют максимально имитировать физиологическую секрецию гормона при меньшем риске развития гипогликемических состояний, достигать и поддерживать целевые уровни гликемии.

Ключевые слова: инсулин глутизин, режим «базал+», базис-болюсная инсулинотерапия, сахарный диабет 2 типа.

Для цитирования: Глинкина И.В. Использование современных ультракоротких аналогов инсулина в лечении сахарного диабета 2 типа. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;1(1):26–30.

ABSTRACT

Use of modern ultra-short insulin analogues in the treatment of type 2 diabetes mellitus

I.V. Glinkina

Sechenov University, Moscow

Type 2 diabetes mellitus (DM2) is a progressive disease that requires constant intensification of sugar control therapy to maintain targeted glycemic control to reduce the risk of development and progression of late complications. Over the past 15 years, several new classes of sugar reducing drugs have been developed and introduced into clinical practice, including both long-lasting and ultra-rapid acting insulin analogues. The choice of insulin regimen and medications for initiation and intensification of therapy in patients with type 2 diabetes mellitus is debatable. The recommendations of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes for the initiation and titration of insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus, including the use of ultra-rapid acting analogues of insulin, discussed in this review.

The drugs and treatment regimens used in DM2 should not only improve glycemic control, but also increase patient satisfaction with the therapy and improve quality of life. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of modern insulin analogues allow imitating the physiological secretion of the hormone to the maximum extent possible with less risk of hypoglycemic states development, and achieve and maintain the target levels of glycaemia.

Keywords: insulin; glulisine; “basal+” mode; basal-bolus insulin therapy; type 2 diabetes mellitus.

For citation: Glinkina I.V. Use of modern ultra-short insulin analogues in the treatment of type 2 diabetes mellitus. RMJ. Medical Review. 2019;1(1):26–30.

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) — социально значимое заболевание, рост распространенности которого приобрел масштаб мировой эпидемии. Согласно данным ВОЗ, в 2016 г. 1,6 млн смертельных случаев произошло по причине СД, а к 2030 г. это заболевание станет седьмой причиной смерти во всем мире [1]. За последние 17 лет, по данным Государственного регистра Российской Федерации, число пациентов с СД возросло практически в 2 раза и составило в 2017 г. 4,5 млн человек, при этом подавляющее число пациентов —

92,1% (4,15 млн) — это больные СД 2 типа. С момента открытия в 1921 г. Ф. Бантингом и вплоть до начала применения в клинической практике в 1950-х гг. препаратов сульфонилмочевины инсулин оставался единственным препаратом для лечения пациентов не только с СД 1 типа, но и с СД 2 типа. В настоящее время в арсенале эндокринологов насчитывается 8 классов таблетированных и инъекционных сахароснижающих препаратов (ССП), воздействующих на различные звенья патогенеза этого заболевания, и количество новых молекул в каждом классе прогрессивно растет.

Осенью 2018 г. Американская диабетическая ассоциация (АДА) и Европейская ассоциация по изучению СД (ЕАСД) выпустили обновленные рекомендации по ведению пациентов с СД 2 типа, в которых пересмотрены стратегия выбора сахароснижающей терапии и тактика по ее интенсификации. В качестве первой линии терапии по-прежнему остается терапия метформином при отсутствии противопоказаний. В то же время стратегия выбора ССП для интенсификации терапии или при необходимости назначения комбинированной терапии основана не столько на параметрах гликемического контроля, сколько на сопутствующих заболеваниях, наличие и прогрессирование которых определяют дальнейший прогноз жизни пациента: сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) атеросклеротического генеза, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и хроническая болезнь почек (ХБП). При наличии у пациента вышеуказанных состояний и отсутствии противопоказаний рекомендовано применение препаратов из классов агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1) или ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2), обладающих не только сахароснижающей активностью, но и снижающих сердечно-сосудистую смертность, прогрессирование ХСН и ХБП. При отсутствии этих состояний выбор ССП будет определяться необходимостью решения той или иной клинической задачи (снижение риска развития гипогликемии, предотвращение увеличения или снижение массы тела), а также основываться на наличии имеющихся ресурсов с учетом стоимости терапии [3].

Большое количество ССП с различными свойствами, с одной стороны, дает возможность достаточно длительного ведения пациентов с СД 2 типа на двойной или тройной комбинированной сахароснижающей терапии без назначения препаратов инсулина. С другой стороны, прогрессирующее течение заболевания требует своевременной интенсификации сахароснижающей терапии, а новые классы ССП не всегда доступны в реальной клинической практике. Согласно данным Государственного регистра, в 2017 г. терапию новыми классами ССП — ингибиторами дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4), аГПП-1 и иНГЛТ-2 получали суммарно менее 6% пациентов — 4,5%, 0,7% и 0,1% соответственно. В то же время доля пациентов с СД 2 типа, находящихся на инсулинотерапии, составила 18,6%: 10,8% получали комбинированную терапию инсулинами в сочетании с различными ССП, 7,8% находились на монотерапии инсулинами. При этом уже в момент установления диагноза 6,2% пациентов находились на инсулинотерапии, в дальнейшем их доля возрастала пропорционально длительности заболевания, составив 43,4% при стаже СД более 20 лет [2].

Диагноз СД требует от пациентов изменения образа жизни, а также зачастую вносит ограничения в ежедневную деятельность в связи с проводимой терапией и развитием осложнений, что не может не влиять на качество жизни пациентов. Термин «инсулинотерапия» обобщает различные режимы и схемы терапии, которые реализуются путем введения препаратов инсулина с разными фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами. Принятие решения о начале терапии инсулином у конкретного пациента требует индивидуального подхода для выбора режима инсулинотерапии, обеспечения безопасности лечения, достижения индивидуальных целевых уровней гликемии без ухудшения качества жизни пациента.

ИНИЦИАЦИЯ ИНЪЕКЦИОННОЙ ТЕРАПИИ

Согласно обновленным рекомендациям АДА/ЕАСД, в большинстве случаев инъекционная терапия рекомендована при неэффективности двойной или тройной комбинации ССП, при этом в качестве первой линии, если не были назначены ранее, рекомендованы аГПП-1. В случае выявления у пациента симптомов метаболической декомпенсации или уровня $HbA1c > 10\%$ (или более чем на 2% выше целевого уровня) рекомендовано рассмотреть возможность начала инсулинотерапии [3]. Однако с учетом достаточно низкого уровня доступности аГПП-1 в РФ в силу их высокой стоимости интенсификация сахароснижающей терапии у большей доли пациентов осуществлялась и, вероятно, будет осуществляться путем инициации инсулинотерапии. При принятии решения о целесообразности назначения инсулина рекомендовано добавление к терапии ССП базального инсулина — мощнейшего ингибитора глюконеогенеза в печени, что позволит прежде всего снизить уровень гликемии натощак, а это будет способствовать снижению гликемии в течение дня.

В настоящее время в РФ доступны практически все препараты базальных инсулинов: классический нейтральный протамин Хагедорна (НПХ-инсулин), а также аналоги инсулина длительного и сверхдлительного действия — инсулин детемир, инсулин гларгин в двух концентрациях (100 ЕД/мл или 300 ЕД/мл) и инсулин деглудек (100 ЕД/мл) [4]. Препараты отличаются длительностью действия, что обуславливает различия кратности введения (1 р./сут или 2 р./сут). Терапия аналогами инсулина длительного действия ассоциирована с более низким риском гипогликемии по сравнению с таковым при терапии НПХ-инсулином, что предпочтительно для пациентов, имеющих высокий сердечно-сосудистый риск или ССЗ [5]. Частота гипогликемий на терапии инсулином гларгин 300 ЕД/мл ниже, чем на терапии инсулином гларгин 100 ЕД/мл. Кроме этого, применение концентрированного инсулина гларгин (300 ЕД/мл) позволяет уменьшить объем вводимого инсулина, что удобно для пациентов с ожирением, получающих высокие дозы препарата [6–8]. Одним из основных условий достижения целевых значений гликемического контроля после начала терапии базальным инсулином является своевременная титрация его дозы. Это практически осуществимо лишь при обучении пациента самостоятельной титрации препарата, что возможно при применении ее простого и понятного алгоритма (рис. 1) [2].

Стартовая доза базального инсулина:

10 МЕ или 0,1–0,2 МЕ/кг веса

Выбор целевого уровня гликемии натощак:

в зависимости от рекомендованного индивидуального целевого уровня $HbA1c$

Титрация:

увеличение дозы на 2 ЕД каждые 3 дня до достижения целевого значения уровня гликемии натощак без гипогликемий

При гипогликемии:

выяснение и устранение причины; если причина не найдена, уменьшить дозу базального инсулина на 10–20%

Рис. 1. Алгоритм титрации базального инсулина [2]

Вместе с тем не у всех пациентов с СД 2 типа интенсификация сахароснижающей терапии путем добавления базального инсулина позволяет достичь целевого уровня HbA1c. В частности, пациентам с более высоким исходным уровнем HbA1c, имеющим избыточный вес или ожирение, большую продолжительность заболевания и длительно находящимся на комбинированной терапии несколькими ССП, с большей вероятностью потребуются дальнейшая интенсификация сахароснижающей терапии в более ранние сроки [2].

ИНТЕНСИФИКАЦИЯ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ

Если добавление к сахароснижающей терапии базального инсулина не привело к снижению HbA1c до целевого уровня, несмотря на адекватную титрацию и достижение нормогликемии натощак, или суммарная суточная доза базального инсулина превышает 0,7–1 ЕД/кг веса, следующим этапом интенсификации терапии СД 2 типа, согласно рекомендациям АДА/ЕАСД, является назначение прандиального инсулина с целью контроля постпрандиальной гликемии [2].

В настоящее время в РФ в качестве прандиальных инсулинов применяются как классические препараты человеческого инсулина короткого действия, так и аналоги инсулина ультракороткого действия — инсулин лизпро, инсулин аспарт и инсулин глулизин, структура которых отличается от структуры человеческого инсулина аминокислотной последовательностью [4]. По сравнению с инсулином короткого действия аналоги инсулина ультракороткого действия имеют более быстрое начало действия (5–15 мин), пиковая активность достигается за 1–2 ч, продолжительность действия — короткая (4–5 ч) [4]. Даже при введении больших доз длительность действия аналогов ультракороткого инсулина не превышает 5 ч, в то время как длительность человеческого инсулина короткого действия составляет 6–7 ч, что увеличивает риск гипогликемий в постабсорбтивном периоде и в ночное время [9]. Терапия аналогами инсулина ультракороткого действия ассоциирована с более низким риском развития гипогликемии по сравнению с таковым при терапии человеческим инсулином короткого действия.

В связи с этим эксперты АДА/ЕАСД в качестве первого этапа интенсификации терапии предлагают использовать режим «Базал+» — добавление к терапии базальным инсулином инъекции прандиального инсулина перед основным приемом пищи или приемом пищи, после которого регистрируется самый высокий уровень гликемии. Этот режим можно рассматривать как переходный от комбинированной терапии ССП и базальным инсулином к базис-болюсной инсулинотерапии.

Эффективность и безопасность режима «Базал+» были изучены в исследовании Proof-of-Concept (Owens et al.) на примере добавления инъекции инсулина глулизин перед завтраком пациентам с СД 2 типа, находившимся на комбинированной терапии таблетированными ССП и инсулином гларгин: перевод пациентов на режим «Базал+» привел к улучшению гликемического контроля без увеличения частоты гипогликемий [10]. В исследовании OPAL (Lankish et al.), включавшем 316 пациентов с СД 2 типа (HbA1c — 7,3%, ИМТ — 31,3 кг/м², длительность СД — более 10 лет), не достигших целевого уровня HbA1c на комбинированной терапии инсулином гларгин и таблетированными ССП,

Инсулин глулизин — аналог инсулина человека ультракороткого действия, зарегистрирован в РФ в 2006 г. В структуре молекулы инсулина глулизина аспарагин заменен на лизин в позиции В3, а лизин заменен на глутамин в позиции В29 (рис. 2) [11].

В отличие от растворов аналогов инсулина аспарта и лизпро раствор инсулина глулизин не содержит Zn^{2+} , таким образом, молекула инсулина глулизин в растворе находится в виде мономерно-димерной структуры, что обеспечивает быструю диссоциацию инсулина в подкожной жировой клетчатке и, соответственно, более быстрое всасывание и достижение пика концентрации в плазме крови (рис. 3) [12]. Инсулин глулизин можно вводить как за 5–15 мин до еды, так и непосредственно перед едой, что важно не только для людей, ведущих активный образ жизни, но и для всех пациентов с СД: было показано, что лишь 21% пациентов соблюдают рекомендованный интервал между инъекцией короткого человеческого инсулина и едой, что не может не отражаться на гликемическом контроле [13]. Важной особенностью инсулина глулизин является то, что, в отличие от инсулина лизпро, более быстрое начало его действия не зависит от индекса массы тела, что особенно значимо при применении у пациентов с СД 2 типа, подавляющее большинство которых имеет избыточный вес или ожирение [14].

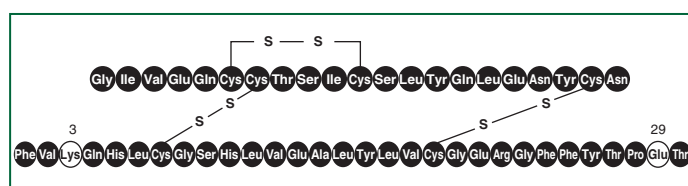


Рис. 2. Структура молекулы инсулина глулизин [11]

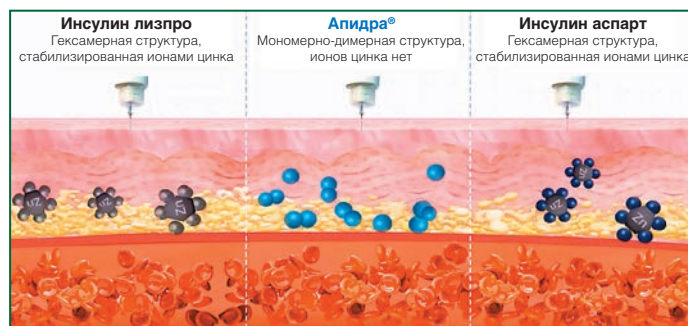


Рис. 3. Структура молекул аналогов инсулина ультракороткого действия (схема)

было продемонстрировано преимущество введения инсулина глутизин перед основным приемом пищи по сравнению с его введением перед завтраком: снижение уровня HbA1c было сопоставимо в обеих группах, однако большее число пациентов достигли целевого уровня HbA1c в группе, вводившей препарат перед основным приемом пищи, по сравнению с группой, вводившей инсулин глутизин перед завтраком, — 52,2% против 36,5% [15].

Залогом эффективности инсулинотерапии является титрация дозы инсулина, вместе с тем обучение пациентов учету углеводов по системе «хлебных единиц» (ХЕ) и коррекции дозы инсулина в реальной практике зачастую невозможно. Сравнение двух алгоритмов титрации прандиального инсулина было проведено в исследовании СНО: 263 пациента с СД 2 типа, не компенсированные на терапии комбинированными инсулинами, были переведены на базис-болюсную терапию инсулином гларгин в комбинации с инсулином глутизин [16]. После включения в исследование пациенты были рандомизированы на две группы: в 1-й группе пациенты изменяли дозу инсулина глутизин в зависимости от планируемого к приему количества углеводов, во 2-й группе пациентам был предложен стандартный алгоритм титрации инсулина глутизин. Инсулин гларгин в обеих группах титровали одинаково согласно стандартному алгоритму, добиваясь достижения нормогликемии натощак. Через 24 нед. в обеих группах было отмечено значительное снижение уровня HbA1c (–1,59% и –1,46% соответственно), большинство пациентов достигли целевого уровня HbA1c < 7,0% (69,2% и 73,0% соответственно) без статистически значимого различия между группами. При этом в группе, осуществлявшей титрацию дозы инсулина глутизин согласно рекомендованному алгоритму, частота симптоматических гипогликемий была ниже, а приверженность проводимой терапии — выше, чем у пациентов, проводивших учет углеводов.

В настоящее время по аналогии с алгоритмом титрации базального инсулина по уровню гликемии натощак эксперты АДА/ЕАСД предлагают стандартный алгоритм титрации прандиального инсулина без учета углеводов по системе ХЕ, изученный в целом ряде исследований (рис. 4) [2].

После добавления одной инъекции прандиального инсулина при сохранении уровня HbA1c выше целевого значения рекомендовано пошаговое — каждые 3 мес. — добавление второй, а затем третьей инъекции инсулина и, таким образом, относительно плавный перевод пациента на базис-болюсную инсулинотерапию. Такой подход ассо-

циирован с меньшим риском гипогликемии и сопровождается большей удовлетворенностью лечением, чем одномоментный перевод пациента на базис-болюсную схему [2].

Возможность поэтапного перехода от терапии базальным инсулином в комбинации с таблетированными ССП к базис-болюсной схеме инсулинотерапии была изучена в многоцентровом рандомизированном открытом параллельном исследовании, проведенном Davidson et al. [17]. Пациенты с СД 2 типа, не достигшие целевых значений гликемии на терапии таблетированными ССП, были переведены на комбинированную терапию инсулином гларгин и таблетированными ССП на 14-недельный вводный период. По завершении вводного периода 343 пациента, не достигшие целевого значения HbA1c < 7,0%, были рандомизированы на терапию инсулином гларгин в комбинации с 1 (режим «Базал+»), 2 или 3 инъекциями инсулина глутизин (базис-болюсная схема инсулинотерапии) длительностью 24 нед., в течение которых проводилась титрация доз инсулина глутизин до достижения HbA1c < 7,0%, уровня гликемии натощак и перед едой < 6,1 ммоль/л и уровня гликемии перед сном < 7,2 ммоль/л. К 24-й нед. отмечено статистически значимое снижение уровня HbA1c во всех 3 группах — с 7,9% до 7,4% в группах, получавших 1 и 2 инъекции инсулина глутизин, и до 7,3% в группе базис-болюсной инсулинотерапии ($p < 0,01$), без значимого различия между группами. Однако наибольшее количество пациентов достигло HbA1c < 7,0% в группе базис-болюсной инсулинотерапии — 46%, тогда как в группах, получавших 2 и 1 инъекцию инсулина глутизин в комбинации с инсулином гларгин, таких пациентов было 33% и 30% соответственно. Частота тяжелой гипогликемии на базис-болюсной схеме была выше, чем в двух других группах, но без статистически значимой разницы.

Эффективность комбинации инсулина гларгин (100 ЕД/мл) и инсулина глутизин в условиях реальной клинической практики была изучена в 12-недельном наблюдательном когортном исследовании LADI [18]. В исследование были включены 1674 пациента с СД 2 типа, у которых не удалось достичь компенсации углеводного обмена путем назначения комбинированных инсулинов 2 р./сут. После включения в исследование все пациенты были переведены на терапию инсулином гларгин (100 ЕД/мл) в сочетании с инсулином глутизин (исходно его вводили 1–3 р./сут, к концу исследования подавляющее большинство пациентов (88%) вводили препарат 3 р./сут). Комбинированная терапия инсулином глутизин и инсулином гларгин (100 ЕД/мл) привела к статистически значимому снижению уровня HbA1c с 8,6% до 7,3%, а также тощачовой и постпрандиальной гликемии без увеличения массы тела. Удовлетворенность проводимым лечением, которая оценивалась при помощи опросника DTSQ (максимальный балл — 36), выросла с 17,6 до 29,3 балла.

Сходные результаты, подтвердившие улучшение качества жизни и повышение удовлетворенности лечением на фоне применения инсулина гларгин (100 ЕД/мл) в сочетании с инсулином глутизин в режиме базис-болюсной инсулинотерапии у пациентов с СД 2 типа, были получены в 6-месячном исследовании Daikeler R. et al. [19]. В него были включены 5695 пациентов с СД 2 типа с неудовлетворительным контролем гликемии на различных схемах инсулинотерапии. В результате базис-болюсной инсулинотерапии с применением инсулинов гларгин (100 ЕД/мл) и глутизин отмечено снижение уровня HbA1c, тощачовой

Стартовая доза прандиального инсулина:

4 МЕ или 10% дозы базального инсулина на прием пищи. Если HbA1c < 8%, рассмотреть снижение дозы базального инсулина на такое же значение (4 МЕ или 10%)

Титрация:

увеличение дозы инсулина на 1–2 ЕД или 10–15% 2 р./нед. до достижения целевого уровня гликемии

При гипогликемии:

выяснение и устранение причины; если причина не найдена, уменьшить дозу соответствующего инсулина на 2–4 ЕД или 10–20%

Рис. 4. Алгоритм титрации прандиального инсулина [2]

и постпрандиальной гликемии. При этом качество жизни пациентов улучшилось в среднем на 32%, а удовлетворенность проводимой терапией (опросник DTSQ) повысилась в 1,5 раза и составила в конце исследования 28,4 балла.

При проведении непрерывного мониторингирования гликемии пациентам с СД 2 типа, находящимся на базис-болюсной терапии инсулинами гларгин 100 ЕД/мл или 300 ЕД/мл (в комбинации с инсулином глуглизин) при строго контролируемом режиме питания частота возникновения гипогликемий была ниже при применении инсулина гларгин 300 ЕД/мл, чем инсулина гларгин 100 ЕД/мл [20].

Поскольку СД 2 типа представляет собой хроническое заболевание с прогрессирующим течением, требующее от пациентов изменения образа жизни и часто накладывающее ограничения на ежедневную деятельность в связи с проводимой терапией и развитием осложнений, приоритет необходимо отдавать препаратам инсулина и схемам терапии, которые не только способствуют улучшению гликемического контроля, но и повышают удовлетворенность проводимой терапией и качество жизни пациентов [21–24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая прогрессирующее течение СД и быстрый рост распространенности этого заболевания, а также принимая во внимание увеличение продолжительности жизни, можно ожидать увеличения числа пациентов с СД 2 типа, которым будет необходима интенсификация сахароснижающей терапии путем назначения препаратов

инсулина по той или иной схеме. Современные аналоги инсулина обладают фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами, которые позволяют максимально имитировать физиологическую секрецию инсулина при меньшем риске развития гипогликемических состояний, что в сочетании с соблюдением алгоритмов титрации будет способствовать достижению и поддержанию целевых значений гликемического контроля у пациентов с СД 2 типа.

Литература

1. Глобальный доклад по диабету. Женева: Всемирная организация здравоохранения. 2018. Лицензия: CC BY-NC-SA 3.0 IGO (Электронный ресурс). URL: <https://www.who.int/diabetes/global-report/ru/> (дата обращения: 22.01.2019). [Global report on diabetes Geneva: World Health Organization; 2018. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. (Electronic resource). URL: <https://www.who.int/diabetes/global-report/ru/> (access date: 01.22.2019) (in Russ.)].
2. Davies M.J., D'Alessio D.A., Fradkin J. et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2018;61(12):2461–2498. DOI:10.2337/dci18-0033.
3. Дедов И.И., Шестакова М.В. и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, показатели углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. Сахарный диабет. 2018;21(3):144–159. DOI:10.14341/DM9686. [Dedov I.I., Shestakova M.V. et al. Diabetes mellitus in the Russian Federation: prevalence, morbidity, mortality, carbohydrate metabolism and the structure of glucose-lowering therapy according to the Federal Register of Diabetes Mellitus, 2017 status. *Diabetes*. 2018;21(3):144–159. DOI: 10.14341/DM9686 (in Russ.)].
4. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 8-й выпуск. М.: УП ПРИНТ; 2017. [Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus / Edited by I.I. Dedova, M.V. Shestakova, A.Yu. Mayorov. 8th edition. M.: UE PRINT; 2017 (in Russ.)].

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>





ВСЕРОССИЙСКИЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ
КОНГРЕСС С МЕЖДУНАРОДНЫМ
УЧАСТИЕМ

БОТКИНСКИЕ ЧТЕНИЯ

23-24/04/2019 ОТЕЛЬ «КРАУН ПЛАЗА АЭРОПОРТ»
(СТАРТОВАЯ УЛ., 6А)

Гарантированное бронирование гостиницы —	ДО 4 МАРТА 2019 Г.
Прием заявок на участие в постерной сессии и конкурсе молодых ученых —	ДО 4 МАРТА 2019 Г.
Прием тезисов —	ДО 11 МАРТА 2019 Г.
Льготная регистрация —	ДО 1 АПРЕЛЯ 2019 Г.



www.congress-ph.ru

Современные алгоритмы диагностики и лечения возрастного андрогенодефицита

К.м.н. Ю.А. Редькин

ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

РЕЗЮМЕ

У пожилых мужчин уровень тестостерона в сыворотке крови неуклонно снижается с возрастом. Существуют большие индивидуальные вариации концентрации тестостерона. Наиболее частыми клиническими проявлениями возрастного андрогенодефицита являются снижение либидо, эректильная дисфункция, снижение мышечной массы, низкая минеральная плотность кости, слабость, метаболический синдром и депрессия. Необходимо проводить дифференциальную диагностику возрастного андрогенодефицита с заболеваниями, сопровождающимися сходной симптоматикой, оценить общее состояние здоровья, чтобы исключить системное заболевание, расстройства пищевого поведения, чрезмерные физические нагрузки, нарушения сна и нежелательные реакции при использовании лекарственных средств, которые влияют на производство тестостерона или его метаболизм. Заместительная терапия препаратами тестостерона может купировать симптомы, связанные с андрогенодефицитом. Необходимо обстоятельно обсудить с пациентом потенциальные риски и пользу такого лечения. Однако такая терапия не рекомендуется мужчинам в возрасте 65 лет и старше даже с низкой концентрацией тестостерона в крови. Лечение препаратами тестостерона способствует улучшению либидо и сексуальной функции, повышению настроения, увеличению мышечной массы и силы, нормализации липидного и гликемического профилей, минеральной плотности кости.

Ключевые слова: андрогенодефицит, заместительная гормональная терапия, препараты тестостерона.

Для цитирования: Редькин Ю.А. Современные алгоритмы диагностики и лечения возрастного андрогенодефицита. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;1(1):31–35.

ABSTRACT

Modern algorithms for diagnosis and treatment of age-related androgen deficiency

Yu.A. Redkin

Moscow Regional Research and Clinical Institute named after M.F. Vladimirov, Moscow, Russia

In older men serum testosterone levels steadily decrease with age. There are large individual variations in testosterone concentrations. The most frequent clinical manifestations of age-related androgen deficiency are reduced libido, erectile dysfunction, reduced muscle mass, low bone mineral density, faintness, metabolic syndrome and depression. Differential diagnosis of age-related androgen deficiency with diseases accompanied by similar symptoms should be made, and general health should be assessed to exclude systemic disease, eating disorders, excessive physical activity, sleep disturbances and undesirable reactions when using medications that affect testosterone production or metabolism. Replacement therapy with testosterone may relieve symptoms associated with androgen deficiency. Potential risks and benefits of such treatment should be discussed in detail with the patient. However, such therapy is not recommended for men aged 65 and over, even with low testosterone concentrations in the blood. Treatment with testosterone helps to improve libido and sexual function, increase mood, muscle mass and strength, normalize lipid and glycemic profiles, mineral bone density.

Keywords: androgen deficiency, hormone replacement therapy, testosterone medications.

For citation: Redkin Yu.A. Modern algorithms for diagnosis and treatment of age-related androgen deficiency. RMJ. Medical Review. 2019;1(1):31–35.

ВВЕДЕНИЕ

У пожилых мужчин уровень тестостерона в сыворотке крови неуклонно снижается с возрастом. В некоторых исследованиях сообщается, что средняя концентрация общего тестостерона у мужчин в возрасте 75 лет составляет около двух третей от уровней в возрасте 25 лет [1–3]. Существуют большие индивидуальные вариации концентрации тестостерона, и неясно, как определенный уровень общего или свободного сывороточного тестостерона можно использовать для подтверждения «нормы». В согласованном заявлении Международного общества андрологии, Международного общества по изучению проблем старения мужчин, Европейской ассоциации урологов, Европейской академии андрологии и Американского общества андрологии сделан вывод о том, что общепринятых нижних пределов нормального уровня сывороточного тестостерона не существует и что мужчины с сыво-

роточной концентрацией выше 350 нг/дл (12,1 нмоль/л) обычно не нуждаются в заместительной терапии, в то время как мужчинам с сывороточной концентрацией тестостерона ниже 230 нг/дл (8 нмоль/л) обычно необходима заместительная терапия тестостероном [4]. Считается, что нормальный уровень общего тестостерона у здоровых взрослых мужчин составляет от 315 до 1000 нг/дл (от 11 до 34,7 нмоль/л) в зависимости от его поступления в кровь и уровня метаболического клиренса [3].

ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ АНДРОГЕНОДЕФИЦИТА

Распространенность мужского гипогонадизма может быть заниженной, поскольку не каждый мужчина с симптомами гипогонадизма обращается к врачу. Кроме того, мужчинам, имеющим симптомы гипогонадизма, часто ставят неправильный диагноз из-за неспецифичности сим-

птомов. Наиболее частыми клиническими проявлениями возрастного андрогенодефицита являются снижение либидо, эректильная дисфункция, снижение мышечной массы, низкая минеральная плотность кости, слабость, метаболический синдром и депрессия [2, 5, 6]. Многие из этих симптомов не ассоциируются с пониженным уровнем тестостерона. Более того, симптомы мужского гипогонадизма могут имитировать другие хронические заболевания, что еще больше затрудняет диагностику [7]. На концентрацию тестостерона могут влиять острые заболевания, нарушения питания и некоторые лекарства (например, опиоиды и глюкокортикоиды), ожирение, сахарный диабет, нарушения сна, включая синдром обструктивного апноэ во сне [8, 9]. Поэтому оценка мужчин с дефицитом тестостерона должна включать общую оценку состояния здоровья, чтобы исключить системное заболевание, расстройства пищевого поведения, чрезмерные физические нагрузки, нарушения сна и использование лекарственных средств, которые влияют на производство тестостерона или его метаболизм [10, 11]. Таким образом, выделяют ряд состояний, при которых рекомендуется определение уровня тестостерона [1, 2]:

- ожирение;
- сахарный диабет;
- использование глюкокортикоидов, некоторых прогестинов и андрогенных стероидов;
- нефротический синдром;
- гипотиреоз;
- акромегалия;
- старение;
- ВИЧ-инфекция;
- цирроз и гепатит;
- гипертиреоз;
- использование некоторых противосудорожных средств;
- использование эстрогенов.

Диагностика возрастного гипогонадизма

Для стандартизации диагностики возрастного гипогонадизма современные руководства предлагают разделять симптомы на специфические, «предположительные» и неспецифические (табл. 1) [1].

После анализа клинических симптомов необходимо обязательное определение уровня тестостерона в сыворотке крови, возможно определение общего тестостерона, свободного тестостерона и уровня глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), с последующим расчетом уровня свободного тестостерона [12]. В крови тестостерон циркулирует в виде нескольких фракций: 50% от общего тестостерона — тестостерон, связанный с альбумином;

44% — тестостерон, связанный с ГСПГ; 4% — тестостерон, связанный с другими белками; 2% — свободный тестостерон. Причем биологически активным является свободный тестостерон, фракция которого пополняется за счет тестостерона, связанного с альбумином. Расчетные показатели свободного тестостерона хорошо коррелируют с уровнем свободного тестостерона, определенного методом равновесного диализа. Другие методы определения свободного тестостерона не стандартизованы и их использовать не рекомендуется [1].

Образец сыворотки для определения общего тестостерона должен быть получен между 7:00 и 11:00 ч. Уровень общего тестостерона выше 12 нмоль/л (350 нг/дл) не требует заместительной терапии; при уровне общего тестостерона ниже 8 нмоль/л (230 нг/мл), как правило, требуется терапия тестостероном; если уровень общего тестостерона находится между 8 и 12 нмоль/л, необходимо повторное измерение общего тестостерона и глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), с расчетом свободного тестостерона или определение свободного тестостерона методом равновесного диализа. При этом уровень свободного тестостерона ниже 225 пмоль/л (65 пг/мл) может быть показанием для лечения препаратами тестостерона. Для дифференциальной диагностики между первичным и вторичным гипогонадизмом определяют уровни лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов (ЛГ и ФСГ), а при уровне общего тестостерона ниже 5,2 нмоль/л (150 нг/дл) — уровень пролактина. Алгоритм современной диагностики возрастного гипогонадизма представлен на рисунке 1 [1].

Лечение возрастного гипогонадизма

После диагностики гипогонадизма следует рассмотреть и обсудить с пациентом имеющиеся в настоящее время варианты лечения. Пероральные препараты, содержащие 17- α -тестостерон, больше не используют в лечебной практике из-за их потенциальной токсичности для печени [2]. Буккальные составы имеют удобство перорального введения с низким потенциалом гепатотоксичности, однако короткая продолжительность их действия требует дозирования 2–3 р./сут, наблюдаются побочные эффекты, связанные с полостью рта (боль во рту, отек десен, горький вкус, извращение вкуса) [13]. Внутримышечная инъекция тестостерона ципионата обходится дешевле, ее можно проводить каждые 1–4 нед. Основным недостатком такой терапии являются сильные колебания концентрации тестостерона в плазме, что приводит к соответствующим колебаниям самочувствия, настроения и сексуальной функции [14]. Имплантируемые гранулы тестостерона требуют хирургического

Таблица 1. Симптомы и признаки, указывающие на дефицит тестостерона у мужчин

Специфические	«Предположительные»	Неспецифические
Неполное или замедленное половое развитие	Снижение либидо и половой активности Снижение спонтанных эрекций, эректильная дисфункция	Снижение энергичности, мотивации, инициативы и уверенности в себе
Выпадение волос на теле (подмышечные и лобковые)	Ощущение дискомфорта в молочных железах, гинекомастия Евнухоидные пропорции тела	Подавленное настроение, депрессия Плохие концентрация, внимание и память
Очень маленькие яички (менее 6 мл)	Бесплодие, сниженная концентрация сперматозоидов в сперме Снижение роста, переломы костей, низкий уровень минеральной плотности костей Приливы, потливость	Нарушения сна, повышенная сонливость Легкая необъяснимая анемия (нормохромная, нормоцитарная) Уменьшение мышечной массы и силы Увеличение индекса массы тела

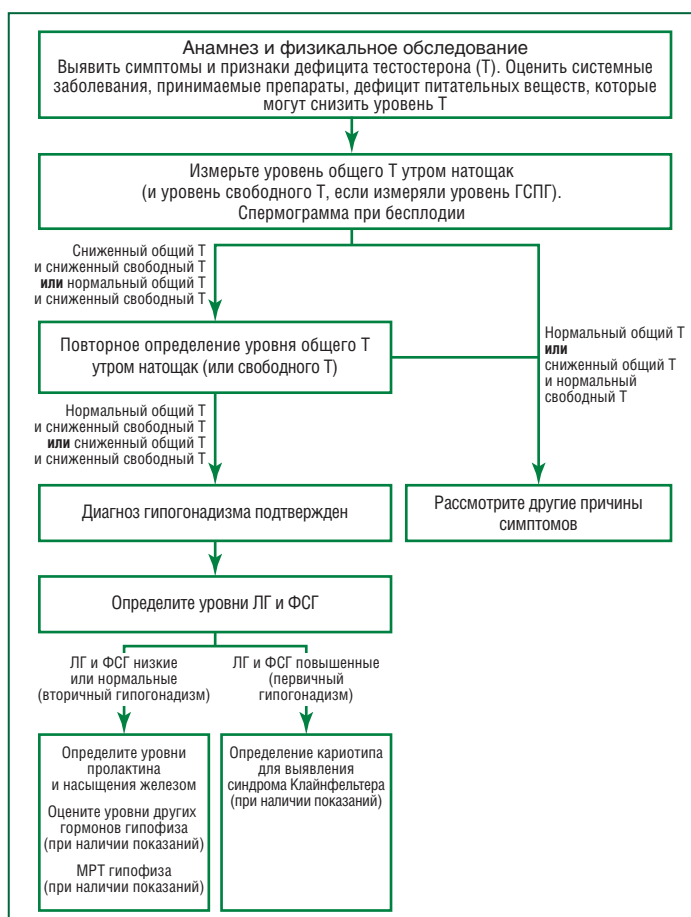


Рис. 1. Алгоритм диагностики возрастного гипогонадизма

вмешательства, их введение может быть болезненным; стоимость терапии является основной причиной прекращения лечения [15]. Трансдермальная терапия препаратами тестостерона является наиболее приемлемой для лечения возрастного гипогонадизма, поскольку на начальном этапе лечения препараты короткого действия могут быть более предпочтительными по сравнению с депо-препаратами длительного действия. Этот метод введения лекарственного средства позволяет наносить на неповрежденную кожу дозу лекарственного средства, которая с контролируемой скоростью абсорбируется в системный кровоток [16]. При этом кожа служит резервуаром тестостерона, и поступление в кровь происходит длительно. Этот метод используют для введения многих лекарств, он обладает такими преимуществами, как высокая биодоступность, отсутствие «метаболизма первого прохода» в печени, повышенная терапевтическая эффективность и стабильная концентрация препарата в плазме. После нанесения геля пациенты должны немедленно вымыть руки с мылом, после высыхания геля закрыть место нанесения одеждой. Они также должны тщательно вымыть место нанесения с мылом при возможном контакте участка кожи с нанесенным гелем с кожей другого человека. Дозу следует подбирать в зависимости от концентрации общего тестостерона в сыворотке крови [2]. Исследование, в котором принимали участие здоровые молодые мужчины, показало, что при нанесении на кожу 150 мг геля тестостерона максимальная концентрация общего тестостерона в сыворотке отмечается через 3 ч [17]. Концентрацию тестостерона в сыворотке крови можно контролировать через 2–4 ч после на-

сения геля уже через 2 нед. после начала использования препарата [18]. В РФ зарегистрирован трансдермальный препарат тестостерона Андрогель®, 1% гель в виде саше. Он наносится на чистую сухую неповрежденную кожу плеча или передней брюшной стенки 1 р./сут утром. Начальная доза Андрогеля 1% составляет 50 мг тестостерона (одно саше по 50 мг). При мониторинге уровня тестостерона на фоне заместительной терапии забор крови для анализа производится через 2–4 ч после нанесения ежедневной дозы Андрогеля. Кровь берут из руки, противоположной той, на которую нанесли гель.

Противопоказания к терапии тестостероном [1, 2, 19–23]:

- рак молочной железы;
- рак предстательной железы с метастазами;
- наличие пальпируемого узла предстательной железы или уплотнения;
- простатический специфический антиген более 4 нг/мл или более 3 нг/мл у мужчин с высоким риском развития рака предстательной железы (афроамериканцы, мужчины с родственниками первой степени, имеющими рак предстательной железы);
- неконтролируемая или плохо контролируемая сердечная недостаточность;
- тяжелые симптомы со стороны нижних мочевыводящих путей с международной оценкой симптомов AUA/IPSS выше 19;
- гематокрит более 48%.

Следует отметить, что с ростом количества клинических исследований противопоказания к заместительной терапии препаратами тестостерона несколько изменились. Например, в руководстве Европейской ассоциации урологов приводятся следующие противопоказания:

- местно-распространенный или метастатический рак предстательной железы;
- рак молочной железы;
- мужчины с активным желанием иметь детей;
- гематокрит >0,54%;
- тяжелая хроническая сердечная недостаточность (Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация, класс IV).

Как и любой метод лечения, трансдермальная терапия препаратами тестостерона имеет свои недостатки. Трансдермальные составы обычно дороги. У некоторых пациентов может возникнуть легкое покраснение кожи, в то время как у других могут развиваться более серьезные кожные реакции. Перенос препарата другому человеку при тесном контакте является основной проблемой и был темой предупреждений FDA [24]. Особое внимание также следует уделять тому, чтобы избежать какой-либо возможности контакта с беременными женщинами, поскольку существует вероятность тератогенности [2, 25].

Пациенты, получающие заместительную терапию тестостероном, должны подвергаться регулярному мониторингу для контроля не только реакции на лечение, но и на наличие неблагоприятных эффектов. Ниже приведены основные рекомендации по мониторингу мужчин, получающих терапию препаратами тестостерона [1].

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО МОНИТОРИНГУ МУЖЧИН, ПОЛУЧАЮЩИХ ТЕРАПИЮ ПРЕПАРАТАМИ ТЕСТОСТЕРОНА

- ♦ Объясните пациенту потенциальные выгоды от лечения, сообщите о риске развития рака предстатель-

ной железы и примите совместное решение относительно плана регулярного профилактического обследования состояния простаты.

- ♦ Оцените эффективность лечения (динамику симптомов, имеющихся у пациента), уточните, не имеется ли у него каких-либо побочных эффектов через 3–12 мес. после начала лечения, с последующим ежегодным мониторингом.

- ♦ Оцените уровень общего тестостерона в сыворотке крови через 3–6 мес. после начала лечения: терапия должна быть направлена на повышение концентрации тестостерона в сыворотке крови до среднего нормального уровня.

- ♦ Трансдермальные гели: оцените концентрацию тестостерона через 2–4 ч после нанесения геля не ранее чем через 2 нед. от начала лечения.

- ♦ Внутримышечное введение тестостерона энантата или ципионата: измерьте уровень общего тестостерона в сыворотке в середине между инъекциями. Если его уровень более 0,66 нг/дл (24,5 нмоль/л) или менее 350 нг/дл (14,1 нмоль/л), скорректируйте дозу или частоту введения.

- ♦ Внутримышечное введение тестостерона ундеканата: измерьте уровень общего тестостерона в сыворотке в конце интервала дозирования непосредственно перед следующей инъекцией.

- ♦ Проверяйте гематокрит в начале исследования, через 3–6 мес. после начала лечения, а затем ежегодно. Если гематокрит составляет более 0,54%, прекратите терапию, пока гематокрит не снизится до безопасного уровня; оцените состояние пациента на предмет гипоксии и апноэ во сне; возобновите терапию с уменьшенной дозой.

- ♦ Назначьте исследование минеральной плотности кости поясничного отдела позвоночника и/или шейки бедра через 1–2 года от начала лечения тестостероном у мужчин, у которых уже был выявлен остеопороз, в соответствии с региональным стандартом.

- ♦ Мужчинам в возрасте 55–69 лет и в возрасте 40–69 лет с повышенным риском рака предстательной железы назначьте трансректальное УЗИ и оцените уровень ПСА перед началом лечения; через 3–12 мес. после начала лечения, а затем в соответствии с рекомендациями по скринингу рака предстательной железы в зависимости от возраста и расы пациента.

- ♦ Назначьте консультацию уролога, если концентрация простатического специфического антигена в сыворотке крови повысилась более чем на 0,1 нг/мл в течение 12 мес. после начала лечения или выше 4 нг/мл.

Клинический ответ на применение трансдермального тестостерона вариателен. Как правило, для восстановления концентрации тестостерона в сыворотке до физиологического диапазона требуется 48 ч. Улучшение либидо и сексуальной функции, а также настроения и энергичности происходит в начале курса лечения, примерно в течение 3–6 нед. Начальное увеличение мышечной массы и силы, снижение ожирения и увеличение гематокрита возникает в течение 3 мес. с максимумом примерно через 12 мес. Липидный профиль начинает улучшаться через 3–4 мес., при этом максимальный эффект достигается через 12 мес. для уровня общего холестерина и 22 мес. для уровней триглицеридов, липопротеинов высокой плотности и липопротеинов низкой плотности. Снижение уровня глюкозы в крови натощак и HbA1c может наблюдаться через 3 мес. с дальнейшим снижением через 12 мес. Воздействие тестостерона на минеральную плотность кости проявляется дольше. Может потребоваться 6 мес., чтобы увидеть перво-

начальный эффект, и 36 мес. и более для достижения максимального улучшения. У пациентов с метаболическим синдромом максимальное воздействие на уменьшение окружности талии, понижение уровня глюкозы в крови, снижение артериального давления достигается в течение 12 мес. Важно следить за концентрацией глюкозы в крови у пациентов с сахарным диабетом и, если необходимо, титровать дозу сахароснижающих препаратов, поскольку заместительная терапия препаратами тестостерона улучшает гликемический контроль [2, 26–32].

Поскольку для реального клинического ответа требуется определенное время (3 мес. и более), некоторые мужчины отказываются продолжать лечение. Врач должен обсудить цели терапии и рекомендовать пациентам не прекращать лечение препаратами тестостерона без консультации с лечащим врачом. Однако отсутствие положительной динамики симптомов гипогонадизма (либидо, сексуальной функции, функции мышц, снижение массы тела) на фоне лечения в течение 3–6 мес. требует отмены текущего вида терапии [1, 2].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Заместительная терапия препаратами тестостерона может купировать симптомы, связанные с андрогенодефицитом. Необходимо обстоятельно обсудить с пациентом потенциальные риски и пользу такого лечения. Назначение заместительной терапии препаратами тестостерона не рекомендуется, но не противопоказано мужчинам в возрасте 65 лет и старше даже с низкой концентрацией тестостерона в крови. В настоящее время не существует строго доказанных научных обоснований для отказа от применения препаратов тестостерона у мужчин пожилого возраста. Однако если у этой группы мужчин имеются симптомы, свидетельствующие о дефиците тестостерона (такие как низкое либидо, необъяснимая анемия), постоянно и однозначно низкие утренние концентрации уровня тестостерона, возможно назначение терапии тестостероном после обсуждения с пациентом потенциальных рисков и пользы такой терапии [1]. Лечение препаратами тестостерона способствует улучшению либидо и сексуальной функции, повышению настроения, увеличению мышечной массы и силы, нормализации липидного и гликемического профилей, минеральной плотности кости [33, 34].

Литература

1. Bhasin S., Brito J.P., Cunningham G.R. et al. Testosterone Therapy in Men With Hypogonadism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(5):1–30.
2. Ullah M.I., Riche D.M., Koch C.A. Transdermal testosterone replacement therapy in men. *Drug Design, Developm Therap.* 2014;8:101–112.
3. Kaufman J.M., Vermeulen A. The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications. *Endocr Rev.* 2005;26(6):833–876.
4. Wang C., Nieschlag E., Swerdloff R. et al. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. *Int J Androl.* 2009;32(1):1–10.
5. Rao P.M., Kelly D.M., Jones T.H. Testosterone and insulin resistance in the metabolic syndrome and T2DM in men. *Nat Rev Endocrinol.* 2013;9(8):479–493.
6. Chin K.-Y., Ima-Nirwana S., Mohamed I.N. et al. Total testosterone and sex hormone-binding globulin are significantly associated with metabolic syndrome in middle-aged and elderly men. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2013;121(7):407–412.
7. Chrousos G.P. Stress and disorders of the stress system. *Nat Rev Endocrinol.* 2009;5(7):374–381.
8. Wu F.C.W., Tajar A., Pye S.R. et al. European Male Aging Study Group. Hypothalamic-pituitary-testicular axis disruptions in older men are differentially linked to age and modifiable risk factors: the European Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(7):2737–2745.
9. Travison T.G., Araujo A.B., Kupelian V. et al. The relative contributions of aging, health, and lifestyle factors to serum testosterone decline in men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(2):549–555.

10. Matsumoto A.M., Bremner W.J. Testicular disorders. In: Melmed S, Polansky K.S., Larsen P.R., Kronenberg H.M., eds. Williams Textbook of Endocrinology. 13th ed. New York, NY: Elsevier; 2016.
11. Bhasin S., Jameson J.L. Disorders of the testes and male re-productive system. In: Kasper D., Fauci A., Longo D., Hauser S., Jameson J.L., Loscalzo J., eds. Harrison's Principles of Internal medicine. New York: McGrawHill Education; 2015.
12. Rosner W., Auchus R., Azziz R. et al. Position statement: Utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: an Endocrine Society position statement. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2007;92:405–413.
13. Wang C., Swerdloff R., Kipnes M. et al. New testosterone buccal system (Striant) delivers physiological testosterone levels: phar-macokinetics study in hypogonadal men. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89(8):3821–3829.
14. Morales A., Johnston B., Heaton J.P.W., Lundie M. Testosterone supple-mentation for hypogonadal impotence: assessment of biochemical measures and therapeutic outcomes. J Urol. 1997;157(3):849–854.
15. Smith R.P., Khanna A., Coward R.M. et al. Factors influencing patient decisions to initiate and discontinue subcutaneous testosterone pellets (testopel) for treatment of hypogonadism. J Sex Med. 2013;10(9):2326–2333.
16. Foco A., Hadziabdic J., Becic F. Transdermal drug delivery systems. Med Arch. 2004;58(4):230–234.
17. Eisenegger C., von Eckardstein A., Fehr E., von Eckardstein S. Pharmacokinetics of testosterone and estradiol gel preparations in healthy young men. Psychoneuroendocrinology. 2013;38:171–178.
18. Bhasin S., Cunningham G.R., Hayes F.J. et al.; Task Force, Endocrine Society. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(6):2536–2559.
19. Amory J.K., Watts N.B., Easley K.A. et al. Exogenous testosterone or testosterone with finasteride increases bone mineral density in older men with low serum testosterone. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89(2):503–510.
20. Fernández-Balsells M.M., Murad M.H., Lane M. et al. Clinical review 1: Adverse effects of testosterone therapy in adult men: a systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(6):2560–2575.
21. Burnett A.L., Kan-Dobrosky N., Miller M.G. Testosterone replacement with 1% testosterone gel and priapism: no definite risk relationship. J Sex Med. 2013;10(4):1151–1161.
22. Ullah M.I., Washington T., Kazi M., Tamanna S., Koch C.A. Testosterone deficiency as a risk factor for cardiovascular disease. Horm Metab Res. 2011;43(3):153–164.
23. Yassin D.-J., El Douaihy Y., Yassin A.A. et al. Lower urinary tract symptoms improve with testosterone replacement therapy in men with late-onset hypogonadism: 5-year prospective, observational and longitudinal registry study. World J Urol. 2014;32(4):1049–54. DOI: 10.1007/s00345-013-1187-z.
24. Ullah M.I., Riche D.M., Koch C.A. Transdermal testosterone replacement therapy in men. Drug Dis Devel Ther. 2014;9:101–110.
25. Kunz G.J. Virilization of young children after topical androgen use by their parents. Pediatrics. 2004;114(1):282–284.
26. Di Luigi L., Sgrò P., Aversa A. et al. Concerns about serum androgens monitoring during testosterone replacement treatments in hypogonadal male athletes: a pilot study. J Sex Med. 2012;9(3):873–886.
27. Wang C., Swerdloff R.S., Iranmanesh A. et al.; Testosterone Gel Study Group. Transdermal testosterone gel improves sexual function, mood, muscle strength, and body composition parameters in hypogonadal men. J Clin Endocrinol Metab. 2000;85(8):2839–2853.
28. Saad F., Aversa A., Isidori A.M. et al. Onset of effects of testosterone treatment and time span until maximum effects are achieved. Eur J Endocrinol. 2011;165(5):675–685.
29. Heufelder A.E., Saad F., Bunck M.C., Gooren L. Fifty-two-week treatment with diet and exercise plus transdermal testosterone reverses the metabolic syndrome and improves glycemic control in men with newly diagnosed type 2 diabetes and subnormal plasma testosterone. J Androl. 2009;30(6):726–733.
30. Malkin C.J., Pugh P.J., Jones R.D. et al. The effect of testosterone replacement on endogenous inflammatory cytokines and lipid profiles in hypogonadal men. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89(7):3313–3318.
31. Ginzburg E., Klimas N., Parvus C. et al. Long-term safety of testosterone and growth hormone supplementation: a retrospective study of metabolic, cardiovascular, and oncologic outcomes. J Clin Med Res. 2010;2(4):159–166.
32. Emmelot-Vonk M.H., Verhaar H.J.J., Nakhai Pour H.R. et al. Effect of testosterone supplementation on functional mobility, cognition, and other parameters in older men: a randomized controlled trial. JAMA. 2008;299:39–52.
33. Демидова Т.Ю., Скуридина Д.В. Роль заместительной терапии тестостероном при сахарном диабете 2 типа. РМЖ. 2018;11(II):110–115. [Demidova T. Yu., Skuridina D.V. The role of testosterone replacement therapy in type 2 diabetes. RMJ. 2018;11(II):110–115 (in Russ.).]
34. Мазо Е.В., Силуянов К.А. Тестостерон-заместительная терапия при мужском гипогонадизме. Современные подходы к лечению. РМЖ. 2006;12:918. [Mazo E.B., Siluyanov K.A. Testosterone replacement therapy for male hypogonadism. Modern approaches to treatment. RMJ. 2006;12:918 (in Russ.).]



Андрогель® тестостерон 50 мг

Контролируемая терапия дефицита тестостерона



АНДРОГЕЛЬ®. Краткая инструкция по медицинскому применению

Лекарственная форма: гель для наружного применения. **Активное вещество:** Тестостерон 50 мг. **Показания:** Заместительная терапия при недостаточности эндогенного тестостерона. **Противопоказания:** карцинома грудной железы, рак предстательной железы или подозрение на их наличие; при имеющейся гиперчувствительности к тестостерону или к другим компонентам препарата. Опыт применения препарата Андрогель® у женщин и детей отсутствует. **Способ применения и дозы:** рекомендованная доза составляет 5 г геля (т.е. 50 мг тестостерона), применяемого 1 раз в день. Гель наносится на чистую, сухую, неповрежденную кожу плеч, надплечий и/или живота. **Регистрационное удостоверение:** № ЛС-000869. Полная информация содержится в инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения АНДРОГЕЛЬ®

ООО «Безен Хелскеа РУС». Россия, 123022, г. Москва, ул. Сергея Макеева, д. 13. Тел.: (495) 980 10 67; факс: (495) 980 10 68. www.безен.рф

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

Физическая нагрузка у пациентов с сахарным диабетом 1 типа: принципы коррекции помповой инсулинотерапии

К.м.н. И.А. Барсуков, А.А. Демина

ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

РЕЗЮМЕ

На сегодняшний день накоплено большое количество неопровержимых данных о том, что физические нагрузки (ФН) положительно влияют на состояние здоровья по ряду параметров, в т. ч. и у лиц с сахарным диабетом (СД) 1 и 2 типов. Несмотря на очевидные преимущества активного образа жизни, многие больные СД сознательно отказываются от каких-либо ФН из-за высокого риска развития гипогликемии. С увеличением количества пациентов с СД, которые находятся на инсулинотерапии с помощью инсулиновой помпы, остро встал вопрос о способах профилактики гипогликемических реакций в ответ на ФН различной интенсивности. Однако, несмотря на очевидную необходимость практических рекомендаций, эксперты до сих пор расходятся во мнении касательно времени, длительности и выраженности снижения базальной скорости подачи инсулина. В настоящем обзоре описаны основные биохимические процессы, происходящие в организме во время различных видов ФН, а также принципы оценки их интенсивности. Проведен анализ данных опубликованных на настоящий момент международных клинических исследований, представлен собственный опыт коррекции помповой инсулинотерапии больным с СД 1 типа на ФН в условиях стационара.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа, помповая инсулинотерапия, аэробная физическая нагрузка, непрерывный мониторинг глюкозы крови, степ-тест Астранда.

Для цитирования: Барсуков И.А., Демина А.А. Физическая нагрузка у пациентов с сахарным диабетом 1 типа: принципы коррекции помповой инсулинотерапии. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;1(1):36–43.

ABSTRACT

Physical activity in patients with type 1 diabetes mellitus: approaches for insulin pump therapy correction

I.A. Barsukov, A.A. Demina

The M. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute

There is currently strong data-based evidence that physical activity (PA) is associated with numerous health benefits for patients with type 1 and 2 diabetes mellitus (T1DM, T2DM). Nevertheless, a lot of patients prefer a sedentary lifestyle mainly due to the high risks of hypoglycemia during PA. Each year the amount of diabetics using insulin pump therapy increases dramatically, that is why the development of methods for prevention hypoglycemia during PA in such patients is of primary importance. Unfortunately, there is still the lack of studies in this field, and the recommendations given by various diabetic associations differ. In this review main biochemical processes occurred during PA are described, as well as the methods for the PA intensity assessment. We also analyze the data obtained during international studies and present our own experience in insulin pump therapy correction in patients with T1DM.

Keywords: type 1 diabetes mellitus, insulin pump therapy, aerobic physical activity, continuous glucose monitoring, Astrand step-test.

For citation: Barsukov I.A., Demina A.A. Physical activity in patients with type 1 diabetes mellitus: approaches for insulin pump therapy correction. RMJ. Medical Review. 2019;1(1):36–43.

ВВЕДЕНИЕ

По данным ВОЗ, около 60% всех случаев смерти обусловлено неинфекционными, в основном сердечно-сосудистыми, заболеваниями. Столь высокий показатель является следствием нерационального питания и снижения уровня физической активности (ФА) [1].

Так, по данным исследования US Surgeon General, более 50% взрослого населения США не придерживаются рекомендации по ежедневной 30-минутной физической нагрузке (ФН), а 25% и вовсе ведут малоподвижный образ жизни [2, 3]. По данным Национальной программы проверки здоровья и питания (*The National Health and Nutrition Examination Survey*), у 38% больных сахарным диабетом

2 типа (СД 2 типа) уровень ФА меньше рекомендованного объема, а 36% целенаправленно не выполняют регулярные физические упражнения [2, 3].

В настоящее время имеется большое количество данных о том, что ФА очень полезна что не только больным с ожирением и СД 2 типа, но и пациентам с сахарным диабетом 1 типа (СД 1 типа) [4]. По данным ряда авторов, регулярная ФА способствует улучшению как состояния углеводного обмена, так и качества жизни [5–8]. Однако, несмотря на очевидные преимущества активного образа жизни и положительного влияния ФН на состояние здоровья, многие больные СД сознательно отказываются от дополнительной ФА из-за высокого риска развития гипогликемии [9, 10].

С увеличением количества пациентов с СД, которые находятся на инсулинотерапии с помощью инсулиновой помпы, остро встал вопрос о способах профилактики гипогликемических реакций в ответ на ФА различной интенсивности. Несмотря на очевидную необходимость практических рекомендаций, эксперты до сих пор расходятся во мнении касательно времени, длительности и выраженности снижения базальной скорости подачи инсулина [4, 11–15].

ОСОБЕННОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗОК

ФН могут привести к значительным колебаниям уровня глюкозы крови, что необходимо учитывать при коррекции инсулинотерапии. Механизм энергообеспечения, использующийся в конкретном физическом упражнении, а также его длительность и интенсивность оказывают существенное влияние на тактику ведения [16]. По механизму энергообеспечения ФН разделяются на аэробные и анаэробные.

АЭРОБНЫЕ ФИЗИЧЕСКИЕ НАГРУЗКИ

Аэробные ФН включают в себя упражнения легкой или умеренной интенсивности, которые могут выполняться в течение длительного времени [16]. При аэробном механизме ресинтез АТФ происходит при участии кислорода путем окислительного фосфорилирования углеводов и липидов в митохондриях [17]. Важно, что липиды являются наиболее энергетически выгодным субстратом, т. к. в ходе их окисления синтезируется в 2 раза больше АТФ, чем при окислении углеводов [18]. По мере увеличения уровня тренированности в организме начинают преобладать мышечные волокна типа I (рис. 1), содержащие большое количество митохондрий. Это, в свою очередь, способствует ускорению вступления жирных кислот в реакцию синтеза АТФ и, как следствие, увеличению использования жиров в качестве основного энергетического субстрата [17].

АНАЭРОБНЫЕ ФИЗИЧЕСКИЕ НАГРУЗКИ

Для анаэробных ФН характерны небольшая продолжительность и высокая интенсивность [16]. Энергообеспече-

ние в этом случае происходит за счет анаэробного гликолиза, а также утилизации внутримышечных запасов АТФ и креатинфосфата (КФ). По мере увеличения уровня тренированности в организме повышается содержание мышечных волокон типа II, для которых характерно высокое содержание АТФ, КФ, внутримышечного фосфагена и гликогена [17].

Основные виды аэробных и анаэробных ФН представлены в таблице 1 [19].

ОСОБЕННОСТИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА ПРИ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ

Основные изменения гомеостаза глюкозы во время ФН наглядно представлены на рисунке 2. Как видно из представленной схемы, на фоне ФН усиливается кровоснабжение и повышается чувствительность тканей к инсулину. Подобные изменения у пациентов с СД могут приводить к снижению уровня глюкозы крови, что требует применения ряда мер по профилактике гипогликемии [16].

При анаэробной ФН значительно увеличивается выброс контринсулярных гормонов, что у здорового человека приводит к кратковременному повышению уровня глюкозы крови. В дальнейшем благодаря регуляторным механизмам уровень гликемии возвращается к исходному (рис. 3). У больных СД подобные изменения могут приводить к выраженному повышению уровня глюкозы в крови, что требует дальнейшей коррекции [16, 20, 21].

Таблица 1. Основные виды аэробных и анаэробных физических нагрузок

Аэробная физическая нагрузка	Анаэробная физическая нагрузка
Езда на велосипеде	Спринтерский бег
Бег на длинные дистанции	Силовые упражнения
Ходьба	Упражнения на подтягивания
Плавание	Упражнения на приседания

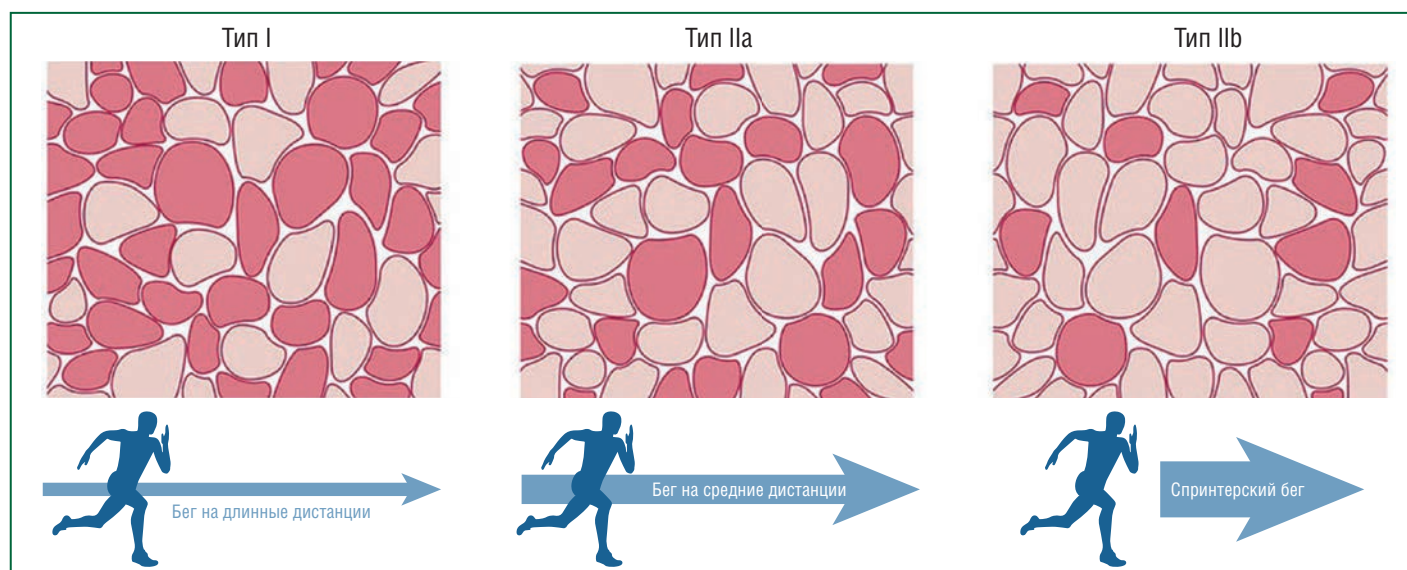


Рис. 1. Типы мышечных волокон

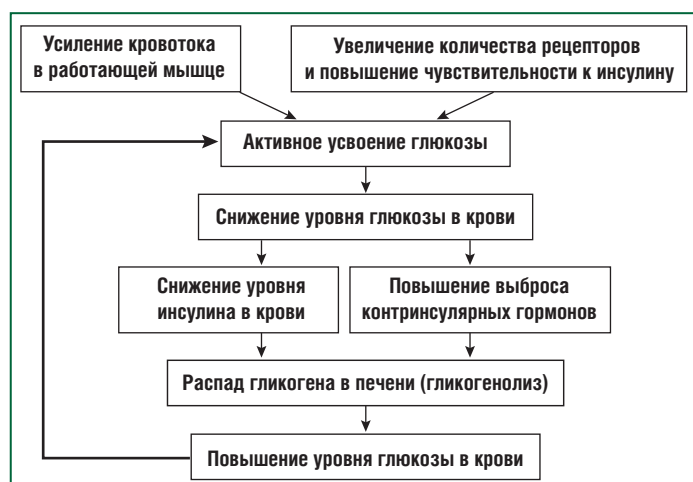


Рис. 2. Гомеостаз глюкозы при физической нагрузке

Таблица 2. Интенсивность физических нагрузок [адапт. из 20]

Интенсивность	% ЧСС _{max}	MET
Легкая	50–63	2–4
Умеренная	64–76	5–6
Высокая	77–93	7–9
Высокая/максимальная	>93	>10
Максимальная	100	>10

Примечание. MET – метаболический эквивалент; % ЧСС_{max} – процент от максимальной частоты сердечных сокращений.

ОБЩИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ФИЗИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Согласно рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов, оптимальной для пациентов с СД является регулярная ФН продолжительностью не менее 30 мин, предпочтительно ежедневно, но не менее 150 мин в неделю [22]. Во избежание неблагоприятных последствий рекомендуется начинать с ФН легкой/умеренной интенсивности с постепенным увеличением ее длительности и интенсивности [23]. При этом под интенсивностью следует понимать величину усилий, необходимых для осуществления какого-либо вида ФА (табл. 2) [20].

Максимальная частота сердечных сокращений (ЧСС) рассчитывается на основании возраста пациента по следующей формуле [24]: ЧСС_{max} = 220 – возраст.

При этом для определения тренировочной ЧСС для достижения необходимой интенсивности ФН используется формула Карвонена [24]:

$$\text{ЧСС}_{\text{тренин.}} = (\text{ЧСС}_{\text{max}} - \text{ЧСС в покое}) \times \text{интенсивность, \%} + \text{ЧСС в покое}$$

Для пациентов с СД существует ряд противопоказаний к проведению ФН, которые необходимо учитывать. К ним относят следующие состояния [22]:

- ♦ уровень гликемии >13 ммоль/л в сочетании с ацетонурией или > 16 ммоль/л, даже без ацетонурии;
- ♦ гемофтальм, отслойка сетчатки, первые полгода после лазерной коагуляции сетчатки;
- ♦ препролиферативная (при ФА с резким повышением АД, бокс, ФА высокой интенсивности и продолжительности) и пролиферативная ретинопатия (то же, плюс бег, поднятие тяжестей, аэробика и т. д.);
- ♦ неконтролируемая АГ;
- ♦ ИБС (по согласованию с кардиологом).

При этом важно отметить, что в данном случае речь не идет о бытовой ФА.

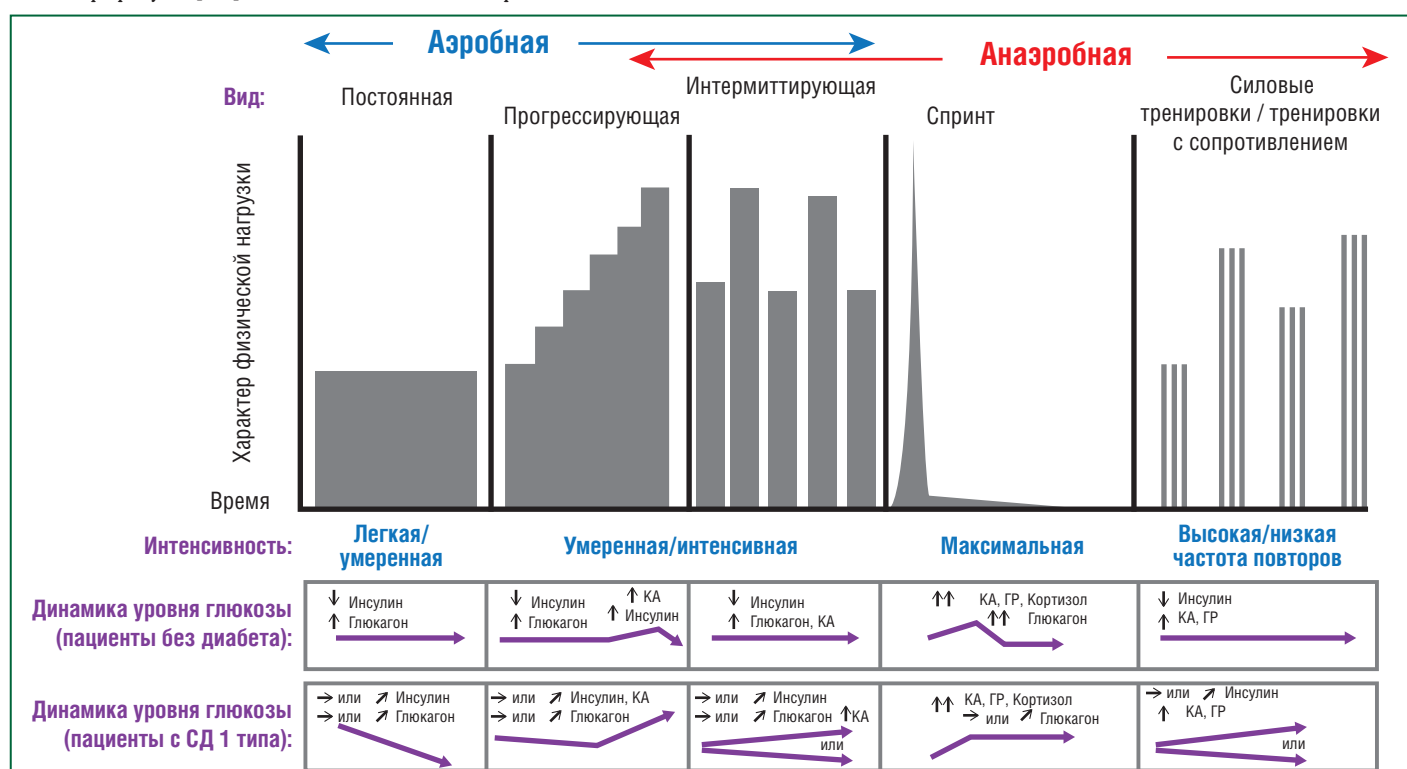


Рис. 3. Влияние различных видов физических нагрузок на углеводный обмен: КА – катехоламины; ГР – гормон роста [адапт. из 20]

При наличии у пациента диабетической ретинопатии перед проведением ФН умеренной/высокой интенсивности рекомендован осмотр офтальмолога [25].

ФН с осторожностью рекомендованы в следующих случаях [22]:

- ♦ виды спорта, при которых трудно купировать гипогликемию (подводное плавание, дельтапланеризм, серфинг и т. п.);
- ♦ нарушение распознавания гипогликемии;
- ♦ дистальная нейропатия с потерей чувствительности и вегетативная нейропатия (ортостатическая гипотония);
- ♦ нефропатия (нежелательное повышение АД);
- ♦ непролиферативная ретинопатия.

Всем пациентам с СД вне зависимости от способа подачи инсулина рекомендован контроль гликемии до и после ФА. Дополнительный самоконтроль рекомендовано проводить при длительной ФА каждые 1–2 ч, а также при возникновении симптомов гипогликемии. При уровне глюкозы в крови $<5,0$ ммоль/л рекомендован дополнительный прием 1–2 ХЕ быстроусвояемых углеводов, а при гликемии 5,1–7,0 ммоль/л — медленноусвояемых углеводов. Каждому пациенту рекомендовано иметь при себе углеводы в большем количестве, чем обычно: при кратковременной ФА — не менее 4 ХЕ, при длительной — не менее 10 ХЕ [22].

КОРРЕКЦИЯ ПОМПОВОЙ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ НА АЭРОБНУЮ ФИЗИЧЕСКУЮ НАГРУЗКУ

Несмотря на большое количество исследований, посвященных особенностям коррекции инсулинотерапии на ФН, все рекомендации до сих пор носят лишь общий характер [25]. Как правило, в случае инсулинотерапии посредством шприц-ручек специалисты рекомендуют либо прием дополнительного количества углеводов [20], либо снижение дозы инсулина перед приемом пищи [26]. Особенностью инсулиновой помпы является то, что дозу циркулирующего в организме инсулина можно уменьшить путем снижения базальной скорости подачи инсулина [4, 12], при условии, что ФН возникает вне приема пищи, либо базального и болюсного режимов, когда ФА имеет место в течение 60–180 мин после еды [21].

На сегодняшний день проведен ряд исследований по различным способам коррекции базальной скорости подачи инсулина в ответ на аэробную ФН умеренной интенсивности [4, 12, 15, 21].

Так, в исследовании S. Franc et al. было показано, что снижение базальной скорости подачи инсулина на 80% от исходного в течение 30-минутной аэробной ФН и в последующие 2 ч позволяло эффективнее снизить количество гипогликемических состояний в сравнении с 50% снижением [4]. Данный метод, по утверждению авторов, является промежуточным решением между 50% снижением до и во время ФН, предложенным рядом авторов [12, 27, 28], и остановкой инсулиновой помпы, предлагаемой M.K. Frohnauer и E. Tsalikian et al. [11, 29].

В исследовании S.A. McAuley et al. проводили анализ динамики циркулирующего в крови инсулина, гликемии, а также количества гипогликемических реакций при снижении базальной скорости подачи инсулина на 50% от исходного за 60 мин до ФН, на время 30-минутной ФН, а также в течение 2 ч после ФН. По результатам исследования авторы пришли к выводу, что уменьшение вдвое базальной

скорости подачи инсулина за 60 мин до ФН не снижало количество циркулирующего в крови инсулина на момент ее начала. Более того, было отмечено увеличение его концентрации во время ФН. Подобное явление авторы связывают с увеличением скорости абсорбции инсулина из подкожно-жировой клетчатки. Таким образом, у пациентов с исходно низконормальным уровнем гликемии предотвращение развития гипогликемической реакции во время ФА невозможно только за счет снижения базальной скорости подачи инсулина и требует дополнительного приема углеводов и более выраженного снижения уровня базального инсулина [12].

Очевидно, что для достижения лучшей компенсации углеводного обмена в ответ на ФН необходим комплексный подход, включающий в себя как прием дополнительных углеводов, так и коррекцию инсулинотерапии. Так, D.P. Zaharieva и M.C. Riddell на основании многочисленных исследований разработали свои схемы коррекции базального и болюсного инсулина при ФН [21].

В том случае, когда ФН имеет место в течение 60–180 мин после приема пищи, для снижения количества циркулирующего в организме инсулина и, как следствие, профилактики гипогликемии авторы рекомендуют снижение болюсного инсулина согласно алгоритму, представленному в таблице 3.

Таблица 3. Начальная коррекция болюсной дозы инсулина в зависимости от интенсивности и длительности физической нагрузки

Интенсивность физической нагрузки	Длительность физической нагрузки	
	30 мин	60 мин
Низкая (~25% V02 max)	-25%	-50%
Средняя (~50% V02 max)	-50%	-75%
Высокая (~75% V02 max)	-75%	–

Тем не менее в исследовании, на которое опираются авторы [26], испытуемые использовали режим множественных инъекций инсулина. Таким образом, у пациентов на инсулиновой помпе необходимый процент снижения может несколько отличаться от исходного. Более того, некоторым пациентам может потребоваться проведение дальнейшей коррекции в зависимости от показателей углеводного обмена [21].

Для пациентов, планирующих ФН вне действия болюсного инсулина (>4 ч после приема пищи), авторы предлагают придерживаться алгоритма коррекции базальной скорости подачи инсулина, представленного в таблице 4. Снижение уровня базального инсулина рекомендуется проводить за 60–90 мин до начала ФН и на время самой ФН [29–31].

Таблица 4. Начальная коррекция базальной скорости подачи инсулина на 60-минутную физическую нагрузку

Интенсивность	Снижение базальной скорости подачи инсулина, %
Низкая (~25% V02 max)	30
Средняя (~50% V02 max)	50
Высокая (~75% V02 max)	90–100

Важно отметить, что в представленных рекомендациях учитывается только нагрузка длительностью более 60 мин. При меньшей продолжительности ФА коррекции базального инсулина не требуется, поддержание уровня глюкозы в крови в необходимом диапазоне достигается только за счет дополнительного приема углеводов [32].

Профилактика развития гипогликемии после физической нагрузки

В течение 24 ч после ФН у пациентов с СД может развиться гипогликемия [10]. Подобное явление связано с увеличением чувствительности тканей к действию инсулина после ФН. При этом, согласно исследованию, проведенному Gomez et al., значительно меньшее количество гипогликемических реакций возникало, если ФН была в утренние часы, в сравнении с занятиями, проведенными в обед. При этом чаще всего гипогликемические реакции возникали в течение 15–24 ч после ФН [10].

С целью профилактики развития гипогликемии после ФН некоторые авторы рекомендуют дополнительное снижение базального инсулина на 50% в течение 2 ч после ФН [4] или на 20% в течение 6 ч в период сна [15].

Опыт коррекции помповой инсулинотерапии на физическую нагрузку умеренной интенсивности в условиях отделения терапевтической эндокринологии

С учетом отсутствия единого общепринятого алгоритма коррекции базальной скорости подачи инсулина на ФН умеренной интенсивности [4, 12, 15, 21] в отделении терапевтической эндокринологии ГБУЗ МО МОНКИ им. М.Ф. Владимирского начато клиническое исследование, посвященное изучению данной проблемы.

Материал и методы

В исследование были включены пациенты в возрасте 18–45 лет с СД 1 типа длительностью больше 1 года и более 3 мес. находившихся на помповой инсулинотерапии (ПИ). Всем пациентам исходно проводилась оценка базального режима путем ежечасного самоконтроля глюкозы крови в определенном временном интервале.

Не менее чем через 4 ч после приема пищи пациенты приступали к 30-минутной аэробной ФН умеренной интенсивности (50% VO_2 max), включавшей в себя занятие на велотренажере. Необходимая для достижения указанной интенсивности ЧСС определялась каждому пациенту индивидуально по формуле Карвонена [24]. Для последующей кластеризации испытуемых по уровню тренированности каждому обследуемому определялся объем максимального поглощенного кислорода (VO_2 max, л/мин) непрямым методом по Astrand — Rhyning с использованием степ-платформы [33].

Оценка динамики углеводного обмена проводилась на основании данных непрерывного мониторинга глюкозы крови (система iPro™2, Medtronic, USA), а также данных самоконтроля глюкометром. В дни проведения ФН в целях безопасности пациента самоконтроль глюкозы крови проводится за 1,5 ч до ФН, непосредственно перед ней, сразу после, а также через 1 и 2 ч.

При разработке протокола коррекции базальной скорости подачи инсулина на ФН мы руководствовались представленными ранее исследованиями [4, 12, 21]. Всем пациентам исходно было рекомендовано снижение базальной скорости подачи инсулина на 50% за 1,5 ч до и на время ФН. Пациенты приступали к упражнению при гликемии 6,5–13,0 ммоль/л. При уровне глюкозы крови <6,5 ммоль/л для минимизации последующего влияния углеводов на показатели пациентам был рекомендован прием 1 ХЕ быстроусвояемых углеводов (200 мл сока).

В дальнейшем в зависимости от показателей гликемии пациенты были разделены на 2 группы:

- при снижении гликемии более чем на 1,7 ммоль/л в течение периода ФН в следующий сеанс доза базального инсулина снижается на 80% (временная базальная скорость (ВБС) 20%);
- при отсутствии изменений или при повышении гликемии базальная скорость в следующий сеанс не меняется (ВБС 100%).

Отметим, что для получения наиболее достоверных результатов всем пациентам ФН проводится только в утренние часы, в одно и то же время. При этом последнее введение болюсного инсулина и/или прием пищи, содержащей медленноусвояемые углеводы, должны осуществляться не позднее, чем за 4 ч до начала тестирования. Обязательные условия участия в исследовании — госпитализация в отделение терапевтической эндокринологии МОНКИ им. М.Ф. Владимирского и прохождение рутинного обследования, включающего в себя ряд лабораторно-инструментальных показателей, а также осмотры невролога и офтальмолога с оценкой состояния глазного дна. Минимальный интервал между сеансами ФН составляет 24 ч. Всем пациентам проводится оценка динамики углеводного обмена в течение суток после ФН с обязательной фиксацией частоты возникновения гипогликемических реакций.

Результаты и обсуждение

На данном этапе исследования была сформирована группа больных для статистического анализа, поэтому ниже представлены клинические примеры коррекции ПИ у пациентов с СД 1 типа на ФН умеренной интенсивности (табл. 5).

Клинический случай 1. Больная Т., 30 лет. СД 1 типа в течение 5 лет, переведена на ПИ 2 года назад. Регулярно занимается аэробными упражнениями, а также лыжным спортом. На фоне ФН часто отмечает легкие гипогликемические состояния, купирующиеся приемом 1–2 ХЕ быстроусвояемых углеводов. Динамика гликемии исходно и на фоне двух сеансов ФН представлена на рисунках 4–6.

Таблица 5. Некоторые клинические параметры больных сахарным диабетом 1 типа

Параметр	Значение	
	Больная Т.	Больная Н.
ИМТ, кг/м ²	24,5	23,6
HbA1c, %	7,6	7,3
СКФ по CKD-EPI, мл/мин	83	86
VO_2 max, л/мин	2,4	2,2

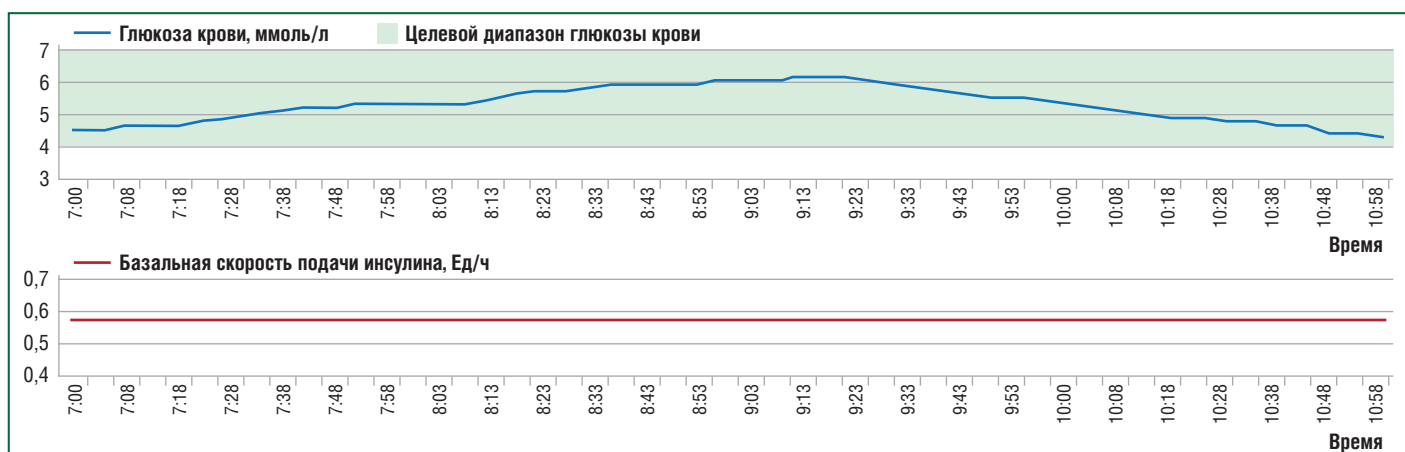


Рис. 4. Исходная динамика гликемии у пациентки Т. по данным непрерывного мониторинга гликемии

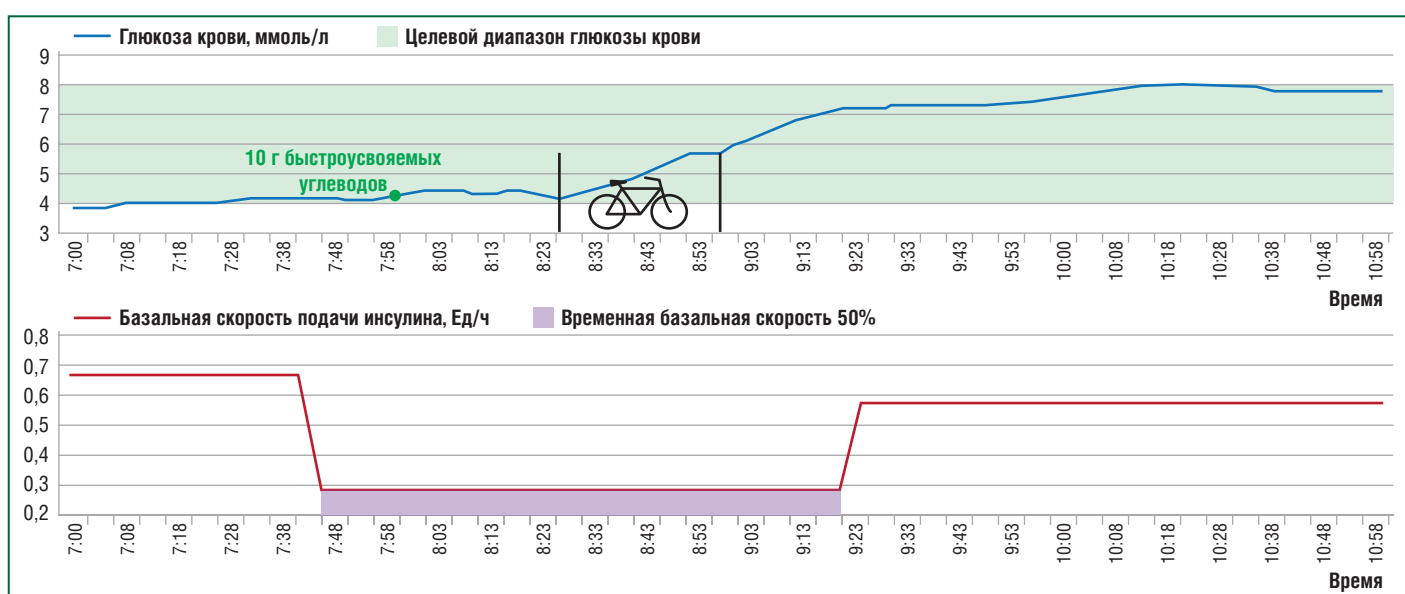


Рис. 5. Динамика гликемии на фоне физической нагрузки у пациентки Т. (временная базальная скорость 50%)

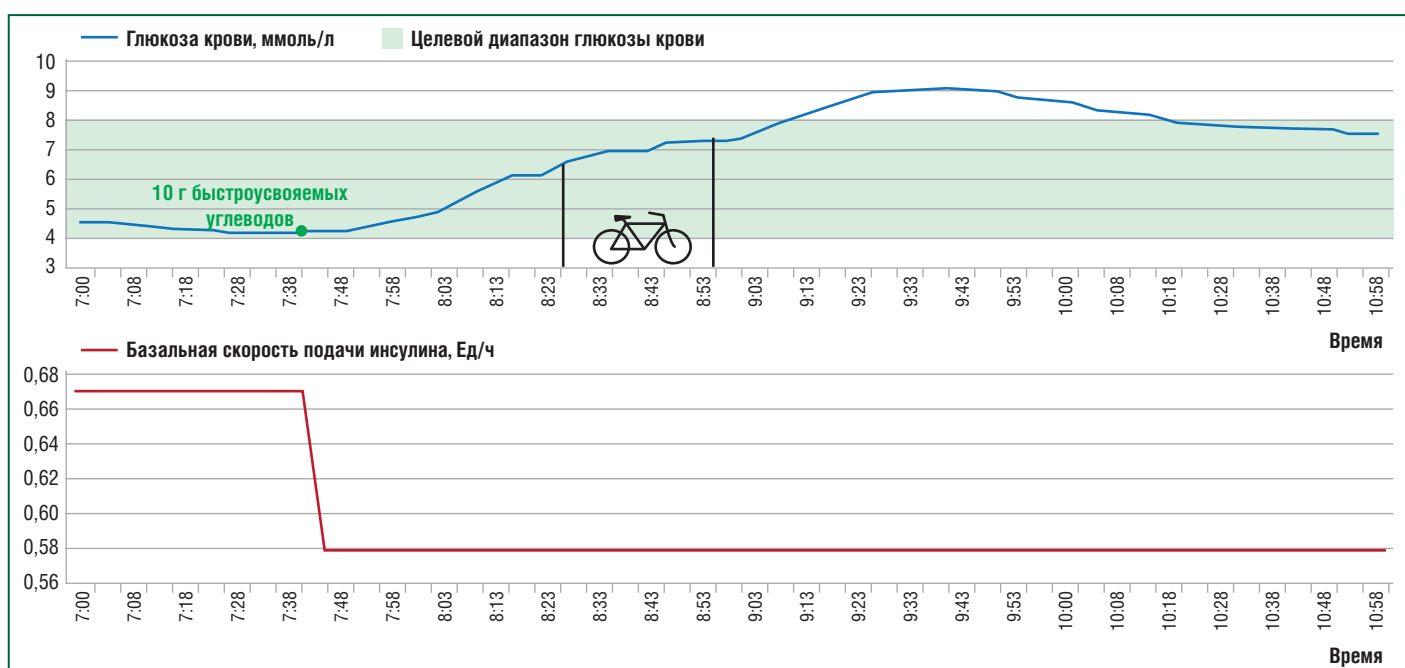


Рис. 6. Динамика гликемии на фоне физической нагрузки у пациентки Т., базальная скорость подачи инсулина не изменялась

Из рисунка 4 видно, что базальная скорость подачи инсулина у больной подобрана адекватно, т. к. до завтрака уровень глюкозы крови устойчиво находится в целевом диапазоне значений. При снижении базальной скорости подачи инсулина на 50% отмечалось повышение уровня глюкозы крови (рис. 5), что свидетельствует о недостаточной дозе базального инсулина для поддержания целевого показателя гликемии.

В следующий сеанс базальная скорость не изменялась (рис. 6). При этом также отмечено повышение уровня глюкозы крови, что, возможно, было следствием высокого уровня тренированности пациентки и более интенсивного использования жиров в качестве энергетического субстрата. Отметим, что в течение 24 ч после ФН не было зафиксировано отсроченных гипогликемических реакций. Таким образом, наблюдаемая в данном случае динамика глюкозы крови подтверждает утверждение G. Scheiner [32] о том, что ФН длительностью менее 60 мин не оказывают существенного влияния на показатели углеводного обмена и коррекции инсулинотерапии не требуют.

Клинический случай 2. Больная Н., 27 лет. СД 1 типа в течение 20 лет, переведена на ПИ 3 года назад. Ее клинические параметры представлены в таблице 5. Ведет ма-

лоподвижный образ жизни, спортом не занимается. Отмечает частые гипогликемические состояния во время длительных прогулок, купирующиеся приемом 1–2 ХЕ быстроусвояемых углеводов.

На рисунке 7 представлена динамика углеводного обмена в необходимом нам временном интервале. При этом видно, что базальная скорость подачи инсулина подобрана адекватно. Снижение базальной скорости подачи инсулина на 50% за 1,5 ч до и на время ФН привело к снижению уровня глюкозы крови до 3,8 ммоль/л (рис. 8) и развитию симптомов гипогликемии (выраженное чувство голода, дрожь, потливость). В связи с этим тест с ФН был остановлен, гипогликемия купирована. Так как в первом тесте, несмотря на 50% снижение базального режима, ФН привела к понижению уровня глюкозы крови, для профилактики гипогликемической реакции во время второго сеанса ФН была использована схема, предложенная S. Franc et al. [4] с модификациями (рис. 9). За 1,5 ч до и на время ФН скорость подачи базального инсулина была снижена на 80%. Несмотря на это, у больной вновь возникли симптомы гипогликемии, уровень глюкозы крови при самоконтроле — 1,8 ммоль/л.

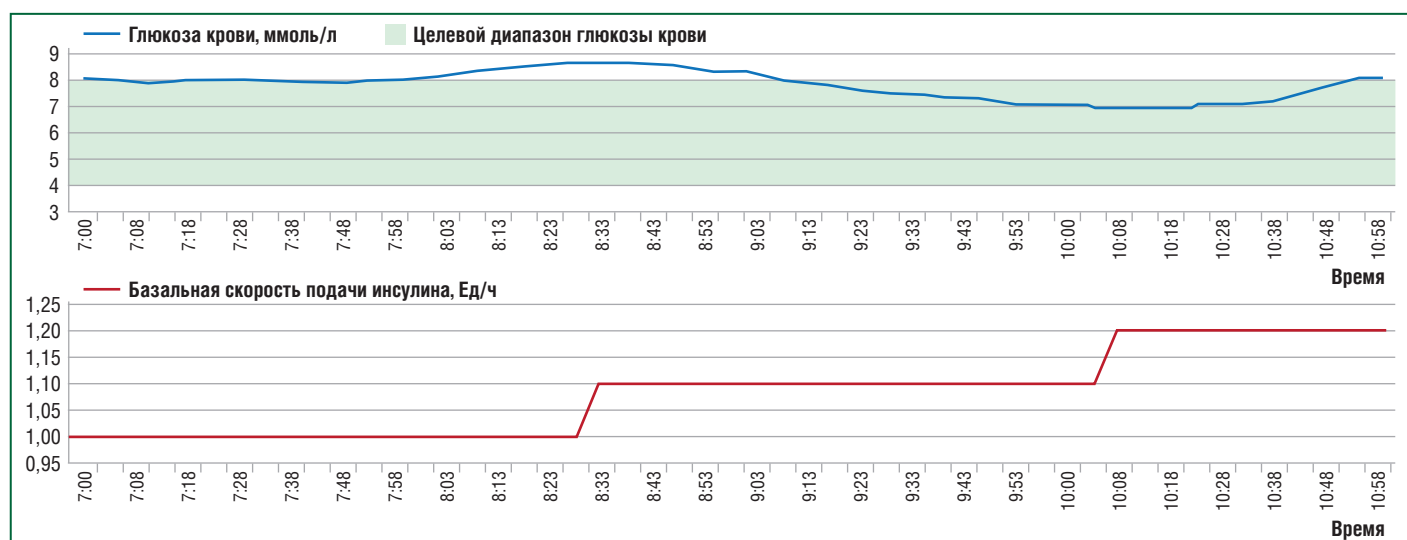


Рис. 7. Исходная динамика гликемии у пациентки Н. по данным непрерывного мониторинга гликемии

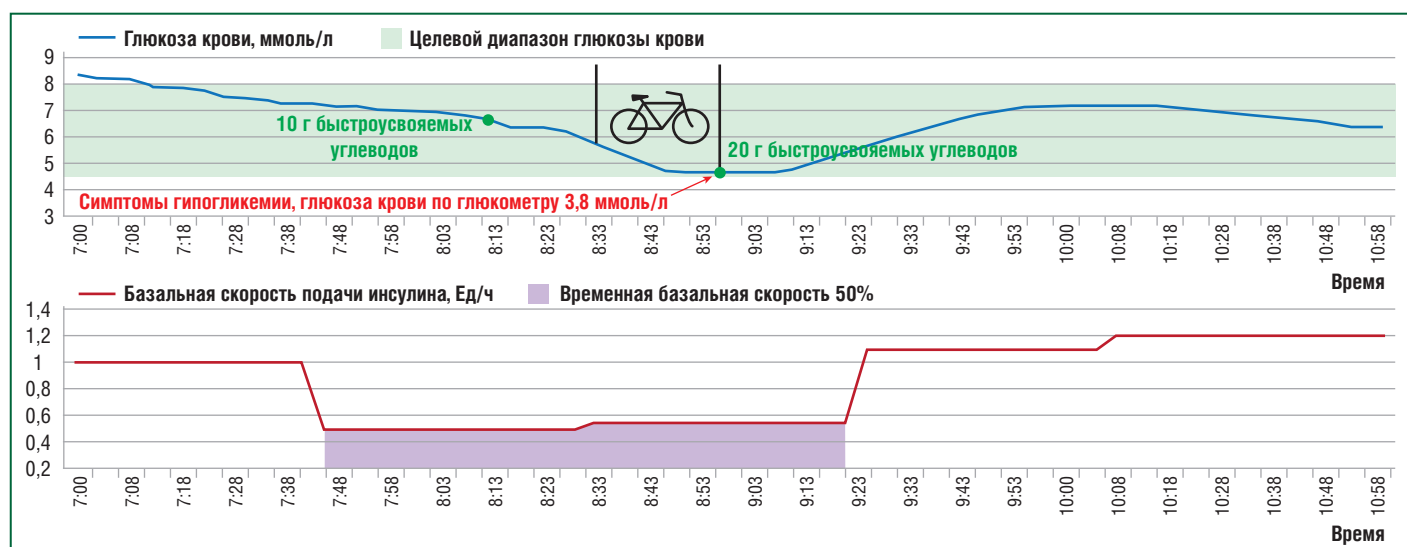


Рис. 8. Динамика гликемии на фоне физической нагрузки у пациентки Н. (временная базальная скорость 50%)

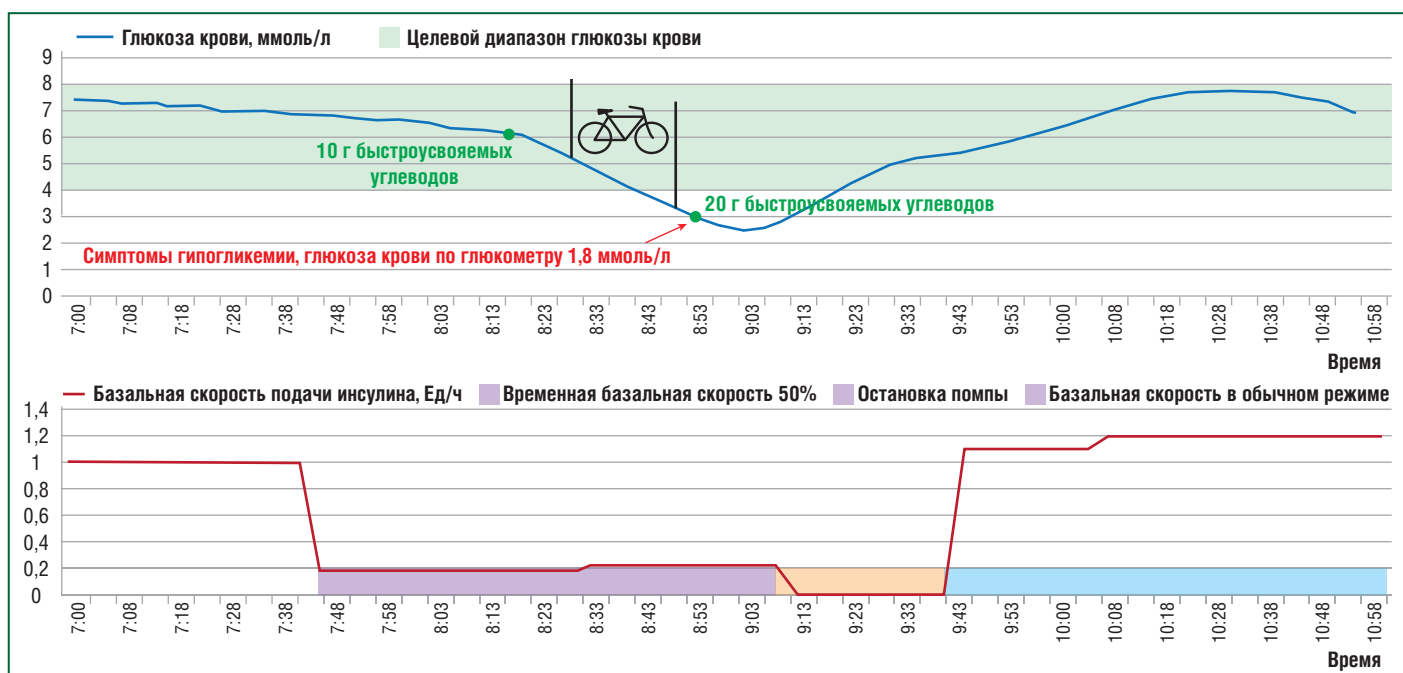


Рис. 9. Динамика гликемии на фоне физической нагрузки у пациентки Н. (временная базальная скорость 20%)

Тест был прекращен, работа помпы остановлена. После купирования эпизода гипогликемии (гликемия при самоконтроле через 15 мин 4,2 ммоль/л) проведен запуск помпы в прежнем режиме. Подобные изменения могут быть связаны с длительным течением СД, а также низким уровнем толерантности пациентки к ФН.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Очевидно, что необходимая во время ФН доза инсулина должна быть индивидуально подобрана пациенту эмпирическим путем. Существует множество различных подходов к профилактике гипогликемий, различающихся по длительности и выраженности снижения дозы инсулина [4, 12, 15, 21, 34–38]. Тем не менее практикующему врачу необходимо четко понимать, с чего следует начать коррекцию ПИ пациенту, планирующему какую-либо ФА. С учетом представленных в настоящем обзоре исследований на начальном этапе наиболее целесообразными, на наш взгляд, являются схемы, предложенные в таблицах 3 и 4. Однако для массового внедрения рекомендаций по коррекции ПИ на ФН в российскую клиническую практику необходимы дальнейшие исследования.

Литература

1. The world health report, 2002: Reducing Risks, Promoting Healthy Life. Geneva, World Health Organization; 2002.
2. Centers for Disease Control and Prevention. 2007 CDC US physical activity statistics. (Electronic resource). URL: <https://www.cdc.gov/nchs/data/has/hus07.pdf> (access date: 22.02.2019).
3. Centers for Disease Control and Prevention. NHANES 2008: state indicator report on physical activity, 2010 behavioral indicators. (Electronic resource). URL: https://www.cdc.gov/physicalactivity/downloads/PA_State_Indicator_Report_2010.pdf (access date: 22.02.2019).
4. Franc S., Daoudi A., Pochat A. et al. Insulin-based strategies to prevent hypoglycaemia during and after exercise in adult patients with type 1 diabetes on pump therapy: the DIABRASPORT randomized study. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2015;17:1150–1157.
5. Kavookjian J., Elswick B.M., Whetsel T. Interventions for being active among individuals with diabetes: a systematic review of the literature. *Diabetes Educ*. 2007;33:962–988.
6. Li G., Zhang P., Wang J. et al. The long term effects of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study a 20-year follow-up study. *Lancet*. 2008;371:1783–1789.

7. Look AHEAD Research Group. Long-term effects of a lifestyle intervention on weight and cardiovascular risk factors in individuals with type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 2010;170:1566–1575.
8. Shiroma E.J., Lee I-Min. Physical activity and cardiovascular health: lessons learned from epidemiological studies across age, gender, and race/ethnicity. *Circulation*. 2010;122:743–752.
9. Al Khalifah R.A., Suppère C. et al. Association of aerobic fitness level with exercise-induced hypoglycaemia in Type 1 diabetes. *Diabet Med*. Dec. 2016;33(12):1686–1690.
10. Gomez A.M., Gomez C., Aschner P. et al. Effects of Performing Morning Versus Afternoon Exercise on Glycemic Control and Hypoglycemia Frequency in Type 1 Diabetes Patients on Sensor-Augmented Insulin Pump Therapy. *Journal of Diabetes Science and Technology*. 2015;9(3):619–624.
11. Frohner M.K. Adjustment of basal lispro insulin in CSII to minimize glycemic fluctuations caused by exercise. *Diabetes Res Clin Pract*. 2000;50:80.
12. McAuley S.A., Horshburgh J.C., Ward G.M. et al. Insulin pump basal adjustment for exercise in type 1 diabetes: a randomised crossover study. *Diabetologia*. 2016;59:1636–1644.
13. Perkins B.A., Riddell M.C. Type 1 diabetes and exercise: using the insulin pump to maximum advantage. *Can J Diabetes*. 2006;30:72–79.
14. Riddell M.C., Bar-Or O., Ayub B.V. et al. Glucose ingestion matched with total carbohydrate utilization attenuates hypoglycemia during exercise in adolescents with IDDM. *Int J Sport Nutr*. 1999;9(1):24–34.
15. Taplin C.E., Cobry E., Messer L. et al. Preventing post-exercise nocturnal hypoglycemia in children with type 1 diabetes. *J Pediatr*. 2010;157:784–788.
16. Galassetti P., Riddell M.C. Exercise and Type 1 Diabetes (T1DM). *Comprehensive Physiology*. 2013;3:1309–1336.
17. Кулиничев О.С., Лапшин И.А. Биохимия в практике спорта. М.: Спорт; 2018. [Kulinenkov O.S. Lapshin I.A. Biochemistry in sport practice. M.: Sport; 2018 (in Russ.).]
18. Ranallo R.F., Rhodes E.C. Lipid metabolism during exercises. *Sports Med*. 1998;26:29.
19. Patel H. et al. Aerobic vs anaerobic exercise training effects on the cardiovascular system. *World Journal of Cardiology*. 2017;9(2):134–138.
20. Riddell M.C., Zaharieva D.P. et al. Exercise and the Development of the Artificial Pancreas: One of the More Difficult Series of Hurdles. *J Diabetes Sci Technol*. 2015; 9 (6):1217–1226.
21. Zaharieva D.P., Riddell M.C. Prevention of Exercise-Associated Dysglycemia: A Case Study–Based Approach. *NUTRITION FYI*. 2015;28(1):55–62.
22. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В., Майорова А.Ю. 8-й выпуск. М.: УП ПРИНТ; 2017. [Standards of specialized diabetes care. Ed Dedov I.I. Shestakova M.V., Mayorov A.Y. 8th ed. M.: UP PRINT; 2017 (in Russ.).]
23. Colberg S.R. Key points from the Updated Guidelines on Exercise and Diabetes. *Frontiers in Endocrinology*. 2017;8:1–7. DOI: 10.3389/fendo.2017.00033.
24. Miller W.C., Wallace J.P., Eggert K.E. Predicting max HR and the HR-VO2 relationship for exercise prescription in obesity. *Med Sci Sports Exerc*. 1993;25:1077–1081.
25. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes — 2018. *Diabetes Care*. 2018;41:1.
26. Rabasa-Lhoret R., Bourque J., Ducros F., Chiasson J.L. Guidelines for premeal insulin dose reduction for postprandial exercise of different intensities and durations in type 1 diabetic subjects treated intensively with a basal-bolus insulin regimen (ultralente-lispro). *Diabetes Care*. 2001;24:625–630.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Коррекция уровня витамина D у больных с терминальной стадией хронической болезни почек, находящихся на диализе. Клинический случай

К.м.н. М.Ю. Лаевская

ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Сахарный диабет является наиболее распространенной причиной хронического заболевания почек и почечной недостаточности. Диабетическая нефропатия поражает примерно 20–40% людей с диабетом, что делает ее одним из наиболее распространенных осложнений. Среди пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности широко распространен дефицит витамина D. При хронической болезни почек (ХБП) гиперфосфатемия индуцирует экспрессию фактора роста фибробластов 23 (FGF-23), что нарушает синтез почечного 1,25-дигидроксивитамина D (1,25-D), тем самым увеличивая выработку паратиреоидного гормона (ПТГ). FGF-23 воздействует на околощитовидную железу, увеличивая активность 1 α -гидроксилазы, и приводит к значительному повышению уровня гормона околощитовидной железы. Коррекция этих нарушений на ранних стадиях ХБП, рационально выбранная терапия препятствуют развитию и прогрессированию ХБП и нарушений фосфорно-кальциевого обмена. Кальцитриол, кальцимитетик или комбинированная терапия является выбором лечения у пациентов с ХБП. В статье приведен клинический случай, демонстрирующий такое лечение. Даже на поздних стадиях ХБП терапия альфакальцидолом показала эффективное снижение уровня ПТГ до рекомендуемых значений.

Ключевые слова: витамин D, хроническая болезнь почек, диализ, гиперпаратиреоз, холекальциферол, эргокальциферол, кальцитриол, альфакальцидол.

Для цитирования: Лаевская М.Ю. Коррекция уровня витамина D у больных с терминальной стадией хронической болезни почек, находящихся на диализе. Клинический случай. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;1(1):44–48.

ABSTRACT

Vitamin D level correction in patients with terminal stage of chronic kidney disease on dialysis. Clinical case

M.Yu. Laevskaya

Almazov National Medical Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg

Diabetes mellitus is the most common cause of chronic kidney disease and renal failure. Diabetic nephropathy affects about 20–40% of people with diabetes, making it one of the most common complications. Vitamin D deficiency is widespread among patients with terminal renal failure. In chronic kidney disease (CKD), hyperphosphatemia induces the expression of fibroblast 23 (FGF-23) growth factor, which impairs the synthesis of renal 1,25-dihydroxyvitamin D (1,25-D), thereby increasing the production of parathyroid hormone (PTH). FGF-23 affects the parathyroid gland, increasing the activity of 1 α -hydroxylase and leading to a significant increase in the level of PTH. Correction of these abnormalities at early stages of CKD, rationally chosen therapy prevent the development and progression of CKD and disorders of phosphorus-calcium metabolism. Calcitriol, calcimimetic or combination therapy is the treatment choice in patients with CKD. The article presents a clinical case demonstrating such treatment. Even in the late stages of CKD alphacalcidol therapy has shown effective reduction of PTH to recommended values.

Keywords: vitamin D, chronic kidney disease, dialysis, hyperparathyroidism, cholecalciferol, ergocalciferol, calcitriol, alphacalcidol.

For citation: Laevskaya M.Yu. Vitamin D level correction in patients with terminal stage of chronic kidney disease on dialysis. Clinical case. RMJ. Medical Review. 2019;1(1):44–48.

ВВЕДЕНИЕ

В течение последних десятилетий темпы роста заболеваемости сахарным диабетом (СД) приобрели характер эпидемии, а его микро- и макрососудистые осложнения стали одной из основных причин инвалидизации и смертности во всем мире. СД является наиболее распространенной причиной хронического заболевания почек (ХБП) и почечной недостаточности. Диабетическая нефропатия (ДН) поражает примерно 20–40% людей с СД, что делает ее одним из наиболее распространенных осложнений [1].

Среди пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности широко распространен дефицит витамина D. Причины этого явления многофакторны: недостаточность питания, недостаточное воздействие солнечного света, раса, ожирение и, самое главное, нарушение синтеза и метаболизма витамина D, которое имеет место у пациентов с ХБП. Витамин D относится к группе жирорастворимых и крайне необходим для жизнедеятельности человека. Он может поступать в организм с некоторыми продуктами питания, а может вырабатываться в коже под действием

ультрафиолета. Растительные источники дают эргокальциферол (D_2), а животные — холекальциферол (D_3). Независимо от источника поступления витамин D транспортируется при помощи D-связывающего белка в печень, где подвергается гидроксилированию с помощью 25-гидроксилазы, превращаясь в 25-гидроксивитамин D ($25(OH)D$) [2]. Это соединение является основной циркулирующей формой витамина D, а его уровни используются в лабораторной диагностике как маркер содержания витамина D [3].

В результате второго гидроксилирования, осуществляемого ферментом 1α -гидроксилазой, образуется активная форма — $1,25(OH)_2D$, называемая также D-гормоном, или кальцитриолом, способная связываться с рецептором витамина D (VDR). Основным источником циркулирующего $1,25(OH)_2D$ являются почки, хотя в некоторых тканях присутствует собственная 1α -гидроксилаза, и они могут локально генерировать высокие внутриклеточные концентрации $1,25(OH)_2D$ для своих собственных целей, без увеличения его концентрации в общем кровотоке. Многие клетки имеют рецепторы к витамину D. В отличие от 25-гидроксилазы печени выработка почечной 1α -гидроксилазы жестко регулируется тремя гормонами: паратиреоидным, который стимулирует ее, фактором роста фибробластов 23 (FGF23) и самим $1,25(OH)_2D$, которые обладают ингибирующим действием [4]. Повышенный уровень кальция подавляет 1α -гидроксилазу, главным образом посредством подавления ПТГ, а повышенный уровень фосфатов — за счет стимуляции FGF23. Активный витамин D инактивируется почечным ферментом 24-гидроксилазой в кальцитроевую кислоту и выводится из организма с желчью [5]. $1,25(OH)_2D$ является основной гормональной формой витамина D и отвечает за большинство его биологических действий: стимуляцию всасывания кальция в кишечнике и реабсорбцию в дистальных канальцах почки, регуляцию образования и резорбции кости, участие в дифференцировке остеобластов и выработке таких белков, как коллаген, щелочная фосфатаза, остеокальцин. Кроме того, $1,25(OH)_2D$ индуцирует RANKL, мембраносвязанный белок остеобластов, который стимулирует образование и активность остеокластов [6].

Прогрессирующая потеря массы действующих нефронов вследствие ХБП приводит к снижению способности почки экскретировать фосфаты и, как следствие, к развитию гиперфосфатемии. В ответ на это происходит увеличение FGF23, синтезируемого остеоцитами и остеобластами, что приводит к снижению реабсорбции фосфатов в проксимальных канальцах. Дополнительно FGF23 ингибирует экспрессию 1α -гидроксилазы почек и индуцирует экспрессию 24-гидроксилазы, ответственной за деградацию $1,25(OH)_2D$. Благодаря этому компенсаторному механизму уровень фосфатов в сыворотке длительно остается в пределах нормы [6]. Кроме того, снижение уровня $1,25(OH)_2D$ обусловлено еще и прогрессирующей деструкцией проксимальных канальцев (места образования кальцитриола), дополнительной супрессией 1α -гидроксилазы ацидозом, некоторыми накапливающимися при уремии соединениями (ксантин, мочевиная кислота).

Как фосфатная нагрузка, так и дефицит $1,25-D$ вызывают гипокальциемию и стимулируют секрецию ПТГ. Поддержание уровня кальция в сыворотке в узких пределах крайне важно для нормального функционирования всех систем организма. Быстрое восстановление кальция осуществляется за счет резорбции костной ткани (легкодоступного ре-

зервуара кальция в организме) под воздействием ПТГ, стимулирующего остеокласты, и, во вторую очередь, за счет активации 1α -гидроксилазы, повышения синтеза D-гормона и увеличения кишечной абсорбции кальция. Длительная гиперстимуляция функции паращитовидных желез и повышенный уровень ПТГ способствуют формированию симптомокомплекса вторичного гиперпаратиреоза. Он характеризуется быстрой потерей костной массы, развитием остеопороза и переломов, остеомалацией, проявляющейся мышечной слабостью, болями в костях, слабостью проксимальных мышечных групп, трудностями при подъеме по лестнице или вставании со стула, в тяжелых случаях — кальцификацией мягких тканей / сосудов. У больных вторичным гиперпаратиреозом повышается риск сердечно-сосудистых событий и смертности от всех причин [7, 8].

Постоянное совершенствование нефропротективной стратегии и методов диализной терапии позволило существенно улучшить прогноз при ХБП. Однако прогрессирование осложнений ХБП — артериальной гипертензии и связанных с ней сердечно-сосудистых заболеваний, анемии, минерально-костных нарушений продолжает существенно влиять на выживаемость больных.

Клинический случай

Пациентка А., 25 лет, получает диализ, поступила в клинику в плановом порядке.

При поступлении предъявляла жалобы на отеки лица, пальцев рук и ног в междиализные дни, ощущение жжения в пальцах стоп, периодическое возникновение судорог, «зябкость» нижних конечностей, ухудшение остроты зрения. Колебания уровня сахара в крови составляли от 3,5 до 12 ммоль/л, наблюдались частые гипогликемические состояния (2–3 раза в неделю).

Из анамнеза известно, что в 2000 г., в возрасте 7 лет, у пациентки был диагностирован сахарный диабет 1 типа (СД 1), начата инсулинотерапия в базис-болюсном режиме. С самого начала заболевания пациентка уровень сахара в крови контролировала не часто, диетические рекомендации практически не выполняла, эндокринолога посещала редко, т. к. проживала в отдаленном районе, где не было специалистов. В 2012 г. появились жалобы на повышение артериального давления (АД) до 145–150/90 мм рт. ст., однако гипотензивная терапия не проводилась. В этом же году был поставлен диагноз диабетической пролиферативной ретинопатии, впервые выполнена панретинальная лазерная коагуляция. С 2013 г. стала отмечать появление отеков на ногах, лице, обратила внимание на уменьшение объема диуреза, цифры АД стали достигать 180–200/100 мм рт. ст. Амбулаторное обследование выявило повышение уровня креатинина до 200 мкмоль/л, уровень гликированного гемоглобина составлял 8,7%. Была начата терапия петлевыми диуретиками, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), откорректирована доза вводимого инсулина. На этом фоне отмечалось улучшение состояния (со слов). В августе 2016 г. повышение креатинина достигло 800 мкмоль/л, и пациентке была начата терапия программным гемодиализом на перманентном катетере. 07.03.2017 г. была сформирована артериовенозная фистула в нижней трети левого предплечья, однако через 1 нед. возник ее тромбоз. Вновь сформированная 20.03.2017 г. фистула функционировала в течение 5 мес., а затем также тромбировалась.

С августа 2017 г. сеансы гемодиализа проводились на перманентном катетере. В марте 2018 г. пациентка госпитализирована в сосудистое отделение НМИЦ им. В.А. Алмазова, где ей имплантирован сосудистый протез для гемодиализа, после чего она поступила в отделение эндокринологии для дальнейшего обследования и лечения.

При поступлении — терапия инсулином гларгин в дозе 6 ЕД и ультракоротким, который вводили перед основными приемами пищи в зависимости от количества углеводов. Уровень гликированного гемоглобина в январе 2018 г. — 8,6%.

При лабораторном обследовании (03.2018):

- ♦ кальций общий — 2,55 ммоль/л, кальций ионизированный — 1,2 ммоль/л, фосфор — 2,61 ммоль/л, альбумин — 47 г/л, щелочная фосфатаза — 141 Ед/л, креатинин — 417 мкмоль/л, мочевина — 10,3 ммоль/л, калий — 4,5 ммоль/л, HbA1c — 6,3%, глюкоза — 8,6 ммоль/л;
- ♦ общий холестерин — 5,56 ммоль/л, липопротеины низкой плотности (ЛПНП) — 3,15 ммоль/л, липопротеины высокой плотности (ЛПВП) — 1,76 ммоль/л, триглицериды — 1,41 ммоль/л;
- ♦ ПТГ — 746 пг/мл, 25 (ОН) D — 17,5 нг/мл, тиреотропный гормон (ТТГ) — 1,5 мМЕ/мл, свободный тироксин (Т4) — 11,3 пмоль/л;
- ♦ гемоглобин — 119 г/л; эритропоэтин — 32,31 мМЕ/мл;
- ♦ скорость клубочковой фильтрации — 12 мл/мин/1,73 м²;
- ♦ суточная потеря альбумина — 354,06 мг/сут.

Заключение офтальмолога: ОУ пролиферативная диабетическая ретинопатия, диабетическая макулопатия, ОД витреоретинальный тракционный синдром, обусловленный ОД кровоизлиянием в стекловидное тело. Выполнена панретиальная лазерокоагуляция (ПРЛК) на OS.

Заключение невролога: сенсомоторная форма диабетической полинейропатии.

Рентгеновская денситометрия предплечья: в средней трети лучевой кости (33%) наблюдается умеренное снижение минеральной плотности кости (остеопения). Z-критерий — в пределах ожидаемых возрастных показателей.

С учетом возраста пациентки оценка денситометрии проводилась по Z-критерию.

УЗИ парашитовидных желез: в проекции парашитовидных желез образований не выявлено, размеры не увеличены.

УЗИ органов брюшной полости и почек: УЗ-признаки диффузных изменений паренхимы обеих почек. УЗ-признаки правостороннего нефроптоза.

Эхо-КГ: фракция выброса сохранена, признаков кальциноза клапанов не выявлено.

Основной диагноз: Сахарный диабет, тип 1.

Осложнения: Диабетическая нефропатия. ХБП-5: Д. Постановка перманентного катетера 08.09.2017 г. Программный гемодиализ с 10.09.2016 г. Формирование АВ-фистулы левого предплечья 07.03.2017 г. Тромбоз АВ-фистулы 14.03.2017 г. Формирование брахиоцефальной фистулы верхней трети левого предплечья с транспозицией головной вены от 20.03.2017 г. Ретромбоз 09.08.2017 г. Имплантация сосудистого протеза для гемодиализа. Вторичная артериальная гипертензия. Вторичный гиперпаратиреоз. Анемия легкой степени тяжести. ОУ пролиферативная ретинопатия. ОД витреоретинальная пролиферация с частичным гемофтальмом. Состояние после ПРЛК от 2012 г. Диабетическая полинейропатия нижних конечностей.

Лечение

Коррекция уровня гликемии

При обследовании у пациентки выявлен достаточно низкий уровень гликированного гемоглобина, что, вероятнее всего, обусловлено частыми гипогликемиями и анемией. За период, проведенный в стационаре, была подобрана доза инсулина гларгин (Лантус®, Туджео СолоСтар® или аналоги) подкожно в 22:00 ч — 6 ЕД, определена потребность в инсулине аспарт (НовоРapid® Пенфилл® или аналоги) перед основными приемами пищи в зависимости от количества углеводов: в соответствии с углеводным коэффициентом 1ЕД:1ХЕ — 4–10 ЕД.

На этом фоне уровень сахара в крови колебался в пределах 4–12 ммоль/л. Рекомендованный уровень гликированного гемоглобина — 7,5%.

Среди хронических осложнений СД ведущим является диабетическая нефропатия, ХБП-5: Д, по поводу которой пациентка получает заместительную терапию гемодиализом.

Высокий уровень паратгормона указывает на развитие вторичного гиперпаратиреоза.

Коррекция уровней паратгормона, Са, фосфора и витамина D

Коррекцию уровней паратгормона, Са, фосфора и витамина D проводили на основании рекомендаций KDIGO 2017 г. [9].

Препараты витамина D разделяют на две группы: нативные (D₂ (эргокальциферол) и D₃ (холекальциферол)) и активные формы витамина D₃ и его аналоги (кальцитриол, альфакальцидол (Альфа Д3-Тева®) и др.) [10].

Больным ХБП-5: Д, нуждающимся в проведении ПТГ-снижающей терапии, предлагается применять кальцитриол или аналоги витамина D или сочетание кальцимитетиков с кальцитриолом или аналогами витамина D. В новых рекомендациях все эти препараты определены в качестве препаратов первой линии, в отличие от предыдущих рекомендаций, где кальцимитетики занимали первую позицию. Активные метаболиты витамина D не следует использовать для рутинного лечения дефицита витамина D из-за риска гиперкальциемии и/или гиперкальциурии и невозможности применения надежного мониторинга уровня 25(ОН)D в плазме у взрослых пациентов на додиализных стадиях ХБП — 3а–5. Рекомендуется использовать лечение кальцитриолом и аналогами витамина D в качестве терапии резерва.

Пациентке абсолютно показана терапия активными формами витамина D. Была начата терапия альфакальцидолом (препаратом Альфа Д3-Тева®), который представляет собой синтетический активный метаболит витамина D₃. Его преимущество состоит в том, что для превращения в D-гормон он не нуждается в этапе гидроксирования в почечной ткани, который нарушен у больных с ХБП [11]. Ранее пациентка никогда не получала терапию препаратами витамина D. Активные метаболиты витамина D и их аналоги не определяются в значимых количествах при исследовании концентрации витамина D в сыворотке крови ввиду их структурных отличий от холекальциферола, а также их быстрой деградации. Поэтому для контроля эффективности назначаемых доз активных метаболитов витамина D и их аналогов необходимо использовать концентрацию общего и/или ионизированного кальция, паратгормона в крови. Средняя терапевтическая доза аль-

АЛЬФА Д₃-ТЕВА (АЛЬФАКАЛЬЦИДОЛ) – АКТИВНАЯ ФОРМА ВИТАМИНА D ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОСТЕОПОРОЗА¹

ЗАПУСТИТЕ ПРОЦЕСС
ВОССТАНОВЛЕНИЯ
КОСТЕЙ И МЫШЦ
УЖЕ СЕГОДНЯ¹

Альфакальцидол:

- Для превращения в D-гормон не нуждается в метаболизации в почках, поэтому проявляет эффективность даже при сниженной почечной функции^{1,2}
- Активирует рецепторы витамина D (VDR)^{3,4}
- Проявляет эффективность как при 1-м, так и 2-м типе D-дефицита²



**0,25 мкг
№30 и №60**

Для титрации
дозировки¹



**0,5 мкг
№30 и №60**

Минимальная
терапевтическая доза
при остеопорозе¹



**1 мкг
№30**

Для лечения остеопороза
и снижения риска
его осложнений^{1,5}

* Под восстановлением костей и мышц понимается процесс увеличения минерализации костной ткани и повышения ее упругости, а также — стимуляция регенерации мышечных волокон, что способствует восстановлению утраченного мышечного тонуса. 1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Альфа Д₃-Тева® 0,25/1 мкг и 0,5 мкг. 2. Шварц Г.Я. Дефицит витамина D и его фармакологическая коррекция // РМЖ. 2009. №7. с. 477. 3. A. J. Brown, E. Slapopolsky. Vitamin D analogs: Therapeutic applications and mechanisms for selectivity. // Molecular Aspects of Medicine 29, 2008, Vol. 76, pp.443-452. 4. J. Bover, J. Edigo, E. Fernandez-Giraldez, M. Praga, C. Solozabal-Campos, J. V. Torregrosa, A. Martinez-Castelao. // Revista Nefrología. 2015, 35(1), pp.28-41. 5. Под последствиями остеопороза понимаются падения и переломы. Остеопороз. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2016. Доступ от 11.02.2019. https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/rec_osteopor_12.12.16.pdf

Альфа Д₃-Тева® 0,25 мкг, 1 мкг, 0,5 мкг. Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. Торговое название: Альфа Д₃-Тева®^{А,Б}. Международное непатентованное название: альфакальцидол^{А,Б}. Лекарственная форма: капсулы^{А,Б}. Фармакотерапевтическая группа: витамин — кальциево-фосфорного обмена регулятор^{А,Б}. Показания к применению: заболевания, вызванные нарушением обмена кальция и фосфора вследствие недостаточного эндогенного синтеза 1,25-дигидроксивитамина D₃^Б. Остеопороз (в т. ч. постменопаузальный, сенильный, стероидный)^{А,Б}; остеодистрофия при хронической почечной недостаточности^{А,Б}; гипопаратиреоз и псевдогипопаратиреоз^{А,Б}; рахит и остеомаляция, связанные с недостаточностью питания или всасывания^А; гипофосфатемический витамин-D-резистентный рахит и остеомаляция^{А,Б}; псевдодефицитный (витамин-D-зависимый) рахит и остеомаляция^А; синдром Фанкони (наследственный почечный ацидоз с нефрокальцинозом, поздним рахитом и адипозогенитальной дистрофией)^А; почечный ацидоз^А. Противопоказания: повышенная чувствительность к альфакальцидолу и другим компонентам препарата^{А,Б}, в том числе к арахису^Б; гиперкальциемия^{А,Б}; гиперфосфатемия^{А,Б} (кроме гиперфосфатемии при гипопаратиреозе^А); гипермагниемия^{А,Б}; гипervитаминоз D^{А,Б}; детский возраст до 3 лет^А, детский возраст до 12 лет^Б; беременность и период грудного вскармливания^{А,Б}; длительная иммобилизация^Б; туберкулез легких (активная форма)^Б. Способ применения и дозы (полная информация — см. Инструкцию по применению): Внутрь, рекомендуемую суточную дозу препарата можно принимать сразу за один прием, можно разделить дозу на 2 приема; терапия может продолжаться от 2–3 месяцев до 1 года и более, продолжительность лечения определяется врачом для каждого пациента индивидуально^А. Препарат принимают внутрь независимо от приема пищи, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости, однократно в сутки. Длительность курса лечения определяется врачом индивидуально в каждом конкретном случае и зависит от характера заболевания и эффективности терапии^Б. Побочное действие: анорексия^А, рвота^А, изжога^А, боль в животе^А, тошнота^А, сухость во рту^А, ощущение дискомфорта в области эпигастрия^А, запор^А, диарея^А, общая слабость^А, утомляемость^А, головная боль^А, головокружение^А, сонливость^А, тахикардия^А, кожная сыпь^А, кожный зуд^{А,Б}, умеренные боли в мышцах^А, костях^А, суставах^А, гиперкальциемия^{А,Б}, гиперкальциурия^Б, повышение уровня креатинина и мочевины в сыворотке крови^Б, витамин-D-зависимая токсичность^Б, незначительное повышение липопротеинов высокой плотности^А, у пациентов с выраженными нарушениями функций почек возможно развитие гиперфосфатемии^А. Срок годности: 3 года^{А,Б}. Условия отпуска из аптек: по рецепту^{А,Б}. Регистрационный номер: ЛСР-007813/10 (А), П N012070/01 (Б). С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в Инструкции по применению.

А. Альфа Д₃-Тева® 0,5 мкг. Б. Альфа Д₃-Тева® 0,25, 1 мкг.

Реклама

Отпускается по рецепту. Предназначено для информирования специалистов здравоохранения. Не предназначено для демонстрации пациентам.

ООО «Тева» Россия, 115054, г. Москва, ул. Валовая, д. 35, тел.: +7 (495) 644 22 34, факс: +7 (495) 644 22 35
www.Teva.ru ALPD-RU-00174-DOK-PHARM

факальцидола у пациентов с нормальными показателями фосфорно-кальциевого обмена составляет 0,5–1 мг, препарат может быть назначен однократно, в отличие от кальцитриола, который рекомендуют принимать несколько раз в сутки. На фоне приема активных метаболитов витамина D и их аналогов необходимо контролировать содержание кальция в сыворотке крови и моче, а также проводить коррекцию дозы препарата в случае гиперкальциемии/гиперкальциурии. Альфакальцидол был назначен в дозе 0,5 мкг/сут. Уровень ПТГ рекомендуют поддерживать в достаточно широком интервале 130–585 пг/мл (2–9-кратное увеличение выше верхней границы референсных значений).

Кроме того, в последних рекомендациях KDIGO 2017 г. появилось указание на необходимость исследовать уровень нативного витамина D в сыворотке крови, в случае выявления его дефицита или недостатка компенсировать, как в общей популяции. У нашей пациентки был выявлен дефицит витамина D, ей назначена заместительная терапия колекальциферолом в дозе 2000 МЕ/сут. Уровень кальция у пациентки — в пределах нормальных значений, уровень фосфора повышен. Терапия фосфат-связывающими средствами не должна носить профилактический характер и применяется только в случае стойкой или прогрессирующей гиперфосфатемии. Терапия должна включать весь спектр методов (немедикаментозная, диализная терапия, а не только назначение фосфат-связывающих средств).

Исходя из данных рекомендаций, пациентке назначена диета с пониженным содержанием фосфора, которую она не соблюдала на догоспитальном этапе.

КОРРЕКЦИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Из осложнений ХБП у пациентки имеет место вторичная артериальная гипертензия. На фоне терапии кальциевыми блокаторами (амлодипин 5 мг) были достигнуты целевые значения АД, которые составляют 130–140 / 70–80 мм рт. ст. у этой категории больных (ESC/ESH 2018). В связи со склонностью к тахикардии были назначены β-адреноблокаторы — бисопролол 5 мг.

ЛЕЧЕНИЕ АНЕМИИ

Еще одним осложнением ХБП является анемия, которая соответствует легкой степени тяжести (уровень гемоглобина — 110 г/л). Пациентка постоянно получает терапию препаратами эритропоэтина с положительным эффектом (1 раз в месяц).

ГИПЕРЛИПИДЕМИЯ

Несмотря на то, что пациентка относится к категории с очень высоким сердечно-сосудистым риском, назначение статинов ей не показано (согласно рекомендациям KDIGO 2013 г.), т. к. результаты нескольких крупных рандомизированных исследований продемонстрировали минимальное влияние статинов на сердечно-сосудистые исходы у пациентов, находящихся на поддерживающем диализе [12–16].

Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии с рекомендациями:

1. Соблюдение низкохолестериновой диеты, ограничение животного белка до 0,6–0,8 г/кг/сут, фосфора — до 800 мг/сут, исключение легкоусвояемых углеводов.
2. Контроль гликированного гемоглобина через 3 мес.
3. Контроль уровня кальция, неорганического фосфора, ПТГ и клинического анализа крови через 1 мес.

4. Остеоденситометрия 1 раз в год.
5. УЗИ органов брюшной полости 1 раз в год.
6. Эхо-КГ 1 раз в год.
7. Инсулин гларгин 6 ЕД в 22:00 ч и инсулин аспарт по 4–6 ХЕ перед завтраком, обедом и ужином.
8. Амлодипин в таблетках 5 мг утром.
9. Бисопролол в таблетках 5 мг утром.
10. Альфакальцидол в капсулах 0,5 мкг.
11. Колекальциферол капли 2000 МЕ/сут.

Через 1 мес. пациентка пришла на консультацию.

В представленных анализах отмечалось снижение уровня ПТГ до 573 пг/мл, что соответствует целевому диапазону у больных с гиперпаратиреозом, и уровня фосфора до 1,8 ммоль/л. Уровень кальция сохранялся в пределах нормальных значений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай демонстрирует драматические последствия отсутствия самоконтроля и адекватного врачебного наблюдения пациентки с самого начала манифестации диабета. Врачебный контроль на ранних стадиях ХБП, рационально выбранная терапия (в т. ч. регуляция уровня витамина D) могли бы препятствовать развитию и прогрессированию ХБП и нарушений фосфорно-кальциевого обмена. Даже на поздних стадиях ХБП терапия альфакальцидолом (препарат Альфа Д3-Тева®) показала эффективное снижение уровня ПТГ до рекомендуемых значений.

Литература

1. Microvascular complications and foot care. Sec. 9. In standards of medical care in diabetes — 2015. Diabetes Care. 2015;38:S58–66.
2. Dusso A.S., Brown A.J., Slatopolsky E. Vitamin D. Am. J. Physiol. Ren. Physiol. 2005;289: F8–F28. DOI: 10.1152/ajprenal.00336.2004.
3. Jean G., Souberbielle J.C., Chazot C. Vitamin D in chronic kidney disease and dialysis patients. Nutrients. 2017;9:328. DOI: 10.3390/nu9040328.
4. Bikle D.D. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. Chem Biol. 2014;21(3):319–329. DOI: 10.1016/j.chembiol.2013.12.016.
5. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е. и др. Клинические рекомендации: дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика / Под ред. Дедова И.И., Мельниченко Г.А. М.; 2015. (Электронный ресурс). URL: <https://minzdrav.gov-murman.ru/documents/poryadki-okazaniya-meditsinskoy-pomoshchi/D%2019042014.pdf> (дата обращения: 06.03.2019). [Pigarova E.A., Rozhinskaya L. Ya., Belaya Zh.E. et al. Clinical recommendations: vitamin D deficiency in adults: diagnosis, treatment and prevention / ed. Dedova I.I., Melnichenko G.A. M.; 2015. (Electronic resource). URL: <https://minzdrav.gov-murman.ru/documents/poryadki-okazaniya-meditsinskoy-pomoshchi/D%2019042014.pdf> (access date: 03.06.2019) (in Russ.).]
6. Bikle D.D. Vitamin D: Production, metabolism, and Mechanisms of action. Eds. Feingold K.R., Anawalt B., Boyce A. et al. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2017.
7. Zheng C.M., Zheng J.Q., Wu C.C., Lu C.L., Shyu J.F., Yung-Ho H., Wu M.Y., Chiu I.J., Wang Y.H., Lin Y.F., et al. Bone loss in chronic kidney disease: Quantity or quality? Bone. 2016;87:57–70. DOI: 10.1016/j.bone.2016.03.017.
8. Lu K.C., Wu C.C., Yen J.F., Liu W.C. Vascular calcification and renal bone disorders. Sci World J. 2014;2014:637065. DOI: 10.1155/2014/637065.
9. Ketteler M., Block G.A., Evenepoel P. et al. Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: what's changed and why it matters. Kidney Int. 2017;92(1):26–36. DOI: 10.1016/j.kint.2017.04.006.
10. Шварц Г.Я. Дефицит витамина D и его фармакологическая коррекция. PMJ. 2009;7:477. [Shvarts G.Ya. Vitamin D deficiency and its pharmacological correction. RMJ. 2009;7:477 (in Russ.).]
11. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Сосунова Н.В. Альфакальцидол (Альфа Д3-Тева) — препарат с многокомпонентным действием на снижение риска переломов. Остеопороз и остеопатия. 2008;1:22–28. [Belaya J.E., Rozhinskaya L.Ya., Sosunova N.V. Alfacalcidol (Alpha D3-Teva) is a drug with a multi-component effect on reducing the risk of fractures. Osteoporosis and osteopathy. 2008;1:22–28 (in Russ.).]
12. Markossian T., Burge N., Ling B. et al. Controversies regarding lipid management and statin use for cardiovascular risk reduction in patients With CKD. Am J Kidn Dis. 2016;67:965–977.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

ЕВРАЗИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ КАРДИОЛОГОВ
АССОЦИАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ПО РАЗВИТИЮ
НОВЫХ НАПРАВЛЕНИЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ



I ВСЕРОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ КАРДИОЭНДОКРИНОЛОГИЯ

24 АПРЕЛЯ 2019 Г.
МОСКВА, РОССИЯ

КОНГРЕСС-ЦЕНТР ЦЕНТРАЛЬНОГО ДОМА ЖУРНАЛИСТОВ,
МОСКВА, НИКИТСКИЙ БУЛЬВАР, Д. 8 А (МЕТРО АРБАТСКАЯ)

8-495-414-62-70
INFO-CARDIO@CARDIO-EUA.ASIA
WWW.CARDIO-EUR.ASIA

Вместе ПО ЖИЗНИ

Проверенное сочетание
стабильности и гибкости



Туджео
инсулин гларгин 300 ЕД/мл

АПИДРА
инсулин глизин

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА АПИДРА® СОЛОСТАР® Регистрационный номер: ЛСР-007048/09. Торговое название препарата: Апидра® SoloStar®. Международное непатентованное название: инсулин глизин. **Лекарственная форма и состав:** прозрачный, бесцветный или почти бесцветный раствор. 5 мл раствора содержит инсулин глизин 100 МЕ (3,49 мг), что соответствует 100 МЕ-человеческого инсулина. По 3 мл препарата в картридже из прозрачного, бесцветного стекла. Картридж вмонтирован в одноразовую шприц-ручку SoloStar®, 5 x 3 мл. Перед выпиской всегда смотрите полную инструкцию по медицинскому применению препарата. **Показания к применению:** сахарный диабет, требующий лечения инсулином у взрослых, подростков и детей старше шести лет. **Способ применения и дозы:** препарат Апидра® SoloStar® следует вводить подкожно (за 0–15 минут) до или вскоре после приема пищи. Апидра® SoloStar® должен использоваться в схемах лечения, включающих в себя или инсулин средней продолжительности действия, или длительно действующий инсулин, или аналог инсулина длительного действия. Кроме этого, препарат Апидра® SoloStar® может использоваться в сочетании с пероральными гипогликемическими средствами. Режим дозирования Апидра® SoloStar® подбирается индивидуально. Апидра® SoloStar® вводится или путем подкожной инъекции, или путем непрерывной инфузии в подкожно-жировую клетчатку с помощью помповой системы. Препарат Апидра® SoloStar® не должен смешиваться ни с каким другим препаратом, кроме человеческого инсулина – изофана. При использовании Апидра® SoloStar® с помповой системой для инфузии инсулина его нельзя смешивать с другими лекарственными средствами. **Противопоказания:** гиперчувствительность к инсулину глизину или к какому-либо из компонентов препарата, к гипогликемии. **Особые указания:** перевод пациента на новый тип инсулина или инсулин другого производителя должен осуществляться под строгим медицинским наблюдением. Кроме того, может потребоваться коррекция сопутствующей пероральной гипогликемической терапии. Использование неадекватных доз инсулина или прекращения лечения, особенно у пациентов с сахарным диабетом типа 1, может привести к развитию гипергликемии и диабетического кетоацидоза – состояний, которые являются потенциально опасными для жизни. **Беременность и кормление грудью:** отсутствует достаточное количество информации по использованию инсулина глизина у беременных женщин. Назначение препарата Апидра® SoloStar® у беременных должно проводиться с осторожностью. Обязателен тщательный мониторинг уровня глюкозы в крови. У женщин в период кормления грудью может потребоваться коррекция режима дозирования инсулина и диеты. **Побочное действие:** гипогликемия, наиболее частый нежелательный эффект инсулинотерапии, может возникать в случае применения слишком высоких доз инсулина, превышающих потребность в нем. Во время лечения инсулином могут возникать местные реакции гиперчувствительности (иперемия, отечность и зуд в месте инъекции). Эти реакции обычно являются преходящими, и в норме при продолжении лечения они исчезают. Нечастые, редкие и очень редкие нежелательные явления см. в полной инструкции по медицинскому применению препарата. **Передозировка:** отсутствуют специальные данные относительно передозировки инсулином глизин. Однако при его передозировке возможно развитие гипогликемии. Эпизоды легкой гипогликемии могут быть купированы с помощью приема глюкозы или продуктов, содержащих сахар. Эпизоды тяжелой гипогликемии, во время которых пациент теряет сознание, могут быть купированы внутримышечным или подкожным введением 0,5–1 мг глюкагона, которое производится инъекцией, получившим соответствующую инструкцию, или внутривенным введением декстрозы (глюкозы) медицинским работником. Если пациент не реагирует на введение глюкагона в течение 10–15 минут, необходимо также вводить декстрозу внутривенно. **Фармакотерапевтическая группа:** гипогликемическое средство, аналог инсулина короткого действия. **Код АТХ:** A10AB06. **Срок годности:** 2 года¹.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ТУДЖЕО СОЛОСТАР® Регистрационный номер: ЛП-003653. Торговое название препарата: Туджео SoloStar®. Международное непатентованное название: инсулин гларгин. **Фармакодинамика:** инсулин гларгин является аналогом человеческого инсулина, полученным методом рекомбинантной ДНК (белковый вид Escherichia coli (штаммы K12) и имеет низкую растворимость в нейтральной среде. Действие препарата Туджео SoloStar® – более 24 часов (до 36 часов). **Лекарственная форма:** прозрачный, бесцветный или почти бесцветный раствор для подкожного введения. **Состав:** 1 мл раствора содержит инсулин гларгин 300 ЕД (10,91 мг), а также вспомогательные вещества: метакрезол (м-крезол) – 2,70 мг, цинка хлорид – 0,19 мг (соответствует 0,09 мг цинка), глицерол (95%) – 20 мг, натрия гидроксида – до pH 4,0, хлористоводородная кислота – до pH 4,0, вода для инъекций – до 1,0 мл. **Показания к применению:** сахарный диабет у взрослых, требующий лечения инсулином. **Способ применения и дозы:** препарат Туджео SoloStar® следует вводить подкожно 1 раз в сутки в любое время дня, предпочтительно в одно и то же время в подкожно-жировую клетчатку живота, плеч или бедер, чередуя места инъекции. Любые изменения дозы инсулина должны проводиться с осторожностью и только под медицинским наблюдением. У всех пациентов с сахарным диабетом рекомендуется проводить мониторинг концентрации глюкозы в крови. Препарат Туджео SoloStar® нельзя смешивать с каким-либо другим инсулином и разводить, он не предназначен для внутривенного введения и для введения с помощью инсулиновой помпы. Срок использования препарата в одноразовой шприц-ручке Туджео SoloStar® после первого применения – 4 недели. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к инсулину гларгину или к любому из вспомогательных веществ препарата; возраст до 18 лет. **Особые указания:** у пациентов с нарушением функции почек, тяжелой печеночной недостаточностью и у пожилых пациентов потребность в инсулине может быть уменьшена. При интеркуррентных заболеваниях требуется более интенсивный контроль концентрации глюкозы в крови. Если инсулин был заморожен, его использовать нельзя, а шприц-ручку следует утилизировать. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** лекарственные средства, которые могут увеличить гипогликемическое действие инсулина и склонность к развитию гипогликемии: ПССТ, ингибиторы АТФ, салицилаты, дигоксин, фибраты, флуоксетины, ингибиторы моноаминоксидазы, пентоксифиллин, пролонгированные сульфаниламидные антибиотики. Лекарственные средства, которые могут ослабить гипогликемическое действие инсулина: глюкокортикостероиды, даназол, диазоксид, диуретики, симпатомиметики, глюкагон, изониазид, производные фенотиазина, соматотропный гормон, гормоны щитовидной железы, эстрогены и гестагены, ингибиторы протазы и атипичные нейролептики. При применении гипогликемического средства в комбинации с инсулином сообщать о случаях развития средней недостаточности, особенно у пациентов с риском развития средней недостаточности. **Беременность и период грудного вскармливания:** не проводилось рандомизированных контролируемых клинических исследований по применению препарата Туджео SoloStar® у беременных женщин. В случае необходимости может быть рассмотрен вопрос о применении препарата Туджео SoloStar® при беременности. **Побочные действия:** гипогликемия, наиболее часто встречающаяся нежелательная реакция при инсулинотерапии, может возникнуть, если доза инсулина оказывается слишком высокой по сравнению с потребностью в нем. В месте инъекций может развиваться липодистрофия, а также местные аллергические реакции. Другие нечастые, редкие и очень редкие побочные явления см. в полной инструкции по медицинскому применению препарата. **Передозировка:** передозировка инсулина может приводить к тяжелой и иногда длительной и угрожающей жизни тяжелой гипогликемии. Эпизоды гипогликемии средней тяжести обычно купируются путем приема внутрь быстрорастворимых углеводов. Эпизоды более тяжелой гипогликемии, проявляющиеся комой, судорогами или неврологическими расстройствами, могут быть купированы внутримышечным или подкожным введением глюкагона или внутривенным введением концентрированного раствора декстрозы. **Фармакотерапевтическая группа:** гипогликемическое средство – аналог инсулина длительного действия. **Код АТХ:** A10AE04. **Срок годности:** 2,5 года².

ПЕРЕД ВЫПИСКОЙ ВСЕГДА СМОТРИТЕ ПОЛНУЮ ИНСТРУКЦИЮ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТОВ. ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Апидра® SoloStar®, ЛСР-007048/09. 2. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Туджео SoloStar®, ЛП-003653. 3. Riddle M.C. et al. Diabetes Care. 2014; 37: 2755–2762. 4. Home P.D. et al. Diabetes Care. 2015; 38 (12): 2217–2225. 5. Bolli G.B. et al. Diabetologia. 1999; 42: 1151–116. 6. Becker R.H. et al. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2005; 13: 438–443. 7. Dreyer M. et al. Horm Metab Res 2005; 37: 702–707. SARU.GLU.18.10.1895¹ Молекулы инсулина гларгин.

Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция). 125009, Москва, ул. Тверская, д. 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11, www.sanofi.ru. Реклама

SANOFI