

CONSILIUM MEDICUM

Том 24, №4, 2022

VOL. 24, No. 4, 2022

ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ МЕДИЦИНА ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ



ЭНДОКРИНОЛОГИЯ ENDOCRINOLOGY

Новый виток в развитии диабетологической службы



Калькулятор риска развития хронической болезни почек



От нарушений пищевого поведения к ожирению: вопросы диагностики и нейроэндокринной регуляции



Ассоциация антропометрических показателей с риском развития сахарного диабета 2-го типа



Роль показателя времени нахождения в целевом диапазоне в зависимости от метода оценки гликемического контроля



Актуальность скрининга когнитивных и психоэмоциональных нарушений у пациентов с предиабетом



Проблема выявления и коррекции дефицитов микро- и макроэлементов после бариатрических операций



Роль полиморфизма rs1801282 гена *PPARG* в прогнозировании риска развития нарушений углеводного обмена и выборе тактики лечения

Рецензируемое научно-практическое периодическое печатное издание для профессионалов в области здравоохранения.

Год основания журнала – 1999.

В журнале публикуются национальные и зарубежные рекомендации, оригинальные работы, обзоры, а также лекции, материалы конференций, конгрессов, форумов, клинические случаи по наиболее актуальным научно-практическим проблемам современной медицины. Журнал включен в перечень журналов ВАК, базу данных ВИНТИ, международную справочную систему «Ulrich's International Periodicals Directory», Научную электронную библиотеку (elibrary.ru), портал EBSCO, электронную библиотеку «CyberLeninka», платформу «Directory of Open Access Journals» (DOAJ). Журнал индексируется в следующих базах данных: Российский индекс научного цитирования Science Index, Dimensions.

Главный редактор журнала:

Фомин Виктор Викторович,

чл.-кор. РАН, д.м.н., профессор,
Первый Московский государственный
медицинский университет
им. И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет),
Москва, Россия

Главный редактор номера:

Шестакова Марина Владимировна,

академик РАН, д.м.н., профессор,
Национальный медицинский
исследовательский центр
эндокринологии,
Москва, Россия

Редакционная коллегия, Consilium Medicum 2022, том 24, №4

Белая Жанна Евгеньевна,

д.м.н., профессор, Национальный
медицинский исследовательский центр
эндокринологии,
Москва, Россия

Бирюкова Елена Валерьевна,

д.м.н., профессор,
Московский государственный медико-
стоматологический университет
им. А.И. Евдокимова, Московский
клинический научно-практический
центр им. А.С. Логинова,
Москва, Россия

Мельниченко Галина Афанасьевна,

академик РАН, д.м.н., профессор,
Национальный медицинский
исследовательский центр эндокринологии,
Москва, Россия

Пигарова Екатерина Александровна,

к.м.н., Национальный
медицинский исследовательский
центр эндокринологии,
Москва, Россия

Фадеев Валентин Викторович,

чл.-кор. РАН, д.м.н., профессор,
Первый Московский государственный
медицинский университет
им. И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет),
Москва, Россия

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

Свидетельство о регистрации: ПИ №ФС77-63969.

Периодичность: 12 раз в год.

УЧРЕДИТЕЛЬ: ЗАО «МЕДИЦИНСКИЕ ИЗДАНИЯ»

Издание распространяется бесплатно и по подписке.

Общий тираж: 28 тыс. экз.

Каталог «Пресса России» 29571.

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

В статьях представлена точка зрения авторов, которая может
не совпадать с мнением редакции журнала. Редакция не несет
ответственности за содержание рекламных материалов.

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

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

Все права защищены. 2022 г.

ИЗДАТЕЛЬ:

ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ»

Адрес: 127055, Москва, а/я 106

Сайт: omnidocor.ru

Коммерческий отдел

E-mail: sales@omnidocor.ru

Наталья Лазарева

+7 (495) 098-03-59 (доб. 335)

n.lazareva@omnidocor.ru

Работа с подписчиками:

subscribe@omnidocor.ru

РЕДАКЦИЯ

Адрес: 125252, Россия, Москва,
ул. Алаяя, д. 13, корп. 1

Телефон: +7 (495) 098-03-59

E-mail: editor@omnidocor.ru

Главный редактор издательства:

Борис Филимонов

Научный редактор:

Маргарита Капелович

Литературный редактор-корректор:

Полина Правдикова

Дизайн и верстка:

Сергей Сиротин

Типография: ООО «Буки Веди»

117393, Москва,
ул. Профсоюзная, 56



Peer-reviewed scientific and practical periodical publication for health care professionals.

The Journal was founded in 1999.

The Journal publishes national and foreign recommendations, original works, reviews, as well as lectures, materials of conferences, congresses, forums, clinical cases on the most pressing scientific and practical problems of modern medicine.

The Journal has been included in the list of Russian Peer-Reviewed Scientific Journals, which publish major scientific results of dissertations for PhD degree. The Journal has been included in the Abstract Journal and VINITI databases, Ulrich's International Periodicals Directory, Scientific Electronic Library (elibrary.ru), EBSCO, CyberLeninka Electronic Library.

The Journal is indexed in Russian Science Citation Index (RSCI), Directory of Open Access Journals (DOAJ), Dimensions.

Editor-in-Chief:

Victor V. Fomin,

M.D., Ph.D., Professor, Corresponding
Member of the Russian Academy
of Sciences, Sechenov First Moscow
State Medical University
[Sechenov University],
Moscow, Russia

Editor-in-Chief of the issue:

Marina V. Shestakova,

M.D., Ph.D., Professor, Academician
of the Russian Academy of Sciences,
Endocrinology Research Centre,
Moscow, Russia

Editorial Board, Consilium Medicum, 2022, Volume 24, No. 4

Zhanna E. Belaya,

M.D., Ph.D., Professor,
Endocrinology Research Centre,
Moscow, Russia

Elena V. Biryukova,

M.D., Ph.D., Professor, Yevdokimov Moscow
State University of Medicine
and Dentistry, Loginov Moscow Clinical
Scientific Practical Centre,
Moscow, Russia

Galina A. Melnichenko,

M.D., Ph.D., Professor, Academician
of the Russian Academy of Sciences,
Endocrinology Research Centre,
Moscow, Russia

Ekaterina A. Pigarova,

M.D., Endocrinology Research Centre,
Moscow, Russia

Valentin V. Fadeev,

M.D., Ph.D., Professor,
Corresponding
Member of the Russian Academy
of Sciences, Sechenov First Moscow State
Medical University [Sechenov University],
Moscow, Russia

The Journal is registered in Federal Service for Supervision
of Communications, Information Technology and Mass Media.

Registration number: ПИ №ФС77-63969.

Publication frequency: 12 times per year.

FOUNDER: MEDITSINSKIE IZDANIYA

The Journal content is free. Subscribe form is on the website.

Circulation: 28 000 copies.

Catalogue "Pressa Rossii" 29571.

Authors should acquaint themselves with the author guidelines
and the publishing agreement before submitting an article:

consilium.orscience.ru

The articles present authors' point of view that may not coincide
with the Editorial official standpoint. The Editorial Office assumes
no responsibility for promotional material content.

According to Roskomnadzor recommendations publication
and distribution of this practical edition are allowed without content
rating system sign.

Reproduction of published materials in whole or in part is prohibited
without the prior written consent of the copyright owner.

All rights reserved. 2022.

PUBLISHER:

CONSILIUM MEDICUM

Address: P.O. box 106,
Moscow, Russia

Website: omnidocctor.ru

Sales Department

E-mail: sales@omnidocctor.ru

Natalia Lazareva

+7 (495) 098-03-59 (ext. 335)

n.lazareva@omnidocctor.ru

Subscription:

subscribe@omnidocctor.ru

EDITORIAL OFFICE

Address: 13k1 Alabiana st.,
Moscow, Russia

Phone: +7 (495) 098-03-59

E-mail: editor@omnidocctor.ru

Editor-in-Chief of the Publishing House:

Boris Filimonov

Science Editor:

Margarita Kapelovich

Literary editor-proofreader:

Polina Pravdikova

Design and layout:

Sergey Sirotnin

Printing House:

Buki Vedi
56 Profsoyuznaya st.,
Moscow, Russia



АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

Аполихина И.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Кузнецова И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Макацария А.Д., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Подзолкова Н.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Феденко Е.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Серов В.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

АЛЛЕРГОЛОГИЯ И ИММУНОЛОГИЯ

Ильина Н.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Феденко Е.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Хайтов Р.М., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ

Карпищенко С.А., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Косяков С.Я., профессор, д.м.н. (Москва)
Крюков А.И., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Лопатин А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Морозова С.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Овчинников А.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Рязанцев С.В., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Свиштушкин В.М., профессор, д.м.н. (Москва)

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

Бабанов С.А., профессор, д.м.н. (Самара)
Верткин А.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Дворецкий Л.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Драпкина О.М., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Козловская Н.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Леонова М.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Морозова Т.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Сыркин А.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Сычёв Д.А., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Трухан Д.И., профессор, д.м.н. (Омск)
Ушкалова Е.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Ших Е.В., профессор, д.м.н. (Москва)

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ И ДИЕТОЛОГИЯ

Андреев Д.Н., к.м.н. (Москва)
Бордин Д.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Ивашкин В.Т., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Ливзан М.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Омск)
Маев И.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Минушкин О.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Надинская М.Ю., доцент, к.м.н. (Москва)
Парфенов А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Пиманов С.И., профессор, д.м.н. (Витебск, Республика Беларусь)
Погожева А.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Подымова С.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
Щербаков П.Л., профессор, д.м.н. (Москва)

ГЕРОНТОЛОГИЯ И ГЕРИАТРИЯ

Конев Ю.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Лазебник Л.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
Ткачева О.Н., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ

Адашкевич В.П., профессор, д.м.н. (Витебск, Республика Беларусь)
Гаджигорова А.Г., д.м.н. (Москва)
Жучков М.В., к.м.н. (Рязань)
Корсунская И.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Олисова О.Ю., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Тамразова О.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
Халдин А.А., профессор, д.м.н. (Москва)

ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ

Блохин Б.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Бутров А.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Молчанов И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Руднов В.А., профессор, д.м.н. (Екатеринбург)
Цыпин Л.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Шифман Е.М., профессор, д.м.н. (Москва)

ИНФЕКЦИИ И АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ

Белобородов В.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
Сидоренко С.В., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Яковлев С.В., профессор, д.м.н. (Москва)

КАРДИОЛОГИЯ

Аронов Д.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Барбараш О.Л., академик РАН, профессор, д.м.н. (Кемерово)
Беленков Ю.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Бойцов С.А., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Бунин Ю.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Мартынов А.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Никифоров В.С., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Остроумова О.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
Терещенко С.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Чазова И.Е., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Шляхто Е.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА

Коков Л.С., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Синицын В.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Трофимова Т.Н., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Тюрин И.Е., профессор, д.м.н. (Москва)

НЕВРОЛОГИЯ

Бойко А.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Воробьева О.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Гринь А.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Гусев Е.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Дамулин И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Демин Т.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Камчатнов П.Р., профессор, д.м.н. (Москва)
Крылов В.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Левин О.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Лихтерман Л.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
Скворцова В.И., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Федин А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Яхно Н.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

НЕФРОЛОГИЯ

Котенко О.Н., к.м.н. (Москва)
Лысенко Л.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Моисеев С.В., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Чеботарева Н.В., профессор, д.м.н. (Москва)

ОНКОЛОГИЯ, ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

Артамонова Е.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Каприн А.Д., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Колядина И.В., профессор, д.м.н. (Москва)

Огнерубов Н.А., профессор, д.м.н. (Тамбов)
Поддубная И.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Семиглазова Т.Ю., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

Авдеев С.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Белевский А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Визель А.А., профессор, д.м.н. (Казань)
Зайцев А.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Илькович М.М., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Княжеская Н.П., доцент, к.м.н. (Москва)
Курбачева О.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Овчаренко С.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Синопальников А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Степанян И.Э., профессор, д.м.н. (Москва)
Чучалин А.Г., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

РЕВМАТОЛОГИЯ

Алексеева Л.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Насонов Е.Л., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Шостак Н.А., профессор, д.м.н. (Москва)

РЕНТГЕНЭНДОВАСКУЛЯРНАЯ ХИРУРГИЯ

Ерошкин И.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Коков Л.С., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Семитко С.П., профессор, д.м.н. (Москва)

УРОЛОГИЯ И АНДРОЛОГИЯ

Аляев Ю.Г., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Забириев К.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Коган М.И., профессор, д.м.н. (Ростов-на-Дону)
Кривобородов Г.Г., профессор, д.м.н. (Москва)
Лоран О.Б., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Пушкарь Д.Ю., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

ФТИЗИАТРИЯ

Борисов С.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Мишин В.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Шмелев Е.И., профессор, д.м.н. (Москва)

ХИРУРГИЯ

Богачев В.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Дибиров М.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
Золотухин И.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Кириенко А.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Кошкин В.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Покровский А.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Стойко Ю.М., профессор, д.м.н. (Москва)

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Аметов А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Дедев И.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Демидова И.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Демидова Т.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Мельниченко Г.А., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Петунина Н.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Трошина Е.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Фадеев В.В., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Шестакова М.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

Inna A. Apolikhina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Irina V. Kuznetsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Alexandr D. Makatsariya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Natalia M. Podzolkova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Vera N. Prilepskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Vladimir N. Serov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ALLERGOLOGY AND IMMUNOLOGY

Natalia I. Ilina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Elena S. Fedenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Rahim M. Khaitov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

OTORHINOLARYNGOLOGY

Sergey A. Karpishchenko, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
Sergei Ya. Kosyakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Andrei I. Kriukov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Andrei S. Lopatin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Svetlana V. Morozova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Andrei Yu. Ovchinnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Sergey V. Ryazancev, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
Valery M. Svistushkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

INTERNAL MEDICINE

Sergei A. Babanov, prof., MD, PhD (Samara, Russia)
Arkadii L. Vertkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Leonid I. Dvoretzky, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Oxana M. Drapkina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Natalia L. Kozlovskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Marina V. Leonova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Tatiana E. Morozova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Abram L. Syrkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Dmitrii A. Sychev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Dmitry I. Trukhan, prof., MD, PhD (Omsk, Russia)
Elena A. Ushkalova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Evgenia V. Shikh, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

GASTROENTEROLOGY

Alla V. Pogozheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Dmitrii N. Andreev, PhD (Moscow, Russia)
Dmitrii S. Bordin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Vladimir T. Ivashkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Maria A. Livzan, prof., MD, PhD (Omsk, Russia)
Igor V. Maev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Oleg N. Minushkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Maria Yu. Nadinskaia, PhD (Moscow, Russia)
Asfold I. Parfenov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Sergei I. Pimanov, prof., MD, PhD (Vitebsk, Republic of Belarus)
Svetlana D. Podymova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Petr L. Shcherbakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

GERONTOLOGY AND GERIATRICS

Yurii V. Konev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Leonid B. Lazebnik, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Olga N. Tkacheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

DERMATOVENEROLOGY

Vladimir P. Adaskevich, prof., MD, PhD (Vitebsk, Republic of Belarus)
Aida G. Gadzhigorieva, MD, PhD (Moscow, Russia)
Mikhail V. Zhuchkov, PhD (Ryazan, Russia)
Irina M. Korsunskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Olga Iu. Olisova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Olga B. Tamrazova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Aleksei A. Khaldin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

INTENSIVE THERAPY

Boris M. Blokhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Andrei V. Butrov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Igor V. Molchanov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Vladimir A. Rudnov, prof., MD, PhD (Ekaterinburg, Russia)
Leonid E. Tsypin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Efim M. Shifman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

INFECTION AND ANTIMICROBIAL THERAPY

Vladimir B. Beloborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Sergei V. Sidorenko, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
Sergei V. Iakovlev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

CARDIOLOGY

David M. Aronov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Olga L. Barbarash, prof., MD, PhD (Kemerovo, Russia)
Yurii N. Belenkov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Sergey A. Boytsov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Yurii A. Bunin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Anatolii I. Martynov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Victor S. Nikiforov, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
Olga D. Ostroumova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Sergei N. Tereshchenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Irina E. Chazova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Evgenii V. Shliakhto, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)

DIAGNOSTIC RADIOLOGY

Leonid S. Kokov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Valentin E. Sinitsyn, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Tatiana N. Trofimova, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
Igor E. Tyurin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

NEUROLOGY

Aleksei N. Boiko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Olga V. Vorobeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Andrei A. Grin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Evgenii I. Gusev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Igor V. Damulin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Tatiana L. Demina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Pavel R. Kamchatnov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Vladimir V. Krylov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Oleg S. Levin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Leonid B. Likhterman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Veronika I. Skvortsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Anatolii I. Fedin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Nikolai N. Iakhno, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

NEPHROLOGY

Oleg N. Kotenko, PhD (Moscow, Russia)
Lidia V. Lysenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Sergey V. Moiseev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Natalia V. Chebotareva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ONCOLOGY

Elena V. Artamonova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Andrey D. Kaprin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Irina V. Kolyadina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Nikolai A. Ognerubov, prof., MD, PhD (Tambov, Russia)

Irina V. Poddubnaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Tatiana Iu. Semiglazova, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)

PULMONOLOGY

Sergei N. Avdeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Andrei S. Belevskii, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Aleksandr A. Vigel, prof., MD, PhD (Kazan, Russia)
Andrei A. Zaitsev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Mikhail M. Ilkovich, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
Nadezhda P. Kniazheskaia, PhD (Moscow, Russia)
Oksana M. Kurbacheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Svetlana I. Ovcharenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Aleksandr I. Sinopalnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Igor E. Stepanyan, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Aleksandr G. Chuchalin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

RHEUMATOLOGY

Ludmila I. Alekseeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Evgenii L. Nasonov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Nadezhda A. Shostak, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ENDOVASCULAR SURGERY

Ivan A. Eroshkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Leonid S. Kokov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Sergey P. Semitko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

UROLOGY AND ANDROLOGY

Yurii G. Aliaev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Konstantin I. Zabirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Mihail I. Kogan, prof., MD, PhD (Rostov-on-Don, Russia)
Grigori G. Krivoborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Oleg B. Loran, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Dmitrii Yu. Pushkar, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

PHTHISIOLOGY

Sergei E. Borisov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Vladimir Yu. Mishin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Evgenii I. Shmelev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

SURGERY

Vadim Yu. Bogachev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Magomed D. Dibirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Igor A. Zolotukhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Aleksandr I. Kirienko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Valery M. Koshkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Anatolii V. Pokrovskiy, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Yurii M. Stoyko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ENDOCRINOLOGY

Aleksandr S. Ametov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Ivan I. Dedov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Irina Yu. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Tatiana Yu. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Galina A. Melnichenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Nina A. Petunina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Ekaterina A. Troshina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Valentin V. Fadeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Marina V. Shestakova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Содержание

ИНТЕРВЬЮ

Новый виток в развитии диабетологической службы

Интервью с М.В. Шестаковой

221

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Калькулятор риска развития хронической болезни почек: новые возможности прогнозирования патологии у пациентов с сахарным диабетом

О.К. Викулова, А.Р. Елфимова, А.В. Железнякова, М.А. Исаков, М.Ш. Шамхалова, М.В. Шестакова, Н.Г. Мокрышева

224

ОБЗОР

От нарушений пищевого поведения к ожирению: вопросы диагностики и нейроэндокринной регуляции

О.В. Максим, В.В. Салухов

234

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Ассоциация антропометрических показателей с риском развития сахарного диабета 2-го типа у лиц с избытком массы тела или ожирением: когортное проспективное исследование

Ф.В. Валеева, К.Б. Хасанова, Т.С. Йылмаз, Р.Г. Мансурова

242

ОБЗОР

Роль показателя времени нахождения в целевом диапазоне (Time in range) в зависимости от метода оценки гликемического контроля при сахарном диабете

Л.А. Суплотова, А.С. Судницына, Т.С. Душина

247

ОБЗОР

Актуальность скрининга когнитивных и психоэмоциональных нарушений у пациентов с метаболическим синдромом и инсулинорезистентностью

В.Н. Шишкова, Т.В. Адашева

252

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Ретроспективный анализ пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и острым инфарктом миокарда

Т.П. Бардымова, С.С. Цыреторова, О.С. Донирова

256

ОБЗОР

Проблема выявления и коррекции дефицитов микро- и макроэлементов после бариатрических операций

В.В. Салухов, Е.А. Ковалевская, Р.Т. Сардинов

261

ОБЗОР

Роль полиморфизма rs1801282 гена *PPARG* в прогнозировании риска развития нарушений углеводного обмена и выборе тактики лечения

К.Б. Хасанова, М.С. Медведева, Е.В. Валеева, Ж.А. Родыгина, Т.А. Киселева, Ф.В. Валеева

266

Contents

INTERVIEW

A new round in the development of diabetology service

Interview with Marina V. Shestakova

221

ORIGINAL ARTICLE

Chronic kidney disease risk calculator: new possibilities for predicting pathology in patients with diabetes mellitus

Olga K. Vikulova, Alina R. Elfimova, Anna V. Zheleznyakova, Mikhail A. Isakov, Minara S. Shamkhalova, Marina V. Shestakova, Natalia G. Mokrysheva

224

REVIEW

From eating to obesity: issues of diagnosis and neuroendocrine regulation

Oksana V. Maksim, Vladimir V. Salukhov

234

ORIGINAL ARTICLE

Association of anthropometric parameters with the risk of developing type 2 diabetes in overweight or obese individuals: cohort prospective study

Farida V. Valeeva, Kamilya B. Khasanova, Tatyana S. Yilmaz, Rezida G. Mansurova

242

REVIEW

The role Time in range depending on the method of assessing glycemic control in diabetes

Lyudmila A. Suplotova, Anna S. Sudnitsyna, Tatyana S. Dushina

247

REVIEW

The relevance of screening for cognitive and psychoemotional disorders in patients with metabolic syndrome and insulin resistance

Veronica N. Shishkova, Tatiana V. Adasheva

252

ORIGINAL ARTICLE

Retrospective analysis of patients with diabetes mellitus type 2 and acute myocardial infarction

Tatiana P. Bardymova, Seseg S. Tsyretorova, Oyuna S. Donirova

256

REVIEW

The problem of identification and correction of micro- and macronutrients deficiency after bariatric surgery

Vladimir V. Salukhov, Elena A. Kovalevskaya, Ruslan T. Sardinov

261

REVIEW

The role of the rs1801282 PPARG polymorphic marker in the prediction and choice of carbohydrate metabolism disorders management

Kamilya B. Khasanova, Maria S. Medvedeva, Elena V. Valeeva, Zhanna A. Rodygina, Tatiana A. Kiseleva, Farida V. Valeeva

266

Новый виток в развитии диабетологической службы

Для цитирования: Новый виток в развитии диабетологической службы. Consilium Medicum. 2022;24(4):221–223.
DOI: 10.26442/20751753.2022.4.201697

INTERVIEW

A new round in the development of diabetology service

For citation: A new round in the development of diabetology service. Consilium Medicum. 2022;24(4):221–223. DOI: 10.26442/20751753.2022.4.201697



Интервью с академиком РАН,
заслуженным деятелем науки, заместителем директора
ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России –
директором Института диабета
Мариной Владимировной Шестаковой.

Марина Владимировна, спустя 10 лет после завершения Федеральных целевых программ «Сахарный диабет» и «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями» вновь поднят вопрос о реализации значимого для всей страны проекта. Расскажите, пожалуйста, о чем идет речь. Почему именно сейчас?

В период с 1996 по 2012 г. в Российской Федерации последовательно утверждены и успешно выполнялись две федеральные целевые программы в области здравоохранения, в рамках которых создана, структурирована и поднята на высокий профессиональный уровень отечественная диабетологическая служба. За эти годы созданы и оснащены по самому последнему слову техники диабетологические центры, которые внедряли новые технологии во всех 85 регионах страны; открыты и с успехом работали отделения по лечению сосудистых осложнений диабета – кабинеты диабетической стопы, диабетической ретинопатии, центры «Диабет и беременность». Развернута сеть «школ» для больных сахарным диабетом (СД), целью которых было обучение пациентов практическим навыкам управления своим заболеванием: самоконтролю гликемии, умению правильно питаться, заниматься спортом, вынашивать беременность и др. Такие «школы» формировали альянс врача и грамотного, заинтересованного пациента, а главное – помогали пациенту успешно контролировать гликемию даже в отсутствие постоянного врачебного «надзора», что являлось ключевым моментом в профилактике сосудистых осложнений и сохранении работоспособности.

К моменту окончания программы в 2012 г. при финансовой поддержке государства получены выдающиеся результаты: на 1/3 снизилось количество микрососудистых осложнений СД (диабетической ретинопатии и нефропатии), почти в 3–4 раза снижено количество высоких ампутаций, до минимального уровня снизилось количество смертей от диабетической комы. Главное – к 2012 г. увеличилась продолжительность жизни больных СД 1 и 2-го типов (СД 1 и СД 2). У пациентов с СД 2 средняя продолжительность жизни даже превышала этот показатель для населения в целом. Такие успехи системы здравоохранения России были отмечены экспертами Всемирной организации здравоохранения в 2015 г., согласно которым Россия заняла 3-е место в десятке лидеров стран мира, которые за последние годы добились наибольших успехов по снижению неинфекционных заболеваний, в том числе сердечно-сосудистых заболеваний, рака и диабета.

К сожалению, Федеральный проект по борьбе с СД после 2012 г. не был продолжен. Сейчас 2022 г., 10 лет диабетоло-

гическая служба прожила без целевой государственной поддержки, и, к сожалению, за это время некоторые из достижений начали утрачиваться. Из-за недостаточного финансирования во многих регионах упразднены диабетологические центры и эндокринологические диспансеры, стали закрываться «школы» больных СД. Кабинеты диабетической стопы и ретинопатии перестали оснащаться современным оборудованием. Лаборатории не получали расходные материалы даже для определения самого ключевого маркера компенсации СД – гликированного гемоглобина (HbA_{1c}). Диагностические тест-полоски для самостоятельного определения уровня сахара крови выделялись лишь в минимальном объеме, что не позволяло пациентам проводить регулярный самоконтроль гликемии. Плоды огромных усилий начали сходить на нет.

Недофинансирование привело к тому, что с 2014 по 2019 г. в нашей стране в 2 раза возросла смертность среди больных диабетом, снизилась средняя продолжительность жизни приблизительно на 4 года у больных СД 1 (была 56 лет, стала 52 года), и на 1 год у больных СД 2 (была 76, стала 75 лет). На уровень смертности больных СД дополнительное негативное влияние оказала и пандемия COVID-19. За один только ковидный 2020 г. смертность больных СД приросла еще на 26%. Больные диабетом оказались максимально чувствительными и восприимчивыми к этой инфекции. При этом наиболее уязвимыми, часто погибавшими от новой коронавирусной инфекции были пациенты старшей возрастной группы с некомпенсированным диабетом (HbA_{1c} > 9%) и сопутствующими сосудистыми осложнениями.

Стало понятно, что без поддержки государства и федерального бюджета справиться с такой проблемой, как СД, невозможно. Главный внештатный эндокринолог Минздрава России академик И.И. Дедов и общероссийская общественная организация «Деловая Россия» сумели донести информацию до президента страны, итогом чего стали поручения Владимира Владимировича Путина правительству от 27 апреля 2022 г. по разработке нового Федерального проекта «Борьба с сахарным диабетом».

Соответствует ли статистика по количеству больных СД, продолжительности их жизни и уровень смертности в России показателям в других странах?

Согласно данным Международной диабетической федерации каждый 10-й житель планеты болен диабетом. Сейчас в мире насчитывается 537 млн взрослых больных, предполагается, что к 2045 г. эта цифра возрастет на 45%

и составит 783 млн. Кроме того, в настоящее время около 540 млн людей имеют состояние предиабета (высокого риска СД), из которых около 10% человек ежегодно становятся больными СД.

Данные по России: на конец 2021 г. СД диагностирован примерно у 5 млн человек (по регистру больных СД – 4,8 млн, по данным Росстата – 5,1 млн). Но мы знаем, что эта цифра примерно в 2 раза ниже истинной, что показано результатами российского исследования NATION по диагностике и раннему выявлению СД: каждый 2-й больной не знает о том, что он болен. Поэтому мы считаем, что в России примерно 10–12 млн больных СД.

Проблема не только в том, что нарастает численность больных диабетом, она заключается в росте их смертности. ВОЗ подсчитала вклад в смертность разных неинфекционных эпидемий. За 2021 г. в мире умерли 6,7 млн больных диабетом, это очень высокая цифра, ведь начинали примерно с 1,5 млн в год 15–20 лет назад. Если уровень смертности от сердечно-сосудистых и онкологических причин за последнее десятилетие умеренно снизился, то смертность от СД приросла, то есть она идет вразрез с тенденциями, касающимися других неинфекционных заболеваний. Конечно, все это стало причиной того, что и ВОЗ, и Международная диабетическая федерация забили тревогу. Мир и система здравоохранения совершенствуются, а больных диабетом становится больше, и умирают они не меньше. В целом эта тенденция соответствует тому, что происходит в нашей стране. Мы рассчитываем на то, что проект «Борьба с сахарным диабетом» поможет переломить негативную тенденцию диабетологической статистики и мы сможем повторить успехи, достигнутые при реализации программы «Сахарный диабет».

По каким направлениям планируется прикладывать усилия в рамках проекта «Борьба с сахарным диабетом»?

Как и в случае с программой «Сахарный диабет», головным центром по разработке проекта «Борьба с сахарным диабетом» по поручению Минздрава России является ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». Мы продумываем перечень мер, которые в первую очередь должны быть профинансированы из государственного бюджета.

Особое внимание при формировании структуры нового проекта будет уделяться мероприятиям по раннему выявлению и лечению СД для предупреждения осложнений, проведению профилактики среди пациентов группы риска, обеспечению больных СД необходимыми инновационными лекарственными препаратами, внедрению средств самоконтроля и непрерывного мониторинга глюкозы, подготовке специалистов в сфере эндокринологии, потому что их не хватает (около 2 тыс. штатных специалистов во «взрослом» звене и 1 тыс. детских эндокринологов).

Мы планируем на новый профессиональный уровень поднять вопросы профилактики развития тяжелых сосудистых осложнений СД. Для этого мы разрабатываем проект создания амбулаторных региональных эндокринологических центров, в которых под «одной крышей» пациенты смогут получить консультацию у эндокринолога, кардиолога, нефролога, офтальмолога, невролога, пройти лабораторное и инструментальное обследование, обучиться в «школе» больного диабетом, получить комплексную помощь. В настоящее время во всем мире акцент в большей степени делается на амбулаторном звене, нежели на стационарном, потому что профилактика осложнений должна превалировать над терапией случившихся осложнений. У пациента, которому своевременно диагностировали СД и вовремя оказали помощь, снижаются риски осложнений и необходимость применения дорогостоящей высокотехнологичной помощи.

Школы больных диабетом – это такая же медицинская технология оказания помощи, как и любая другая, поэто-

му они должны финансироваться в том числе страховыми компаниями в рамках обязательного медицинского страхования. Мы уже разработали методические рекомендации, просчитали стоимость школ, остается только проработать механизм их финансирования фондом обязательного медицинского страхования.

Кроме того, мы планируем создать сеть эндомобилей – мобильных эндокринологических центров, которые будут оказывать выездную помощь каждый в своем регионе, в труднодоступных и отдаленных местах, откуда пациент сам не имеет возможности доехать до специалиста. В таком мобильном центре пациент сможет получить консультацию эндокринолога, специалиста по диабетической стопе, офтальмолога, определить уровень HbA_{1c}, провести ультразвуковое исследование щитовидной железы. Планируем оснастить такими эндомобилями каждый региональный эндокринологический центр и каждый регион.

Также планируется получение ассигнований для развития отечественной промышленности в области создания отечественных приборов для измерения уровня сахара крови, для непрерывного мониторингирования гликемии, инсулиновых помп отечественного производства, чтобы осуществить импортозамещение и получить полную независимость от зарубежных производителей.

В финансовые расчеты мы закладываем и подготовку кадров, без которой диабетологическая служба справиться не сможет. Мы планируем организовать новые кафедры эндокринологии в тех регионах, в которых их пока нет. И конечно, важны научная и материальная поддержка уже существующей структуры последипломного образования. Эндокринология – очень быстро развивающаяся отрасль, алгоритмы диагностики и лечения претерпевают существенные изменения, поэтому образовательные проекты чрезвычайно важны.

Вот такой спектр мероприятий мы наметили, нам их надо просчитать и представить в самое ближайшее время.

Марина Владимировна, Вы упомянули, что пациенты с СД смогут рассчитывать на получение терапии инновационными препаратами. Расскажите об этом, пожалуйста, подробнее.

Мы планируем улучшить лекарственное обеспечение больных СД. Инсулинами в нашей стране в полном объеме обеспечены все нуждающиеся пациенты как с СД 1, так и с СД 2. А вот обеспечение неинсулиновыми препаратами, особенно инновационными, а значит и более дорогими происходит сложнее. Последние 10 лет озаменовались внедрением инновационных сахароснижающих препаратов, которые не только контролируют уровень гликемии, но и оказывают кардио- и нефропротективный эффекты, снижают риски развития и прогрессирования хронической сердечной недостаточности, хронической болезни почек и даже снижают сердечно-сосудистую смертность. Это препараты из группы ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (эмпаглифлозин, дапаглифлозин) и агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (дулаглутид, семаглутид).

Согласно международным и национальным клиническим рекомендациям эти препараты показаны пациентам с уже перенесенными сердечно-сосудистыми событиями, или хронической сердечной недостаточностью, или хронической болезнью почек. Таких пациентов среди больных СД в нашей стране насчитывается около 25–30%. Однако в реальной жизни эти препараты получают не более 5–8% пациентов. Их практически не выписывают из-за их достаточно высокой стоимости, хотя они входят в список жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов. В то же время расчеты специалистов по фармакоэкономике из Научного центра экспертизы средств медицинского применения и контроля лекарственных средств

показали, что при долгосрочном прогнозе эти препараты снижают смертность на 8–16%, сохраняют жизни более 300 тыс. пациентов, и при этом происходит снижение общих финансовых затрат на 8–22%, что составляет более 7 млрд рублей. Нарастание экономического эффекта наиболее весомо будет происходить спустя 4–5 лет от начала приема этих лекарственных средств.

Мы планируем начать внедрение инновационных препаратов с пилотных регионов, где особо нуждающиеся больные будут обеспечены ими за счет федерального бюджета или на правах софинансирования с регионом. В экономически развитых странах мира глифлозины в настоящее время относятся к обязательно назначаемым препаратам при СД, либо при патологии почек, либо при патологии сердца. В обновленные российские клинические рекомендации для взрослых больных СД 1 и СД 2 они также включены. В настоящее время в рамках целевого федерального проекта обсуждается механизм локализации производства этих препаратов на территории РФ, что, конечно, их удешевит и сделает более доступными. Кроме того, инвестирование государством научных и технических разработок отече-

ственных субстанций противодиабетических препаратов позволит произвести импортозамещение. В стране уже есть отечественные качественные инсулины (в том числе аналоги инсулина человека), так что это все возможно.

Марина Владимировна, когда, по Вашему мнению, можно будет ожидать результатов нового проекта?

Начало реализации программы можно ожидать с конца 2022 – начала 2023 г. Планируем мероприятия программы на 8 лет (до 2030 г.).

Наши важнейшие практические цели – сохранить качество жизни у наибольшего процента пациентов, помочь им избежать потери зрения, снижения функции почек, максимально предупредить высокие ампутации, сохранить опорную функцию стопы, предупредить сердечно-сосудистые события, которые и поныне остаются ведущей причиной смерти наших пациентов. Именно эти показатели заложены как основные целевые индикаторы успешного выполнения нового федерального проекта.

Марина Владимировна, благодарим Вас за интервью!



OMNIDOCTOR.RU

Калькулятор риска развития хронической болезни почек: новые возможности прогнозирования патологии у пациентов с сахарным диабетом

О.К. Викулова✉, А.Р. Елфимова, А.В. Железнякова, М.А. Исаков, М.Ш. Шамхалова, М.В. Шестакова, Н.Г. Мокрышева

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Хроническая болезнь почек (ХБП) является социально значимой патологией, ассоциированной с повышением риска смертности и прогрессированием до терминальных стадий, требующих дорогостоящего лечения заместительной почечной терапией, что определяет приоритет превентивных стратегий, особенно у пациентов с сахарным диабетом (СД), представляющих группу высокого риска поражения почек.

Цель. Провести анализ предикторов снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73 м² и разработать прикладной калькулятор прогнозирования ХБП у пациентов с СД 1 и 2-го типов (СД 1, СД 2).

Материалы и методы. Объект исследования – деперсонализованная база данных Федерального регистра СД, реализуемого под эгидой ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Исследование выполнено на основе ретроспективного анализа пациентов с СД 1 и 2 с различной динамикой СКФ за 5-летний период 2014–2018 гг. Включены 68 911 пациентов (СД 1 – 7919 и СД 2 – 60 992). Для прогнозирования риска развития ХБП использовали метод пошагового логистического регрессионного анализа.

Результаты. Установлены совокупности наиболее значимых предикторов развития ХБП, включившие 6 факторов при СД 1: женский пол, возраст, индекс массы тела, наличие инфаркта миокарда, диабетической комы и ретинопатии; 11 факторов при СД 2: женский пол, возраст, индекс массы тела, гликированный гемоглобин, исходный уровень СКФ и общего холестерина, наличие диабетической ретинопатии, нейропатии, инсульта, ампутаций и онкологии в анамнезе.

Заключение. Разработан прикладной интерактивный калькулятор прогноза ХБП, позволяющий оценить индивидуальный риск развития патологии у пациентов с СД 1 и 2 на основе параметров, доступных в рутинной клинической практике. Калькулятор внедрен в систему Федерального регистра СД, что позволяет значительно расширить возможности диагностики и мониторинга ХБП при СД.

Ключевые слова: сахарный диабет, хроническая болезнь почек, калькулятор риска, прогнозирование риска развития диабетических осложнений

Для цитирования: Викулова О.К., Елфимова А.Р., Железнякова А.В., Исаков М.А., Шамхалова М.Ш., Шестакова М.В., Мокрышева Н.Г. Калькулятор риска развития хронической болезни почек: новые возможности прогнозирования патологии у пациентов с сахарным диабетом. Consilium Medicum. 2022;24(4):224–233. DOI: 10.26442/20751753.2022.4.201684

ORIGINAL ARTICLE

Chronic kidney disease risk calculator: new possibilities for predicting pathology in patients with diabetes mellitus

Olga K. Vikulova✉, Alina R. Elfimova, Anna V. Zheleznyakova, Mikhail A. Isakov, Minara S. Shamkhalova, Marina V. Shestakova, Natalia G. Mokrysheva

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Abstract

Background. Chronic kidney disease (CKD) is a socially significant pathology associated with an increased risk of mortality and progression to terminal stages, requiring expensive treatment with renal replacement therapy, which determines the priority of preventive strategies, especially in patients with diabetes mellitus (DM), who are at high risk of Kidney's injury.

Aim. To analyze the predictors of a decrease in glomerular filtration rate (GFR) less than 60 ml/min/1.73 m² and develop an applied CKD prediction calculator in patients with type 1 and type 2 diabetes.

Materials and methods. The object of the study is a depersonalized database of the Federal Registry of DM, implemented under the auspices of the Endocrinology Research Centre. The study was based on a retrospective analysis of patients with type 1 and type 2 diabetes with different GFR dynamics over a 5-year period of 2014–2018. 68 911 patients were included (type 1 DM – 7919 and type 2 DM – 60 992). Stepwise logistic regression analysis was used to predict the risk of developing CKD.

Results. Sets of the most significant predictors of CKD development were established, which included 6 factors in type 1 DM: female sex, age, body mass index, the presence of myocardial infarction, diabetic coma and retinopathy, and 11 factors in type 2 DM: female sex, age, body mass index, glycated hemoglobin, baseline GFR and total cholesterol, presence of diabetic retinopathy, neuropathy, stroke, amputations and oncology in anamnesis.

Conclusion. An applied interactive CKD prognosis calculator has been developed that allows assessing the individual risk of developing pathology in patients with type 1 and type 2 diabetes based on the parameters available in routine clinical practice. The calculator has been introduced into the system of the Federal Registry of DM, which significantly expands the possibilities of diagnosing and monitoring CKD in DM.

Keywords: diabetes mellitus, chronic kidney disease, risk calculator, predicting the risk of developing diabetic complications

For citation: Vikulova OK, Elfimova AR, Zheleznyakova AV, Isakov MA, Shamkhalova MS, Shestakova MV, Mokrysheva NG. Chronic kidney disease risk calculator: new possibilities for predicting pathology in patients with diabetes mellitus. Consilium Medicum. 2022;24(4):224–233. DOI: 10.26442/20751753.2022.4.201684

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Викулова Ольга Константиновна – д-р мед. наук, доц., зав. отд. эпидемиологии эндокринопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: olga-vikulova-1973@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0571-8882; SPIN-код: 9790-2665

✉ Olga K. Vikulova – D. Sci. (Med.), Endocrinology Research Centre. E-mail: olga-vikulova-1973@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0571-8882; SPIN code: 9790-2665

Введение

Хроническая болезнь почек (ХБП) – это наднозологическое понятие, которое определяется как нарушение структуры или функции почек, независимо от первичного этиологического фактора, включая изолированное снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² [1], что принципиально отличает данную патологию от классической диабетической нефропатии, диагностируемой на основании экскреции белка – микро- и макроальбуминурии.

ХБП классифицируется на 5 стадий в зависимости от уровня СКФ (C1–C5) и категории альбуминурии (A1–A3); табл. 1, 2 [1]. Концепция ХБП разработана Национальным почечным фондом США в 2002 г. [2] и официально принята в Российской Федерации с 2011 г. [3], что значительно увеличило число пациентов с поражением почек при сахарном диабете (СД) по сравнению с альбуминцентрической концепцией диагностики диабетической нефропатии.

ХБП представляет собой патологию, занимающую особое место среди хронических неинфекционных болезней вследствие высокой распространенности в популяции, прогрессирующего характера течения с развитием потребности в заместительной почечной терапии и повышения риска смертности среди этих пациентов. В настоящее время распространенность ХБП сопоставима с распространенностью таких социально значимых нозологий, как сердечно-сосудистые заболевания, СД [4, 5] и ожирение. По данным мировой литературы, признаки повреждения почек и/или снижение СКФ выявляют как минимум у каждого 10-го представителя общей популяции [6–8] и гораздо чаще – до 40–50% – в группах риска, к которым относятся пациенты с СД [7].

В 2017 г. ХБП признана Организацией Объединенных Наций патологией особого внимания в качестве одного из индикаторов достижения глобальных целей по сокращению преждевременной смертности от неинфекционных заболеваний к 2030 г. [9].

ХБП является независимым фактором риска смертности. Установлено, что факт развития ХБП (любой стадии) значительно повышает риски сердечно-сосудистой, ренальной и общей смертности при обоих типах СД во всех возрастных группах [10], при этом риски смертности у пациентов с СД и ХБП значительно возрастают как результат потери функции

Таблица 1. Стадии ХБП по уровню СКФ [1]

Стадия	Определение	СКФ, мл/мин/1,73 м ²
1	Высокая и оптимальная	>90
2	Незначительно сниженная	60–89
3а	Умеренно сниженная	45–59
3б	Существенно сниженная	30–44
4	Резко сниженная	15–29
5	Терминальная почечная недостаточность	<15

Таблица 2. Классификация ХБП по уровню альбуминурии [1]

Категория	А/Кр мочи		СЭА, мг/24 ч	Описание
	мг/ммоль	мг/г		
A1	<3	<30	<30	Норма или незначительно повышена
A2	3–30	30–300	30–300	Умеренно повышена
A3	>30	>300	>300	Значительно повышена

Примечание. А/Кр – соотношение «альбумин/креатинин», СЭА – суточная экскреция альбумина.

почек, а вовлеченность начальных стадий даже у пациентов молодого возраста указывает на крайне агрессивный вклад ХБП в общие факторы риска смертности при СД [10].

В современных условиях подходы к ведению пациентов с ХБП ярко демонстрируют междисциплинарный характер и медико-социальную значимость данной проблемы, объединяющей ключевые медицинские задачи:

- 1) приоритет раннего выявления почечной дисфункции вне зависимости от этиологии и преобладающего фактора развития, а следовательно, своевременное назначение протективной терапии, направленной на замедление темпов потери СКФ и предупреждение прогрессирования до терминальных стадий;
- 2) снижение риска сердечно-сосудистых осложнений и смертности, ассоциированных с поражением почек [11].

Значимое повышение рисков смертности, прогрессирующий характер течения ХБП и ограниченная эффективность терапии на ее выраженных стадиях определяют

Елфимова Алина Ринатовна – врач-кибернетик, рук. группы научной статистики отд. эпидемиологии эндокринологий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: 9803005@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6935-3187; SPIN-код: 9617-7460

Железнякова Анна Викторовна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. эпидемиологии эндокринологий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: azhelez@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9524-0124; SPIN-код: 8102-1779

Исаков Михаил Андреевич – канд. биол. наук, технический специалист отд. эпидемиологии эндокринологий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: m.isakov@aston-health.com; ORCID: 0000-0001-9760-1117; SPIN-код: 5870-8933

Шамхалова Минара Шамхаловна – д-р мед. наук, зав. отд.-нием диабетической болезни почек и посттрансплантационной реабилитации ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: shamkhalova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3433-0142; SPIN-код: 4942-5481

Шестакова Марина Владимировна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. диабетологии и диетологии, дир. Института диабета ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: shestakova.mv@gmail.com; ORCID: 0000-0002-5057-127X; SPIN-код: 7584-7015

Мокрышева Наталья Георгиевна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: mokrisheva.natalia@endocrincentr.ru; ORCID: 0000-0002-9717-9742; SPIN-код: 5624-3875

Alina R. Elfimova – cybernetic doctor, Endocrinology Research Centre. E-mail: 9803005@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6935-3187; SPIN code: 9617-7460

Anna V. Zheleznyakova – Cand. Sci. (Med.), Endocrinology Research Centre. E-mail: azhelez@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9524-0124; SPIN code: 8102-1779

Mikhail A. Isakov – Cand. Sci. (Biol.), Endocrinology Research Centre. E-mail: m.isakov@aston-health.com; ORCID: 0000-0001-9760-1117; SPIN code: 5870-8933

Minara S. Shamkhalova – D. Sci. (Med.), Endocrinology Research Centre. E-mail: shamkhalova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3433-0142; SPIN code: 4942-5481

Marina V. Shestakova – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Endocrinology Research Centre. E-mail: shestakova.mv@gmail.com; ORCID: 0000-0002-5057-127X; SPIN code: 7584-7015

Natalia G. Mokrysheva – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Endocrinology Research Centre. E-mail: mokrisheva.natalia@endocrincentr.ru; ORCID: 0000-0002-9717-9742; SPIN code: 5624-3875

приоритет профилактических стратегий, а именно разработки аналитического инструмента прогноза развития ХБП, что определило цели нашего исследования.

Цель исследования – провести анализ предикторов снижения СКФ <60 мл/мин/1,73 м² на основе данных ретроспективного 5-летнего исследования и разработать прикладной калькулятор прогноза ХБП у пациентов с СД 1 и 2-го типов (СД 1 и СД 2).

Материалы и методы

Материалы. Объект исследования – деперсонализованная база данных Федерального регистра СД (ФРСД), реализуемого под эгидой ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, включившая 4,58 млн пациентов с СД в 84 регионах РФ на дату выгрузки 01.01.2019.

Анализ предикторов выполнен на основе ретроспективного исследования динамики СКФ в параллельных группах за 5-летний период 2014–2018 гг., включены 68 911 пациентов (СД 1 – 7919 и СД 2 – 60 992).

Критерии включения в анализ предикторов ХБП:

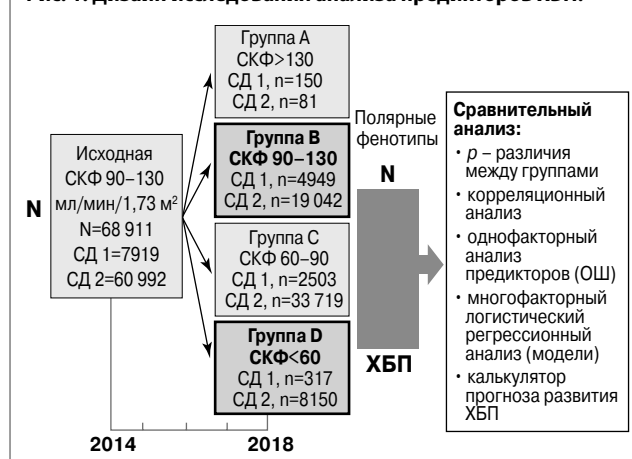
- 1) диагноз СД 1 и СД 2;
- 2) возраст пациентов – 18 лет и старше;
- 3) наличие у пациента значений СКФ в 2014 и 2018 гг.;
- 4) исходные показатели функции почек в 2014 г., соответствующие нормальному диапазону СКФ 90–130 мл/мин/1,73 м².

В зависимости от показателей СКФ в динамике через 5 лет пациенты распределены на 4 группы, дизайн исследования представлен на рис. 1. Далее группы с «полярными» фенотипами: группа В – с сохранной функцией почек (СКФ 90–130 мл/мин/1,73 м²) и группа D – с развитием ХБП (СКФ <60 мл/мин/1,73 м²) сравнивались между собой в несколько этапов с использованием пошаговой логистической регрессии для отбора наиболее значимых предикторов с построением моделей и калькулятора риска.

Этапы анализа предикторов ХБП:

1. Оценка статистической значимости межгрупповых различий по количественным и качественным параметрам.
2. Корреляционный анализ параметров, показавших статистическую значимость со стандартными показателями функционального состояния почек (СКФ и альбуминурией).
3. Однофакторный анализ методом одномерной логистической регрессии (расчет отношения шансов – ОШ) для признаков, показавших статистически значимые различия между группами В и D на первом этапе и значимые корреляционные связи на втором этапе.

Рис. 1. Дизайн исследования анализа предикторов ХБП.



4. Многофакторный анализ с построением моделей развития ХБП при СД 1 и 2 методом многомерной обратной пошаговой логистической регрессии для совокупностей признаков.

На основе полученных моделей разработан интерактивный прикладной калькулятор прогноза развития ХБП у пациентов с СД 1 и 2 в формате автоматического расчета риска.

Статистические методы

Статистический анализ осуществлялся с использованием прикладных программ Statistica 13 (StatSoft, США) и SPSS 26 (IBM, США).

Описательная статистика представлена в виде медианы, 1 и 3-го квартилей – Me [Q1; Q3] и среднего, стандартного отклонения (Mean±SD) для количественных признаков и в виде абсолютных (n) и относительных (n, %) частот – для качественных. Доверительный интервал (ДИ) для частот рассчитан методом Клоппера–Пирсона.

Сравнение двух независимых групп для количественных данных выполнялось с помощью критерия Манна–Уитни (U-тест). Частоты качественных признаков независимых групп сравнивались между собой с помощью критерия Хи-квадрат (χ²).

Увеличение риска развития заболевания оценивалось с помощью показателя ОШ. Значение ОШ вычисляли с помощью программы «Калькулятор для расчета статистики в исследованиях «случай-контроль»».

Рис. 2. Распространенность ХБП у пациентов с СД в возрастных группах (дети, подростки, взрослые) в динамике 2013–2018 гг.

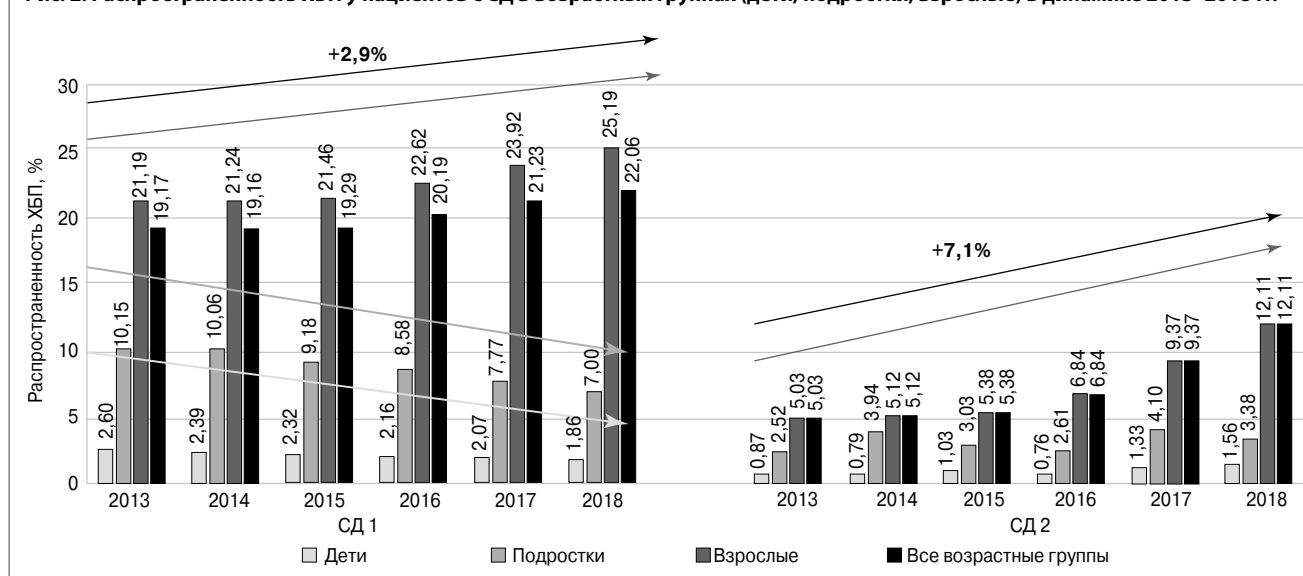


Таблица 3. Сравнительный анализ групп В и D с различной динамикой СКФ в период 2014–2018 гг. при СД 1 (n=5266)

Параметры	СКФ 90–130 мл/мин/1,73 м ² (n=4949)	СКФ<60 мл/мин/1,73 м ² (n=317)	p
Мужской пол	3653 (73,8%)	160 (50,5%)	<0,001 ²
Возраст, лет	33,0 [26,0; 41,0]	43,0 [31,0; 54,0]	<0,001 ¹
Дебют, лет	24,0 [15,0; 32,0]	27,0 [14,0; 37,0]	0,006 ¹
Длительность, лет	8,0 [3,0; 15,0]	16,0 [10,0; 21,0]	<0,001 ¹
ДАД исх., мм рт. ст.	76,5±0,2	79,5±0,9	0,001 ¹
САД исх., мм рт. ст.	120,0±0,3	125,9±1,8	<0,001 ¹
HbA _{1c} исх., %	8,08±0,04	8,15±0,13	0,091 ¹
ΔHbA _{1c} 2014–2018 гг., %	-0,28±2,08	0,9±2,19	<0,001 ¹
ИМТ, кг/м ²	23,0 [21,0; 26,0]	25,0 [23,0; 29,0]	<0,001 ¹
ХС исх., ммоль/л	4,90 [4,30; 5,40]	5,00 [4,50; 5,60]	<0,001 ¹
ЛПВП исх., ммоль/л	1,30 [1,10; 1,70]	1,20 [1,00; 1,60]	0,043 ¹
ЛПНП исх., ммоль/л	2,70 [1,80; 3,30]	2,40 [1,50; 3,20]	0,574 ¹
ТГ исх., ммоль/л	1,20 [0,90; 1,70]	1,40 [1,10; 1,80]	0,002 ¹
Мочевая кислота исх., мкмоль/л	236,0 [198,0; 290,0]	321,0 [257,0; 381,0]	0,712 ¹
Альбуминурия исх., мг/сут	30,0 [1,0; 60,0]	30,0 [20,0; 80,0]	0,616 ¹
СКФ исх., мл/ мин/1,73 м ²	108,0 [100,0; 117,0]	102,0 [95,0; 111,0]	<0,001 ¹
Острые диабетические осложнения			
Кетоацидоз исх.	531 (10,7%)	28 (8,8%)	0,288 ²
Гипогликемии исх.	204 (4,1%)	18 (5,7%)	0,181 ²
Тяжелые гипоглике- мии исх.	–	–	–
Комы исх.	122 (2,5%)	14 (4,4%)	0,034 ²
Самоконтроль	4528 (91,5%)	295 (93,1%)	0,330 ²
Обучение в школе диабета	1971 (39,8%)	130 (41,0%)	0,677 ²
Хронические диабетические осложнения			
Ретинопатия исх.	1886 (38,1%)	215 (67,8%)	<0,001 ²
Нейропатия исх.	2670 (54,0%)	245 (77,3%)	<0,001 ²
СДС исх.	167 (3,4%)	25 (7,9%)	<0,001 ²
Ампутация исх.	33 (0,7%)	7 (2,2%)	0,006 ³
Инфаркт исх.	29 (0,6%)	8 (2,5%)	<0,001 ³
Стенокардия исх.	61 (1,2%)	17 (5,4%)	<0,001 ³
Инсульт исх.	42 (0,9%)	9 (2,8%)	0,001 ³
ХСН исх.	3 (0,1%)	2 (0,6%)	0,024 ³
Сопутствующие заболевания			
Остеопороз исх.	0 (0%)	1 (0,3%)	–
Анемия исх.	8 (0,2%)	2 (0,6%)	0,232 ³
Гиперпаратиреоз исх.	–	–	–
Онкология исх.	2 (0,04%)	0 (0%)	–

Здесь и в далее табл. 4: ¹U-тест; ²критерий χ^2 ; ³критерий χ^2 с поправкой Йейтса; поправка Бонферрони $P_0=0,05/30=0,002$.

Критический уровень статистической значимости для всех проверяемых гипотез принят равным 0,05.

Результаты

Эпидемиологические характеристики ХБП. Общая численность лиц с ХБП (всех стадий) в популяции пациентов с СД в РФ, по данным репортирования осложнения в регистр, на период окончания 2018 г. составила 569 925 человек: при СД 1 – 56 488 (22,1%), при СД 2 – 513 437 (12,1%). Отмечалось увеличение распространенности ХБП у пациентов с СД в РФ в динамике 2013–2018 гг. при СД 1 на 2,9% (с 19,2 до 22,1%), при СД 2 – на 7,1% (с 5,0 до 12,1%); рис. 2. При

Таблица 4. Сравнительный анализ групп В и D с различной динамикой СКФ в период 2014–2018 гг. при СД 2 (n=27 192)

Параметры	СКФ 90–130 мл/мин/1,73 м ² (n=19 042)	СКФ<60 мл/мин/1,73 м ² (n=8150)	p
Мужской пол	13 171 (69,2%)	1632 (20,0%)	<0,001 ²
Возраст, лет	55,0 [49,0; 60,0]	62,0 [57,0; 66,0]	<0,001 ¹
Дебют, лет	51,0 [44,0; 56,0]	55,0 [50,0; 61,0]	<0,001 ¹
Длительность, лет	3,0 [1,0; 7,0]	5,0 [2,0; 9,0]	<0,001 ¹
ДАД исх., мм рт. ст.	83,8±0,1	85,6±0,2	<0,001 ¹
САД исх., мм рт. ст.	134,8±0,2	139,2±0,4	<0,001 ¹
HbA _{1c} исх., %	7,45±0,02	7,64±0,03	<0,001 ¹
ΔHbA _{1c} 2014–2018 гг., %	0 [-0,7; 0,6]	0,5 [-0,8; 0,9]	<0,001 ¹
ИМТ, кг/м ²	30,0 [28,0; 34,0]	34,0 [31,0; 39,0]	<0,001 ¹
ХС исх., ммоль/л	5,20 [4,60; 5,90]	5,30 [4,80; 6,00]	<0,001 ¹
ЛПВП исх., ммоль/л	1,30 [1,10; 1,60]	1,20 [1,00; 1,50]	<0,001 ¹
ЛПНП исх., ммоль/л	2,45 [1,60; 3,40]	2,80 [2,00; 3,70]	<0,001 ¹
ТГ исх., ммоль/л	1,60 [1,20; 2,00]	1,70 [1,20; 2,20]	<0,001 ¹
Мочевая кислота исх., мкмоль/л	240,0 [200,0; 319,0]	281,0 [214,0; 341,0]	<0,001 ¹
Альбуминурия исх., мг/сут	24,0 [12,0; 46,0]	32,0 [4,0; 59,0]	0,140 ¹
СКФ исх., мл/ мин/1,73 м ²	101,0 [96,0; 109,0]	99,0 [94,0; 108,0]	<0,001 ¹
Острые диабетические осложнения			
Кетоацидоз исх.	199 (1,1%)	66 (0,8%)	0,070 ²
Гипогликемии исх.	97 (0,5%)	41 (0,5%)	0,946 ²
Тяжелые гипоглике- мии исх.	0 (0%)	0 (0%)	–
Комы исх.	11 (0,1%)	9 (0,1%)	0,142 ²
Самоконтроль	13 200 (69,3%)	5685 (69,8%)	0,476 ²
Обучение в школе диабета	4533 (23,8%)	2024 (24,8%)	0,069 ²
Хронические диабетические осложнения			
Ретинопатия исх.	2400 (12,6%)	1792 (22,0%)	<0,001 ²
Нейропатия исх.	4647 (24,4%)	3067 (37,6%)	<0,001 ²
СДС исх.	270 (1,4%)	214 (2,6%)	<0,001 ²
Ампутация исх.	105 (0,6%)	75 (0,9%)	<0,001 ²
Инфаркт исх.	807 (4,2%)	379 (4,7%)	0,127 ²
Стенокардия исх.	1694 (8,9%)	1259 (15,5%)	<0,001 ²
Инсульт исх.	629 (3,3%)	483 (5,9%)	<0,001 ²
ХСН исх.	86 (0,5%)	93 (1,1%)	<0,001 ²
Сопутствующие заболевания			
Остеопороз исх.	1 (0,01%)	0 (0%)	–
Анемия исх.	5 (0,03%)	4 (0,05%)	0,559 ³
Гиперпаратиреоз исх.	0 (0%)	1 (0,01%)	–
Онкология исх.	29 (0,2%)	38 (0,5%)	<0,001 ²

Поправка Бонферрони $P_0=0,05/31=0,002$.

анализе динамики распространенности поражения почек в данный период следует учитывать переход от классической оценки по уровню альбуминурии к учету СКФ с расширением критериев диагностики для верификации ХБП. При анализе распространенности ХБП по возрастным группам выявлено, что основной вклад в увеличение частоты осложнения отмечался за счет группы взрослых пациентов.

Анализ предикторов ХБП: сравнительная клиническая характеристика групп с сохранной функцией почек и развитием ХБП СД 1

В анализ включены суммарно 5266 пациентов с СД 1, из них в группе D – 317 пациентов с развившейся ХБП

Таблица 5. Значения ОШ для предикторов развития ХБП при СД 1 и 2

СД 1		СД 2	
Общие значимые признаки			
Женский пол	2,77 [2,20; 3,48]	Женский пол	8,96 [8,42; 9,54]
Возраст на 1 год	1,07 [1,06; 1,08]	Возраст на 1 год	1,13 [1,13; 1,14]
Длительность СД (на 1 год)	1,08 [1,07; 1,09]	Длительность СД (на 1 год)	1,08 [1,08; 1,09]
Длительность СД (на 5 лет)	1,46 [1,37; 1,54]	Длительность СД (на 5 лет)	1,49 [1,46; 1,53]
Возраст дебюта (на 1 год)	1,02 [1,01; 1,03]	Возраст дебюта (на 1 год)	1,08 [1,07; 1,08]
HbA _{1c} *	0,99 [0,92; 1,07]	HbA _{1c}	1,07 [1,05; 1,10]
Дельта повышения HbA _{1c} (на 1%)	1,10 [1,01; 1,19]	Дельта повышения HbA _{1c} (на 1%)	1,07 [1,04; 1,09]
HbA _{1c} >7	1,59 [1,13; 2,24]	HbA _{1c} >7	1,40 [1,30; 1,51]
HbA _{1c} >7 и нет самоконтроля и обучения в школе	1,55 [0,65; 3,73]	HbA _{1c} >7 и нет самоконтроля и обучения в школе	1,45 [1,29; 1,64]
ИМТ на 1 кг/м²	1,09 [1,07; 1,12]	ИМТ на 1 кг/м²	1,12 [1,11; 1,12]
Общий ХС на 1 ммоль/л	1,25 [1,12; 1,40]	Общий ХС на 1 ммоль/л	1,14 [1,11; 1,17]
САД (на 5 мм рт. ст.)	1,16 [1,09; 1,25]	САД (на 5 мм рт. ст.)	1,09 [1,08; 1,11]
ДАД (на 5 мм рт. ст.)	1,28 [1,12; 1,45]	ДАД (на 5 мм рт. ст.)	1,13 [1,09; 1,16]
Ретинопатия	3,42 [2,69; 4,36]	Ретинопатия	1,95 [1,83; 2,09]
Нейропатия	2,90 [2,22; 3,80]	Нейропатия	1,87 [1,77; 1,98]
АГ	2,81 [2,17; 3,64]	АГ	3,96 [3,59; 4,36]
ИБС	4,54 [2,62; 7,87]	ИБС	1,87 [1,73; 2,02]
Инфаркт	4,39 [1,99; 9,69]	Инфаркт*	1,10 [0,79; 4,62]
Инсульт	3,41 [1,65; 7,08]	Инсульт	1,84 [1,63; 2,08]
СДС	2,45 [1,58; 3,79]	СДС	1,88 [1,56; 2,25]
Ампутация	3,36 [1,48; 7,67]	Ампутация	1,68 [1,24; 2,26]
Кома	1,83 [1,04; 3,21]	Кома	1,91 [0,79; 4,62]
Протеинурия (А3)	1,14 [1,01; 1,29]	Альбуминурия (А2)/протеинурия (А3)	1,45 [1,17; 1,85]
Альбуминурия (А2)/протеинурия (А3) и нет иАПФ/БРА	1,72 [1,33; 2,19]	Альбуминурия/протеинурия и нет иАПФ/БРА	1,39 [1,24; 1,56]
СКФ исходно	0,96 [0,95; 0,97]	СКФ исходно	0,98 [0,98; 0,99]
Значимые признаки для СД2			
		ЛПНП	1,27 [1,18; 1,38]
		ТГ	1,13 [1,09; 1,17]
		ЛПВП	0,86 [0,78; 0,96]
		Инсулинотерапия	1,33 [1,24; 1,42]
Общие, не достигшие статистической значимости, признаки			
Гипогликемии	1,40 [0,85; 2,30]	Гипогликемии	0,99 [0,69; 1,42]
Альбуминурия (А2)	1,00 [0,99; 1,01]	Альбуминурия (А2)	1,00 [1,00; 1,00]
HbA _{1c} >7, нет самоконтроля, обучения в школе, есть кетоацидоз/гипогликемия	4,25 [0,90; 20,16]	HbA _{1c} >7, нет самоконтроля, обучения в школе, есть кетоацидоз/гипогликемия	1,53 [0,64; 3,64]
*HbA _{1c} при СД 1 и инфаркт при СД 2 не были статистически значимы. АГ определялась как АД более 140/90 мм рт. ст. или наличие антигипертензивной терапии вне зависимости от уровня АД. Инсулинотерапия = при СД 2 признак наличия инсулинотерапии по сравнению с ее отсутствием.			

*HbA_{1c} при СД 1 и инфаркт при СД 2 не были статистически значимы. АГ определялась как АД более 140/90 мм рт. ст. или наличие антигипертензивной терапии вне зависимости от уровня АД. Инсулиноотерапия = при СД 2 признак наличия инсулиноотерапии по сравнению с ее отсутствием.

(6,0%, 95% ДИ 5,4–6,7%). Результат сравнительного анализа групп В и Д с СД 1 представлен в табл. 3. Пациенты с ХБП были преимущественно женского пола, старше, с большей длительностью СД и более высоким индексом массы тела (ИМТ). У пациентов данной группы было статистически значимо выше артериальное давление (АД), наблюдалось большее повышение гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), увеличение общего холестерина (ХС) и более низкая исходная СКФ.

У пациентов с ХБП значимо чаще исходно отмечалось наличие различных хронических диабетических осложнений, однако превалирование ампутаций и хронической сердечной недостаточности (ХСН) не достигало статистической значимости (см. табл. 3).

СД 2

В анализ включены 27 192 пациента с СД 2, из них у 8150 развилась ХБП (30,0%, 95% ДИ 29,4–30,5%). Результат сравнительного анализа групп В и Д с СД 2 представлен в табл. 4. Пациенты, прогрессирующие до развития ХБП, характеризовались по сравнению с группой, сохранившей нормальную функцию почек, следующим: преобладанием

женщин, более старшим возрастом, более поздним дебютом СД, большей длительностью СД, большими значениями систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД, ИМТ, мочевой кислоты и исходного уровня HbA_{1c}. Дельты изменения уровня HbA_{1c} за 5 лет статистически значимо различались между группами: в группе пациентов, развивших ХБП, наблюдалось большее увеличение значений HbA_{1c}. Кроме того, у пациентов с ХБП были выше атерогенные показатели липидного обмена, при этом уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) в данной группе был ниже. Исходные значения СКФ были статистически значимо выше в группе пациентов, сохранивших нормальную функцию почек через 5 лет.

Частота диабетических осложнений, за исключением инфаркта миокарда (ИМ), и частота онкологических заболеваний превалировали в группе пациентов, развивших ХБП (см. табл. 4).

Однофакторный анализ предикторов ХБП

Посредством расчета ОШ для параметров, показавших статистически значимые различия между группами, опре-

Таблица 6. Модель развития ХБП при СД 1.

								95% ДИ для Ехр. (В)	
Переменные в уравнении		В	Среднеквадратичная ошибка	Вальд	Ст. св.	Знач.	Ехр. (В)	нижняя	верхняя
Шаг 3а	Пол (женский – фактор риска)	1,182	0,133	79,181	1	0,000	3,260	2,513	4,229
	Возраст	0,063	0,006	118,700	1	0,000	1,065	1,053	1,077
	ИМ	1,148	0,470	5,963	1	0,015	3,153	1,254	7,923
	Кома	0,617	0,329	3,504	1	0,061	1,853	0,971	3,534
	ДР	0,903	0,135	44,602	1	0,000	2,468	1,893	3,217
	ИМТ	0,040	0,013	9,396	1	0,002	1,040	1,014	1,067
	Константа	-7,079	0,364	378,521	1	0,000	0,001		

Таблица 7. Модель прогноза развития ХБП при СД 2

								Интервал для Ехр. (В)	
Переменные в уравнении		В	Среднеквадратичная ошибка	Вальд	Ст. св.	Знач.	Ехр. (В)	нижняя	верхняя
Шаг 6а	Пол (женский – фактор риска)	1,983	0,056	1263,993	1	0,000	7,266	6,514	8,106
	Возраст	0,125	0,004	1106,782	1	0,000	1,133	1,125	1,142
	СКФ	0,012	0,003	22,818	1	0,000	1,013	1,007	1,018
	Нейропатия	0,467	0,056	69,371	1	0,000	1,595	1,429	1,781
	Инсульт	0,476	0,019	15,935	1	0,000	1,610	1,274	2,034
	Ампутация	0,811	0,279	8,429	1	0,004	2,250	1,301	3,890
	Ретинопатия	0,367	0,068	29,007	1	0,000	1,443	1,263	1,649
	Онкология	0,909	0,430	4,476	1	0,034	2,483	1,069	5,674
	ХС	0,135	0,024	32,038	1	0,000	1,145	1,092	1,200
	ИМТ	0,061	0,005	182,323	1	0,000	1,063	1,054	1,073
	HbA _{1c}	0,049	0,016	9,417	1	0,002	1,050	1,018	1,084
	Константа	-13,994	0,441	1007,682	1	0,000	0,000		

делены независимые предикторы, повышающие риски развития ХБП при СД 1 и 2 соответственно: женский пол – в 2,77 и 8,96 раза, возраст (на каждый 1 год жизни) – в 1,07 и 1,13 раза, возраст дебюта СД (на 1 год) – в 1,02 и 1,08 раза, длительность СД (на каждые 5 лет) – в 1,46 и 1,49 раза; уровень HbA_{1c}>7% – в 1,6 и 1,4 раза; повышение ИМТ (на 1 кг/м²) – в 1,09 и 1,12 раза; повышение САД (на 5 мм рт. ст.) – в 1,16 и 1,09 раза, ДАД (на 5 мм рт. ст.) – в 1,28 и 1,13 раза, наличие артериальной гипертензии (АГ) – в 2,81 и 3,96 раза, повышение ХС (на 1 ммоль/л) – в 1,25 и 1,14 раза. Статистически значимо повышали риск развития ХБП наличие ассоциированных микро- и макрососудистых осложнений (ретинопатии, нейропатии, ишемической болезни сердца – ИБС, инфаркта, инсульта, синдрома диабетической стопы – СДС и ампутаций), что указывает на общие механизмы поражения почек и сердечно-сосудистой системы в рамках патологического сердечно-сосудистого континуума (табл. 5).

Среди параметров функционального состояния почек с повышением риска ХБП было связано повышение экскреции белка уровня А3 при СД 1, при СД 2 – уровня А2 или А3, значимую роль играл фактор повышения альбуминурии при отсутствии терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокаторами рецепторов ангиотензина (БРА), что повышало риск ХБП в 1,72 и 1,39 раза соответственно. При этом более высокий уровень СКФ (в рамках нормального диапазона) был фактором снижения риска ХБП на 4 и 2% соответственно. У пациентов с СД 2 дополнительными факторами риска ХБП были уровень липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и ЛПВП, триглицеридов (ТГ), наличие инсулинотерапии (по сравнению с ее отсутствием), что можно рассматривать в качестве критерия тяжести пациентов. Важно отметить, что альбуминурия уровня А2 не показала статистической значимости в качестве самостоятельного предиктора ХБП,

что может быть связано с частым нормоальбуминурическим фенотипом ХБП (см. табл. 5).

Многофакторный анализ предикторов ХБП

СД 1

При СД 1 в многофакторный анализ включено 16 факторов, показавших значимость на первом этапе. В результате пошагового логистического регрессионного анализа (шаг 3) отобрана модель с лучшими операционными характеристиками, включившая 6 факторов, из которых 5 сохраняли статистическую значимость в составе модели: женский пол, возраст, ИМТ, наличие в анамнезе ИМ и диабетической ретинопатии – ДР (табл. 6).

СД 2

При СД 2 были значимы 11 факторов: женский пол, возраст, ХС, ИМТ, HbA_{1c}, уровень СКФ, наличие диабетической нейропатии, ретинопатии, инсульта, ампутации, онкологии в анамнезе, что отражает практически все значимые механизмы, участвующие в поражении почек: возрастные, половые, связанные с нарушением липидного и углеводного обмена, ожирением (табл. 7). Это еще раз подчеркивает гетерогенность поражения почек при СД 2 и ассоциацию ХБП с сосудистыми осложнениями и сопутствующими заболеваниями с общей природой системного воспаления, в том числе онкологической патологией.

На основании формул полученных моделей разработан интерактивный калькулятор ХБП, который рассчитывает индивидуальный прогноз снижения СКФ<60 мл/мин/1,73 м² в течение 5 лет. Этот прикладной калькулятор может работать в формате XL посредством ввода значений значимых предикторов, настроенных в виде выпадающих списков. На основании значений предикторов вычисляется вероятность развития снижения

Рис. 3. Калькулятор прогноза развития ХБП, внедренный в ФРСД.

Пример 1

▲ Сведения на текущий момент

Сведения о диагнозе заболевания

Год установления диагноза * 2 015 Возраст постановки диагноза 59

Тип СД * 2 тип СД

Диагноз по МКБ-10 E11.9 Инсулиннезависимый сахарный диабет без осл.

Текущий возраст 66 Длительность СД 7 Год последнего обновления

Рост (см) 175 Осложнения (перечень)

5-ти летний риск ХБП Средний (вероятность ХБП 25%-50%)

Пример 2

▲ Сведения на текущий момент

Сведения о диагнозе заболевания

Год установления диагноза * 2 010 Возраст постановки диагноза 65

Тип СД * 2 тип СД

Диагноз по МКБ-10 E11.7 Инсулиннезависимый сахарный диабет с множ.

Текущий возраст 76 Длительность СД 12 Год последнего обновления

Рост (см) 167 Осложнения (перечень) Диабетическая нефропатия, ХБП; И

5-ти летний риск ХБП Есть ХБП С3а

Варианты ответа калькулятора:

- Риск низкий (вероятность ХБП менее 25%)/
- Риск средний (вероятность ХБП 25–50%)/
- Риск высокий (вероятность ХБП более 50%)/
- Недостаточно данных для расчета/
- СКФ вне рамок нормы (при СКФ 60–90 мл/мин)
- Есть ХБП С1/
- Есть ХБП С2/
- Есть ХБП С3а/
- Есть ХБП С3б/
- Есть ХБП С4/
- Есть ХБП С5/
- Есть ХБП без указания стадии/

СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² через 5 лет и позиционируется степень риска: при результате от 50 до 100% – высокий риск, от 25 до 50% – средний риск, менее 25% – низкий риск развития ХБП. Для данной методики получен патент «Способ прогнозирования развития хронической болезни почек у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа (варианты)», регистрационный номер – 2757522 от 02.06.2021, правообладатель ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России*.

В настоящее время калькулятор ХБП внедрен в систему ФРСД, где автоматический расчет риска ХБП осуществляется непосредственно из заполненных данных онлайн-карты пациента (<http://diaregistry.ru/>). Расчет риска ХБП проводится для пациентов с исходной СКФ в нормальном диапазоне 90–130 мл/мин/1,73 м² (рис. 3). Для тех пациентов, у которых уже есть диагноз ХБП, в строке расчета калькулятора автоматически указывается наличие ХБП и ее стадии в соответствии с лабораторными показателями (см. рис. 3). В случае, если уровень СКФ находится в диапазоне 60–90 мл/мин/1,73 м², когда для верификации диагноза ХБП требуется наличие других признаков поражения почек и решение не может быть рекомендовано автоматически, система регистра выдает сообщение «СКФ вне рамок нормы». Принципиально важным является то, что система регистра также выдает сообщение о недостаточности данных при отсутствии значений параметров, необходимых для расчета калькулятора/или установления диагноза ХБП («введите значение креатинина, гликированного гемоглобина» и так далее), что может существен-

но повысить качество диагностики и прогноза данной социально значимой нозологии (см. рис. 3).

Обсуждение

Быстрый рост в популяции числа больных со сниженной функцией почек – не узкоспециальная, а общемедицинская междисциплинарная проблема, имеющая серьезные социально-экономические последствия. Пациентам с терминальной стадией ХБП (тХБП) необходимо экстракорпоральное лечение, которое требует высоких материальных затрат. В РФ средний возраст пациентов, получающих данную терапию, составил 47 лет, что отражает преимущественную принадлежность этой группы больных к трудоспособной части населения [12].

Факторами риска, вносящими наибольший вклад в развитие ХБП в общей популяции, согласно исследованию «Глобальное бремя болезней и факторы риска» 2017 г., являются повышение уровня глюкозы в крови натощак, АГ, высокий ИМТ, а также диета с высоким содержанием натрия и свинца, которые составляли 57,6, 43,2, 26,6, 9,5 и 3,6% соответственно, стандартизированного по возрасту показателя DALY (годы жизни, скорректированные по нетрудоспособности) [6]. Исследований, посвященных анализу факторов развития патологии в целевых популяциях риска, к которым относится СД, практически нет.

В нашей работе выявлено, что пациенты в группе, развившей ХБП, были статистически значимо старше пациентов, сохранивших нормальную функцию почек (43 года

*Патент №2757522 С1 Российская Федерация, МПК А61В 5/00, G01N 33/50. Способ прогнозирования развития хронической болезни почек у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа (варианты); №2021115852: заявл. 02.06.2021; опубл. 18.10.2021 / О.К. Викулова, А.Р. Айнетдинова, А.В. Железнякова, и др.; заявитель Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный Медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России.

против 33 лет). Установлено, что возраст является независимым предиктором ХБП, повышающим риск на каждый 1 год жизни в 1,07 и 1,13 раза при СД 1 и 2 соответственно. Схожие результаты получены в исследовании J. Gatwood и соавт., США: у пациентов с СД 2 риск возрастал в 1,88 раза на каждые 10 лет жизни, что соответствует увеличению в 1,07 раза на каждый 1 год жизни [13]. В метаанализе W. Shiferaw и соавт. возраст более 60 лет повышал риск развития ХБП в 2,99 раза [14].

Данный метаанализ также показал повышение риска ХБП в 1,68 раза у женщин. По данным исследования «Глобальное бремя болезней и факторы риска», стандартизованная по возрасту распространенность ХБП (всех стадий) у женщин в 1,29 раза выше, чем у мужчин (9,5%, 95% ДИ 8,8–10,2 против 7,3%, 95% ДИ 6,8–7,9 соответственно) [6]. В нашем исследовании женский пол являлся одним из наиболее мощных факторов риска развития ХБП, особенно при СД 2, повышая риск патологии в 8,96 раза (при СД 1 – в 2,77 раза). Следует отметить, что пол и возраст учитываются в составе основных формул расчета СКФ – CKD-EPI, MDRD, что подтверждает ключевую роль этих факторов в статусе почечной функции.

Среди метаболических факторов в развитии ХБП в первую очередь обсуждается роль гипергликемии. Повреждающее действие гипергликемии на почки связывают с активацией ряда биохимических процессов под действием глюкозы, ведущих к развитию гломерулосклероза. Ее токсическое действие на структуры почки реализуется также посредством гемодинамических механизмов, при формировании внутрипочечной гипертензии. Наше исследование подтвердило роль неудовлетворительной компенсации СД в развитии ХБП. Превышение целевых параметров углеводного обмена ($HbA_{1c} > 7\%$) статистически значимо повышало риск развития ХБП при обоих типах СД: в 1,6 раза при СД 1 и в 1,4 раза при СД 2. Похожие данные по оценке рисков ХБП получены в ретроспективном анализе T. Yasuno и соавт. на японской популяции: риск развития ХБП повышался в 1,43 раза при $HbA_{1c} = 7-9\%$ и в 1,67 раза при $HbA_{1c} > 9\%$ в сравнении с пациентами с $HbA_{1c} < 7\%$; риск дальнейшего прогрессирования снижения СКФ составил 2,48 для диапазона $HbA_{1c} = 7-9\%$ и 2,46 при $HbA_{1c} > 9\%$ вне зависимости от возраста пациентов [15].

Среди негликемических метаболических факторов в развитии ХБП значима роль ожирения и нарушений липидного обмена. Исследования показали, что ожирение является независимым фактором риска развития тХБП [16, 17] вследствие развития внутрипочечной гипертензии и гиперфильтрации. В исследовании ADVANCE дополнительно проводили оценку взаимосвязи между исходным ИМТ и риском развития почечных исходов у пациентов с СД 2, которые были распределены на 6 групп по ИМТ: с недостаточной массой тела – менее $18,5 \text{ кг/м}^2$, нормальной – $18,5-25 \text{ кг/м}^2$, избыточной – $25-30 \text{ кг/м}^2$ и ожирением 1, 2 и 3-й степеней. В качестве анализируемого исхода приняты комбинации основного почечного события: развитие макроальбуминурии и/или удвоение креатинина и/или достижение тХБП и/или почечная смерть. В данном анализе показано, что увеличение ИМТ на 1 единицу свыше 25 кг/м^2 повышало риск развития почечных осложнений на 4 (1–6)%, при этом повышение риска сохранялось у пациентов, распределенных в группы интенсивного и стандартного контроля гликемии и АД [18].

В нашем исследовании ИМТ у пациентов с ХБП по сравнению с группой без ХБП был статистически значимо выше при обоих типах СД, что подтверждает отягощающий фактор ожирения при развитии патологического процесса в почках. При однофакторном анализе в параллельных группах, развивших и не развивших ХБП через 5 лет, исходный ИМТ показал себя в качестве независимого предиктора развития ХБП при обоих типах СД, повышая риск

патологии при СД 1 в 1,09 раза, при СД 2 – в 1,12 раза при увеличении на 1 кг/м^2 .

На основании анализа большого количества пациентов с исходно нормальными показателями СКФ, развивших и не развивших ХБП в течение 5 лет, методом пошаговой логистической регрессии из 16 факторов, ассоциированных с риском развития патологии в однофакторном анализе, нами отобраны наиболее значимые предикторы ХБП, включившие 6 факторов при СД 1: женский пол, возраст, ИМТ, наличие комы, ИМ и ДР; 11 факторов при СД 2: женский пол, возраст, ХС, ИМТ, HbA_{1c} , уровень СКФ, наличие диабетической нейропатии, ретинопатии, инсульта, ампутации, онкологии в анамнезе.

В крупнейшем анализе R. Nelson и соавт. по оценке риска развития ХБП, включившем 5,5 млн человек из 28 стран, в том числе 781 тыс. пациентов с СД [19], аналогично нашему исследованию проанализированы факторы риска развития ХБП ($СКФ < 60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$) у лиц без нарушений углеводного обмена по сравнению с когортой СД, при этом группа СД анализировалась без деления по типам. В результате регрессионного анализа Кокса получено, что в популяции пациентов с СД с развитием ХБП статистически значимо ассоциированы 11 факторов: возраст (на 5 лет) – ОШ 1,14, женский пол – ОШ 1,15, афроамериканская раса – ОШ 1,10, более низкие значения СКФ, причем повышали риск развития ХБП как более низкий уровень менее нормы ($60-90 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$), так и более низкий уровень в пределах нормальных значений ($СКФ \geq 90 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$): на каждые $5 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ риск повышался в 1,43 и 1,16 раза соответственно, а также более высокие показатели альбумин-креатининового соотношения (на 1 мг/г): ОШ 1,45, что согласуется с нашими данными о снижении риска ХБП при более высоком уровне СКФ в пределах нормального диапазона и повышении риска ХБП при более высоком уровне альбуминурии. Также в модели R. Nelson и соавт. были значимы такие факторы, как сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе – ОШ 1,21, наличие АГ – ОШ 1,44, ИМТ (на 5 кг/м^2) – ОШ 1,05, HbA_{1c} (на 1%) – ОШ 1,06 (95% ДИ 1,05–1,07), инсулинотерапия (по сравнению с терапией в таблетированной форме) – ОШ 1,11 [19].

Заключение

В результате проведенного исследования установлены предикторы развития ХБП при СД 1 и 2, основанные на анализе данных длительного ретроспективного наблюдения большой когорты пациентов с СД (69 тыс. человек) в реальной клинической практике, с применением методологии, направленной на пошаговый отбор наиболее значимых предикторов, и оценкой прогностической ценности получаемого в модели прогноза. На основании этих данных впервые в РФ разработан прикладной калькулятор расчета риска ХБП у пациентов с СД 1 и 2, который позволяет оценить индивидуальный прогноз развития патологии в течение 5 лет с использованием параметров, доступных в реальной клинической практике. Калькулятор внедрен в ФРСД в качестве инструмента системы поддержки принятия врачебных решений, что позволит персонализировать аспекты прогнозирования, мониторинга групп риска и своевременной диагностики данной социально значимой патологии в популяции пациентов с СД.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. О.К. Видулова – дизайн исследования, интерпретация результатов, написание текста; А.Р. Елфимова – статистический анализ данных, интерпретация

результатов, написание текста; А.В. Железнякова – анализ данных, интерпретация результатов; М.А. Исаков – подготовка базы данных для статистического анализа, анализ данных, интерпретация результатов; М.Ш. Шамхалова – анализ текста и финальная правка рукописи; М.В. Шестакова – анализ текста и финальная правка рукописи; Н.Г. Мокрышева – анализ текста и финальная правка рукописи. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Authors' contributions. OK Vikulova – research design, interpretation of results, text writing; AR Elfimova – statistical analysis of data, interpretation of results, text writing; AV Zheleznyakova – data analysis, interpretation of results; MA Isakov – data base preparation for statistical analysis, data analysis, interpretation of results; MS Shamkhalova – text analysis and final revision of the manuscript; MV Shestakova – text analysis and final revision of the manuscript; NG Mokrysheva – text analysis and final revision of the manuscript. The authors declare their authorship according to the ICMJE international criteria.

Источник финансирования. Анализ предикторов ХБП выполнен для оценки рисков кардиоренальных осложнений у пациентов с СД в рамках государственного задания 122012100183-1. В исследовании использованы деперсонифицированные выборки ФРСД.

Funding source. An analysis of CKD predictors was performed to assess the risks of cardiorenal complications in patients with DM within the framework of the state task 122012100183-1. The study used depersonalized samples of data from the Federal Register of Diabetes.

Благодарности. Авторы выражают благодарность компании «Астра Зенека» за поддержку интеграции разработанного калькулятора прогноза ХБП в систему ФРСД.

Acknowledgments. The authors would like to thank Astra Zeneca for supporting the integration of the developed CKD prognosis calculator into the Federal Register of Diabetes system.

Этическая экспертиза. Анализ является частью серии исследований, основанных на изучении деперсонифицированных выборок ФРСД, одобренных локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (протокол №20 от 14 декабря 2016 г.)

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Endocrinology Research Centre (№20 dated 14.12.2016).

Литература/References

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной помощи больным сахарным диабетом (10-й выпуск). М. 2021 [Dedov II, Shestakova MV, Maiorov Alu, et al. Algoritmy spetsializirovannoi pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom (10-i vypusk). Moscow. 2021 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM12802
2. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(2 Suppl. 1):S1-266.
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Александров А.А., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (5-й выпуск). *Сахарный диабет.* 2011;14(53):4-72 [Dedov II, Shestakova MV, Aleksandrov AA, et al. Algorithms of Specialized Medical Care for Diabetes Mellitus Patients. *Diabetes Mellitus.* 2011;14(53):2-72 (in Russian)]. DOI:10.14341/2072-0351-5612

4. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинко-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. *Сахарный диабет.* 2021;24(3):204-21 [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal diabetes register data of 01.01.2021. *Diabetes Mellitus.* 2021;24(3):204-21 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM12759
5. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Атлас регистра сахарного диабета Российской Федерации. Статус 2018 г. *Сахарный диабет.* 2019;22(25):4-61 [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Atlas registra sakharnogo diabeto Rossiiskoi Federatsii. Status 2018 g. *Sakharnyi diabet.* 2019;22(25):4-61 (in Russian)].
6. GBD CKD. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2020;395(10225):709-33. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30045-3
7. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2020;98(4S):1-115. DOI:10.1016/j.kint.2020.06.019
8. Шестакова М.В., Шамхалова М.Ш., Ярек-Мартынова И.А., и др. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек: достижения, нерешенные проблемы и перспективы лечения. *Сахарный диабет.* 2011;14(1):81-8 [Shestakova MV, Shamkhalova MSh, Iarek-Martynova Ila, et al. Sakharnyi diabet i khronicheskaya bolezn' pochek: dostizheniya, nereshennyye problemy i perspektivy lecheniya. *Sakharnyi diabet.* 2011;14(1):81-8 (in Russian)].
9. WHO. Tracking universal health coverage: 2017 global monitoring report. 2017. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241513555>. Accessed: 15.03.2022.
10. Викулова О.К. Хроническая болезнь почек у пациентов с сахарным диабетом: эпидемиологические и клинические аспекты, применение геномных и протеомных маркеров в доклинической диагностике и лечении: дис. ... д-ра мед. наук. М. 2021 [Vikulova OK. Khronicheskaya bolezn' pochek u patsientov s sakharnym diabetom: epidemiologicheskie i klinicheskie aspekty, primeneniye genomnykh i proteomnykh markerov v doklinicheskoi diagnostike i lechenii: spetsial'nost' 14.00.03: dis. ... d-ra med. nauk. Moscow. 2021 (in Russian)].
11. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. СПб.: Левша, 2012 [Natsional'nye rekomendatsii. Khronicheskaya bolezn' pochek: osnovnye printsiipy skринinga, diagnostiki, profilaktiki i podkhody k lecheniiu. Saint Petersburg: Levsha, 2012 (in Russian)].
12. Хроническая болезнь почек (ХБП). Клинические рекомендации. 2021 [Khronicheskaya bolezn' pochek (KhBP). Klinicheskie rekomendatsii. 2021 (in Russian)].
13. Gatwood J, Chisholm-Burns M, Davis R, et al. Evidence of chronic kidney disease in veterans with incident diabetes mellitus. *PLoS One.* 2018;13(2):e0192712. DOI:10.1371/journal.pone.0192712
14. Shiferaw WS, Akalu TY, Aynalem YA. Chronic Kidney Disease among Diabetes Patients in Ethiopia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Nephrol.* 2020;2020:8890331. DOI:10.1155/2020/8890331
15. Yasuno T, Maeda T, Tada K, et al. Effects of HbA1c on the Development and Progression of Chronic Kidney Disease in Elderly and Middle-Aged Japanese: Iki Epidemiological Study of Atherosclerosis and Chronic Kidney Disease (ISSA-CKD). *Intern Med.* 2020;59(2):175-80. DOI:10.2169/internalmedicine.3242-19
16. Pugliese G, Penno G, Natali A, et al. Diabetic kidney disease: new clinical and therapeutic issues. Joint position statement of the Italian Diabetes Society and the Italian Society of Nephrology on "The natural history of diabetic kidney disease and treatment of hyperglycemia in patients with type 2 diabetes and impaired renal function". *J Nephrol.* 2020;33(1):9-35. DOI:10.1007/s40620-019-00650-x
17. Afkarian M, Zelnick LR, Hall YN, et al. Clinical Manifestations of Kidney Disease Among US Adults With Diabetes, 1988–2011. *JAMA.* 2016;316(6):602-10. DOI:10.1001/jama.2016.10924
18. Mohammedi K, Chalmers J, Herrington W, et al. Associations between body mass index and the risk of renal events in patients with type 2 diabetes. *Nutr Diabetes.* 2018;8(1):7. DOI:10.1038/s41387-017-0012-y
19. Nelson RG, Grams ME, Ballew SH, et al. Development of Risk Prediction Equations for Incident Chronic Kidney Disease. *JAMA.* 2019;322(21):2104-14. DOI:10.1001/jama.2019.17379

Статья поступила в редакцию / The article received: 25.04.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.05.2022



OMNIDOCTOR.RU

От нарушений пищевого поведения к ожирению: вопросы диагностики и нейроэндокринной регуляции

О.В. Максим[✉], В.В. Салухов

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Проблема нарушений пищевого поведения, так же как и проблема ожирения, является мультидисциплинарной и не теряет свою актуальность. Нарушение пищевого паттерна обусловлено влиянием многих факторов, таких как генетические, гуморальные, психологические, психосоциальные и др. Реализация пищевого поведения осуществляется путем нейрогуморального взаимодействия на различных уровнях регуляции, включающей структуры центральной, вегетативной нервной систем и желудочно-кишечный тракт, функциональные характеристики которых в настоящее время продолжают активно изучаться. Существенную роль в гедонистическую и гуморальную регуляцию пищевого поведения вносят функциональные характеристики кишечной микробиоты. Алиментарное ожирение рассматривается как психосоматическое заболевание, формирующееся вследствие нарушений пищевого поведения по типу переедания. Своевременное выявление нарушений пищевого поведения и их коррекция могут значимо повлиять на эффективность лечения ожирения.

Ключевые слова: ожирение, нарушение пищевого поведения по типу переедания, кишечный микробиом, нейрогуморальная регуляция

Для цитирования: Максим О.В., Салухов В.В. От нарушений пищевого поведения к ожирению: вопросы диагностики и нейроэндокринной регуляции. Consilium Medicum. 2022;24(4):234–241. DOI: 10.26442/20751753.2022.4.201543

REVIEW

From eating to obesity: issues of diagnosis and neuroendocrine regulation. A review

Oksana V. Maksim[✉], Vladimir V. Salukhov

Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

Abstract

The problem of eating disorders, as well as the problem of obesity, is multidisciplinary and does not lose its relevance. The violation of the food pattern is caused by the influence of many factors, such as genetic, humoral, psychological, psychosocial, etc. The implementation of eating behavior is carried out through neurohumoral interaction at various levels of regulation, including the structures of the central, autonomic nervous system and the gastrointestinal tract, the functional characteristics of which are currently time continue to be actively studied. The functional characteristics of the intestinal microbiota play a significant role in the hedonistic and humoral regulation of eating behavior. Alimentary obesity is considered as a psychosomatic disease, which is formed as a result of eating disorders by the type of overeating.

Keywords: obesity, eating disorder, intestinal microbiome, neurohumoral regulation

For citation: Maksim OV, Salukhov V.V. From eating to obesity: issues of diagnosis and neuroendocrine regulation. A review. Consilium Medicum. 2022;24(4):234–241. DOI: 10.26442/20751753.2022.4.201543

Введение

Распространение ожирения в настоящее время носит характер пандемии, что требует эффективной системы лечебных мероприятий, оказывающих влияние на все ключевые патогенетические механизмы, приводящие к избыточной массе тела. Основную роль в формировании ожирения играет дисрегуляция в системе пищевого поведения (ПП) [1–3].

По мнению В.Д. Менделевич (2005 г.), понятие ПП объединяет в себе ценностное отношение к пище и ее приему, преимущественный стереотип питания в обычных условиях и при стрессовых нагрузках, ориентацию на образ собственного тела и деятельность по его формированию. Идентификация патофизиологических механизмов нарушений ПП (НПП) длительное время остается в фокусе внимания исследователей, что подтверждает многогранность и важность данной проблемы. Оценка таких нарушений должна предполагать суммарное влияние различных факторов (генетические, гуморальные изменения, психологические, психосоциальные и ряд других), оказывающих регулирующее влияние на прием пищи [2, 4, 5].

НПП по типу переедания закономерно приводят к развитию ожирения, а метаболические и гормональные из-

менения, наблюдающиеся при ожирении, в свою очередь, оказывают значимое влияние на психоэмоциональный фон, формируя предпосылки для патологического пищевого паттерна. Большинство исследователей рассматривают ожирение как эндокринное заболевание, обусловленное психологическими нарушениями, что ведет к необходимости обязательного использования методик психокоррекции: лишь изменение отношения человека к самому себе и окружающим обстоятельствам дает возможность сформировать контроль над аппетитом, здоровый стиль питания, здоровый образ жизни [1, 2, 6–8].

Фармакотерапия ожирения лишь помогает формировать правильный пищевой стереотип, соблюдать диетические рекомендации, повышает приверженность терапии, предотвращает развитие рецидивов набора массы тела [7, 9].

Оценка особенностей ПП у пациентов с ожирением позволит персонализировать лечение ожирения, эффективно использовать имеющиеся в настоящее время средства борьбы с избыточной массой тела.

Цель исследования – обобщение информации, касающейся основных вопросов классификации, диагностики и патогенетических нейроэндокринных механизмов НПП, приводящих к развитию ожирения.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Максим Оксана Владимировна – врач-эндокринолог ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». E-mail: ovmaks1611@mail.ru

Салухов Владимир Владимирович – д-р мед. наук, проф., нач. 1-й каф. терапии усовершенствования врачей ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». ORCID: 0000-0003-1851-0941

[✉]Oksana V. Maksim – endocrinologist, Kirov Military Medical Academy. E-mail: ovmaks1611@mail.ru

Vladimir V. Salukhov – D. Sci. (Med.), Prof., Kirov Military Medical Academy. ORCID: 0000-0003-1851-0941

Подходы к диагностике НПП

Понятие НПП объединяет нутрициологическую (состав пищевого рациона), физиологическую (особенности пищеварения), психологическую (пищевые предпочтения, привычки, личностные особенности, влияние питания на психику и поведение), семейную (пищевые стереотипы в семье), социокультурную (пищевые традиции, этикет) составляющие [7, 10, 11].

Под НПП понимают такие расстройства, при которых потребление пищи по составу, количеству, способу употребления и приготовления не соответствует потребности в питательных веществах и энергии [11]. Гармоничный пищевой паттерн не дает возможности организму формировать избыточные жировые отложения, а девиантный, напротив, создает условия для развития ожирения.

Термин НПП традиционно применяется при оценке состояний, связанных как с перееданием, так и анорексией, и рассматривается в структуре поведенческих и психических нарушений. Стойкие поведенческие нарушения, ассоциированные с приемом пищи, способствуют формированию психосоматического заболевания: психологически обусловленные нарушения пищевых паттернов приводят к эндокринной патологии, которая, постепенно прогрессируя, усугубляет психологическое состояние [7, 8, 10].

Единого подхода к классификации НПП до настоящего времени не выработано. К основным диагностическим категориям относят нервную анорексию, нервную булимию и неспецифические расстройства ПП (eating disorders not otherwise specified, EDNOS), включающие в себя приступообразное (компульсивное) переедание (binge-eating disorder, BED) и синдром ночной еды (night eating syndrome – NES).

Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра гиперфагические расстройства приема пищи, сопровождающиеся ожирением, относят к поведенческим синдромам [4]. Они имеют в своей структуре аффективные (депрессивные), поведенческие (девиантные), аддиктивные (зависимые) и когнитивные нарушения, реализующиеся посредством неконтролируемой полифагии с нарушением чувства голода и насыщения [5, 12, 13]. Используется также синдромальная классификация субклинических НПП при гиперфагических расстройствах: синдром стрессовой еды (гиперфагическая реакция на стресс), синдром гедонической еды (еда как источник эмоционального комфорта), синдром пищевых эксцессов (компульсивное переедание или обжорство), синдром постоянной еды (еда как источник постоянной эмоциональной поддержки), вечернее переедание, синдром ночной еды, а также полисиндромальное переедание [12].

В Международной классификации болезней 11-го пересмотра, пока не принятой в Российской Федерации, расстройства приема пищи представлены в главе «Психические, поведенческие расстройства и нарушения нейроразвития» и включают в себя нервную анорексию, нервную булимию, патологическое переедание, патологическое избирательно-ограничительное потребление пищи, извращение аппетита, патологическое пережевывание и срыгивание, другие уточненные расстройства питания и ПП [12]. Современная редакция Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам DSM-5 предлагает также выделять расстройство избегания/ограничения приема пищи (ARFID).

В большинстве случаев НПП имеют высокую степень коморбидности с другими психопатологическими нарушениями (психические расстройства аффективного, тревожно-фобического, обсессивно-компульсивного характера) [7, 8, 10, 11].

Распространен взгляд на НПП как на социально приемлемый вариант аддиктивного (зависимого) поведения, выражающийся в стремлении к уходу от реальности путем изменения своего психического состояния (используется

прием психоактивных веществ или фиксация на определенных предметах и видах деятельности, сопровождающихся развитием интенсивных эмоций с целью искусственно изменить свое психическое состояние для обеспечения эмоционального комфорта). Такой взгляд на проблему объединяет НПП с другими видами зависимостей. В их основе зачастую лежит стремление компенсировать хронический эмоциональный дефицит, недостаток теплоты в отношениях, заботы, внимания и любви [5, 10–12, 14, 15].

Сбалансированность пищевого паттерна определяется аппетитом – феноменом, отражающим взаимодействие биологической регуляции, регламентирующей внутреннее состояние организма, и средовой адаптации к событиям внешнего мира [11]. Биологическая регуляция аппетита обусловлена генетической предрасположенностью, определяющей основные физиологические реакции организма, а средовая адаптация осуществляется психологическими и социальными влияниями. Адекватное восприятие чувства голода лежит в основе нормального функционирования аппетита, а цикл переживания голода и его взаимосвязь с процессом еды рассматриваются в качестве маркера дисрегуляции пищевого паттерна [11].

К механизмам контроля аппетита относят:

- влияние непосредственно приема пищи;
- мотивацию, предшествующую и сопутствующую приему пищи;
- периферические физиологические и метаболические процессы, связанные с процессом приема пищи;
- активность механизмов нейроэндокринной регуляции, координирующую взаимодействие центрального и периферического звеньев контроля аппетита [11].

Большинство исследователей считают развитие алиментарного ожирения результатом дисрегуляции ПП [2, 7, 12]. Отсутствие четкого понимания диагностических критериев НПП не позволяет своевременно и полноценно их выявлять. Предложен ряд опросников, доступных в клинической практике, позволяющих выявить особенности НПП и оценить индивидуальные психологические и поведенческие характеристики пациентов.

В качестве скрининговой шкалы по НПП (J. Morgan и соавт., 2000 г.) разработан опросник SCOFF, позволяющий с высокой чувствительностью (100%) и специфичностью (87,5%) исключить нервную анорексию и булимию.

Для идентификации психологических и психосоциальных механизмов, определяющих особенности НПП, используются:

- Скрининговая методика Eating Attitudes Test – 26 (EAT-26; D. Garner в адаптации О.А. Скугаревского и С.В. Сивухи – так называемый «Опросник пищевых предпочтений – 26», или ОПП-26), которая позволяет охарактеризовать особенности ПП на основании четырех факторов: «НПП», «самоконтроль ПП», «озабоченность образом тела» и «социальное давление в отношении ПП» [16].
- Методика Eating Disorder Inventory (EDI; D. Garner, M. Olmstead и J. Polivy в адаптации О.А. Ильчик) – шкала оценки ПП, основанная на 7-факторной структуре: «стремление к худобе», «булимия», «неудовлетворенность телом», «неэффективность», «перфекционизм», «недоверие», «интероцептивная некомпетентность» [16].
- Трехфакторный опросник питания А. Стункарда (The three factor eating questionnaire – TFEQ; Stunkard, 1985), предназначенный для оценки когнитивных и поведенческих аспектов, позволяющий выявить ограничения питания (ограничение потребления пищи для контроля массы тела и размеров тела), растормаживание (эпизоды потери контроля приема пищи) и восприимчивость к голоду (внутреннее ощущение чувства голода и интенсивности тяги к еде) [16].

- Опросник «образ собственного тела», ООСТ, который помогает идентифицировать случаи искажения образа собственного тела у лиц с НПП, когда представления пациента об идеальной массе тела нереалистично занижены, что формирует и поддерживает эмоциональный дискомфорт [11].
- Голландский опросник ПП (Dutch Eating Behavior Questionnaire – DEBQ) – наиболее широко используемый в практике, позволяющий выявить предпочтительный тип питания [17].

Согласно опроснику DEBQ принято выделять типы НПП: экстернальный – вследствие преимущественной реакции на внешние стимулы при принятии решения о приеме пищи, без учета потребности организма в еде; эмоциогенный – когда прием пищи становится реакцией на эмоциональный дискомфорт; ограничительный – использование различных преднамеренных ограничений в питании в целях снижения или поддержания желаемой массы тела [16, 17].

Экстернальное ПП характеризуется повышенной чувствительностью к внешним стимулам приема пищи (накрытый стол, принимающий пищу человек и др.), при этом нет достаточной реакции на внутренние стимулы (чувство голода, метаболические изменения, наполнение желудка и его моторика). Такие пациенты едят неосознанно, вне зависимости от времени последнего приема пищи, определяющее значение имеет доступность продуктов, что приводит к перееданию «за компанию», перекусам «по дороге», перееданию в гостях, покупке излишка продуктов. При экстернальном ПП стимулом к приему пищи является не только повышенный аппетит, но и медленно формирующееся, неполноценное чувство насыщения – возникновение сытости запаздывает по времени и ощущается лишь как механическое переполнение желудка.

В случае эмоциогенного ПП (гиперфагическая реакция на стресс) стимулом к приему пищи является эмоциональный дискомфорт – пациент ест не потому, что голоден, а потому, что беспокоен, тревожен, удручен, раздражителен, обижен – «заедает свои проблемы». Эмоциогенное ПП может быть представлено пароксизмальной формой переедания (компульсивное переедание) либо перееданием с нарушением циркадности приема пищи (NES).

Ограничительное ПП проявляется избыточными пищевыми самоограничениями – хаотичными, бесполезными и бессистемными строгими диетами, чередующимися с периодами переедания, что сопровождается новым интенсивным набором массы тела, приводя к состоянию хронического психологического стресса: в период ограничений страдает от сильного голода, а во время переедания – от того, что вновь набирает лишнюю массу тела. При ограничительном ПП значительно снижается самооценка, формируются чувство вины, отвращение к себе, убеждение в бесперспективности терапии. Эмоциональная нестабильность, возникающая во время применения строгих диет, получила название «диетической депрессии», которая часто приводит к отказу от дальнейшего соблюдения диеты, новому интенсивному набору массы тела и рецидиву ожирения. Наиболее тяжело диетическую депрессию переживают пациенты, которые привыкли «заедать» эмоциональный дискомфорт вкусной пищей, для кого еда – средство релаксации [7, 11, 14, 18].

Некоторые исследователи выделяют смешанные варианты НПП, характеризующиеся основными чертами нескольких типов [17, 19].

В исследованиях подтверждена значительная положительная корреляция между опросниками DEBQ и TFEQ, позволяющая предположить, что выявление нарушений хотя бы по одному опроснику свидетельствует о наличии НПП у пациента [20].

К варианту эмоциогенного НПП относят приступообразное переедание (обжорство, расстройство по типу переедания, binge eating disorder, BED), характеризующееся повторяющимися эпизодами переедания в отсутствие экс-

тремальных методов контроля массы тела (очистительного поведения).

Диагностические критерии BED включают (согласно DSM-5) повторяющиеся эпизоды переедания, характеризующиеся употреблением определенно большего (чем для большинства здоровых людей) количества пищи за ограниченный промежуток времени и чувством утраты контроля над приемом пищи (ощущение неспособности остановить прием пищи или контролировать ее количество). Продолжительность эпизодов различается – иногда прием пищи продолжается на протяжении целого дня, в некоторых случаях эпизоды переедания практически неотличимы от приема пищи здоровыми людьми. Имеются (как минимум 3 из 5) сопряженные поведенческие симптомы (такие как высокая скорость еды, переедание без чувства голода, прекращение еды лишь при появлении дискомфортных ощущений, еда в одиночку из-за смущения по поводу объема съеденной пищи, зачастую присутствует чувство неудовлетворенности собой, подавленности или вины после эпизода переедания). Пациенты испытывают выраженный психологический дистресс после эпизода обжорства. Имеют место частые (минимально 1 раз в неделю) и повторяющиеся (на протяжении 3 мес и более) эпизоды обжорства, во время которых отсутствует регулярное дезадаптивное компенсаторное поведение (очистительные ритуалы или изнуряющие физические нагрузки) [11, 12].

Приступообразное переедание распространено среди пациентов с ожирением в 2 раза чаще, чем у индивидов с нормальной массой тела; коррелирует с приростом массы тела (наиболее часто встречается среди больных с высокими степенями ожирения), а также часто связано с ранним появлением ожирения [11].

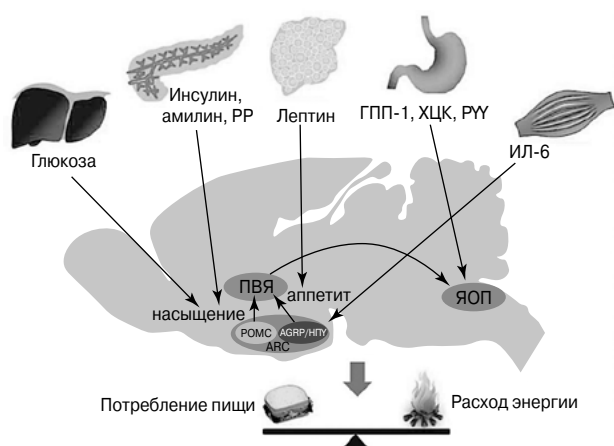
Согласно Международной классификации болезней 11-го пересмотра отдельно от приступообразного переедания выделяют психогенное переедание, которое имеет реактивный характер, возникает на фоне психотравмирующей ситуации, психоэмоционального напряжения и купируется приемом избыточного количества пищи, что также всегда приводит к ожирению. Его отличие от приступообразного переедания заключается в отсутствии четко ограниченных по времени приступов бесконтрольного ускоренного поедания пищи до ощущения неприятной переполненности желудка [12].

Синдром ночной еды, NES, принято выделять как расстройство с триадой клинических проявлений: утренней анорексией, вечерней или ночной гиперфагией (при ясном сознании) и инсомнией. NES – специфический циркадный ответ на стресс, который проходит по мере ослабления стрессовой нагрузки. При NES голод и сытость являются модуляторами бодрости: после приема пищи активность пациентов значительно снижается, появляется сонливость, чем и обусловлен отказ от еды в дневное время. Суточная калорийность потребленной пищи у людей с ожирением и NES несколько выше, чем только при аналогичном ожирении. При NES отмечается нарушение «циркадности» приема пищи – до 18:00 употребляется не более 40% от суточного объема, а в период с 20:00 до 06:00 – остальной объем пищи. Важно, что пациенты с NES характеризуются пониженным фоном настроения, причем к вечеру настроение ухудшается [11].

Таким образом, NES – уникальная комбинация НПП, расстройства сна и настроения, обусловленная определенным нейроэндокринным профилем: сниженный выброс мелатонина в ночные часы связан с бессонницей в середине ночи; отсутствие повышения выработки лептина в ночные часы уменьшает типичное для здоровых лиц ночное подавление аппетита, а повышенный уровень кортизола у людей с NES может быть ответственным за специфические особенности ответа на стресс [21].

НПП могут быть выявлены и при нормальной массе тела, однако их распространенность не столь значительна. Среди обследованных с нормальной массой тела только 27,6% имели

Рис. 1. Гомеостаз энергии в результате интеграции периферических метаболических сигналов и сигналов ЦНС.



Примечание. ARC – аркуатное ядро гипоталамуса, ХЦК – холецистокинин, ИЛ-6 – интерлейкин-6, PP – панкреатический полипептид, ПВЯ – паравентрикулярное ядро, ЯОП – ядро одиночного пути, РYY – пептид YY.

гармоничный пищевой паттерн (достоверно чаще это мужчины), а у 72,38% выявлены различные типы НПП [10, 17].

В связи с отсутствием стандартов диагностики НПП и несопоставимости выборки пациентов данные исследователей о распространенности НПП существенно различаются, однако многие авторы сходятся во мнении, что среди пациентов с ожирением частота встречаемости эмоциогенного ПП значимо выше, чем при нормальной массе тела [7, 14, 17, 22, 23]. Симптомы BED встречаются почти у 1/3, а симптомы NES – примерно у 10% пациентов с ожирением [7, 11]. Чем дольше пациенты страдают ожирением, тем чаще диагностируются эмоциогенный и экстернальный типы ПП, но реже наблюдается ограничительный тип [17, 23].

Выявление особенностей ПП дает возможность понять механизмы, приводящие к недостаточной эффективности мероприятий по снижению массы тела, позволяет сформировать программу психокоррекционной работы в рамках комплексной терапии и реабилитации, что улучшит долгосрочный терапевтический прогноз.

Нейроэндокринные механизмы регуляции ПП

Биологической основой формирования НПП является наследственная дисфункция церебральных систем, регулирующих прием пищи. Высказываются предположения, что функциональная организация центральных звеньев регуляции пищевого паттерна при ожирении в отличие от лиц с нормальной массой тела исходно запрограммирована на более высокий уровень запаса питательных веществ [2].

В основе НПП лежит дисбаланс между гедонистическим (отвечающим за анализ поступающих извне пищевых и непищевых стимулов) и гомеостатическим (метаболическим) контролем приема пищи [2, 9].

Важную роль в ПП играют сенсорные свойства продуктов и напитков. Основное значение для формирования вкуса имеет генетическая предрасположенность, предопределяющая восприятие вкуса, консистенции и аромата, определяющая частоту и скорость потребления пищи [24]. Способность человека к восприятию вкусовых ощущений выявляется уже во внутриутробном периоде. Перцепционные сигналы влияют на пищевые предпочтения, скорость приема пищи, ее объем; а текстурой пищи можно влиять на процесс проглатывания, снижая скорость приема пищи и размер порции [24].

Механизмы регуляции ПП можно разделить на кратковременные (сигналы насыщения, идущие из желудочно-кишечного тракта – ЖКТ через афферентные волокна блуждающего нерва в ствол головного мозга) и долговре-

менные, состоящие из центральных и гуморальных звеньев [6]. Интеграция различных периферических сигналов в центральную нервную систему (ЦНС) с построением нейронных цепей определяет тот или иной поведенческий ответ. Нейронные системы, регулирующие потребление пищи и энергетический гомеостаз, имеют иерархическую организацию [19].

Кортиколимбические структуры (сенсорная и орбито-фронтальная кора, гиппокамп, миндалины) обеспечивают сенсорную и визуальную оценку пищи. Гипоталамус суммирует информацию о внешних раздражителях, динамике биохимических и эндокринных изменений внутренней среды, состоянии энергетических запасов организма, что дает возможность регулировать механизмы формирования аппетита, обеспечивая постоянство массы тела и поддерживая энергетические запасы. Структуры гипоталамуса и ствола мозга (паравентрикулярное, аркуатное ядро, ядро одиночного тракта, дорзальное моторное ядро блуждающего нерва и др.) отвечают за восприятие периферических биохимических сигналов насыщения (продукты метаболизма, гормоны, адипокины, нейропептиды) и трансформации этой информации в поведенческую реакцию [2, 6, 21, 25].

За формирование чувства голода в гипоталамусе отвечают аркуатное ядро и паравентрикулярные ядра, латеральная гипоталамическая область и ядро одиночного пути, формирующие так называемый «центр голода», осуществляющий синтез и рецепцию орексигенных и анорексигенных факторов (рис. 1). Эта область взаимосвязана с вентромедиальным ядром гипоталамуса – «центром сытости». Сбалансированное функционирование этих центров контролирует аппетит [19, 21, 25].

Нейроны аркуатного ядра гипоталамуса первыми отвечают на сигналы насыщения, поступающие от периферических структур, преобразуют информацию в секрецию регулирующих нейропептидов и передают сигналы на нейроны второго порядка, локализующиеся в паравентрикулярном и латеральном ядрах гипоталамуса. За регуляцию гомеостаза в аркуатном ядре отвечают проопиомеланокортиновые нейроны (POMC), которые вырабатывают α -меланоцитостимулирующий гормон (α -МСГ) и кокаин- и амфетамин-опосредованный транскрипт (CART) – результатом их активности являются анорексигенное действие и увеличение расхода энергии; а также нейроны, продуцирующие меланин-опосредованный белок (агути-подобный – AGRP), и нейропептид Y (НП Y), обладающие выраженным орексигенным эффектом [2, 6].

CART синтезируется также в паравентрикулярных, вентромедиальных ядрах гипоталамуса и латеральной гипоталамической области и оказывает выраженное анорексигенное действие. α -МСГ стимулируют меланокортиновые рецепторы (MCR3 и MCR4) паравентрикулярных ядер, активирующих нейрональный путь, проецирующий на ядро солитарного тракта, тем самым повышая симпатическую активность, расход энергии и уменьшая аппетит. AGRP действует как антагонист MCR4 в гипоталамусе и вызывает стимуляцию аппетита [25].

Регулирующие сигналы от структур ЦНС передаются посредством нейротрансмиттеров (синаптических медиаторов), к которым в настоящее время относят более 50 химических соединений, однако в контексте НПП наиболее актуальны катехоламины (дофамин, норадреналин, адреналин) и индоламины (серотонин).

Дофамин, норадреналин и адреналин являются последовательными звеньями преобразования тирозина. В ЦНС дофамин синтезируется в дугообразном ядре гипоталамуса, черной субстанции и вентральном поле покрышки, откуда начинаются основные дофаминергические пути: nigrostriарный (обеспечивает двигательную активность), мезокортикальный (отвечает за процессы мотивации и эмоциональные реакции) и мезолимбический (задействован в

формировании чувства удовлетворенности и удовольствия). Дофамин является важной частью «системы вознаграждения» ЦНС. Повышенное потребление продуктов с высоким содержанием жиров и углеводов приводит к повышению уровня дофамина, что стимулирует прием пищи [2, 25].

Серотонин (5-НТ), производное триптофана, также участвует в регуляции энергетического гомеостаза и настроения – отвечает за формирование чувства насыщения, влияет на выбор более предпочтительных продуктов. Преимущественное количество серотонина (до 90%) синтезируется в энтерохромаффинных клетках двенадцатиперстной кишки, и лишь 10% – в пресинаптических терминалах нейронов головного мозга. Экзогенный серотонин не проникает через гематоэнцефалический барьер, его концентрация в головном мозге не зависит от его синтеза в ЖКТ, однако его предшественник – 5-гидрокситриптофан – свободно может поступать в ЦНС. Наиболее сильным стимулятором синтеза серотонина в ЦНС является прием пищи, богатой углеводами. Прием белковой пищи, несмотря на повышение уровня триптофана в крови, не вызывает выраженного повышения уровня серотонина в ЦНС, наиболее вероятно, за счет одновременного поступления других нейтральных аминокислот.

Эффекты серотонина осуществляются путем его воздействия на меланокортиновую систему: активация POMC/CART-нейронов приводит к увеличению выработки α -МСГ и снижению потребления пищи, а взаимодействие с AGRP-нейронами оказывает орексигенное влияние [2, 25, 26].

Нарушения метаболизма 5-НТ рассматриваются как одна из причин психических нарушений, в частности, серотонинергическая недостаточность играет решающую роль в развитии НПП [12, 18, 26].

При ожирении снижается синтез серотонина в ЦНС, усиливается связывание с рецепторами, повышается эффективность его обратного захвата, что приводит к уменьшению концентрации 5-НТ в синаптической щели. Недостаток серотонина ведет к изменению ПП и заставляет индивида принимать пищу в том числе исходя из необходимости стимулировать серотонинергическую систему. выброс инсулина в ответ на прием высокоуглеводной пищи приводит к увеличению синтеза в нейронах головного мозга триптофана, а повышение уровня серотонина в ЦНС, изменяя настроение, создает ощущение удовольствия, чувства эмоционального комфорта и покоя, позволяющих избавиться от состояния угнетенности, тревоги, дисфории, создавая психологическую взаимосвязь «сытость = удовольствие» [11, 25]. В условиях недостатка серотонина возникают условия для нарушения формирования (либо полного отсутствия) сигнала к прекращению приема пищи.

При ожирении имеется дисфункция как серотонинергической, так и дофаминергической систем, что может объяснять у таких пациентов природу депрессивных расстройств и пониженного эмоционального фона [1, 26, 27].

Одним из регуляторов ПП считается эндоканнабиноидная система (ЭКБС). При употреблении вкусной, высококалорийной и богатой жирами пищи в гипоталамусе происходит активация ЭКБС, что оказывает орексигенный эффект, повышая мотивацию к приему высокоуглеводной и жирной пищи, при этом сама жирная пища увеличивает доступность полиненасыщенных жирных кислот для биосинтеза эндоканнабиноидов [6, 25]. Гиперактивация ЭКБС, наблюдаемая при ожирении, может способствовать его дальнейшему прогрессированию как за счет усиления аппетита, так и за счет нарушения метаболических процессов [6].

ЭКБС является важной составляющей системы удовольствия/подкрепления, анатомически представленной нейронами медиального переднего мозгового пучка, вентральной тегментальной областью, прилежащими ядрами и бледным шаром, которые вовлечены в процесс получения удовольствия от физиологических стимулов, направленных на выживание вида. Дисфункция ЭКБС, так же как и дис-

функция мезолимбической дофаминергической системы, создает предпосылки для формирования аддикций [25, 28].

Обсуждается роль орексинов (нейропептидов, вырабатывающихся в нейронах латерального гипоталамуса) в регуляции ПП и энергетического баланса. Орексины являются глюкозозависимыми, активируются при снижении гликемии, стимулируют выработку НП Y и торможение проопиомеланокортиновой системы [25].

Нейропептидная регуляция имеет сложную сеть взаимодействий. AGRP совместно с α -МСГ регулируют мезокортиколимбический и мезостриарный пути дофаминергической системы; из метаболитов проопиомеланокортина образуются эндорфины опиоидной системы. Опиоидная система, в свою очередь, находится в тесной взаимосвязи с ЭКБС, серотонинергической и дофаминергической системами, которые в совокупности обеспечивают формирование чувства удовольствия, удовлетворения и положительного подкрепления при приеме сладкой и жирной пищи [25].

К нарушениям чувствительности гипоталамического центра насыщения могут привести функциональные отклонения, обусловленные неврозами, десинхронизмами и психотравмирующими ситуациями. Ответом на стресс является гиперфагическая реакция, что в дальнейшем формирует стереотипное патологическое переживание – на каждый стрессовый раздражитель организм реагирует гиперфагией, кратковременно улучшающей психоэмоциональное состояние. По мере нарастания массы тела присоединяются вторичные депрессивные расстройства, ухудшающие психологическую картину [7, 8, 12, 15].

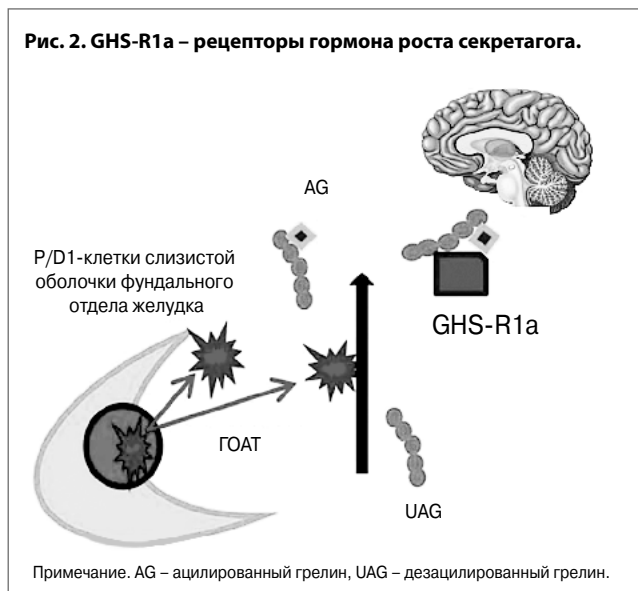
Периферическая регуляция пищевых поведенческих реакций реализуется за счет различных гуморальных и нутритивных влияний гормонов ЖКТ и жировой ткани. Вопросы гуморальной регуляции ПП продолжают активно изучаться, к настоящему времени известно более 20 гормонов, участвующих в механизмах регуляции приема пищи [1, 23, 29].

Ключевым фактором стимуляции аппетита является грелин – секреторный пептид в париетальных клетках желудка (его секреция резко возрастает перед приемом пищи и снижается после еды), который действует непосредственно на ЦНС, активируя AGRP/НП Y-нейроны и вызывая чувство голода.

Помимо этого передача сигналов грелина влияет на высвобождение гормона роста, стимуляцию аппетита и энергетический баланс. Активация рецепторов гормона роста грелинового рецептора типа а (GHS-R1a) стимулирует высвобождение орексигенных пептидов, НП Y и других, что приводит к увеличению потребления пищи, изменяет сигналы инсулина, метаболизм глюкозы и накопления жира. Грелин также участвует в реализации реакций на стресс и различные зависимости. Однако для того чтобы стать биологически активным, грелин должен быть модифицирован ацильной группой из 8 атомов углерода с помощью фермента грелин-О-ацилтрансферазы (GOAT); рис. 2.

Разработка низкомолекулярных ингибиторов GOAT дает возможность модулировать передачу его сигналов путем блокирования активности ацилирования GOAT, что, таким образом, не позволит активировать грелин и исключит/снизит реализацию его эффектов. Первый препарат этого класса уже испытывается в доклинических и клинических исследованиях для оценки его потенциальных терапевтических возможностей в лечении ожирения, сахарного диабета 2-го типа и разного рода зависимостей.

Обращает на себя внимание также изменение ритмов производства грелина, у пациентов с ожирением уровень грелина после еды не уменьшается, что приводит к снижению насыщаемости пищей и стимулирует переживание [23, 29]. Снижение уровня грелина после еды зависит от ее калорийности, более значимо уменьшаясь после приема жирной пищи. Динамика уровня грелина у пациентов с ожирением продолжает изучаться, однако большинство исследователей отмечают недостаточное его снижение после еды при ожирении [1, 23].

Рис. 2. GHS-R1a – рецепторы гормона роста секретора.

Грелин выступает в роли антагониста лептина, который обеспечивает формирование чувства насыщения.

Чувство насыщения взаимосвязано с концентрацией лептина, холецистокинина, пептида YY, глюкагоноподобного пептида 1-го типа (ГПП-1), которые секретируются в жировой ткани, поджелудочной железе и клетках ЖКТ после приема пищи. Эти гормоны ингибируют AGRP/HPY-нейроны дугообразного ядра, стимулируя систему POMC/CART.

Лептин синтезируется преимущественно в жировой ткани, однако он в незначительном количестве также продуцируется скелетными мышцами, эпителием молочных желез и слизистой дна желудка [30]. Основной его эффект – подавление аппетита и увеличение расхода энергии. Лептин обеспечивает регуляцию гомеостаза жирных кислот и поддержание обратной связи между ЦНС и жировой тканью, может увеличивать обратный захват серотонина, участвует в регуляции циркадного ритма приема пищи. Лептин, связываясь с рецепторами на поверхности POMC нейронов дугообразных ядер гипоталамуса, стимулирует синтез α -MCH и угнетает секрецию HPY. Через рецепторы MC4R α -MCH стимулирует центр насыщения. Лептин увеличивает экспрессию рецепторов ГПП-1 в гипоталамусе. При ожирении выявляют избыточно повышенный уровень лептина – формируется лептинорезистентность. Дисбаланс в работе нейромедиаторных систем ЦНС также способствует снижению анорексигенного действия лептина [30].

Значимое влияние на аппетит оказывают инкретины – модуляторы глюкозозависимого инсулинового ответа, к которым относят глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид, вырабатываемый K-клетками тонкого кишечника, и ГПП-1, синтезируемый преимущественно в L-клетках дистальной части тонкого кишечника и проксимальной части толстого кишечника. Выработка инкретинов происходит сразу после приема пищи, связана с повышением уровня глюкозы в крови и зависит от пищевых (богатая углеводами и жирами пища), нейрогенных, гормональных факторов [25, 31]. ГПП-1 стимулирует формирование чувства насыщения, снижая продукцию орексигенных гипоталамических пептидов AGRP/HPY, увеличивает экспрессию гена проопиомеланокортина и его секрецию. Анорексигенное действие ГПП-1 реализуется как путем непосредственного влияния на гипоталамические центры, так и за счет регуляции количества растворимых рецепторов лептина [31]. У пациентов с ожирением инкретиновый ответ снижается, что играет существенную роль в формировании гиперфагии и создает предпосылки для гипергликемии [25].

Холецистокинин относится к регуляторам поведенческих реакций, оказывает влияние на ПП, вызывая чувство

сытости и контролируя аппетит. Действие его на центр насыщения усиливается лептином [32].

Пептид YY, вырабатываясь в ответ на прием пищи в дистальном отделе тонкой и толстой кишки, действует на уровне дугообразных ядер гипоталамуса, стимулируя чувство насыщения. При ожирении выявлено уменьшение количества пептида YY [6]. Высокоуглеводная пища способствует секреции пептида YY, а повышенное потребление белка и жира может привести к длительному увеличению постпрандиальной концентрации пептида YY у пациентов с ожирением [25].

В метаболической регуляции активно участвует и адипонектин, коллагеноподобный белок, синтезируемый преимущественно в жировой ткани, который стимулирует секрецию инсулина, регулирует экспрессию рецепторов инсулина, подавляет глюконеогенез в печени и способствует окислению жирных кислот. Отмечается его существенное снижение при ожирении, связанное, вероятно, с гиперпродукцией фактора некроза опухоли α [25].

Галанин, синтезирующийся в паравентрикулярных и миндалевидном ядрах гипоталамуса, связан с множеством регулирующих ПП нейромедиаторных систем: способствует увеличению потребления пищи, снижению толерантности к глюкозе, а также замедлению основного обмена [25, 32].

При реализации вкусовых предпочтений также прослеживается роль гормональных факторов: лептин оказывает влияние на ощущение вкуса и лимбическую систему вознаграждения, грелин оказывает стимулирующее влияние на мезолимбический дофаминергический путь, что способствует тяге к сладкой пище [23].

Закономерности динамики уровня регулирующих аппетит гормонов при НПП продолжают активно изучаться. При ограничительном типе НПП выявлен более высокий уровень грелина и адекватное снижение его после еды, а наибольшие величины уровня грелина натощак выявлены при экстернальном типе НПП [23, 28]. Наиболее высокое содержание лептина и грелина и самое низкое содержание серотонина выявлено при экстернальном типе ПП [28]. При нормализации массы тела отмечено сохранение нарушенных реципрокных соотношений – при снижении индекса массы тела у пациентов с избыточной массой тела и метаболическим синдромом отмечалось статистически достоверное уменьшение содержания лептина и грелина в крови, но достижения значений, наблюдавшихся у лиц с нормальной массой тела, не происходило, при этом сохранялся сниженный уровень серотонина [28].

Активность вегетативной нервной системы также вносит вклад в регуляцию ПП: при растяжении желудка активируются сенсорные афферентные пути блуждающего нерва, что способствует снижению аппетита. Активность симпатического отдела вегетативной нервной системы изменяет скорость метаболизма: при нормальной массе тела избыточное поступление пищи усиливает симпатическую активность, что не характерно для пациентов с ожирением [6].

Роль кишечного микробиома в регуляции ПП

В регуляции ПП огромную роль играет и состояние кишечного микробиома. Его уникальный состав определяется множеством факторов хозяина (генетические, возрастные и гендерные особенности, диетические предпочтения, состояние здоровья, географическое положение, прием лекарственных препаратов и др.). Взаимодействие структур по оси микробиом–кишечник–мозг носит двунаправленный характер: множество метаболитов кишечной микрофлоры оказывают влияние на поведение, активность мозга, участвуют в регуляции выработки нейромедиаторов, рецепторов и нейротрофических факторов [2, 12, 33–36].

Влияние микробиома не ограничивается гомеостатическим уровнем регуляции: происходит в том числе воздействие на гедонистические механизмы контроля аппетита. При сбалансированной диете, обеспечивающей поддержание

разнообразия здоровой микрофлоры, поддерживаются адекватное функционирование кишечного барьера и гармоничные взаимодействия с центральными звеньями регуляции пищевого паттерна. При несбалансированной диете (избыток сахаров, калорий, отсутствие пищевых волокон) нарушается проницаемость кишечного барьера, что проявляется ростом метаболической токсемии [34, 36].

Метаболиты кишечной микрофлоры (γ -аминомасляная кислота, короткоцепочечные жирные кислоты, сукцинат, аминокислоты с разветвленной цепью) действуют непосредственно как сигнальные молекулы, регулируя секрецию гормонов, связанных с аппетитом: стимуляция энтероэндокринных клеток приводит к высвобождению анорексигенных гормонов (пептид YY, ГПП-1, холецистокинин), серотонина и способствует секреции гастроинтестинальных гормонов (лептина, грелина и инсулина). Иммуноглобулины, продуцируемые нормальной микрофлорой, участвуют в модуляции биологической активности гормонов, регулирующих аппетит, в частности лептина и грелина [34]. Микробиота кишечника играет важную роль в контроле доступности и метаболизма триптофана, который прямо или косвенно регулирует метаболический гомеостаз и аппетит.

Клинически выраженные расстройства ПП сопровождаются изменениями качественного состава микробиома (обеднение микробиома доказано для нервной анорексии) и его функционального состояния (пациенты с нервной булимией отличались более высоким содержанием белка ClpB). Изменения в микробиоме, связанные с нервной анорексией, приводят к увеличению проницаемости кишечника, воспалению и образованию аутоантител [21].

Выявлено, что антитела к белку ClpB *Escherichia coli* за счет молекулярной мимикрии с α -МСГ воздействуют на рецепторы меланокортина (MC4R) и могут вызывать симптоматику НПП. У многих пациентов с НПП выявлялся существенно повышенный уровень антител к белку ClpB, а также антитела к другим регуляторным пептидам (AGRP, НPY, грелин, лептин) [36].

Коррекция кишечного микробиома может оказать положительное влияние при лечении пациентов с НПП. Введение в рацион пребиотиков (инулин, олигофруктоза) у лиц с ожирением в экспериментальных исследованиях ингибирует потребление пищи за счет усиления синтеза ГПП-1 и пептида YY и ингибирования выработки грелина [21].

Сбалансированный состав кишечного микробиома обеспечивает не только полноценное усвоение пищевых нутриентов, но и позволяет воздействовать на компоненты гуморальной регуляции ПП при взаимодействии структур оси микробиом–кишечник–мозг. Понимание того, как кишечный микробиом участвует в контроле ПП, может быть важно для разработки профилактических и лечебных мероприятий при лечении НПП.

Заключение

Прием пищи является сложным поведенческим актом, обеспечивающим базовую потребность организма – потребность в пище. Отсутствие универсальных средств, позволяющих контролировать процесс приема пищи, поддерживает актуальность этого мультидисциплинарного научного направления. Под ПП понимают не только нутрициологическую и физиологическую составляющие, но и то, что определяет функционирование человека в социуме, – психологические особенности индивида, социокультурные и семейные характеристики.

Биологической основой формирования НПП является наследственная дисфункция церебральных систем, регулирующих пищевой паттерн. Регуляция приема пищи осуществляется сложной многоуровневой системой, включающей в себя звенья центральной, вегетативной нервной систем и ЖКТ (так называемая кишечно-мозговая ось). Сбалансированная работа регуляторной системы генети-

чески детерминирована и зависит от согласованного функционирования нейрогуморальных механизмов регуляции, отвечающих за реализацию энергетического гомеостаза организма. Вопросы гуморальной и гедонистической регуляции ПП продолжают активно изучаться.

Нарушения любого звена регуляции приема пищи могут способствовать развитию переедания. При постоянном переедании происходит адаптация центра насыщения к более высоким уровням гормонов и нейротрансмиттеров, что способствует поддержанию стойко высоких показателей массы тела. Девиантное ПП по типу переедания, поддерживая переизбыток поступления питательных веществ, создает условия для формирования ожирения.

Традиционный взгляд на проблему НПП как на поведенческую или психиатрическую патологию приводит к несвоевременной диагностике и неадекватной терапии, что особенно актуально для состояний, не отличающихся яркой психопатологической симптоматикой, объединенных термином «НПП по типу переедания». Стойкие поведенческие нарушения, связанные с приемом пищи, обеспечивая формирование психосоматической патологии (в частности, эндокринной), которая, в свою очередь, негативно влияет на психологическое состояние. Ситуацию осложняет отсутствие четких диагностических критериев.

Недостаточное внимание к оценке индивидуальных характеристик ПП может быть причиной неэффективности терапевтических вмешательств при ожирении.

Таким образом, комплексный взгляд на проблему ожирения с учетом индивидуальных психологических характеристик и оценкой девиантности ПП позволит достичь максимального эффекта от мероприятий по коррекции массы тела.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

- Аметов А.С., Пашкова Е.Ю., Рамазанова З.Д., Дарсигова М.Н. Ожирение как неинфекционная эпидемия XXI века. Современные представления о патогенезе, рисках и подходах к фармакотерапии. *Эндокринология: новости, мнения, обучение.* 2019;8(2):57-66 [Ametov AS, Pashkova EYu, Ramazanova ZD, Darsigova MN. Obesity as a non-infectious epidemic of the XXI century. Modern ideas about the pathogenesis, risks and approaches to pharmacotherapy. *Endocrinology: News, Opinions, Training.* 2019;8(2):57-66 (in Russian)]. DOI:10.24411/2304-9529-2019-12007
- Дедов И.И., Трошина Е.А., Мазурина Н.В., и др. Роль нейротрансмиттеров в регуляции энергетического гомеостаза и возможности медикаментозной коррекции его нарушений при ожирении. *Ожирение и метаболизм.* 2016;13(1):9-15 [Dedov II, Troshina EA, Mazurina NV, et al. The role of neurotransmitters in regulation of energy homeostasis and possibility of drug correction of its disturbances in obesity. *Obesity and metabolism.* 2016;13(1):9-15 (in Russian)]. DOI:10.14341/OMET201619-15
- Исаченкова О.А. Пищевое поведение как важный фактор развития ожирения и коморбидных с ним заболеваний. *Ожирение и метаболизм.* 2015;12(4):14-7 [Isachenkova OA. Eating behavior as an important factor in the development of obesity and comorbid diseases. *Obesity and metabolism.* 2015;12(4):14-7 (in Russian)].

4. Барыльник Ю.Б., Филиппова Н.В., Антонова А.А., и др. Диагностика и терапия расстройств пищевого поведения: мультидисциплинарный подход. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2018;28(1):50-7 [Barylnik YuB, Filippova NV, Antonova AA. Diagnosis and treatment of eating disorders: multidisciplinary approach. *Sotsial'naya i klinicheskaya psixhiatriya*. 2018;28(1):50-7 (in Russian)].
5. Дедов И.И., Шестакова М.В., Мельниченко Г.А., и др. Междисциплинарные клинические рекомендации «Лечение ожирения и коморбидных заболеваний». *Ожирение и метаболизм*. 2021;18(1):5-99 [Dedov II, Shestakova MV, Melnichenko GA, et al. Interdisciplinary clinical practice guidelines "Management of obesity and its comorbidities". *Obesity and metabolism*. 2021;18(1):5-99 (in Russian)]. DOI:10.14341/omet12714
6. Березина М.В., Михалева О.Г., Бардымова Т.П. Ожирение: механизмы развития. *Сибирский медицинский журнал*. 2012(7):15-8 [Berezina MV, Mihaleva OG, Bardymova TP. The obesity: mechanisms of development. *Sibirskii meditsinskii zhurnal*. 2012(7):15-8 (in Russian)].
7. Вознесенская Т.Г. Расстройства пищевого поведения при ожирении и их коррекция. *Фарматека*. 2009;12:91-4 [Voznesenskaya TG. Rasstroistva pishchevogo povedeniia pri ozhirenii i ikh korrektsiia. *Farmateka*. 2009;12:91-4 (in Russian)].
8. Зеленкова-Захарчук Т.А. Расстройство приема пищи у больных с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа. *Consilium Medicum*. 2021;23(4):326-31 [Zelenkova-Zakharchuk TA. Eating disorders in patients with obesity and type 2 diabetes mellitus. Lecture for physicians. *Consilium Medicum*. 2021;23(4):326-31 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2021.4.200830
9. Аметов А.С., Цыганкова О.В. Комплексная метаболическая протекция как современная стратегия управления сахарным диабетом 2 типа. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2021;10(2):93-104 [Ametov AS, Tsygankova OV. Complex metabolic protection as a modern strategy for the management of type 2 diabetes mellitus. *Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2021;10(2):93-104 (in Russian)].
10. Салмина-Хвостова О.И. Расстройства пищевого поведения при ожирении (эпидемиологический, клинико-динамический, реабилитационный аспекты). *Вестник психиатрии и психологии Чувашии*. 2009;5:19-29 [Salmina-Khvostova OI. Rasstroistva pishchevogo povedeniia pri ozhirenii (epidemiologicheskii, kliniko-dinamicheskii, reabilitatsionnyi aspekty). *Vestnik psixhiatrii i psikhologii Chuvashii*. 2009;5:19-29 (in Russian)].
11. Скугаревский О.А. Нарушения пищевого поведения. Минск: БГМУ, 2007 [Skugarevskii OA. Narusheniia pishchevogo povedeniia. Minsk: BGMU, 2007 (in Russian)].
12. Драпкина О.М., Самородская И.В., Старинская М.А., и др. Ожирение: оценка и тактика ведения пациентов. Коллективная монография. М.: МИИЦ ТПМ Минздрава России, 2021 [Drapkina OM, Samorodskaya IV, Starinskaya MA, et al. Ozhirenie: otsenka i taktika vedeniia patsientov. Kollektivnaia monografiia. M.: NMITs TPM Minzdrava Rossii, 2021 (in Russian)].
13. Михайлова А.П., Штрахова А.В. Пищевое поведение в норме, в условиях стресса и при патологии: библиографический обзор. *Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия: Психология*. 2018;11(3):80-95 [Mikhaylova AP, Shtrakhova AV. Eating behavior in norm, in conditions of stress and in the presence of pathology: bibliographic review. *Vestnik Iuzhno-Ural'skogo gosudarstvennogo universiteta. Seria: Psikhologiya*. 2018;11(3):80-95 (in Russian)]. DOI:10.14529/psy180310
14. Волкова Г.Е., Романцова Т.И., Вознесенская Т.Г., Роик О.В. Пищевое поведение у пациентов с ожирением. *Ожирение и метаболизм*. 2007;2:17-21 [Volkova GE, Romantsova TI, Voznesenskaya TG, Roik OV. Pishchevoe povedenie u patsientov s ozhireniem. *Ozhirenie i metabolism*. 2007;2:17-21 (in Russian)].
15. Квиткова Л.В., Смакотина С.А., Сотникова Ю.М., Зинчук С.Ф. От индивидуальных особенностей пищевого поведения к формированию абдоминального ожирения. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2019;8(3):22-9 [Kvitkova LV, Smakotina SA, Sotnikova YuM, Zinchuk SF. From the individual characteristics of eating behavior and chronotype to the formation of abdominal obesity. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie. Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2019;8(3):22-9 (in Russian)]. DOI:10.24411/2304-9529-2019-13002
16. Михайлова А.П., Иванова Д.А., Штрахова А.В. Вопросы квалификации и психологической диагностики пищевого поведения в норме и при его нарушениях. *Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия: Психология*. 2019;12(1):97-117 [Mikhaylova AP, Ivanova DA, Shtrakhova AV. Issues of Qualification and Psychological Assessment of Eating Behavior under Normal and Disordered Conditions. *Vestnik Iuzhno-Ural'skogo gosudarstvennogo universiteta. Seria: Psikhologiya*. 2019;12(1):97-117 (in Russian)]. DOI:10.14529/psy190110
17. Сидоров А.В. Психологические модели переживания и ожирения. *Российский психологический журнал*. 2011;8(3):30-40 [Sidorov AV. Psychological models of overeating and obesity. *Russian psychological journal*. 2011;8(3):30-40 (in Russian)].
18. Фадеева М.И., Савельева Л.В., Голубкина Ю.Ю., и др. Коррекция нарушений пищевого поведения у пациентов с ожирением. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2018;7(2):51-9 [Fadeeva MI, Savel'yeva LV, Golubkina YuYu, et al. Correction of eating disorders in obese patients. *Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2018;7(2):51-9 (in Russian)]. DOI:10.24411/2304-9529-2018-12005
19. Мохова И.Г., Пинхасов Б.Б., Селятицкая В.Г. Гендерные особенности нарушений пищевого поведения у лиц с избыточной массой тела и ожирением. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2017;37(6):86-91 [Mokhova IG, Pinkhasov BB, Selyatitskaya VG. Gender features of eating behavior disorders in persons with overweight and obesity. *Sibirskii nauchnyi meditsinskii zhurnal*. 2017;37(6):86-91 (in Russian)].
20. Сидоров А.В. Исследование стилей пищевого поведения и психологических особенностей клиентов с алиментарным ожирением. *Медицинская психология в России*. 2012;5(16) [Sidorov AV. Issledovanie stilei pishchevogo povedeniia i psikhologicheskikh osobennostei klientov s alimentarnym ozhireniem. *Meditsinskaya psikhologiya v Rossii*. 2012;5(16) (in Russian)].
21. Monteleone AM, Castellini G, Volpe U, et al. Neuroendocrinology and brain imaging of reward in eating disorders: A possible key to the treatment of anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2018;80(Pt B):132-42. DOI:10.1016/j.pnpbp.2017.02.020
22. Дадаева В.А., Егянян Р.А., Королёв А.И., и др. Типы нарушений пищевого поведения. *Профилактическая медицина*. 2021;24(4):113-9 [Dadaeva VA, Eganyan RA, Korolev AI, et al. Unhealthy eating behaviors. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2021;24(4):113-9 (in Russian)]. DOI:10.17116/profmed202124041113
23. Тихоненко Е.В., Цой У.А., Васильева Е.Ю., Бабенко А.Ю. Характеристики пищевого поведения и уровень гормонов, регулирующих аппетит, у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и индексом массы тела выше 35 кг/м². *Ожирение и метаболизм*. 2018;15(1):30-8 [Tikhonenko EA, Tsoi UA, Vasil'yeva EYu, Babenko AYU. Characteristics of eating behavior and the level of hormones regulating the appetite in patients with type 2 diabetes mellitus and body mass index more than 35 kg/m². *Obesity and Metabolism*. 2018;15(1):30-8 (in Russian)]. DOI:10.14341/OMET2018130-38
24. Пырьева Е.А., Гмошинская М.В., Шилина Н.М., Гурченкова М.А. Ранние этапы формирования пищевого поведения. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2017;62(3):125-9 [Pyryeva EA, Gmoshinskaya MV, Shilina NM, Gurchenkova MA. Early stages in the formation of eating behavior. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2017;62(3):125-9 (in Russian)]. DOI:10.21508/1027-4065-2017-62-3-125-129
25. Болотова Н.В., Курдиян М.С., Филина Н.Ю. Нейроэндокринные механизмы регуляции пищевого поведения (обзор). *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2020;16(3):707-13 [Bolotova NV, Kurdiyan MS, Filina NYU. Neuroendocrine mechanisms of regulation of eating behavior (review). *Saratovskii nauchno-meditsinskii zhurnal*. 2020;16(3):707-13 (in Russian)].
26. Аникина Н.В., Смирнова Е.Н. Значение серотонина крови для эффективного снижения массы тела у женщин с ожирением. *Ожирение и метаболизм*. 2015;12(3):31-5 [Anikina NV, Smirnova EN. The value of blood serotonin for effective weight loss in obese women. *Obesity and metabolism*. 2015;12(3):31-5 (in Russian)]. DOI:10.14341/OMET2015331-35
27. Frank GKW, Shott ME, DeGuzman MC. The Neurobiology of Eating Disorders. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2019;28(4):629-40. DOI:10.1016/j.chc.2019.05.007
28. Мищенко Т.В., Звенигородская Л.А., Варванина Г.Г., и др. Роль гормонов и типов пищевого поведения в развитии метаболического синдрома. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2010;7:12-9 [Mishchenko TV, Zvenigorodskaya LA, Varvanina GG, et al. Rol' gormonov i tipov pishchevogo povedeniia v razvitii metaboicheskogo sindroma. *Ekspiermental'naia i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2010;7:12-9 (in Russian)].
29. Lv Y, Liang T, Wang G, Li Z. Ghrelin, a gastrointestinal hormone, regulates energy balance and lipid metabolism. *Biosci Rep*. 2018;38(5):BSR20181061. DOI:10.1042/BSR20181061
30. Baldini G, Phelan KD. The melanocortin pathway and control of appetite-progress and therapeutic implications. *J Endocrinol*. 2019;241(1):R1-33. DOI:10.1530/JOE-18-0596
31. Тихоненко Е.В., Бабенко А.Ю., Шляхто Е.В. Предикторы эффективности терапии агонистами рецепторов глюкагоно-подобного пептида-1 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением. *Ожирение и метаболизм*. 2018;15(4):22-30 [Tikhonenko EV, Babenko AV, Shlyakhto EV. Predictors of effectiveness of glucagon-like peptide-1 receptor agonist therapy in patients with type 2 diabetes and obesity. *Obesity and metabolism*. 2018;15(4):22-30 (in Russian)]. DOI:10.14341/OMET19584
32. Загоскин П.П., Загоскина И.П., Савельева Н.А., Лялев В.А. Современные подходы к проблеме регуляции массы тела (обзор). *Современные технологии в медицине*. 2014;6(3):104-17 [Zagoskin PP, Zagoskina IP, Savel'yeva NA, Lyalyev VA. Modern Approaches to the Problem of Body Weight Regulation (Review). *Sovremennyye tehnologii v medicine*. 2014;6(3):104-17 (in Russian)].
33. Салухов В.В., Ромашевский Б.В. Современные аспекты превентивной терапии сахарного диабета 2-го типа. *Медицинский совет*. 2019;4:6-13 [Salukhov VV, Romashevsky BV. Modern aspects for preventive therapy of type 2 diabetes mellitus. *Medical Council*. 2019;4:6-13 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2019-4-6-13
34. Carbone EA, D'Amato P, Vicchio G, et al. A systematic review on the role of microbiota in the pathogenesis and treatment of eating disorders. *Eur Psychiatry*. 2020;166(4):1:e2. DOI:10.1192/j.eurpsy.2020.109
35. Gupta A, Osadchiy V, Mayer EA. Brain-gut-microbiome interactions in obesity and food addiction. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;17(11):655-72. DOI:10.1038/s41575-020-0341-5
36. Han H, Yi B, Zhong R, et al. From gut microbiota to host appetite: gut microbiota-derived metabolites as key regulators. *Microbiome*. 2021;9:162. DOI:10.1186/s40168-021-01093-y

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.03.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.05.2022



OMNIDOCTOR.RU

Ассоциация антропометрических показателей с риском развития сахарного диабета 2-го типа у лиц с избытком массы тела или ожирением: когортное проспективное исследование

Ф.В. Валеева¹, К.Б. Хасанова^{✉1}, Т.С. Йылмаз¹, Р.Г. Мансурова²

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

²ГАУЗ «Городская поликлиника №18», Казань, Россия

Аннотация

Обоснование. Сахарный диабет 2-го типа (СД 2) – неинфекционная пандемия XXI в. В первую очередь тяжесть и сложность данного заболевания связаны с развитием и прогрессированием хронических осложнений, которые начинают формироваться на стадии ранних нарушений углеводного и жирового обмена.

Цель. Выявить ведущие антропометрические предикторы развития СД 2 у лиц с избытком массы тела/ожирением, ранними нарушениями углеводного обмена (РНУО) и без такового.

Материалы и методы. В когортном проспективном исследовании приняли участие 112 пациентов с избытком массы тела/ожирением – жители Республики Татарстан в возрасте от 22 до 79 лет. Исследование проводилось с 2016 по 2018 г. на базе ГАУЗ «Городская поликлиника №18» г. Казани. Статистический анализ данных проводился с помощью среды для статистических вычислений R 4.1.0. Для анализа ассоциации изучаемых исходов с возможными предикторами использовалась однофакторная и многофакторная бинарная логистическая регрессия (в качестве оценки размера эффекта выступало стандартизованное отношение шансов с соответствующим 95% доверительным интервалом). Прогностическая значимость предикторов оценивалась с помощью площади под ROC-кривой (AUC), а также псевдо-R² Найджелкерке.

Результаты. За 3 года наблюдения за 112 пациентами – с РНУО (n=64), без РНУО (n=48) – без медикаментозного вмешательства новые случаи СД 2 у лиц с РНУО и ожирением составили 29% (n=18) по сравнению с 6% (n=3) для пациентов с нормальным уровнем глюкозы. Наибольшей дискриминативной способностью, согласно однофакторному и многофакторному анализам, обладали отношение окружности талии (ОТ) к росту (ОТ/рост) и отношение ОТ к окружности бедер – ОБ (ОТ/ОБ).

Обсуждение. Наше исследование согласуется с проведенными ранее работами, подтверждающими негативный метаболический эффект накопления именно висцеральной жировой ткани в отношении высокого риска развития СД 2. Основные антропометрические показатели ОТ/ОБ, ОТ/рост, наиболее точно выявляющие висцеральный тип ожирения, являются статистически значимыми параметрами для оценки риска развития СД 2 согласно нашему исследованию.

Заключение. Соотношение ОТ/рост наряду с общепринятым показателем ОТ/ОБ может быть использовано в качестве предиктора при разработке прогностических моделей риска перехода в СД 2 у лиц с избытком массы тела или ожирением.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, ранние нарушения углеводного обмена, висцеральное ожирение, индекс массы тела, окружность талии, отношение окружности талии к окружности бедер, отношение окружности талии к росту

Для цитирования: Валеева Ф.В., Хасанова К.Б., Йылмаз Т.С., Мансурова Р.Г. Ассоциация антропометрических показателей с риском развития сахарного диабета 2-го типа у лиц с избытком массы тела или ожирением: когортное проспективное исследование. Consilium Medicum. 2022;24(4):242–246. DOI: 10.26442/20751753.2022.4.201553

Введение

Сахарный диабет (СД) 2 типа – неинфекционная пандемия XXI в., представляющая собой серьезную медицинскую и социально-экономическую проблему во всем мире [1]. В первую очередь это связано с развитием и прогрессированием хронических осложнений. Важно помнить, что наличие СД 2 определяет пациента в группу высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска. В связи с этим ранняя диагностика СД 2 и персонализированная сахароснижающая терапия являются основой профилактики хронических осложнений диабета [1].

В то же самое время развитию СД 2, особенно у лиц с избыточной массой тела и ожирением, долгое время пред-

шествуют ранние нарушения углеводного обмена – РНУО (нарушенная гликемия натощак – НГН и толерантность к глюкозе), которые могут быть отправной точкой в формировании поздних осложнений гипергликемии [2]. Поэтому на сегодняшний день крайне актуальным является выявление предикторов развития СД 2 у лиц с уже имеющимися факторами риска (например, избытком массы тела, ожирением или предиабетом). В идеале эти параметры должны быть точными, доступными, легко рассчитываемыми и информативными.

Самым распространенным показателем для диагностики избытка массы тела/ожирения является индекс массы тела (ИМТ) [3]. К сожалению, данный показатель не отражает

Информация об авторах / Information about the authors

✉Хасанова Камиля Булатовна – ассистент каф. эндокринологии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ». E-mail: kamilya_khasanova@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1825-487X

Валеева Фарид Вадутровна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. эндокринологии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ», гл. эндокринолог Приволжского ФО. ORCID: 0000-0001-6000-8002

Йылмаз Татьяна Сергеевна – канд. мед. наук, доц. каф. эндокринологии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ». ORCID: 0000-0002-0003-1283

Мансурова Резида Габделфатовна – глав. врач ГАУЗ «Городская поликлиника №18», врач высшей квалификационной категории, засл. врач Республики Татарстан

✉Kamilya B. Khasanova – Assistant, Kazan State Medical University. E-mail: kamilya_khasanova@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1825-487X

Farida V. Valeeva – D. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical University. ORCID: 0000-0001-6000-8002

Tatyana S. Yilmaz – Cand. Sci. (Med.), Kazan State Medical University. ORCID: 0000-0002-0003-1283

Rezida G. Mansurova – Chief doctor, City polyclinic №18

Association of anthropometric parameters with the risk of developing type 2 diabetes in overweight or obese individuals: cohort prospective study

Farida V. Valeeva¹, Kamilya B. Khasanova^{✉1}, Tatyana S. Yilmaz¹, Rezida G. Mansurova²

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²City polyclinic №18, Kazan, Russia

Abstract

Background. Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a non-infectious pandemic of the 21st century. The severity and complexity of this disease is associated with the development and progression of chronic complications that begin at the stage of early carbohydrate and fat metabolism disorders.

Aim. To identify the leading anthropometric predictors of the development of type 2 diabetes in overweight or obese patients with early carbohydrate metabolism disorders.

Materials and methods. The cohort prospective study involved 112 overweight or obese adults (all citizens of Russia, Republic of Tatarstan) aged 22 to 79. The study was carried out from 2016 to 2018 in the City polyclinic №18. R 4.1.0 environment was used for statistical analysis. Univariable and multivariable logistic regression modeling were performed to evaluate association between outcomes and possible predictors, odds ratios with 95% confidence intervals were estimated. Area under the ROC-curve and Nagelkerke pseudo R-squared was used to compare prognostic performance of predictors.

Results. During 3 years of follow-up of 112 patients — with early carbohydrate metabolism disorders (prediabetes; n=64), without prediabetes (n=48) — without medical intervention, new cases of type 2 diabetes in people with prediabetes and obesity amounted to 29% (n=18) compared with 6% (n=3) for patients with normal glucose levels. The ratio of waist circumference to height (WHtR) and the ratio of waist to hip circumference (WHR) had the greatest discriminative ability according to univariate and multifactorial analyses.

Discussion. Our study is consistent with previous work indicating a negative impact of visceral adipose tissue on the risk of developing T2DM. WHR and WHtR most accurately reveal the visceral type of obesity. WHR and WHtR are statistically significant parameters for assessing the risk of developing T2DM according to our study.

Conclusion. WHR and WHtR can be used as predictors of type 2 diabetes in overweight or obese individuals.

Keywords: type 2 diabetes, early carbohydrate metabolism disorders, visceral obesity, body mass index, waist circumference, waist-hip ratio, waist-to-height ratio

For citation: Valeeva FV, Khasanova KB, Yilmaz TS, Mansurova RG. Association of anthropometric parameters with the risk of developing type 2 diabetes in overweight or obese individuals: cohort prospective study. *Consilium Medicum*. 2022;24(4):242–246. DOI: 10.26442/20751753.2022.4.201553

реального количества жировой ткани в организме и ее локализации [4], неинформативен у людей с преобладанием/недостаточностью мышечной массы [3], не может быть использован у беременных и детей. Кроме того, ИМТ в ряде ситуаций остается в норме даже при избытке жира в организме [5], что связано со снижением мышечной массы и повышением жировой ткани в организме [6].

В последнее время во врачебной практике стало уделяться большое внимание антропометрическим параметрам, косвенно характеризующим именно количество жировой ткани и ее распределение, а также применяемым для оценки прогноза развития сердечно-сосудистых событий. К ним относятся окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ), соотношение ОТ к ОБ (ОТ/ОБ), соотношение ОТ к росту (ОТ/рост), уравнение Deurenberg.

ОТ в большей степени характеризует отложение жира по висцеральному типу [7, 8]. На сегодняшний день диагностировать абдоминальное ожирение можно при ОТ у женщин более или равном 80 см, а у мужчин – более 94 см [9], даже в том случае, если ИМТ находится в пределах нормы (18–24,9 кг/м²). Показано, что женщины с повышенным ОТ при нормальном ИМТ имеют более высокий риск смерти от сердечно-сосудистой и онкологической патологии (по сравнению с женщинами с нормальным ОТ и ИМТ) [10]. Соответственно, пациенты с нормальным ИМТ и повышенным ОТ не должны рассматриваться в качестве «здоровых», им должно проводиться тщательное обследование для выявления метаболических нарушений.

Обхват бедер характеризует в большей степени глутеофemorальный тип ожирения. Изолированно данный показатель не используется в клинической практике. В то же время соотношение ОТ/ОБ является еще одним важным показателем диагностики висцерального ожирения. В норме ОТ/ОБ у женщин должно быть менее 0,85, а у мужчин – менее 0,9. В исследованиях показано, что повышенное значение ОТ/ОБ сопряжено с распространенностью недиагностированного СД 2 [11], а также недиагностированной гипертензии и дислипидемии [12].

Соотношение ОТ к росту, в свою очередь, достаточно редко используется в рутинной врачебной практике эндокринолога/терапевта, хотя согласно литературным данным этот показатель обладает рядом преимуществ [13]. Во-первых, определение ОТ/рост проще в подсчете и оценке в сравнении с ИМТ. Во-вторых, значение выше 0,5 (в норме данный показатель должен быть менее 0,5) свидетельствует о висцеральном ожирении, что намного информативнее ИМТ для оценки риска развития метаболических нарушений. В-третьих, отношение ОТ/рост одинаково ценно и у детей, и у взрослых мужчин и женщин в разных этнических группах [13]. Соотношение ОТ/рост является более стабильным показателем по сравнению с индексом ОТ/ОБ. Рост взрослого человека практически не изменяется в течение жизни, в то время как ОТ и ОБ обладают большой вариабельностью при повышении и снижении массы тела [3].

Процентное содержание жировой ткани может быть также косвенно оценено с помощью уравнения Deurenberg: 1,2 (ИМТ) + 0,23 (возраст) - 10,8 (пол) - 5,4, где возраст – число полных лет, а пол – коэффициент, равный 1 для мужчин и 0 для женщин. Это уравнение имеет стандартную погрешность 4% и учитывает приблизительно 80% всей массы жировой ткани в организме. Содержание жировой ткани более 25% у мужчин и более 33% у женщин свидетельствует об ожирении [14]. В норме данные величины не превышают 15–20% у мужчин и 25–30% у женщин.

Цель исследования – выявить ведущие антропометрические предикторы развития СД 2 у лиц с избытком массы тела/ожирением, РНУО и без РНУО.

Материалы и методы

В когортном проспективном исследовании приняли участие 112 пациентов с избытком массы тела/ожирением – жителей Республики Татарстан (79% женщин и 21% мужчин) в возрасте от 22 до 79 лет (табл. 1). Исследование проводилось с 2016 по 2018 г. на базе ГАУЗ «Городская поликлиника №18» г. Казани.

Критерии включения: лица старше 18 лет с избытком массы тела или ожирением по висцеральному типу и наличием по крайней мере 1 из факторов риска СД 2 (отягощенная наследственность по СД 2; гестационный СД и/или рождение крупного плода в анамнезе, предиабет в анамнезе).

Критериями не включения в исследование стали клиническая картина острой декомпенсации углеводного обмена; острые сердечно-сосудистые катастрофы в течение последнего месяца; алкогольная, наркотическая зависимость; наличие психических расстройств; беременность и лактационный период.

Всем пациентам с факторами риска и без диагноза СД 2 на момент включения в исследование проведен пероральный глюкозотолерантный тест (согласно положениям, приведенным в алгоритмах специализированной медицинской помощи больным СД 2021 г.) и определен уровень гликированного гемоглобина. Оценивались антропометрические показатели согласно общепринятым методикам: рост, масса тела, рассчитывались ИМТ, ОТ и ОБ с последующим расчетом соотношения ОТ/ОБ, индексы висцерального ожирения ОТ/рост и уравнение Deurenberg. Через 3 года наблюдения всем пациентам повторно проведен анализ крови на глюкозу.

Статистический анализ данных проводили с помощью среды для статистических вычислений R 4.1.0 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия). Описательные статистики представлены в виде числа наблюдений (относительная частота) для качественных переменных и среднего (стандартное отклонение) и медианы (1 и 3-й квартили) – для количественных.

Для анализа ассоциации изучаемых исходов с возможными предикторами использовалась однофакторная и многофакторная бинарная логистическая регрессия (в качестве оценки размера эффекта выступало стандартизованное отношение шансов – ОШ с соответствующим 95% доверительным интервалом – ДИ). Прогностическая значимость предикторов оценивалась с помощью площади под ROC-кривой (AUC), а также псевдо- R^2 Найджелкерке. В качестве ковариаты в многофакторных моделях выступали пол и возраст пациента. Для определения порогового значения использовалась J-статистика Юдена.

Организация и проведение данной работы осуществлялись в соответствии с положениями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Рекомендации для врачей, занимающихся биомедицинскими исследованиями с участием людей». Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» (выписка из протокола заседания №10 от 22 декабря 2015 г.). Каждый пациент подписал информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты

В течение 3 лет наблюдались 112 пациентов с избытком массы тела/ожирением. В первой точке всем испытуемым проводили тест толерантности с глюкозой и измерение

Таблица 1. Характеристика исследуемых групп

Показатель	Отсутствие трансформации в СД 2 (n=91)	Трансформация в СД 2 (n=21)	Различие между группами, p
Число пациентов, абс. (%)	91/112 (81,2%)	21/112 (18,8%)	
Пол, жен/муж, абс. (%)	77/91 (84,6) 14/91 (15,4)	17/21 (81,0) 4/21 (19,0)	0,9343
Возраст, лет	57,9 (12,7)	63,9 (7,5)	0,0350
Наследственность по СД 2, абс. (%)	28/91 (30,8)	10/21 (47,6)	0,2246
Наличие ожирения у матери, абс. (%)	47/91 (51,6)	16/21 (76,2)	0,0719

гликированного гемоглобина. РНУО определены у 64 пациентов: нарушенная толерантность к глюкозе (n=44), НГН (n=20), у остальных нарушения углеводного обмена отсутствовали (n=48). За 3 года наблюдения без медикаментозного вмешательства новые случаи СД 2 у лиц с РНУО и ожирением составили 29% (18 человек) по сравнению с 6% (3 человека) для пациентов с нормальным уровнем глюкозы. В группе нарушенной толерантности к глюкозе впервые выявленный СД 2 определен у 31,8%, в группе НГН их оказалось 28% (p=0,38). Пациенты, у которых за 3 года наблюдения развился СД 2, старше группы лиц, не достигших диабетических цифр гликемии (p=0,03). У этих пациентов также чаще встречалось ожирение у матери (p=0,07). Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

С помощью однофакторного анализа мы оценили изолированные дискриминативные характеристики антропометрических показателей. Установлено, что параметры ОТ, ОТ/ОБ, ОТ/рост статистически значимо ассоциированы с риском реализации в явный СД 2 в течение 3 лет. Наибольшей дискриминативной способностью (AUC) обладали предикторы ИМТ, ОТ, ОТ/ОБ, ОТ/рост и уравнение Deurenberg. При этом максимальный показатель AUC обнаружен у соотношения ОТ/рост, а следующий по значению – ОТ/ОБ (табл. 2).

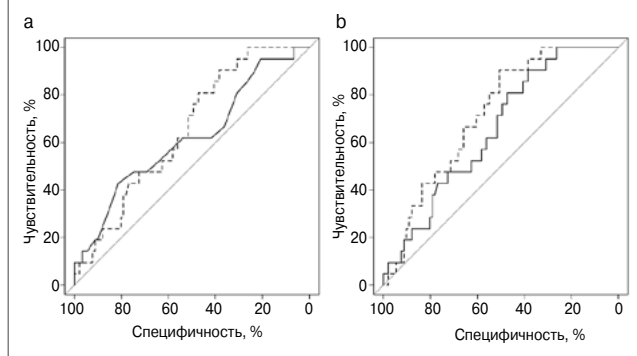
Для показателей ОТ/ОБ и ОТ/рост определены пороговые значения, максимизирующие J-статистику Юдена, и оценены чувствительность и специфичность (рис. 1). Порог для соотношения ОТ/ОБ составил 0,96 (Se=42,9%, Sp=81,3%). Порог для соотношения ОТ/рост – 0,59 (Se=90,9%, Sp=38,5%).

Для оценки практической значимости исследованных в настоящей работе антропометрических показателей в качестве прогностических факторов независимо от пола и возраста использовались многофакторные логистические регрессионные модели. Уравнение Deurenberg не анализировалось в связи с тем, что показатель высчитывается с учетом роста и возраста. Подобно результатам однофакторного анализа ассоциации параметров ОТ, ОТ/ОБ, ОТ/рост с риском перехода в СД 2 сохраняются. Максимальный AUC выявлен у параметра ОТ/ОБ, а следующим по значению AUC является соотношение ОТ/рост (табл. 3).

Таблица 2. Однофакторный анализ ассоциации антропометрических параметров с риском развития СД 2

Предиктор	Отсутствие трансформации в СД 2 (n=91)	Трансформация в СД 2 (n=21)	ОШ [95% ДИ]	P	AUC
Масса тела, кг	81,0 (67,2–95,5)	80,0 (76,0–95,0)	1,36 [0,85; 2,17]	0,1950	0,58
ИМТ, кг/м ²	29,9 (26,2–34,6)	32,0 (28,6–34,5)	1,48 [0,93; 2,39]	0,0951	0,60
ОТ, см	102,0 (90,0–112,0)	107,0 (103,0–111,0)	1,72 [1,05; 2,97]	0,0386	0,61
ОБ, см	111,0 (103,5–119,5)	112,0 (107,0–116,0)	1,35 [0,85; 2,16]	0,1931	0,55
ОТ/ОБ	0,91 (0,87–0,95)	0,94 (0,89–0,98)	1,70 [1,03; 2,95]	0,0467	0,62
ОТ/рост	0,62 (0,55–0,68)	0,65 (0,62–0,70)	1,75 [1,06; 3,00]	0,0327	0,65
Deurenberg	42,14 (37,89–48,71)	45,48 (41,80–49,70)	1,58 [0,98; 2,64]	0,0680	0,62

Рис. 1. ROC-кривые, характеризующие прогностическую значимость антропометрических показателей (сплошная линия – ОТ/ОБ, пунктирная – ОТ/рост): а – ROC-кривые для предсказаний однофакторных моделей; б – ROC-кривые для предсказаний многофакторных моделей.



Обсуждение

Наше исследование показало, что риск перехода предиабета в диабет больше всего ассоциирован с возрастом и наличием ожирения у матери.

Возраст как предиктор развития СД 2 известен достаточно давно и описан в большом количестве работ [15]. В проспективном исследовании под руководством S. Buscemi и соавт. продемонстрировано, что с возрастом значительно снижается процент лиц с «метаболически здоровым» ожирением и возрастает процент пациентов с «метаболически нездоровым» ожирением [16].

Наличие ожирения у женщины до беременности значительно повышает риск развития гестационного диабета. В настоящее время известно, что гестационный диабет увеличивает риск развития диабета как у самой женщины, так и у ребенка [17].

На основании локализации и функциональных особенностей жировой ткани ожирение подразделяется на 2 типа – висцеральное и глютео-фemorальное. Висцеральная жировая клетчатка рассматривается в качестве активного метаболического органа, продуцирующего адипокины, которые оказывают влияние на обмен жиров и углеводов (развитие дислипидемии и нарушений углеводного обмена), синтез факторов воспаления (развитие хронического воспаления), коагуляцию (повышение свертываемости крови), артериальное давление (развитие артериальной гипертензии) и т.д. Большое количество ранее проведенных проспективных и кросс-секционных исследований показало более высокий риск развития СД 2 у лиц с выраженным висцеральным ожирением, которое оценивается с помощью измерений ОТ, ОТ/ОБ или толщины кожной складки. Интересно, что данные антропометрические показатели демонстрировали достаточно сильный эффект, который не зависел от уровня инсулина, гликемии и наличия отягощенного семейного анамнеза по СД 2 [18].

Согласно нашему исследованию статистически значимыми параметрами для оценки риска развития СД 2 являются ОТ, ОТ/ОБ, ОТ/рост. Полученный результат не противоречит данным других исследований, все три показателя играют важную роль в разных популяциях [19–21]. Данные показатели напрямую отражают накопление висцерального жира в организме, который, в свою очередь, является одним из главных факторов риска развития СД 2 [22].

Проведенные нами однофакторный и многофакторный анализы показали, что индексы ОТ/рост и ОТ/ОБ обладают наибольшей предсказательной способностью в отношении развития СД 2 по сравнению с другими изученными нами антропометрическими показателями. Безусловно, показатель ОТ свидетельствует о наличии висцерального ожирения. Но увеличение талии может происходить не

Таблица 3. Многофакторный анализ ассоциации антропометрических параметров с риском развития СД 2 с поправкой на пол и возраст

Предиктор	ОШ [95% ДИ]	P	R ²	AUC
Масса тела	1,57 [0,93; 2,71]	0,0918	0,11	0,47
ИМТ	1,66 [1,01; 2,83]	0,0510	0,13	0,56
ОТ	1,92 [1,11; 3,54]	0,0249	0,15	0,55
ОБ	1,49 [0,90; 2,50]	0,1191	0,11	0,45
ОТ/ОБ	2,02 [1,09; 4,10]	0,0363	0,14	0,60
ОТ/рост	1,87 [1,10; 3,36]	0,0259	0,14	0,57
Deurenberg	1,86 [1,01; 3,56]	0,0510	0,13	0,56

только за счет висцерального жира, но и за счет подкожной локализации жировой ткани. Такой вид ожирения всегда сочетается с увеличением ОБ и называется глютео-фemorальным. Пациенты с такой локализацией подкожно-жировой клетчатки чаще всего составляют группу «метаболически здорового» ожирения и характеризуются, как правило, равномерным увеличением подкожного жира на талии и бедрах. В связи с этим изолированное применение показателя ОТ является малоинформативным, а индексы ОТ/рост и ОТ/ОБ в большей степени характеризуют именно висцеральное ожирение.

Заключение

Полученные результаты дают основание предположить, что антропометрический показатель соотношение ОТ/рост наряду с общепринятым ОТ/ОБ может быть использован в качестве предиктора при разработке прогностических моделей риска перехода в СД 2 у лиц с избытком массы тела или ожирением.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ», выписка из протокола заседания №10 от 22 декабря 2015 г. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

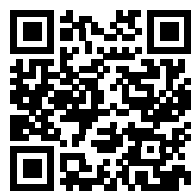
Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Kazan State Medical University (protocol №10 dated 22.12.2015). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Литература/References

1. Клинические рекомендации «Сахарный диабет 2 типа у взрослых». Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов». М. 2019; с. 1-104 [Klinicheskie rekomendacii "Saxarnii diabet 2 tipa u vzroslich". Obshchestvennaya organizaciya "Rossiiskaya associaciya endocrinologov". Moscow. 2019; p. 1-109 (in Russian)].
2. Корнеева М.Н., Поддубская Е.А., Марданов Б.У., Дудинская Е.Н. Ранние нарушения углеводного обмена в кардиологической практике: диагностика и лечение: пособие Под ред. М.Н. Мамедова. М.: Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины, 2017 [Korneeva MN, Poddubskaya EA, Mardanov BY, Dybinskaya EN. Rannie naryeniya uglevodnogo obmena v kardiologicheskoi praktike: diagnostika i lechenie: posobie Pod red. MN Mamodova. Moscow: Gosydarstvennyi nauchno-issledovatel'skii center profilacticheskoi medicine, 2017 (in Russian)].
3. Сваровская А.В., Гарганеева А.А. Антропометрические индексы ожирения и кардиометаболический риск: есть ли связь? *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(4):114-21 [Svarovskaya AV, Garganeeva AA. Anthropometric indices obesity and cardiometabolic risk: is there a link? *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(4):114-21 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2021-2746
4. Klein S, Allison DB, Heymsfield SB, et al. Международные рекомендации: Окружность талии и кардиометаболический риск. *Артериальная гипертензия*. 2007;13(3):1-6 [Klein S, Allison DB, Heymsfield SB, et al. Waist Circumference and Cardiometabolic Risk. *Arterial Hypertension*. 2007;13(3):1-6 (in Russian)].
5. Rothman KJ. BMI-related errors in the measurement of obesity. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32(3):56-9. DOI:10.1038/ijo.2008.87
6. Khanna D, Peltzer C, Parmar MS. Body mass index (BMI): a screening tool analysis. *Cureus*. 2022;14(2):e22119. DOI:10.7759/cureus.22119
7. Ahmad N, Adam SI, Nawi AM, et al. Abdominal obesity indicators: waist circumference or waist-to-hip ratio in Malaysian adults population. *Int J Prev Med*. 2016;7:82. DOI:10.4103/2008-7802.183654
8. Tran NTT, Blizzard CL, Luong KN, et al. The importance of waist circumference and body mass index in cross-sectional relationships with risk of cardiovascular disease in Vietnam. *PLoS One*. 2018;13(5):e0198202. DOI:10.1371/journal.pone.0198202
9. Клинические рекомендации «Ожирение». Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов», Общественная организация «Общество бариатрических хирургов». М. 2020; с. 1-43 [Klinicheskie rekomendacii "Ogirenje". Obshchestvennaya organizaciya "Rossiiskaya associaciya endocrinologov", Obshchestvennaya organizaciya "Obshchestvo bariatricheskikh khirurgov". Moscow. 2020; p. 1-43 (in Russian)].
10. Borg CM, Le Roux CW, Ghattai MA, et al. Progressive rise in gut hormone levels after Roux-en-Y gastric bypass suggests gut adaption and explains altered satiety. *Br J Surg*. 2006;93:210-5. DOI:10.1002/bjs.5227
11. Williams ED, Rawal L, Oldenburg BF, et al. Risk of cardiovascular and all-cause mortality: impact of impaired health-related functioning and diabetes: the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle (AusDiab) study. *Diabetes Care*. 2012;35(5):1067-73. DOI:10.2337/dc11-1288
12. Мустафина С.В., Винтер Д.А., Щербакова Л.В., и др. Половозрастные особенности распространенности метаболически здорового фенотипа ожирения. *Бюллетень сибирской медицины*. 2020;19(1):76-84 [Mystafina SV, Vinter DA, Sherbacova LV, et al. The gender-specific features prevalence of the metabolic healthy obesity phenotype. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2020;19(1):76-84 (in Russian)]. DOI:10.20538/1682-0363-2020-1-76-84
13. Yoo EG. Waist-to-height ratio as a screening tool for obesity and cardiometabolic risk. *Korean J Pediatr*. 2016;59(11):425-31. DOI:10.3345/kjp.2016.59.11.425
14. Пшеничникова Т.В., Ушакова С.Е., Александрова М.В. Значение оценки инсулинорезистентности как предиктора эффективности реабилитации и диспансерного наблюдения больных, перенесших инфаркт миокарда. *Вестник восстановительной медицины*. 2021;20(3):60-6 [Pshenichnikova TV, Yshakova SE, Aleksandrova MV. The importance of insulin resistance assessing as the effectiveness predictor in rehabilitation and observation of patients after acute myocardial infarction. *Bulletin of rehabilitation medicine*. 2021;20(3):60-6 (in Russian)].
15. Tchernof A, Després JP. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol Rev*. 2013;93(1):359-404. DOI:10.1152/physrev.00033.2011
16. Buscemi S, Chiarello P, Buscemi C, et al. Characterization of Metabolically Healthy Obese People and Metabolically Unhealthy Normal-Weight People in a General Population Cohort of the ABCD Study. *J Diabetes Res*. 2017;2017:9294038. DOI:10.1155/2017/9294038
17. Ben-Haroush A, Yegorov Y, Hod M. Epidemiology of gestational diabetes mellitus and its association with Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2004;21(2):103-13.
18. Boyko EJ, Fujimoto WY, Leonetti DL, Newell-Morris L. Visceral adiposity and risk of type 2 diabetes: a prospective study among Japanese Americans. *Diabetes Care*. 2000;23(4):465-71. DOI:10.2337/diacare.23.4.465
19. Xu Z, Qi X, Dahl AK, Xu W. Waist-to-height ratio is the best indicator for undiagnosed type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2013;30(6):201-7. DOI:10.1111/dme.12168
20. Yang J, Wang F, Wang J, et al. Using different anthropometric indices to assess prediction ability of type 2 diabetes in elderly population: a 5 year prospective study. *BMC Geriatrics*. 2018;18(1):218. DOI:10.1186/s12877-018-0912-2
21. Wang Y, Rimm EB, Stampfer MJ, et al. Comparison of abdominal adiposity and overall obesity in predicting risk of type 2 diabetes among men. *Am J Clin Nutr*. 2005;81(3):555-63. DOI:10.1093/ajcn/81.3.555
22. Neeland IJ, Turer AT, Ayers CR, et al. Dysfunctional adiposity and the risk of prediabetes and type 2 diabetes in obese adults. *JAMA*. 2012;308(11):1150-9. DOI:10.1001/2012.jama.11132

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.04.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.05.2022



OMNIDOCTOR.RU

Роль показателя времени нахождения в целевом диапазоне (Time in range) в зависимости от метода оценки гликемического контроля при сахарном диабете

Л.А. Суплотова^{✉1}, А.С. Судницына², Т.С. Душина¹

¹ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, Тюмень, Россия;

²ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница №1», Тюмень, Россия

Аннотация

Несмотря на современные достижения в диабетологии, сахарный диабет (СД) представляет собой прогрессирующее неинфекционное заболевание с возможным развитием сосудистых осложнений, что представляет глобальную проблему для здравоохранения. Поэтому поддержание оптимального гликемического контроля важно для управления СД и предотвращения развития острых и хронических осложнений заболевания. Одним из параметров оценки гликемического контроля является показатель времени нахождения в целевом диапазоне (Time in range – TIR), рассчитанный на основании данных непрерывного мониторингирования уровня глюкозы, который достаточно прост и удобен в расчете и использовании, а также имеет доказанную связь с развитием микро- и макрососудистых осложнений СД. Однако главным препятствием для широкого применения TIR является ограниченное использование систем непрерывного мониторингирования уровня глюкозы. Поэтому особый интерес представляет изучение расчетного показателя времени нахождения в целевом диапазоне гликемии (derived TIR – dTIR), полученного на основании самоконтроля уровня глюкозы крови. В данном литературном обзоре обсуждены вопросы взаимосвязи TIR, dTIR и уровня гликированного гемоглобина, развития микро- и макрососудистых осложнений при СД 1 и 2-го типов, а также проанализирована сопоставимость TIR и dTIR.

Ключевые слова: расчетный показатель времени нахождения в целевом диапазоне гликемии, показатель времени нахождения в целевом диапазоне, сахарный диабет, самоконтроль уровня глюкозы крови, непрерывное мониторингирование уровня глюкозы крови

Для цитирования: Суплотова Л.А., Судницына А.С., Душина Т.С. Роль показателя времени нахождения в целевом диапазоне (Time in range) в зависимости от метода оценки гликемического контроля при сахарном диабете. Consilium Medicum. 2022;24(4):247–251. DOI: 10.26442/20751753.2022.4.201674

REVIEW

The role Time in range depending on the method of assessing glycemic control in diabetes: A review

Lyudmila A. Suplotova^{✉1}, Anna S. Sudnitsyna², Tatyana S. Dushina¹

¹Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia;

²Regional Clinical Hospital №1, Tyumen, Russia

Abstract

Despite modern advances in diabetology, diabetes is a progressive non-communicable disease with the possible development of vascular complications, which is a global health problem. Therefore, maintaining optimal glycemic control is important for managing diabetes and preventing the development of acute and chronic complications of the disease. One of the parameters for assessing glycemic control is the indicator of time in the target range (Time in range – TIR), calculated on the basis of data from continuous glucose monitoring (CGM), which is quite simple and convenient to calculate and use, and also has a proven connection with the development of micro- and macrovascular complications of diabetes. However, the main obstacle to the widespread use of TIR is the limited use of CGM systems. Therefore, of particular interest is the study of the derived indicator of the time in range of glycemia (derived TIR – dTIR), obtained on the basis of self-monitoring of blood glucose. In this review, the issues of the relationship of TIR, dTIR with HbA_{1c} levels, the development of micro- and macrovascular complications of diabetes type 1 and 2 are discussed, and the comparability of TIR and dTIR is analyzed.

Keywords: derived time in range, time in range, diabetes, self-monitoring blood glucose, continuous glucose monitoring

For citation: Suplotova LA, Sudnitsyna AS, Dushina TS. The role Time in range depending on the method of assessing glycemic control in diabetes: A review. Consilium Medicum. 2022;24(4):247–251. DOI: 10.26442/20751753.2022.4.201674

По данным Международной федерации диабета (International Diabetes Federation), в 2021 г. число пациентов с сахарным диабетом (СД) в мире составило 537 млн, а к 2045 г. ожидается увеличение до 784 млн человек [1].

В Российской Федерации также сохраняется рост распространенности заболевания, преимущественно СД 2-го типа (СД 2), с ежегодным увеличением на 250–300 тыс. пациентов. За 2018 г. установлено 10 805 новых случаев

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Суплотова Людмила Александровна** – д-р мед. наук, проф., зав. курсом эндокринологии каф. терапии Института непрерывного профессионального развития ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ». E-mail: suplotova@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9253-8075; SPIN-код: 1212-5397

Судницына Анна Сергеевна – врач-эндокринолог ГБУЗ ТО «ОКБ №1». E-mail: dr.sudnitsyna@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1932-1686; SPIN-код: 2347-6680

Душина Татьяна Сергеевна – ассистент каф. акушерства-гинекологии и реаниматологии с курсом клинической лабораторной диагностики Института непрерывного профессионального развития ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ». E-mail: dr.dushina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6329-593X

[✉]**Lyudmila A. Suplotova** – D. Sci. (Med.), Prof., Tyumen State Medical University. E-mail: suplotova@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9253-8075; SPIN code: 1212-5397

Anna S. Sudnitsyna – endocrinologist, Regional Clinical Hospital №1. E-mail: dr.sudnitsyna@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1932-1686; SPIN code: 2347-6680

Tatyana S. Dushina – Assistant, Tyumen State Medical University. E-mail: dr.dushina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6329-593X

СД 1-го типа (СД 1) и 298 628 – СД 2 [2, 3]. Несмотря на современные достижения в диабетологии, СД представляет собой прогрессирующее неинфекционное заболевание с возможным развитием сосудистых осложнений, что является глобальной проблемой для здравоохранения. Поэтому поддержание оптимального гликемического контроля важно для управления СД и предотвращения развития острых и хронических осложнений заболевания [4–6]. Существуют различные инструменты мониторинга, позволяющие достигать целевых уровней показателей гликемического контроля (лабораторные, самоконтроль уровня глюкозы крови – СГК, непрерывное мониторирование уровня глюкозы – НМГ). Появление систем НМГ и последующее внедрение их в рутинную практику расширило возможности мониторинга СД, позволило определять закономерности и направленность гликемических экскурсий, получать данные о метаболическом контроле за короткий период времени [7–12]. В настоящее время возможно использование различных форм НМГ: в режиме реального времени, в «слепом» режиме или профессиональное НМГ, периодическое сканируемое НМГ или флеш-мониторирование. При использовании данных систем возможен расчет показателей, выполняющих оценку состояния гликемического контроля [13–18]. Рекомендациями для Международного консенсуса о времени нахождения в целевом диапазоне, принятом в 2019 г., регламентировано использование 10 стандартизированных параметров, где преимущество отдано показателям времени нахождения в диапазонах гликемии (время нахождения в целевом диапазоне – Time in range – TIR, время нахождения ниже целевого диапазона – Time below range – TBR, время нахождения выше целевого диапазона – Time above range – TAR) и коэффициенту вариации (coefficient of variation – CV) для использования в клинической практике [14]. TIR определяется как процент времени нахождения глюкозы между 3,9 и 10,0 ммоль/л (70–180 мг/дл). CV показывает, какой процент от среднего значения гликемии составляет стандартное отклонение, при этом повышенная вариабельность гликемии определяется при значениях $\geq 36\%$. И впервые в 2021 г. данные показатели внесены в алгоритмы специализированной медицинской помощи больным СД в РФ [13].

Учитывая современные достижения в мониторинге контроля уровня глюкозы, обучение пациента проведению СГК сохраняет свою актуальность и является необходимым компонентом профилактики осложнений заболевания и его лечения [19–24]. Впервые в исследовании Diabetes control and complications trial (DCCT) продемонстрировано, что выполнение 4-кратного СГК в день с еженедельным контролем уровня глюкозы крови в 03:00 и регулярным лабораторным определением уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) снижало риск развития хронических осложнений СД [25]. Ряд более поздних исследований также подтверждает эффективность использования регулярного СГК. Так, W. Polonsky и соавт. оценили эффективность использования регулярного СГК у пациентов с СД 2, находящихся на терапии пероральными сахароснижающими препаратами и имеющих неудовлетворительный гликемический контроль ($n=483$) [26]. Установлено улучшение гликемического контроля (снижение уровня HbA_{1c} на 0,3%) в сравнении с группой контроля при использовании регулярного 7-кратного СГК в течение 3 дней.

Важно отметить, что на основании данных СГК также возможен расчет ряда показателей оценки гликемического контроля, что особенно важно в условиях ограниченного применения систем НМГ. В 2019 г. R. Beck и соавт. совершили первые попытки установления связи между показателем времени нахождения в целевом диапазоне гликемии на основании СГК и риска развития диабетической ретинопатии и нефропатии у пациентов с СД 1 при использовании набора данных DCCT. Установлена четкая ассоциация по-

казателя времени нахождения в целевом диапазоне гликемии с развитием микрососудистых осложнений. Исследователи также высказали предположение о потенциальной возможности использования показателя, полученного по данным СГК, для стратификации риска осложнений [27]. СГК предоставляет значение глюкозы в определенные моменты времени, а не непрерывный тренд, как при НМГ. Поэтому использование термина «расчетный показатель времени нахождения в целевом диапазоне гликемии» (derived TIR – dTIR) более точно отражает полученную информацию и представляет расчетное приблизительное значение времени нахождения в целевом диапазоне гликемии, основанное на значениях концентрации глюкозы капиллярной крови (чаще всего 7-, 8- или 9-точечные измерения) [28].

Таким образом, изучение подходов мониторинга гликемического контроля у пациентов с СД представляет особый интерес, что и явилось основой для написания данного литературного обзора.

HbA_{1c} является эталонным показателем оценки состояния углеводного обмена и основным инструментом для мониторинга долгосрочного гликемического контроля, а также оценки риска развития осложнений заболевания [29–31]. Однако HbA_{1c} имеет и ряд ограничений, например, показатель не может предоставлять информацию о ежедневных колебаниях уровня глюкозы в крови. На уровень HbA_{1c} влияют многочисленные факторы, оказывающие воздействие на продолжительность жизни эритроцитов, а также связывание глюкозы с гемоглобином. Следовательно, HbA_{1c} может неточно отражать контроль уровня глюкозы в крови пациентов с гемоглобинопатиями, анемией, связанной с дефицитом железа, витамина B₁₂, фолиевой кислоты, гемолитической анемией, беременностью [14, 17, 32–35]. TIR – универсальный параметр, который отражает уровень глюкозы в течение коротких периодов времени, имеет установленные связи с рядом сосудистых осложнений СД [14, 16, 36, 37]. Однако TIR не исключает использование HbA_{1c}, а представляет собой дополнительное звено в оценке метаболического контроля. В связи с повышенным использованием систем НМГ в клинической практике возникла необходимость в лучшем понимании взаимосвязи TIR и HbA_{1c}.

В исследованиях R. Vigersky и соавт. приняли участие пациенты с СД 1 и 2; в них изучены и в дальнейшем продемонстрированы корреляции высокой силы между значениями HbA_{1c} и %TIR ($r_1=-0,84$; $r_2=0,71$). На каждые 10% изменения TIR приходилось 0,8% (8,7 ммоль/л) изменения уровня HbA_{1c}. Авторы предположили, что TIR может быть использован в качестве предпочтительного критерия для прогнозирования риска осложнений СД и возможности индивидуальной оценки значений гликемии [38].

В исследовании R. Beck и соавт. оценены данные из четырех рандомизированных клинических исследований, которые включали 545 взрослых с СД 1. В среднем TIR 70 и 50% соответствовали значениям HbA_{1c} 7% (53 ммоль/л) и 8% (64 ммоль/л) соответственно. Увеличение TIR на 10% (2,4 ч в день) соответствовало снижению HbA_{1c} примерно на 0,5% (5,0 ммоль/л) [39].

В работе M. Ohgashi и соавт. изучены взаимосвязи между TIR по данным флеш-мониторирования и HbA_{1c} у пациентов с СД 1 и 2, нарушением толерантности к глюкозе ($n=189$). Результаты исследования показали, что HbA_{1c}, соответствующий TIR 70%, составлял приблизительно 7,0% как для пациентов с СД 1, так и для пациентов с СД 2 [40].

По данным литературных источников, представлено большое количество исследований, подтверждающих зависимость развития осложнений СД от значений TIR. Так, J. Lu и соавт. исследовали взаимосвязь между ретинопатией и %TIR у пациентов с СД 2 ($n=3632$). Выявлены значимые ассоциации между TIR и всеми стадиями диабетической ретинопатии ($p<0,05$). Установлено, что распространенность и степень ретинопатии выше у пациентов с более

низким значением TIR ($p<0,001$) [36]. L. Mayeda и соавт. также установили связь между TIR по данным НМГ и симптомами периферической нейропатии при СД 2 ($n=105$) [37]. Чем ниже %TIR, тем более высокий риск развития нейропатии согласно оценке по Мичиганскому опроснику для скрининга нейропатии ≥ 2 (отношение шансов – ОШ 1,25, 95% доверительный интервал – ДИ 1,02–1,52). Ограничением данных исследований стала оценка кратковременных результатов НМГ у пациентов с длительным анамнезом СД и невключение данных TIR в течение всего периода заболевания.

В исследовании J. Yoo и соавт. у 866 пациентов с СД 2 установили, что при значениях TIR 70–180 мг/дл существует взаимосвязь с развитием альбуминурии при СД 2 ($p=0,04$) [41].

M. Kim и соавт. исследовали 284 пациента с СД 2 в амбулаторной практике, которым выполнено НМГ. Значения TIR 70–180 мг/дл и TAR >180 мг/дл в большей степени связаны с развитием автономной нейропатии кардиоваскулярной формы [42]. Увеличение TIR на 10% связано с тяжестью кардиоваскулярной формы автономной нейропатии (ОШ 0,89, 95% ДИ 0,81–0,98). Каждое 10% увеличение TAR также коррелировало с наличием (ОШ 1,141, 97,5% ДИ 1,01–1,29) и тяжестью кардиоваскулярной формы автономной нейропатии (ОШ 1,13, 97,5% ДИ 1,01–1,26).

J. Lu и соавт. изучили взаимосвязь TIR с толщиной интима-медиа сонной артерии как маркера сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СД 2 ($n=2215$) [43]. Продемонстрировано, что увеличение TIR на 10% связано с 6,4% более низкого риска развития аномальной толщины интима-медиа сонной артерии ($p<0,001$). Таким образом, установленная взаимосвязь указывает на ассоциацию TIR и макроваскулярных осложнений заболевания.

Главным препятствием для широкого применения TIR является недостаточное использование технологии НМГ у большинства пациентов с СД. Поэтому изучение ассоциации dTIR с HbA_{1c} и осложнениями заболевания особенно актуально.

В 2019 г. R. Beck и соавт. совершены первые попытки установления связи между dTIR на основании СГК и риска развития диабетической ретинопатии и нефропатии у пациентов с СД 1 при использовании набора данных DCCT. Продемонстрировано увеличение dTIR на 10%, что связано с риском развития диабетической ретинопатии и микроальбуминурии на 64% (95% ДИ 51–78) и 40% (95% ДИ 25–56; $p<0,001$) соответственно. Авторы также высказали предположение о потенциальной возможности использования TIR, полученного по данным НМГ, для стратификации риска осложнений [27].

В исследовании X. Sheng и соавт. проанализированы данные 3408 госпитализированных пациентов с СД 2. Значение dTIR рассчитывали на основании данных 7-точечного СГК в течение 3 дней, анализировали взаимосвязь между dTIR и HbA_{1c}, а также риском развития микрососудистых осложнений [44]. Отмечено, что при снижении dTIR HbA_{1c} достоверно повышался, что имело статистически значимые различия ($p<0,01$, $r=0,458$). DTIR, соответствующий 70–80%, соответствовал уровню HbA_{1c} 7,47%, 80–90% – 6,6%, 90–100% – 5,62% соответственно. Продемонстрировано, что более низкий уровень dTIR указывает на более высокий риск развития диабетической нефропатии, ретинопатии, периферической нейропатии. Авторы предположили, что ассоциация между dTIR (СГК) и осложнениями может соответствовать TIR (НМГ).

R. Bergenstal и соавт. на основании данных исследования DEVOTE установили, что dTIR ассоциирован с развитием серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, тяжелой гипогликемией и микроваскулярными осложнениями (ретинопатия и хроническая болезнь почек) при СД 2. Пациенты разделены на 3 группы: TIR $\leq 50\%$ ($n=1252$),

TIR $>50\text{--}\leq 70\%$ ($n=791$), TIR $>70\%$ ($n=3731$). В результате получено, что TIR $>70\%$ против TIR $<70\%$ снижает риск MACE на 27% ($p<0,01$), при TIR $>70\%$ против TIR $\leq 50\%$ – на 31% ($p<0,01$) и при TIR $>70\%$ против TIR $>50\text{--}\leq 70\%$ – на 9% ($p<0,01$) [28].

Таким образом, на основании проанализированных исследований установлены ассоциации TIR и dTIR с уровнем HbA_{1c} и развитием микро- и макрососудистых осложнений СД, что делает данные показатели ценными в оценке персонализированного гликемического контроля.

Сопоставимость TIR и dTIR

В связи с недостаточным количеством данных о различиях показателей TIR и dTIR сравнительный анализ в зависимости от метода оценки (НМГ и СГК) необходим. Ряд авторов опубликовали противоположные данные при сравнении различных систем НМГ и СГК [30–32, 42]. Так, P. Avari и соавт. проанализировали данные НМГ в реальном времени и СГК у пациентов с СД 1 ($n=226$) на основании исследования REPLACE-BG [45]. Установлены статистически значимые различия %dTIR (5-кратного СГК) и %TIR (НМГ в реальном времени; $p<0,001$), что говорит не о сопоставимости методов, но о возможности дополнять друг друга. Противоположные данные представлены в 2012 г. R. Beck и соавт., которые изучили данные, объединяющие 6 завершенных исследований в условиях стационарного клинического исследовательского центра при использовании систем НМГ и СГК у пациентов с СД 1 ($n=93$). Выявлено, что среднее значение TIR составило 60% (НМГ), как и dTIR (СГК), что свидетельствует о сопоставимости показателей [46]. Ограничением исследования является продолжительность выполнения НМГ – 3 дня. Подобные результаты получены в многоцентровом открытом исследовании у пациентов с СД 1 ($n=218$), где оценен TIR по данным профессионального НМГ и dTIR по данным 6-кратного СГК. TIR составил 60%, что соответствовало значению, рассчитанному на основе данных СГК dTIR – 60,2% ($p=0,725$). Продемонстрированы четкие корреляционные взаимосвязи и линейная зависимость, что свидетельствует о сопоставимости этих параметров вне зависимости от метода измерения [47]. В исследовании R. Fiallo-Scharer и соавт. в детской популяции пациентов с СД 1 ($n=200$) также продемонстрировано, что показатели TIR и dTIR сопоставимы вне зависимости от метода оценки уровня глюкозы (НМГ в реальном времени и 8-кратный СГК, 49 и 50% соответственно) [48].

Закключение

В настоящее время в диабетологии достигнуты определенные успехи в оценке метаболического контроля, что, в свою очередь, позволяет достигать и поддерживать оптимальные значения гликемического контроля у пациентов с СД. На основании проанализированных литературных данных продемонстрирована взаимосвязь TIR, dTIR и уровня HbA_{1c}, развития микро- и макрососудистых осложнений у пациентов с СД 1 и 2, а также проанализирована сопоставимость TIR по данным НМГ и dTIR по данным СГК. Учитывая продемонстрированные данные, нужно отметить, что в условиях недостаточной возможности применения TIR на основании НМГ dTIR по данным СГК является значимым маркером оценки гликемического контроля и надежным дополнением значения HbA_{1c}.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в

равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

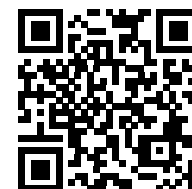
Литература/References

- IDF Diabetes Atlas, 10th edition. Brussels: International Diabetes Federation; 2021. Available at: <https://www.diabetesatlas.org/data/en/world/>. Accessed: 15.02.2022.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Атлас регистра сахарного диабета Российской Федерации. Статус 2018 г. *Сахарный диабет*. 2019;22(25):4-61 [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Atlas of Diabetes Register in Russian Federation, status 2018. *Saharnyy diabet*. 2019;22(25):4-61 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM12208
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. *Сахарный диабет*. 2021;24(3):204-21 [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal diabetes register data of 01.01.2021. *Saharnyy diabet*. 2021;24(3):204-21 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM12759
- Сахарный диабет 1 типа у взрослых: клинические рекомендации. Утв. Минздравом России. Российская ассоциация эндокринологов. Судебные и нормативные акты РФ. 2019. Режим доступа: https://sudact.ru/law/klinicheskie-rekomendatsii-sakharnyy-diabet-1-tipa-u_1/klinicheskie-rekomendatsii. Ссылка активна на 20.02.2022 [Type 1 diabetes mellitus in adults: clinical guidelines. Approved Ministry of Health of Russia. Russian Association of Endocrinologists. Judicial and normative acts of the Russian Federation. 2019. Available at: https://sudact.ru/law/klinicheskie-rekomendatsii-sakharnyy-diabet-1-tipa-u_1/klinicheskie-rekomendatsii. Accessed: 20.02.2022 (in Russian)].
- Holt RG, DeVries JH, Hess-Fischl A, et al. The management of type 1 diabetes in adults. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2021;44:2589-625. DOI:10.1007/s00125-021-05568-3
- Dattatreya A, Sarangi T. A Review on Diabetes Mellitus: Complications, Management and Treatment Modalities. Research & Reviews: Journal of Medical and Health Sciences. 2015. Available at: <https://www.royal.com/open-access/diabetic-complications-their-treatment.php?aid=52788>. Accessed: 20.02.2022.
- Тарасов Ю.В., Филиппов Ю.И., Борисова Е.К., и др. Технологии непрерывного мониторингирования глюкозы: успехи и перспективы. *Проблемы эндокринологии*. 2015;61(4):54-72 [Tarasov YuV, Filippov IuI, Borisova EK, et al. Continuous glucose monitoring technologies: state of the art and future perspectives in view of artificial pancreas. *Problemy Endokrinologii*. 2015;61(4):54-72 (in Russian)]. DOI:10.14341/probl201561454-72
- Демидова Т.Ю. Современные технологии непрерывного мониторинга гликемии: развивающиеся возможности контроля и управления. *Российский медицинский журнал*. 2018;11:86-90 [Demidova TJu. Modern technologies of continuous glucose monitoring: developing possibilities of control and management. *Rossiyskij medicinskij zhurnal*. 2018;11:86-90 (in Russian)].
- Kovatchev BP. Metrics for glycaemic control-from HbA_{1c} to continuous glucose monitoring. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;7(13):425-36. DOI:10.1038/nrendo.2017.3
- Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Филиппов Ю.И., и др. Федеральные клинические рекомендации по помповой инсулинотерапии и непрерывному мониторингованию гликемии у больных сахарным диабетом: утв. на VII Всероссийском диабетологическом конгрессе 28.02.2015. Режим доступа: <https://minzdrav.gov-murman.ru/documents/poryadki-okazaniya-meditsinskoy-pomoshchi/pompa>. Ссылка активна на 20.02.2022 [Shestakova MV, Mayorov AYU, Filippov Yul, et al. Federal clinical guidelines for insulin pump therapy and continuous monitoring of glycemia in patients with diabetes mellitus: approved. at the VII All-Russian Diabetology Congress on February 28, 2015. Available at: <https://minzdrav.gov-murman.ru/documents/poryadki-okazaniya-meditsinskoy-pomoshchi/pompa>. Accessed: 20.02.2022 (in Russian)].
- Beers CAJ, DeVries JH, Kleijer SJ, et al. Continuous glucose monitoring for patients with type 1 diabetes and impaired awareness of hypoglycaemia (IN CONTROL): a randomised, open-label, crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;11(4):893-902. DOI:10.1016/S2213-8587(16)30193-0
- Li F, Liu B, Zhu H, et al. Continuous Glucose Monitoring in Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Patients Reveals a Potential Risk of Hypoglycemia in Older Men. *J Diabetes Res*. 2017;2017:2740372. DOI:10.1155/2017/2740372
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 9-й выпуск. *Сахарный диабет*. 2019;22(151):1-144 [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AJu, et al. Standards of specialized diabetes care. 9th edition. *Saharnyy diabet*. 2019;22(151):1-144 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM22151
- Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: Recommendations from the international consensus on time in range. *Diabetes Care*. 2019;8(42):1593-603.
- Ajjan RA. How can we realize the clinical benefits of continuous glucose monitoring? *Diabetes Technol Ther*. 2017;52(19):S27-36. DOI:10.1089/dia.2017.0021
- Rodbard D. Metrics to Evaluate Quality of Glycemic Control: Comparison of Time in Target, Hypoglycemic, and Hyperglycemic Ranges with «risk Indices». *Diabetes Technol Ther*. 2018;5(20):325-34. DOI:10.1089/dia.2017.0416
- Danne T, Nimri R, Battelino T, et al. International consensus on use of continuous glucose monitoring. *Diabetes Care*. 2017;12(40):1631-40. DOI:10.2337/dc17-1600
- American Diabetes Association. 6 Glycemic targets: Standards of medical care in diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019;42(1):61-70. DOI:10.2337/dc19-S006
- Петунина Н.А., Гончарова Е.В., Панасенко О.И. Основные аспекты регулярного самоконтроля уровня гликемии у пациентов с сахарным диабетом. *Кардиосоматика*. 2018;1(9):61-6 [Petunina NA, Goncharova EV, Panasenka OI. The main aspects of regular self-monitoring of the level of glycemia in patients with diabetes mellitus. *Kardiosomatika*. 2018;1(9):61-6 (in Russian)].
- Бирюкова Е.В., Платонова Н.М. Самоконтроль гликемии в лечении сахарного диабета: все ли мы знаем о современных возможностях? *Справочник поликлинического врача*. 2019;3:20-3 [Birjukova EV, Platonova NM. Self-control of glycemia in the treatment of diabetes mellitus: do we know everything about modern possibilities? *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2019;3:20-3 (in Russian)].
- Blevins T. Value and utility of self-monitoring of blood glucose in non-insulin-treated patients with type 2 diabetes mellitus. *Postgrad Med*. 2013;125(3):191-204. DOI:10.3810/pgm.2013.05.2668
- Parkin CG, Buskirk A, Hinnen DA, et al. Results that matter: structured vs. unstructured self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012;97(1):6-15. DOI:10.1016/j.diabres.2012.03.002
- Mannucci E, Antenore A, Giorgino F, et al. Effects of Structured Versus Unstructured Self-Monitoring of Blood Glucose on Glucose Control in Patients With Non-insulin-treated Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Diabetes Sci Technol*. 2018;12(1):183-9. DOI:10.1177/1932296817719290
- Garg SK, Hirsch IB. Self-Monitoring of Blood Glucose. *Diabetes Technol Ther*. 2019;21(5):S4-S12. DOI:10.1089/dia.2019.2501
- Nathan DM, Genuth S, Lachin J, et al; Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications. *New Engl J Med*. 1993;329(14):977-86.
- Polonsky WH, Fisher L, Schikman CH, et al. Structured self-monitoring of blood glucose significantly reduces A1C levels in poorly controlled, noninsulin-treated type 2 diabetes: Results from the structured testing program study. *Diabetes Care*. 2011;2(34):262-7. DOI:10.2337/dc10-1732
- Beck RW, Bergenstal RM, Riddlesworth TD, et al. Validation of time in range as an outcome measure for diabetes clinical trials. *Diabetes Care*. 2019;42(3):400-5. DOI:10.2337/dc18-1444
- Bergenstal RM. Presented at the American Diabetes Association, 80th Scientific Sessions. June 12-16, 2020. Poster 21-LB.
- Бирюкова Е.В. Роль гликированного гемоглобина в диагностике и улучшении прогноза сахарного диабета. *Медицинский совет*. 2017;3:55-7 [Birjukova EV. The role of glycated hemoglobin in the diagnosis and improvement of the prognosis of diabetes mellitus. *Meditsinskij sovet*. 2017;3:55-7 (in Russian)].
- Nathan DM. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: Overview. *Diabetes Care*. 2014;37(1):9-16. DOI:10.2337/dc13-2112
- Use of Glycated Haemoglobin (HbA_{1c}) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus: Abbreviated Report of a WHO Consultation / WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Geneva: World Health Organization, 2011. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26158184/>. Accessed: 18.11.2021.
- Hashimoto K, Osugi T, Noguchi S, et al. A1C but not serum glycated albumin is elevated because of iron deficiency in late pregnancy in diabetic women. *Diabetes Care*. 2010;33(3):509-11. DOI:10.2337/dc09-1954
- Inaba M, Okuno S, Kumeda Y, et al. Osaka CKD Expert Research Group. Glycated albumin is a better glycaemic indicator than glycated hemoglobin values in hemodialysis patients with diabetes: effect of anemia and erythropoietin injection. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(3):896-903. DOI:10.1681/ASN.2006070772
- Bry L, Chen PC, Sacks DB. Effects of hemoglobin variants and chemically modified derivatives on assays for glycohemoglobin. *Clin Chem*. 2001;47(2):153-63.

35. Ford ES, Cowie CC, Li C, et al. Iron-deficiency anemia, non-iron-deficiency anemia and HbA_{1c} among adults in the US. *J Diabetes*. 2011;3(1):67-73. DOI:10.1111/j.1753-0407.2010.00100.x
36. Lu J, Ma X, Zhou J, et al. Association of Time in Range, as Assessed by Continuous Glucose Monitoring, With Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2018;41(11):2370-6. DOI:10.2337/dc18-1131
37. Mayeda L, Katz R, Ahmad I, et al. Glucose time in range and peripheral neuropathy in type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020;8(1):e000991. DOI:10.1136/bmjdc-2019-000991
38. Vigersky RA, McMahon C. The Relationship of Hemoglobin A1C to Time-in-Range in Patients with Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2019;2(21):81-5. DOI:10.1089/dia.2018.0310
39. Beck RW, Bergenstal RM, Cheng P, et al. The relationships between time in range, hyperglycemia metrics, and HbA_{1c}. *J Diabetes Sci Technol*. 2019;13(4):614-26. DOI:10.1177/1932296818822496
40. Ohigashi M, Osugi K, Kusunoki Y, et al. Association of time in range with hemoglobin A1c, glycated albumin and 1,5-anhydro-d-glucitol. *J Diabetes Investig*. 2021;12(6):940-9. DOI:10.1111/jdi.13437
41. Yoo JH, Choi MS, Ahn J, et al. Association Between Continuous Glucose Monitoring-Derived Time in Range, Other Core Metrics, and Albuminuria in Type 2 Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2020;22(10):768-76. DOI:10.1089/dia.2019
42. Kim MY, Kim G, Park JY, et al. The Association Between Continuous Glucose Monitoring-Derived Metrics and Cardiovascular Autonomic Neuropathy in Outpatients with Type 2 Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2021;23(6):434-42. DOI:10.1089/dia.2020.0599
43. Lu J, Ma X, Shen Y, et al. Time in Range Is Associated with Carotid Intima-Media Thickness in Type 2 Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2020;22(2):72-8. DOI:10.1089/dia.2019.0251
44. Sheng X, Xiong G-H, Yu P-F, et al. The Correlation between Time in Range and Diabetic Microvascular Complications Utilizing Information Management Platform. *Int J Endocrinol*. 2020;2020:8879085. DOI:10.1155/2020/8879085
45. Avari P, Uduku C, George D, et al. Differences for Percentage Times in Glycemic Range between Continuous Glucose Monitoring and Capillary Blood Glucose Monitoring in Adults with Type 1 Diabetes: Analysis of the REPLACE-BG Dataset. *Diabetes Technol Ther*. 2020;23(22):222-7. DOI:10.1089/dia.2019.0276
46. Beck RW, Calhoun P, Kollman C. Use of continuous glucose monitoring as an outcome measure in clinical trials. *Diabetes Technol Ther*. 2012;10(14):877-82. DOI:10.1089/dia.2012.0079
47. Суплотова Л.А., Судницына А.С., Романова Н.В., и др. Анализ времени нахождения в целевом диапазоне в зависимости от метода оценки уровня глюкозы. *Медицинский Совет*. 2021;7:46-55 [Suplotova LA, Sudnicyna AS, Romanova NV. Analysis of time in range depending on the method of assessing the glucose level. *Medicinskij Sovet*. 2021;7:46-55 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2021-7-46-55
48. Fiallo-Scharer R. Eight-point glucose testing Versus the continuous glucose monitoring system in evaluation of glycemic control in type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(6):3387-91. DOI:10.1210/jc.2004-2510

Статья поступила в редакцию / The article received: 28.03.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.05.2022



OMNIDOCTOR.RU

Актуальность скрининга когнитивных и психоэмоциональных нарушений у пациентов с метаболическим синдромом и инсулинорезистентностью

В.Н. Шишкова^{✉1,2}, Т.В. Адашева²

¹ФГБОУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Изучение вопросов патогенетического взаимодействия в развитии и прогрессировании когнитивных, психоэмоциональных и сосудисто-метаболических нарушений является актуальнейшим направлением современных клинических исследований. За последнее десятилетие в научной литературе наблюдается всплеск интереса и подробное обсуждение текущих тенденций в распространенности заболеваний и состояний, связанных с инсулинорезистентностью и метаболическим синдромом, с особенно пристальным фокусом на глобальные проблемы ожирения и сахарного диабета (СД) 2-го типа. Предложенные экспертами модели взаимодействия нейрогуморальных, метаболических, социальных и психоэмоциональных факторов являются важными в понимании процессов, приводящих к увеличению распространенности данных состояний, ассоциированных с инсулинорезистентностью, во всем мире. Механизмы реципрокного развития таких распространенных психоэмоциональных расстройств, как тревога и депрессия, у пациентов с ожирением оцениваются с позиции их социально-психологической взаимосвязи, а также как ключевые триггеры развития нарушений пищевого поведения. Таким образом, современные клиницисты постепенно погружаются в необходимость разбираться в тонкостях процессов формирования психоэмоциональных нарушений и овладевать оптимальными навыками проведения скрининга для их выявления у пациентов с ожирением и СД. Вопросы изучения формирования нейронального повреждения у пациентов с инсулинорезистентностью и СД также являются приоритетными для современных специалистов-диабетологов. Описанные в литературе возможные варианты развития цереброваскулярных осложнений, включая когнитивные нарушения у пациентов с СД, требуют к себе дополнительного внимания. Ряд диагностических тестов для раннего выявления когнитивных нарушений включает скрининговые шкалы: MMSE (Mini-Mental State Examination), Монреальскую шкалу оценки когнитивных функций (MoCA) и Mini-Cog-тест. Таким образом, когнитивные и психоэмоциональные нарушения наряду с развивающимися сосудистыми и метаболическими осложнениями СД и ожирения постепенно становятся новой терапевтической целью для улучшения состояния и прогноза пациентов.

Ключевые слова: ожирение, инсулинорезистентность, метаболический синдром, сахарный диабет, когнитивные нарушения, психоэмоциональные расстройства

Для цитирования: Шишкова В.Н., Адашева Т.В. Актуальность скрининга когнитивных и психоэмоциональных нарушений у пациентов с метаболическим синдромом и инсулинорезистентностью. Consilium Medicum. 2022;24(4):252–255. DOI: 10.26442/20751753.2022.4.201681

REVIEW

The relevance of screening for cognitive and psychoemotional disorders in patients with metabolic syndrome and insulin resistance: A review

Veronica N. Shishkova^{✉1,2}, Tatiana V. Adasheva²

¹National Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia;

²Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Abstract

Studying the issues of pathogenetic interaction in the development and progression of cognitive, psycho-emotional and vascular-metabolic disorders is the most relevant area of modern clinical research. Over the past decade, there has been a surge of interest in the scientific literature and a detailed discussion of current trends in the prevalence of diseases and conditions associated with insulin resistance and metabolic syndrome, with a particularly strong focus on the global problems of obesity and type 2 diabetes mellitus (DM). The models proposed by experts for the interaction of neurohumoral, metabolic, social and psychoemotional factors are important in understanding the processes leading to an increase in the prevalence of these conditions associated with insulin resistance throughout the world. The mechanisms of reciprocal development of such common psychoemotional disorders as anxiety and depression in obese patients are evaluated from the standpoint of their socio-psychological relationship, as well as key triggers for the development of eating disorders. Thus, modern clinicians are gradually immersed in the need to understand the intricacies of the processes of formation of psycho-emotional disorders and master the optimal screening skills for their detection in patients with obesity and DM. The issues of studying the formation of neuronal damage in patients with insulin resistance and DM are also a priority for modern diabetologists. Possible options for the development of cerebrovascular complications, including cognitive impairment in patients with DM, described in the literature, require additional attention. A number of diagnostic tests for early detection of cognitive impairments include screening scales: MMSE (Mini-Mental State Examination), Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA) and Mini-Cog-test. Thus, cognitive and psychoemotional disorders, along with the developing vascular and metabolic complications of diabetes and obesity, are gradually becoming a new therapeutic target for improving the condition and prognosis of patients.

Keywords: obesity, insulin resistance, metabolic syndrome, diabetes mellitus, cognitive impairment, psychoemotional disorders

For citation: Shishkova VN, Adasheva TV. The relevance of screening for cognitive and psychoemotional disorders in patients with metabolic syndrome and insulin resistance: A review. Consilium Medicum. 2022;24(4):252–255. DOI: 10.26442/20751753.2022.4.201681

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Шишкова Вероника Николаевна – д-р мед. наук, рук. отд. профилактики когнитивных и психоэмоциональных нарушений ФГБОУ «НМИЦ терапии и профилактической медицины», доц. каф. поликлинической терапии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: Veronika-1306@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1042-4275

[✉]Veronica N. Shishkova – D. Sci. (Med.), National Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: Veronika-1306@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1042-4275

Современный прогресс в области новейших фармакологических разработок, который сопровождается неизменным ростом возможностей оказания высокотехнологичных видов медицинской помощи все большему числу пациентов, практически вплотную подвел человечество к осуществлению его заветной мечты о победе над большинством тяжелых или неизлечимых ранее заболеваний. Тем не менее с той же очевидностью сегодня можно говорить и об обратных процессах, но уже со стороны наступающих на человечество заболеваний, ранее казавшихся не такими уж грозными. К таким болезням с полным правом можно отнести ожирение, получившее в настоящее время широкое распространение в странах как с высоким уровнем развития, так и находящихся в неблагоприятных экономических условиях. Именно ожирение, включенное в Международную классификацию болезней относительно недавно, в 1950 г., стремительно захватывая страны по всему миру, несет с собой колоссальное число физических и нравственных страданий для человечества.

По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2016 г. почти у 40% всего взрослого населения планеты диагностирована избыточная масса тела, а у 13% – ожирение [1]. В настоящее время ожирение находится на 5-м месте в структуре факторов риска преждевременной смерти, а количество умерших вследствие заболеваний, вызванных ожирением, ежегодно составляет около 3 млн человек. Согласно результатам эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ распространенность ожирения в нашей стране составляет почти 30%, что в несколько раз превышает данный показатель 30-летней давности [2]. Если мы примем во внимание значимую роль ожирения в патогенезе как распространенных хронических неинфекционных болезней, занимающих лидирующие позиции в заболеваемости и смертности населения, главным образом сердечно-сосудистых, цереброваскулярных, онкологических, сахарного диабета (СД) 2-го типа, так и новой коронавирусной инфекции, то нам станет очевиден поражающий масштаб данного заболевания и его последствий [1, 3, 4].

Значимым патогенетическим фактором, связанным с ожирением, в прогрессии многих хронических неинфекционных заболеваний является развитие патологической инсулинорезистентности, объединяющей все метаболические и гемодинамические составляющие метаболического синдрома (МС) [5]. Висцеральное ожирение, являясь морфологическим субстратом инсулинорезистентности, лежит в основе развития и прогрессии СД 2-го типа, атерогенной дислипидемии и артериальной гипертензии – основных компонентов МС и его осложнений, в первую очередь сердечно-сосудистых и цереброваскулярных [6].

Известно, что стремительный рост числа лиц, имеющих ожирение, инсулинорезистентность и МС, обусловлен преобладающими в современном мире гиподинамией, высококалорийным питанием и всеми составляющими понятия «нездоровый образ жизни» [7]. Однако данные причины могут быть лишь видимой частью, вершиной айсберга. Так, согласно современным представлениям в развитии ожирения важную роль играют не только процессы поступления и расходования энергии, но и различные внешние факторы – социальные, экономические, культурные и, безусловно, психологические [8]. Было замечено, что возрастание числа людей с ожирением может быть тесно связано с увеличением распространенности таких проблем психического здоровья, как депрессии и тревожные расстройства [9]. Проведенное в 2017 г. исследование The Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study показало рост распространенности депрессии и тревожных

расстройств во всем мире [10]. В нашей стране, согласно данным исследования ЭССЕ-РФ, распространенность депрессии в общей популяции составляет 8,8%, а тревожных расстройств – 18,1%. Однако среди пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями, в первую очередь сердечно-сосудистыми, распространенность данных расстройств более высока и достигает 50% [11].

Проведенные исследования показали, что депрессии и тревожные расстройства негативно влияют на уровень риска развития многих хронических заболеваний, но более всего – сердечно-сосудистых и цереброваскулярных [12]. Также известно, что в основе развития как аффективных нарушений (тревоги и депрессии), так и ожирения лежит дисфункция нейротрансмиттерных систем, главным образом серотонин-, норадреналин- и дофаминергических [9].

Степень выраженности депрессии и тревоги ассоциирована как со степенью развития ожирения, так и с тяжестью сопутствующих заболеваний [13]. С аффективными нарушениями также связано формирование нарушений пищевого поведения, таких как эмоциональное, экстернальное и ограничительное. Известно, что большинству пациентов с ожирением приходится сталкиваться с затруднениями при попытках даже кратковременного прекращения потребления определенных любимых видов пищи (жареный картофель, шоколад, мороженое и т.д.), что сопровождается развитием психоэмоционального напряжения и тревоги или дискомфорта, вплоть до развития депрессии [14].

Следует отметить, что развитие аффективных нарушений может предшествовать ожирению и способствовать его быстрому прогрессированию [5, 9, 13]. Гиперфагическая реакция на различные стрессовые или психотравмирующие ситуации может являться одной из значимых причин развития ожирения, поскольку дает лишь кратковременное ощущение успокоения [13, 14]. Такая форма снятия психоэмоционального напряжения запускает и закрепляет стереотип компенсирующего реагирования перееданием, но в дальнейшем, по мере появления и прогрессирования ожирения, также могут развиваться аффективные расстройства, обусловленные неприятием своей внешности или отрицательными эмоциями, связанными с невозможностью контролировать прием пищи [14].

Дополнительно стресс может провоцировать развитие негативных поведенческих реакций, способствующих увеличению веса, таких как злоупотребление алкоголем и снижение физической активности, которые также являются факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний [15].

Таким образом, формирование избыточной массы тела и ожирения, в том числе висцерального, происходит в результате сложных взаимодействий психоэмоциональных, поведенческих и метаболических механизмов, что не всегда бывает очевидным, и в реальной клинической практике данные взаимосвязи часто упускаются. Принимая во внимание перечисленные факты, можно говорить о необходимости проведения скрининга для выявления аффективных нарушений у пациентов с избыточной массой тела или ожирением. С этой целью можно использовать госпитальную шкалу тревоги и депрессии HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale), а в качестве метода экспресс-диагностики уровня стресса (психоэмоционального напряжения) применять тест Ридера в адаптации О. Копиной [15, 16].

Учитывая динамический рост числа людей с избыточной массой тела, висцеральным или соматическим ожирением во всем мире, можно не удивляться современной тенденции увеличения заболеваемости СД, чей патогенез связан с формированием и прогрессированием инсулинорезистентности. Так, согласно прогнозам экспертов к 2045 г. число

заболевших СД составит 700 млн человек, что также подразумевает и рост частоты сопутствующих данному заболеванию сосудистых осложнений [17].

В России также за последние годы отмечено значимое увеличение числа лиц с СД – более 4,5 млн человек, большинство из которых – это больные СД 2-го типа [18]. Таким образом, обоснованной стратегией является проведение скрининга в группах риска с целью раннего выявления диабета, а также его микро- и макрососудистых осложнений, формирование которых начинается еще на этапе висцерального ожирения и патогенетически обусловлено процессами, инициированными инсулинорезистентностью [6, 7]. Данные мероприятия становятся особенно актуальными, если учесть роль цереброваскулярной патологии, особенно инсульта, в структуре причин смерти и инвалидизации пациентов с СД [19]. Так, согласно данным исследований шансы возникновения первого ишемического инсульта у больных диабетом в 18 раз выше, чем у лиц без диабета, а риск развития повторного инсульта в 2,5 раза выше [20, 21].

Следует отметить, что кроме инсультов у больных СД также отмечается быстрая прогрессия хронических форм цереброваскулярной патологии, связанных с повреждением нейрональной ткани и нарушениями в ее функционировании [22]. Процессы, приводящие к быстрому развитию поражения нейроваскулярных единиц, обусловлены в основном снижением нейропластичности и нейрогенеза, нарушениями нормального функционирования гематоэнцефалического барьера, развитием окислительного стресса и сосудистого воспаления, а также значимое воздействие оказывают эпизоды гипогликемии и гипергликемии, сменяющие друг друга [22]. В сочетании все эти процессы способствуют быстрому образованию морфологического субстрата для развития и прогрессирования когнитивных и психоэмоциональных нарушений, которые значимо ухудшают качество жизни больных и снижают приверженность терапии. Следует подчеркнуть, что терапия СД также может вносить самостоятельный вклад в развитие и прогрессирование когнитивной дисфункции, что необходимо учитывать, особенно у пожилых пациентов.

Сообразываясь с тем фактом, что СД является плацдармом для развития не только сердечно-сосудистых, но и цереброваскулярных заболеваний, а также учитывая возрастающую распространенность состояний, патогенетически связанных с его развитием, в том числе МС и инсулинорезистентности, необходимо проведение скрининга для раннего выявления когнитивных нарушений, особенно у пациентов среднего возраста и с впервые выявленным диабетом [22, 23].

Для диагностики когнитивных нарушений наиболее широкое распространение получили такие скрининговые шкалы, как MMSE (Mini-Mental State Examination), Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA) и Mini-Cog-тест [24]. При этом следует отметить, что данные шкалы различаются по чувствительности в отношении диагностики когнитивных нарушений сосудистого и нейродегенеративного характера. Так, шкала MMSE с большей вероятностью даст ответ на вопрос о возможном когнитивном нарушении дементного уровня, связанном в большей степени с развитием нейродегенерации, например болезни Альцгеймера. Монреальская шкала оценки когнитивных функций и Mini-Cog-тест помогут отличить додементные уровни когнитивных нарушений, например умеренные когнитивные расстройства смешанного или сосудистого генеза. Принимая во внимание сложный патогенез когнитивных нарушений у пациентов с ожирением, инсулинорезистентностью или СД, на практике возможно применять несколько скрининговых методик для более точного обследования пациентов.

Таким образом, прогрессивный рост числа пациентов с заболеваниями, патогенетически связанными с висце-

ральным ожирением, инсулинорезистентностью и МС, в современном мире является основной причиной развития не только сердечно-сосудистых заболеваний, но и таких значимых нарушений, как когнитивные и психоэмоциональные расстройства. Осуществляющие реципрокное взаимодействие с развивающимися сосудистыми и метаболическими осложнениями СД и ожирения когнитивные и психоэмоциональные нарушения сами должны становиться новой терапевтической целью для улучшения состояния и прогноза пациентов.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

1. World Health Organization. Obesity and overweight. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Accessed: 03.02.2022.
2. Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., и др. Ожирение в российской популяции – распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(6):123-30 [Balanova YuA, Shalnova SA, Deev AD, et al. Obesity in Russian population – prevalence and association with the non-communicable diseases risk factors. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(6):123-30 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2018-6-123-130
3. Ким О.Т., Драпкина О.М. Эпидемия ожирения через призму эволюционных процессов. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(1):3109 [Kim OT, Drapkina OM. Obesity epidemic through the prism of evolutionary processes. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(1):3109 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2022-3109
4. Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Мельниченко Г.А., и др. Ожирение. Клинические рекомендации. *Consilium Medicum*. 2021;23(4):311-25 [Dedov II, Mokrysheva NG, Mel'nicenko GA, et al. Obesity. Clinical guidelines. *Consilium Medicum*. 2021;23(4):311-25 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2021.4.200832
5. Шляхто Е.В., Недогода С.В., Конради А.О., и др. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний. Национальные клинические рекомендации. СПб. 2017 [Shliakhto EV, Nedogoda SV, Konradi AO, et al. Diagnostika, lechenie, profilaktika ozhireniia i assotsiirovannykh s nim zabolevani. *Natsional'nye klinicheskie rekomendatsii*. Saint Petersburg. 2017 (in Russian)].
6. Шишкова В.Н. Механизмы развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета типа 2: роль инсулинорезистентности, гиперинсулинемии и гиподаипонектинемии. Вопросы коррекции. *Системные гипертензии*. 2014;11(2):48-53 [Shishkova VN. The mechanisms of development of cardiovascular disease and type 2 diabetes: the role of insulin resistance, hyperinsulinemia and hypodaponektinemia. Treatment and management. *Systemic Hypertension*. 2014;11(2):48-53 (in Russian)]. DOI:10.26442/SG29024
7. Шишкова В.Н. Механизмы развития сердечно-сосудистых заболеваний при ожирении и инсулинорезистентности: фокус на атеротромботические осложнения. *Российский кардиологический журнал*. 2016;21(9):72-8 [Shishkova VN. Mechanisms of cardiovascular diseases development in obesity and insulin resistance: focus on atherothrombosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;21(9):72-8 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2016-9-72-78
8. Мазурина Н.В., Лескова И.В., Трошина Е.А., и др. Ожирение и стресс: эндокринные и социальные аспекты проблемы в современном российском обществе. *Ожирение и метаболизм*. 2019;16(4):18-24 [Mazurina NV, Leskova IV, Troshina EA, et al. Obesity and stress: endocrine

- and social aspects of the problem in the modern Russian society. *Obesity and Metabolism*. 2019;16(4):18-24 (in Russian). DOI:10.14341/omet9975
9. Шишкова В.Н. Ожирение в зеркале психоэмоциональных нарушений: фокус на фармакотерапию. *Фармация и фармакология*. 2022;10(1):19-30 [Shishkova VN. Obesity as a reflection of psycho-emotional disorders: focus on pharmacotherapy. *Pharmacy & Pharmacology*. 2022;10(1):19-30 (in Russian)]. DOI:10.19163/2307-9266-2022-10-1-19-30
 10. GBD 2019 Risk Factors Collaborators. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1223-49. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30752-2
 11. Шальнова С.А., Евстифеева С.Е., Деев А.Д., и др. Распространенность тревоги и депрессии в различных регионах Российской Федерации и ее ассоциации с социально-демографическими факторами (по данным исследования ЭССЕ-РФ). *Терапевтический архив*. 2014;86(2):52-9 [Shalnova SA, Evstifeeva SE, Deev AD. The prevalence of anxiety and depression in different regions of the Russian Federation and its association with sociodemographic factors (according to the data of the ESSE-RF study). *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2014;86(2):52-9 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh2014861253-60
 12. Celano CM, Millstein RA, Bedoya CA, et al. Association between anxiety and mortality in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *Am Heart J*. 2015;170(6):1105-15. DOI:10.1016/j.ahj.2015.09.013
 13. Мазо Г.Э., Кибитов А.О. Механизмы формирования коморбидности депрессии и ожирения. *Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2018;1:65-78 [Mazo GE, Kibitov AO. Mechanisms of formation comorbidity depression and obesity. *V.M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology*. 2018;(1):65-78 (in Russian)].
 14. Вознесенская Т.Г. Расстройства пищевого поведения при ожирении и их коррекция. *Фарма-тека*. 2009;12(186):91-4 [Voznesenskaia TG. Rasstroistva pishchevogo povedeniia pri ozhireni i ikh korrektsiia. *Farmateka*. 2009;12(186):91-4 (in Russian)].
 15. Дедов И.И., Шестакова М.В., Мельниченко Г.А., и др. Междисциплинарные клинические рекомендации «Лечение ожирения и коморбидных заболеваний». *Ожирение и метаболизм*. 2021;18(1):5-99 [Dedov II, Shestakova MV, Melnichenko GA, et al. Interdisciplinary Clinical Practice Guidelines "Management of Obesity and its Comorbidities". *Obesity and Metabolism*. 2021;18(1):5-99 (in Russian)]. DOI:10.14341/omet12714
 16. Копина О.С., Суслова Е.А., Заикин Е.В. Популяционные исследования психосоциального стресса как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний. *Кардиология*. 1996;3:53-6 [Kopina OS, Suslova EA, Zaikin EV. Populiatsionnye issledovaniia psikhosotsial'nogo stressa kak faktora riska serdechno-sosudistykh zabolevanii. *Kardiologiya*. 1996;3:53-6 (in Russian)].
 17. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;157:107843. DOI:10.1016/j.diabres.2019.107843
 18. Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., и др. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие? *Терапевтический архив*. 2019;91(10):4-13 [Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, et al. Diabetes epidemiology in Russia: what has changed over the decade? *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2019;91(10):4-13 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.10.000364
 19. Шамалов Н.А., Стаховская Л.В., Клочихина О.А., и др. Анализ динамики основных типов инсульта и патогенетических вариантов ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(3 Вып. 2):5-10 [Shamalo NA, Stakhovskaya LV, Klochihina OA, et al. The analysis of the dynamics of the main types of stroke and pathogenetic variants of ischemic stroke. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(3 Vyp 2):5-10 (in Russian)]. DOI:10.17116/jnevro20191190325
 20. Шишкова В.Н., Адашева Т.В., Ременник А.Ю., и др. Прогностическая значимость клинко-антропометрических, биохимических, метаболических, сосудисто-воспалительных и молекулярно-генетических маркеров в развитии первого ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(2):4-11 [Shishkova VN, Adasheva TV, Remennik AY, et al. Prognostic significance of clinical-anthropometric, biochemical, metabolic, vascular-inflammatory and molecular-genetic markers in the development of the first ischemic stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2018;118(2):4-11 (in Russian)]. DOI:10.17116/jnevro2018118214-11
 21. Шишкова В.Н., Адашева Т.В., Стаховская Л.В. Роль сахарного диабета и гендерного фактора в развитии повторного ишемического инсульта некардиоэмболического генеза. *Врач*. 2020;10:50-4 [Shishkova VN, Adasheva TV, Stakhovskaya LV. The role of diabetes mellitus and a gender factor in the development of a second noncardioembolic ischemic stroke. *Vrach*. 2020;10:50-4 (in Russian)]. DOI:10.29296/25877305-2020-10-09
 22. Шишкова В.Н., Адашева Т.В. Цереброваскулярные заболевания у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(6):114-8 [Shishkova VN, Adasheva TV. Cerebrovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(6):114-8 (in Russian)]. DOI:10.17116/jnevro202112106114
 23. Шишкова В.Н., Капустина Л.А. Особенности развития когнитивных нарушений у пациентов с сахарным диабетом типа 2 и метаболическим синдромом. *Врач*. 2018;9:3-10 [Shishkova VN, Kapustina LA. Features of the development of cognitive impairment in patients with type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome. *Vrach*. 2018;9:3-10 (in Russian)]. DOI:10.29296/25877305-2018-09-01
 24. Драпкина О.М., Концевая А.В., Калинина А.М., и др. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. *Национальное руководство 2022. Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(4):3235 [Drapkina OM, Kontsevaya AV, Kalinina AM, et al. Prevention of chronic non-communicable diseases in the Russian Federation. National guidelines. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(4):3235 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2022-3235

Статья поступила в редакцию / The article received: 06.04.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.05.2022



OMNIDOCTOR.RU

Ретроспективный анализ пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и острым инфарктом миокарда

Т.П. Бардымова^{✉1}, С.С. Цыреторова¹, О.С. Донирова²

¹Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Иркутск, Россия;

²ГАУЗ «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко» Минздрава Республики Бурятия, Улан-Удэ, Россия

Аннотация

Обоснование. Острый инфаркт миокарда (ОИМ) у больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа (СД 2) характеризуется тяжелым течением и неблагоприятными клиническими исходами. Накапливаются сведения, характеризующие особенности развития ОИМ в зависимости от степени нарушения углеводного обмена (НУО).

Цель. Провести ретроспективный анализ медицинских карт с оценкой клинического профиля пациентов с СД 2 и ОИМ.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ медицинских карт пациентов в остром периоде инфаркта миокарда за 5-летний период. Критерии исключения: нестабильная или стабильная стенокардия. Рассчитывались средние значения и стандартные отклонения ($M \pm SD$). Сравнение количественных переменных между группами проводили с помощью t-критерия Стьюдента. Для описания качественных данных рассчитывали абсолютные (n) и относительные (%) значения. В качестве уровня статистической значимости использовали величину $p < 0,05$.

Результаты. Общее количество медицинских карт – 7618, среди них пациентов с ОИМ 2337, из которых 1114 (48%) с СД 2, СД 1-го типа, нарушенной толерантностью к глюкозе/нарушенной гликемией натощак (НТГ/НГН) и ОИМ, а также 1223 (52%) пациента с ОИМ без НУО. Среди пациентов с ОИМ больные СД 2 с ОИМ составляли 23%. Гендерные различия с доминированием женщин зарегистрированы в группе СД 2 с ОИМ (63%), среди пациентов с ОИМ без НУО доминировали мужчины. В группах СД 2 с ОИМ, НТГ/НГН и ОИМ, ОИМ без НУО женщины были старше мужчин ($p < 0,05$). У пациентов с СД 2 и ОИМ по сравнению с пациентами с ОИМ без НУО чаще регистрировались повторный инфаркт миокарда и высокая летальность (10%). Наличие диабета ассоциировалось с большей частотой сопутствующих заболеваний и наличием тяжелых осложнений.

Заключение. Клинические особенности ОИМ у больных СД 2 представлены гендерно-возрастными параметрами, характеристикой сопутствующей патологии и характером осложнений острой ишемии, частотой повторных инфарктов с повышением риска неблагоприятных исходов.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, острый инфаркт миокарда

Для цитирования: Бардымова Т.П., Цыреторова С.С., Донирова О.С. Ретроспективный анализ пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и острым инфарктом миокарда. Consilium Medicum. 2022;24(4):256–260. DOI: 10.26442/20751753.2022.4.201701

ORIGINAL ARTICLE

Retrospective analysis of patients with diabetes mellitus type 2 and acute myocardial infarction

Tatiana P. Bardymova^{✉1}, Seseg S. Tsyretorova¹, Oyuna S. Donirova²

¹Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Irkutsk, Russia;

²Semashko Republican Clinical Hospital, Ulan-Ude, Russia

Abstract

Background. Acute myocardial infarction (AMI) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) is characterized by a severe course and unfavorable clinical outcomes. Accumulating information, which characterize the features of the development of AMI depending on the degree of carbohydrate metabolism disorders (CMD).

Aim. To conduct a retrospective analysis of medical records with an assessment of the clinical profiles of the patients with T2DM and AMI.

Materials and methods. A retrospective analysis of medical records of patients in the acute period of myocardial infarction over a five-year period was carried out. The exclusion criteria were: unstable or stable angina pectoris. The average values and standard deviations ($M \pm SD$) were calculated. Comparison of quantitative variables between groups was carried out using the Student's t-test. Absolute (n) and relative (%) values were calculated to describe qualitative data. The value $p < 0.05$ was used as the level of statistical significance.

Results. The total number of medical records is 7618, of them with AMI – 2337 cards, of which 1114 (48%) patients with T2DM, type 1 diabetes mellitus, impaired glucose tolerance/impaired fasting glycemia (IGT/IFG) and AMI, as well as 1223 (52%) patients with AMI without CMD. Among patients with AMI, patients with T2DM and AMI accounted for 23%. Gender differences with female dominance were registered in the group of T2DM and AMI (63%), men dominated among patients with AMI without CMD. In the groups of T2DM and AMI, IGT/IFG and AMI, AMI without CMD, women were older than men ($p < 0.05$). In patients with T2DM and AMI, compared with patients with AMI without CMD, repeated AMI and high mortality are more often registered. The presence of diabetes was associated with a higher incidence of concomitant diseases and the presence of severe complications of the disease.

Conclusion. Clinical features of AMI in patients with T2DM are represented by gender-age parameters, characteristics of concomitant pathology and the nature of complications of acute ischemia, the frequency of repeated AMI with an increased risk of adverse outcomes.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, acute myocardial infarction

For citation: Bardymova TP, Tsyretorova SS, Donirova OS. Retrospective analysis of patients with diabetes mellitus type 2 and acute myocardial infarction. Consilium Medicum. 2022;24(4):256–260. DOI: 10.26442/20751753.2022.4.201701

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Бардымова Татьяна Прокопьевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. эндокринологии ИГМАПО – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: tpbardymova@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4241-2217

[✉]Tatiana P. Bardymova – D. Sci. (Med.), Prof., Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: tpbardymova@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4241-2217

Введение

Основной причиной летальности как в нашей стране, так и во всем мире являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). По данным Федерального регистра, ведущую роль среди причин смерти пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа (СД 2) продолжает играть сердечно-сосудистая патология [1]. СД и инфаркт миокарда (ИМ) – тяжелые коморбидные состояния, взаимно отягощающие друг друга, и лечение таких больных является одной из актуальных задач современного здравоохранения. Современные методы диагностики и лечения ИМ способствуют снижению уровня госпитальной летальности у больных без диабета, однако у больных СД 2 данный показатель все еще остается высоким.

По данным Международной диабетической федерации (2021 г.), среди причин смерти СД занимает одно из лидирующих мест, вместе с тем около 1/3 смертей от диабета приходится на лиц трудоспособного возраста. Это связано с ростом числа больных СД – в мире уже зарегистрировано 537 млн [2]. В России, по данным Федерального регистра, численность пациентов с СД составила 4 799 552 [1]. Важно отметить, что, по результатам первого национального эпидемиологического исследования NATION, в 1/2 случаев СД 2 не был диагностирован [3]. Наличие СД 2 увеличивает риск внезапной сердечной смерти, а также в 3–4 раза повышает риск ИМ и безболевого ишемии миокарда. Известно, что риск развития ССЗ начинает повышаться уже на стадии нарушенной толерантности к глюкозе и нарушенной гликемии натощак (НТГ/НГН) [4, 5].

Цель исследования – провести ретроспективный анализ медицинских карт с оценкой клинического профиля пациентов с СД 2 и острым инфарктом миокарда (ОИМ).

Материалы и методы

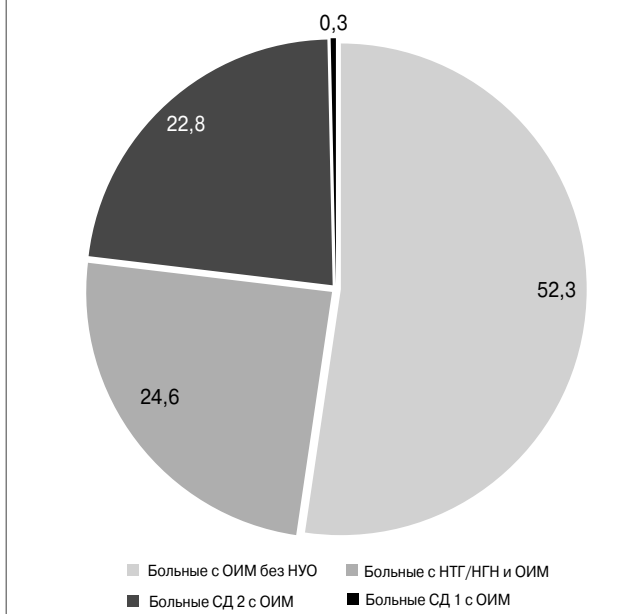
Исследование проводили на базе отделения неотложной кардиологии ГАУЗ «РКБ им. Н.А. Семашко». В исследование включили пациентов с верифицированным диагнозом ОИМ по данным медицинских карт (форма 003/у) за 5-летний период. Информация о наличии или отсутствии СД, терапии, осложнениях и клинических исходах получена из медицинских карт пациентов.

Данная научная работа имеет характер одноцентрового наблюдательного исследования. В ходе нее собраны социально-демографические данные (возраст, пол), а также данные о коморбидности и осложнениях ОИМ. Все пациенты разделены на группы в зависимости от наличия и степени нарушений углеводного обмена (НУО). Критериями исключения являлись нестабильная или стабильная стенокардия.

Статистическая обработка проведена с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 10 (StatSoftInc, 2011, США). Гипотезу о нормальности распределения проверяли с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Для количественных данных с нормальным распределением рассчитывали средние значения и стандартные отклонения ($M \pm SD$). Для описания качественных данных рассчитывали абсолютные (n) и относительные (%) значения. Количественные данные сравнивали с помощью t -критерия Стьюдента. В качестве уровня статистической значимости использовали величину $p < 0,05$.

Этический комитет не проводил проверку протокола исследования ввиду ретроспективного анализа на основании

Рис. 1. Структура больных с ОИМ, %.



данных медицинской документации, существовавшей до начала исследования, и возможность идентификации испытуемых была исключена.

Результаты

Проведен ретроспективный анализ всех медицинских карт отделения неотложной кардиологии за 5-летний период. За это время лечение прошли 7618 пациентов, из них 4079 мужчин (54%) и 3539 женщин (46%). Больных с ОИМ было 2337 (31%), средний возраст – $65,35 \pm 11,94$ года, из них 1380 (59%) мужчин, средний возраст – $61,65 \pm 11,25$ года, и 957 (41%) женщин, средний возраст – $70,65 \pm 10,85$ года. Согласно литературным данным ОИМ чаще встречается у лиц мужского пола, мы же различий по гендерному признаку не установили. Следует отметить, что среди больных с ОИМ женщины были достоверно старше мужчин ($p < 0,001$).

В структуре ОИМ зарегистрировано 52% пациентов без НУО и 48% с НУО. Больных с ОИМ без НУО было 1223 (855 мужчин и 368 женщин), средний возраст – $63,60 \pm 12,27$ года, больных с ОИМ и НУО было 1114 (525 мужчин и 589 женщин), средний возраст – $67,13 \pm 11,40$ года. Следовательно, в группе больных с ОИМ без НУО больше мужчин, что согласуется с другими исследованиями, а в группе больных с ОИМ и НУО разницы по полу не обнаружено.

Как представлено на рис. 1, в структуре ОИМ больные СД 2 с ОИМ составляют 22,8%, пациенты с НТГ/НГН и ОИМ – 24,6% и больные СД 1-го типа (СД 1) с ОИМ – 0,3%. Обращает внимание, что в отделении неотложной кардиологии почти 1/2 больных с ОИМ имели НУО разной степени выраженности, в том числе СД 2.

Проведенный в группе пациентов с НУО и ОИМ анализ показал, что больных СД 2 было 532 (48%) – 198 мужчин, 334 женщины, средний возраст – $67,98 \pm 10,85$ года. Пациентов с НТГ/НГН было 574 (51,3%) – 319 мужчин, 255 женщин, средний возраст – $66,63 \pm 11,58$ года. Кроме этого, среди

Цыреторова Сэсэг Самбуевна – ассистент каф. эндокринологии ИГМАПО – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО.
E-mail: tsyretorova.seseg@yandex.ru

Донирова Оюна Сергеевна – канд. мед. наук, зав. отд-нием неотложной кардиологии ГАУЗ «РКБ им. Н.А. Семашко».

Seseg S. Tsyretorova – Assistant, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education.
E-mail: tsyretorova.seseg@yandex.ru

Oyuna S. Donirova – Cand. Sci. (Med.), Semashko Republican Clinical Hospital.

Таблица 1. Характеристика пациентов с ОИМ

	Число пациентов, абс.	Возраст, лет	Число пациентов, абс. (%)		Возраст, лет	
			мужчины	женщины	мужчины	женщины
ОИМ без НУО	1223	63,60±12,27	855 (70)	368 (30)	61,05±11,64	69,54±11,64*
СД 2 и ОИМ	532	67,98±10,85	198 (37)	334 (63)	63,48±10,30	70,65±10,28*
НТГ/НГН и ОИМ	574	66,63±11,58	319 (56)	255 (44)	63,14±10,63	72,24±10,20*
СД 1 и ОИМ	8	43,13±11,79	8 (100)	–	43,13±11,79	–

* $p<0,05$.

Таблица 2. Данные о частоте сопутствующих заболеваний у пациентов с диагнозом СД 2 и ОИМ

Сопутствующие заболевания	Число пациентов, абс. (% от общего числа пациентов с СД 2 и ОИМ)
Артериальная гипертония	399 (75)
Хроническая болезнь почек	223 (42)
Заболевания желудочно-кишечного тракта	210 (39)
Анемия	119 (22)
Фибрилляция предсердий	112 (21)
Другие заболевания почек	86 (16)
Сосудисто-мозговое заболевание в анамнезе (инсульт или преходящее нарушение мозгового кровообращения)	63 (12)
Заболевания легких	61 (11)
Злокачественные новообразования	28 (5)
Ампутации нижних конечностей в анамнезе	13 (2)

Таблица 3. Данные о частоте сопутствующих заболеваний у пациентов с диагнозом ОИМ без НУО

Сопутствующие заболевания	Число пациентов, абс. (% от общего числа пациентов с ОИМ без НУО)
Артериальная гипертония	1007 (82)
Хроническая болезнь почек	385 (31)
Заболевания желудочно-кишечного тракта	338 (27)
Анемия	211 (17)
Фибрилляция предсердий	203 (17)
Другие заболевания почек	161 (13)
Сосудисто-мозговое заболевание в анамнезе (инсульт или преходящее нарушение мозгового кровообращения)	109 (9)
Заболевания легких	145 (12)
Злокачественные новообразования	53 (4)
Ампутации нижних конечностей в анамнезе	10 (1)

пациентов с НУО и ОИМ было 8 (0,7%) с СД 1, все мужчины, средний возраст – 43,13±11,79 года. Таким образом, среди больных СД 2 с ОИМ больше женщин, что согласуется с данными других исследований, а среди пациентов с ОИМ без НУО в гендерном составе достоверно больше мужчин ($p<0,05$) [6]. Кроме этого, сравнительный анализ установил, что во всех группах, а именно: СД с ОИМ, НТГ/НГН с ОИМ, а также ОИМ без НУО – женщины достоверно старше мужчин в аналогичных группах ($p<0,05$), табл. 1.

В табл. 2 представлены данные о частоте сопутствующих заболеваний у больных СД 2 с ОИМ. В табл. 3 показана частота сопутствующих заболеваний у больных с ОИМ без НУО. Обращает на себя внимание высокая частота указаний на артериальную гипертонию, хроническую болезнь почек и заболевания желудочно-кишечного тракта как при СД 2 и ОИМ, так и при ОИМ без НУО, однако лидирующее

Таблица 4. Данные о частоте осложнений ОИМ у пациентов с диагнозом СД 2 и ОИМ

Осложнения ОИМ	Число пациентов, абс. (% от общего числа пациентов с СД 2 и ОИМ)
Острая левожелудочковая недостаточность	96 (18,05)
Кардиогенный шок	72 (13,53)
Гидроторакс и гидроперикард	65 (12,22)
Отек легких	46 (8,65)
Аневризма стенки левого желудочка	22 (4,14)
Летальность	53 (10)

Таблица 5. Данные о частоте осложнений ОИМ у пациентов с диагнозом ОИМ без НУО

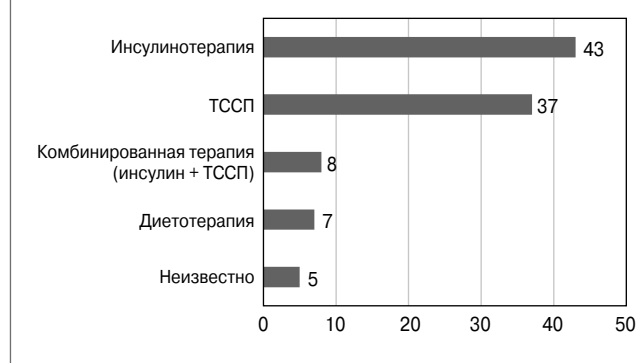
Осложнения ОИМ	Число пациентов, абс. (% от общего числа пациентов с ОИМ без НУО)
Кардиогенный шок	192 (15,70)
Гидроторакс и гидроперикард	127 (10,38)
Острая левожелудочковая недостаточность	120 (9,81)
Отек легких	88 (7,20)
Аневризма стенки левого желудочка	32 (2,62)
Летальность	100 (8)

положение в обеих группах занимает артериальная гипертония. В то же время более высокая распространенность хронической болезни почек у больных СД 2 с ОИМ, по-видимому, свидетельствует о длительности диабета и, скорее всего, отражает его течение с формированием кардиоренального метаболического континуума.

Однако обращает на себя внимание факт, что больные СД 2 с ОИМ были значительно старше пациентов с ОИМ без НУО ($p<0,001$). В этой связи имеет значение высокая частота повторного ОИМ у больных СД 2 (38%), в то время как среди пациентов без НУО повторный ОИМ встречался только у 23%.

В табл. 4 представлены данные о частоте осложнений у больных СД 2 с ОИМ. Табл. 5 демонстрирует данные о частоте осложнений у больных с ОИМ без НУО. Результаты анализа свидетельствуют о преобладании пациентов с острой левожелудочковой недостаточностью (18%) в группе больных СД 2 с ОИМ. Как свидетельствуют результаты исследований, у больных СД 2 чаще встречается острая левожелудочковая недостаточность [7]. В группе больных с ОИМ без НУО доля пациентов с острой левожелудочковой недостаточностью была существенно меньше и составляла 10%, а среди осложнений в этой группе преобладал кардиогенный шок (16%). Кроме того, важно отметить, что летальность в группе больных СД 2 с ОИМ была выше, чем в группе больных с ОИМ без НУО (10 и 8% соответственно), что свидетельствует о характере течения заболевания в более тяжелой форме.

Частота использования сахароснижающих препаратов у больных СД 2 с ОИМ представлена на рис. 2. При анализе терапии обращает на себя внимание достаточно высокая частота применения базис-болюсной инсулинотерапии,

Рис. 2. Характеристика сахароснижающей терапии у пациентов с СД 2 и ОИМ (% от общего числа).

которая достигала 43%, кроме этого, 8% пациентов с СД 2 получали комбинированную терапию (инсулиноterapia и таблетированные сахароснижающие препараты – ТССП). Следует также отметить относительно низкую частоту применения ТССП – 37%. Существует информация, что часть пациентов с СД 2 и ОИМ (8%) в период стационарного лечения оставались только на диетотерапии. К сожалению, в ряде медицинских карт (5%) отсутствовали сведения о сахароснижающих препаратах.

Проведенный ретроспективный анализ показывает негативное влияние СД на клиническое течение ИМ и характеризует клинические особенности ОИМ у больных СД.

Обсуждение

Полученные в настоящем исследовании данные подтверждают гипотезу о неблагоприятном влиянии СД 2 на течение ОИМ. Из 7618 медицинских карт пациентов с ОИМ почти у 1/2 (48%) больных были установлены НУО. Следует также отметить, что доля пациентов с СД 2 среди общей группы пациентов с ОИМ составляла 23%, а в группе больных с ОИМ и НУО – 48%. Хорошо известно, что у больных диабетом ОИМ развивается в 2–3 раза чаще, чем в популяции в целом [8, 9]. Сочетание ИБС и СД 2 является одним из наиболее неблагоприятных состояний и приводит к увеличению летальности больных.

Кроме этого, полученные в этом исследовании данные о распределении пациентов с СД 2 и ОИМ по гендерному признаку свидетельствуют о достоверном преобладании женщин и подтверждаются результатами других исследований [10]. В частности, обращает на себя внимание факт, что женщины были достоверно старше мужчин в общей группе больных с ОИМ ($70,65 \pm 10,85$ и $61,65 \pm 11,25$ года; $p < 0,05$). Важно отметить, что женщины были достоверно старше мужчин как в группе СД 2 и ОИМ ($70,65 \pm 10,28$ и $63,48 \pm 10,30$ года), так и в группе больных с НТГ/НГН и ОИМ ($70,65 \pm 10,28$ и $63,48 \pm 10,30$ года); $p < 0,05$. Полученные по гендерным особенностям данные можно объяснить преобладанием женщин среди пожилого населения. Численность пожилых женщин превышает численность мужчин в 1,5 раза. Вместе с тем женский пол при диабете не является защитным фактором в отношении ССЗ в отличие от лиц без диабета [11].

Наши данные созвучны с результатами других исследований, в которых преобладали женщины с СД 2 и ОИМ [12]. Ряд исследователей отмечают, что наличие СД 2 повышает риск сердечно-сосудистой смерти в 2 раза у мужчин и в 4 раза у женщин [13, 14]. Метаанализ, проведенный R. Huxley и соавт. показал, что частота фатальной ИБС выше у пациентов с диабетом, чем у пациентов без него и, кроме того, общий суммарный относительный риск фатальной ИБС у пациентов с диабетом по сравнению с отсутствием диабета был значительно выше среди женщин, чем среди мужчин [15].

Установленная высокая частота повторных ИМ у больных СД 2 согласуется с результатами М. O'Donoghue и соавт., которые показали высокую частоту повторных госпитализаций при СД с ИМ ($p < 0,001$) по сравнению с пациентами с ИМ без НУО [16]. В то же время многосудистое поражение коронарных артерий, характерное для СД, является независимым предиктором повторного ИМ [17].

В группах пациентов с СД 2 и ОИМ и ОИМ без НУО наблюдался высокий уровень коморбидности. Лидирующее положение как у больных СД 2 с ОИМ, так и с ОИМ без НУО, занимали артериальная гипертония, хроническая болезнь почек, заболевания желудочно-кишечного тракта.

В нашем исследовании среди осложнений у пациентов с СД 2 и ОИМ в 2 раза чаще, чем у больных с ОИМ без НУО, регистрировалась острая левожелудочковая недостаточность, а распространенность кардиогенного шока была сопоставимой. Результаты соответствуют литературным данным, свидетельствующим о повышении риска формирования аневризмы стенки левого желудочка, фибрилляции предсердий и хронической сердечной недостаточности при диабете [18].

Таким образом, при планировании специализированной медицинской помощи пациентам с ОИМ необходимо рационально учитывать полученные результаты.

Заключение

Клинические особенности ОИМ у больных СД 2 представлены гендерно-возрастными параметрами, характеристикой сопутствующей патологии и характером осложнений острой ишемии, частотой повторных ИМ с повышением риска неблагоприятных исходов. Полученные результаты исследования медицинских карт заставляют задуматься о создании мер, направленных на профилактику факторов риска ОИМ в зависимости от степени НУО и оптимизацию мероприятий лечебного характера в соответствии с клиническими рекомендациями.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Т.П. Бардымова – концепция и дизайн исследования, анализ полученных данных, написание текста; С.С. Цыреторова – анализ литературы, сбор клинического материала, статистическая обработка результатов, написание текста; О.С. Донирова – сбор клинического материала. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors contribution. The authors declare their authorship to meet the ICMJE criteria. T.P. Bardymova – study concept and design, analysis of the obtained data, text writing; S.S. Tsyretorova – literature review, collection of clinical material, statistical processing of results, text writing; O.S. Donirova – collection of clinical material. All authors contributed substantially to the study and preparation of the paper, approved the final version of the paper prior to publication, and agreed to be responsible for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the study.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

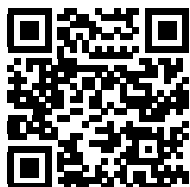
Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

- Дедов И.И., Шестакова М.В., Видулова О.К., и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. *Сахарный диабет*. 2018;21(3):144-59 [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Diabetes mellitus in Russian Federation: prevalence, morbidity, mortality, parameters of glycaemic control and structure of hypoglycaemic therapy according to the Federal Diabetes Register, status 2017. *Diabetes Mellitus*. 2018;21(3):144-59 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM9686
- International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 10th ed. Brussels: IDF; 2021. Available at: <https://diabetesatlas.org/> Accessed: 26.02.2022.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет*. 2016;19(2):104-12 [Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Diabetes mellitus*. 2016;19(2):104-12 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM2004116-17
- Huang D, Refaat M, Mohammadi K, et al. Macrovascular Complications in Patients with Diabetes and Prediabetes. *Biomed Res Int*. 2017;2017:7839101. DOI:10.1155/2017/7839101
- Чазова И.Е., Шестакова М.В., Жернакова Ю.В., и др. Евразийские рекомендации по профилактике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний у больных с диабетом и предиабетом (2021). *Евразийский Кардиологический Журнал*. 2021;2(2):6-61 [Chazova IE, Shestakova MV, Zhernakova YuV, et al. Eurasian association of cardiology (eac) guidelines for the prevention and treatment of cardiovascular diseases in patients with diabetes and prediabetes (2021). *Eurasian heart journal*. 2021;2(2):6-61 (in Russian)]. DOI:10.38109/2225-1685-2021-2-6-61
- Скородумова Е.Г., Костенко В.А., Скородумова Е.А., и др. Гендерные различия клинического течения и прогнозирования осложнений инфаркта миокарда левого желудочка в практике врача первого контакта. *Скорая медицинская помощь*. 2019;20(2):61-6 [Skorodumova EG, Kostenko VA, Skorodumova EA, et al. Gender differences of clinical flow and prediction of complications in practice of first contact doctor in patients with myocardial infarction of left ventricle. *Emergency medical care*. 2019;20(2):61-6 (in Russian)]. DOI:10.24884/2072-6716-2019-20-2-61-66
- Коротина М.А., Починка И.Г., Фролов А.А., и др. Гликемия у больных сахарным диабетом 2 типа во время стационарного лечения по поводу острого инфаркта миокарда: влияние на прогноз. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(3):4239 [Korotina MA, Pochink IG, Frolov AA, et al. Glycemia in patients with type 2 diabetes during inpatient treatment for acute myocardial infarction: impact on prognosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(3):4239 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4239
- Гарганеева А.А., Кужелева Е.А., Борель К.Н., и др. Сахарный диабет 2 типа и острый инфаркт миокарда: прогностические варианты взаимодействия у пациентов разных возрастных групп. *Сахарный диабет*. 2018;21(2):105-12 [Garganeeva AA, Kuzheleva EA, Borel KN, et al. Diabetes mellitus type 2 and acute myocardial infarction: prognostic options for interaction in patients of different age groups. *Diabetes mellitus*. 2018;21(2):105-12 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM8828
- Руткина Л.А., Руткин Д.С., Овсянникова А.К. Проблемы сахароснижающей терапии у пациентов с сахарным диабетом при остром коронарном синдроме. *Медицинский Совет*. 2016;(4):100-9 [Ruyatkina LA, Ruyatkin DS, Ovsyannikova AK. Problems of hypoglycemic therapy in diabetic patients with acute coronary syndrome. *Medical Council*. 2016;(4):100-9 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2016-4-100-109
- Марданов Б.У., Пяк В.Е., Корнеева М.Н., Ахмедова Э.Б. Влияние сахарного диабета на течение и исход инфаркта миокарда у больных, подвергнутых чрескожным коронарным вмешательствам. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016;15(6):13-8 [Mardanov BU, Pyak VE, Korneeva MN, Akhmedova EB. The influence of diabetes mellitus on the course and outcomes of myocardial infarction in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016;15(6):13-8 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2016-6-13-18
- Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020;41(2):255-323. DOI:10.1093/eurheartj/ehz486
- Mulnier HE, Seaman HE, Raleigh VS, et al. Risk of myocardial infarction in men and women with type 2 diabetes in the UK: a cohort study using the General Practice Research Database. *Diabetologia*. 2008;51(9):1639-45. DOI:10.1007/s00125-008-1076-y
- Di Angelantonio E, Kaptoge S, Wormster D, et al. Association of Cardiometabolic Multimorbidity With Mortality. *JAMA*. 2015;314(1):52-60. DOI:10.1001/jama.2015.7008
- Schnell O, Rydén L, Standl E, Ceriello A; D&CVD EASD Study Group. Current perspectives on cardiovascular outcome trials in diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2016;15(1):139. DOI:10.1186/s12933-016-0456-8
- Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ*. 2006;332(7533):73-8. DOI:10.1136/bmj.38678.389583.7C
- O'Donoghue ML, Vaidya A, Afsal R, et al. An Invasive or Conservative Strategy in Patients With Diabetes Mellitus and Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(2):106-11. DOI:10.1016/j.jacc.2012.02.059
- Шишкина Е.А., Хлынова О.В., Туев А.В., и др. Возможности прогнозирования повторного инфаркта миокарда у больных трудоспособного возраста. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(8):69-74 [Shishkina EA, Khlynova OV, Tuev AV, et al. Prediction of recurrent myocardial infarction in working-age patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(8):69-74 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-3909
- Аблина К.Н., Какорин С.В. Острый коронарный синдром и хроническая сердечная недостаточность у больных сахарным диабетом 2 типа, осложненным кардионейропатией. *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова*. 2015;1:94-7 [Ablina KN, Kakorin SV. Acute coronary syndrome and chronic heart failure in patients with type 2 diabetes, complicated cardioneuropathy. *Journal of Pirogov National Medical and Surgical Center*. 2015;1:94-7 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 28.02.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.05.2022



OMNIDOCTOR.RU

Проблема выявления и коррекции дефицитов микро- и макроэлементов после бариатрических операций

В.В. Салухов[✉], Е.А. Ковалевская, Р.Т. Сардинов

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Хирургическое лечение ожирения – один из эффективных способов снижения и долгосрочного удержания массы тела. В зависимости от типа операции у пациентов с различной частотой развивается синдром мальабсорбции. Вследствие этого у лиц, получивших данный вариант медицинской помощи, в разное время после бариатрической операции может выявляться дефицит микро- и макроэлементов. Долгосрочная безопасность этого метода лечения связана с коррекцией дефицита витаминов и микроэлементов как до, так и после бариатрического вмешательства. В данном обзоре освещены наиболее частые дефициты, которые обнаруживаются у пациентов с ожирением, а также методы их диагностики и лечения.

Ключевые слова: ожирение, бариатрические операции, микро- и макроэлементы

Для цитирования: Салухов В.В., Ковалевская Е.А., Сардинов Р.Т. Проблема выявления и коррекции дефицитов микро- и макроэлементов после бариатрических операций. Consilium Medicum. 2022;24(4):261–265. DOI: 10.26442/20751753.2022.4.201691

REVIEW

The problem of identification and correction of micro- and macronutrients deficiency after bariatric surgery: A review

Vladimir V. Salukhov[✉], Elena A. Kovalevskaya, Ruslan T. Sardinov

Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Surgical treatment of obesity is one of the most effective ways to reduce and maintain body weight for a long time. Depending on the type of operation, patients with different frequency develop malabsorption syndrome. As a result, in individuals who have received this type of medical care, at different times after bariatric surgery, micro and macronutrient deficiencies may be detected. Therefore, the long-term safety of this treatment method is associated with the correction of vitamin and trace element deficiencies both before and after bariatric intervention. This review highlights the most common deficiencies that are found in obese patients, as well as methods for their diagnosis and treatment.

Keywords: obesity, bariatric surgery, micro- and macronutrients

For citation: Salukhov VV, Kovalevskaya EA, Sardinov RT. The problem of identification and correction of micro- and macronutrients deficiency after bariatric surgery: A review. Consilium Medicum. 2022;24(4):261–265. DOI: 10.26442/20751753.2022.4.201691

Введение

В настоящее время бариатрическая хирургия – самый эффективный метод снижения массы тела, частоты ассоциированных с ожирением заболеваний и смертности у пациентов с морбидным ожирением (МО) [1, 2]. Анализ результатов хирургического лечения ожирения установил, что данный вид терапии безопасен и эффективен при лечении МО со средним уровнем смертности 0,3%, что сопоставимо с операциями по замене тазобедренного сустава или лапароскопической холецистэктомией (0,35–0,6%) [3]. Важно отметить, что в специализированных центрах показатель смертности составляет 0,04–0,13%. Виды хирургических операций, которые применяются для коррекции массы тела, делятся на следующие группы:

- рестриктивные (направленные на уменьшение размеров желудка);

- шунтирующие (мальабсорбтивные) операции, в основе которых лежит уменьшение всасывающей поверхности желудочно-кишечного тракта;
- комбинированные (сочетание рестриктивных и шунтирующих операций).

Причины и механизмы возникновения дефицита питательных веществ после хирургической коррекции ожирения многообразны [4]. Само МО коррелирует с частым дефицитом питательных микроэлементов. Он обусловлен нарушением пищевого поведения у пациентов с МО, которые предпочитают высококалорийные, высокоуглеводные продукты с низким содержанием микроэлементов и витаминов. Предоперационное обследование и лечение при диагностированных дефицитах микроэлементов и витаминов необходимы всем пациентам для предотвращения серьезных осложнений в послеоперационном периоде.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Салухов Владимир Владимирович – д-р мед. наук, доц., нач. 1-й каф. и клиники (терапии усовершенствования врачей) им. акад. Н.С. Молчанова ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». E-mail: vlasaluk@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1851-0941

Ковалевская Елена Александровна – канд. мед. наук, ст. преподаватель 1-й каф. и клиники (терапии усовершенствования врачей) им. акад. Н.С. Молчанова ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». E-mail: fili-elena@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3784-8473

Сардинов Руслан Тальгатович – канд. мед. наук, преподаватель 1-й каф. (терапии усовершенствования врачей) ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». E-mail: 9117032134@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5402-3975

[✉]Vladimir V. Salukhov – D. Sci. (Med.), Kirov Military Medical Academy. E-mail: vlasaluk@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1851-0941

Elena A. Kovalevskaya – Cand. Sci. (Med.), Kirov Military Medical Academy. E-mail: fili-elena@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3784-8473

Ruslan T. Sardinov – Cand. Sci. (Med.), Kirov Military Medical Academy. E-mail: 9117032134@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5402-3975

На всасывание питательных веществ влияют как мальабсорбционные, так и комбинированные рестриктивно-мальабсорбционные операции. В результате указанных хирургических вмешательств нарушаются желудочная секреция, изменяются экскреторные функции желчевыводящих путей и поджелудочной железы, меняется время прохождения пищевых масс по кишечнику [5]. Некоторые бариатрические операции – БО (шунтирующие и комбинированные) приводят к нарушению привычной локализации всасывания (например, в двенадцатиперстной кишке), а также к избыточному росту патологических бактерий в тонкой кишке. В зависимости от вида хирургического лечения распространенность избыточного бактериального роста после операций шунтирования составляет 25–40%. Изменения микробиоты приводят к мальабсорбции тиамина (из-за бактериальной секреции тиаминаз), витамина B₁₂ (из-за повышения бактериальной продукции кобаламинов – биологически неактивных аналогов витамина B₁₂) и жирорастворимых витаминов (из-за нарушения образования мицелл в результате бактериальной деконъюгации конъюгированных желчных кислот) [6].

Ограничение потребления пищи вследствие тошноты и рвоты, которые возникают в основном в течение первых месяцев после оперативного вмешательства, может вносить существенный вклад в возникновение дефицита белка и микроэлементов. Широко известно, что несоблюдение рекомендаций по приему пищи является главной причиной дефицита питательных веществ после БО. Исследования пациентов, перенесших оперативное вмешательство, показало, что только 29,8% соблюдают прием рекомендуемых препаратов через 6 мес после операции. По результатам других исследований установлено, что за 10-летний период только 33% пациентов после операции придерживались рекомендованных схем, а 8% никогда не принимали витаминные добавки [7].

Дефицит белка. Хирургическое лечение ожирения может быть причиной потери не только жировой ткани, но и мышечной массы [8]. Часто выявляют дефицит белка у пациентов, перенесших БО (уровень сывороточного альбумина ниже 3,5 мг/дл), который встречается через 2 года после гастрощунтирования (ГШ) и наблюдается у 5–13% пациентов, а после билиопанкреатического шунтирования (БШ) – у 3–18% [9]. На степени дефицита белка и снижения мышечной массы влияют потребление продуктов, содержащих аминокислоты, а также физические упражнения, но главную роль играет тип хирургического вмешательства. Диагностика этого состояния включает определение сывороточного альбумина, который должен оцениваться только в контексте наличия воспаления для исключения ложноотрицательного результата [10]. Пациенту после ГШ рекомендуют ежедневное потребление 60–120 г белка в сутки. При обзоре 3 рандомизированных контролируемых исследований было установлено, что регулярные тренировки с отягощениями и аэробные упражнения достоверно улучшают сохранение мышечной массы [11].

Кальций. Абсорбция этого микроэлемента происходит преимущественно в подвздошной и тощей кишке посредством пассивного транспорта. Активный межклеточный транспорт кальция происходит преимущественно в двенадцатиперстной кишке. Этот путь регулируется 1,25-дигидроксикальцином D – 1,25(OH)₂D [12]. Дефицит кальция после БО составляет в среднем 10% [13]. Стеаторея, вызванная взаимодействием пищевого кальция с жирными кислотами, также нарушает всасывание кальция и магния. Еще одним фактором риска дефицита кальция служит возникновение вторичной недостаточности лактозы, вследствие чего пациенты вынуждены исключать молочные продукты из рациона. Совокупность вышеизложенных факторов приводит к тому, что среднее потребление кальция составляет 250–300 мг, тогда как требуется 1000–1200 мг.

Длительный дефицит кальция и витамина D способствует снижению минеральной плотности кости, увеличивая риск развития остеопороза и низкоэнергетических переломов [14].

Снижение уровня кальция компенсируется повышением паратгормона (ПТГ) и усиленным остеолизом. Учитывая сродство альбумина к кальцию, снижение его уровня в сыворотке может не определяться при наличии гипоальбуминемии, которая часто встречается у пациентов, перенесших БО. Повышение сывороточного ПТГ вызывает увеличение костной резорбции и уменьшение минеральной плотности кости [15]. Поэтому денситометрия рекомендуется для мониторинга остеопороза у пациентов, перенесших ГШ до операции и через 2 года после нее [9].

Пациентам, перенесшим БО, рекомендован ежедневный прием кальция в количестве 1200–1500 мг/сут, а при необходимости – до 2 тыс. мг для лечения и профилактики дефицита кальция [16]. Назначение препаратов для лечения остеопороза рекомендуется пациентам, у которых остеопороз сохраняется, несмотря на соответствующий прием кальция и витамина D (в том случае, когда ПТГ повышен).

Магний играет важную роль в качестве кофактора более чем в 300 ферментативных реакциях, особенно в энергетическом метаболизме, сокращении мышц, активности нейронов и возбудимости сердца [17]. Его дефицит напрямую влияет на повышение ПТГ и тем самым вносит вклад в развитие остеопороза.

Дефицит магния выявляется у 35,4% пациентов до операции по поводу ожирения. Уровень сывороточного магния ниже 0,75 ммоль/л – маркер тяжелого дефицита. При уровне магния между 0,75 и 0,85 ммоль/л необходимо определение его в моче для уточнения наличия дефицита [18].

Тиамин (витамин B₁) после всасывания в двенадцатиперстной кишке и проксимальной части тощей кишки фосфорилируется до активной формы – тиаминдифосфата. Снижение его концентрации выявлялось у 29% пациентов с ожирением еще до операции, при этом характерные симптомы дефицита отсутствовали. Недостаточность тиамина, проявляющаяся клиническими симптомами, встречается у 49% пациентов после БО в зависимости от вида оперативного вмешательства. [19]. Постоянная рвота в послеоперационном периоде, определяемая как один из основных факторов риска развития недостаточности тиамина, встречается главным образом в связи с рестриктивными операциями и реже – у пациентов, перенесших шунтирующие операции [20]. Критическим фактором дефицита B₁ является короткий период полувыведения данного витамина (запасы тиамина в организме обычно достаточны в течение 18–20 дней) [21]. Полиневритическая форма дефицита этого витамина проявляется как энцефалопатия Вернике и психоз Корсакова. Эти расстройства обычно объединяются в синдром Вернике–Корсакова, который проявляется следующими симптомами: горизонтальным нистагмом, рефлекторными расстройствами, нарушением сознания, дезориентацией, апатией и сонливостью, нарушением мелкой моторики с дисдиадохокinezом и вегетативными расстройствами, такими как гипотензия, гипотермия и гипергидроз. Со стороны сердечно-сосудистой системы отмечается кардиомиопатия с типичным расширением правого желудочка с последующим развитием сердечной недостаточности. В тяжелых случаях может возникнуть лактацидоз, который способен привести к серьезным последствиям, включая летальный исход [22].

Помимо синдрома Вернике–Корсакова дефицит тиамина может также вызывать болевую периферическую невропатию, клинически напоминающую синдром Гийена–Барре [23]. Если заместительная терапия тиамином не приводит к клиническому улучшению, вероятно, данное состояние связано с избыточным бактериальным ростом (усиленная утилизация поступающего B₁ патологическими

микроорганизмами в результате нарушения микробиоты). Содержание тиамина в сыворотке крови следует контролировать каждые 6 мес в течение 3 лет после операции. В большинстве случаев при дефиците витамина В₁ и клинических признаках недостаточности показан регулярный прием внутрь тиамина по 100 мг в день. При энцефалопатии Вернике показано стационарное лечение с внутривенным введением тиамина по 200–300 мг в течение 3–5 дней. При необходимости терапию рекомендовано продолжить до клинического улучшения [24]. В дальнейшем рекомендуется прием препарата внутрь в поддерживающей дозе 50–100 мг в день [25].

Кобаламин (витамин В₁₂). После дефицита железа дефицит витамина В₁₂ – это одна из распространенных причин анемии, которая возникает после БШ или ГШ. Частота недостаточности кобаламина составляет 4–62% через 2 года и 19–35% через 5 лет после БО. Дефицит В₁₂ еще до операции зарегистрирован у 18% у пациентов с ожирением [26]. Риск развития предоперационного дефицита витамина В₁₂ возрастает на фоне приема метформина и ингибиторов протонной помпы – препаратов, которые часто принимают пациенты с ожирением [27].

Неврологические симптомы дефицита витамина В₁₂ предшествуют развитию анемии за месяцы, а иногда даже за годы. Клиническая картина недостаточности кобаламина включает парестезию и онемение верхних и нижних конечностей, нарушение координации и чувства равновесия, а в тяжелых случаях – неустойчивую походку и паралич. Дооперационный и послеоперационный скрининг дефицита витамина В₁₂ рекомендуется пациентам после БО, за исключением вертикальной гастропластики [28]. Определение витамина В₁₂ в сыворотке имеет ограниченную чувствительность и специфичность, а в 30% случаев встречаются ложноотрицательные результаты. Таким образом, у многих пациентов наблюдаются клинические симптомы дефицита, несмотря на то что уровень витамина В₁₂ находится в пределах референсных значений. В случае подозрения на анемию, вызванную дефицитом фолиевой кислоты или витамина В₁₂, необходимо определить сывороточный гомоцистеин. Нормальный гомоцистеиновый статус (10–12 ммоль/л) с большой вероятностью исключает дефицит фолиевой кислоты и витамина В₁₂ [29, 30]. После мальабсорбционных процедур всем пациентам рекомендуется прием внутрь препарата В₁₂ в дозировке 1 тыс. мкг для поддержания нормального уровня кобаламина в организме. При дефиците витамина В₁₂ (в ближайшем послеоперационном периоде) предпочтительно парентеральное введение (внутримышечное или подкожное) витамина до достижения стабильных концентраций кобаламина в сыворотке крови [31]. Дозу необходимо рассчитывать с учетом того факта, что клинические симптомы проявляются только тогда, когда запасы витамина В₁₂ в организме истощаются до 5–10%. Для достижения максимально быстрой коррекции дефицита этого витамина рекомендована доза 1 тыс. мкг внутримышечно или подкожно ежедневно в течение 5–7 дней с дальнейшим еженедельным введением в течение 4–5 нед [32].

Фолат абсорбируется во всем кишечном тракте с помощью специфического рН-зависимого Na⁺-независимого механизма [33]. Действуя в качестве кофермента для клеточного обмена, фолат играет решающую роль в синтезе пуринов, а также в метаболизме нескольких аминокислот, например гомоцистеина. Распространенность дефицита фолиевой кислоты после рестриктивных и мальабсорбционных операций составляет от 9 до 39%, при этом чаще встречается у женщин, которые забеременели после БО. Поскольку запасы фолиевой кислоты (а также тиамина и цинка) в организме минимальны, дефицит фолата может возникнуть в раннем послеоперационном периоде. При достаточном потреблении пищи фолат хорошо всасывается в тонкой и толстой кишке. Считается, что его недостаток

обусловлен снижением потребления, а не мальабсорбцией, поэтому его дефицит можно легко корректировать путем приема внутрь витаминов. Поэтому снижение уровня фолиевой кислоты в сыворотке может отражать низкую комплаентность пациентов к заместительной терапии витаминными добавками. У пациентов, которые принимали 800–1000 мкг фолиевой кислоты в день после шунтирующих операций, отмечалась нормальная концентрация фолата в сыворотке, а у больных с низкой комплаентностью был недостаток фолиевой кислоты [34].

Витамин D. Известно, что витамин D является основным регулятором метаболизма кальция в костной ткани, влияя на кишечную абсорбцию и почечную экскрецию кальция и фосфата, обеспечивая нормальный уровень ПТГ в сочетании со стимуляцией остеобластов и ингибированием активности остеокластов.

Дефицит витамина D и потеря костной ткани часто происходят после БО [35]. Повышение уровня ПТГ после операции в сыворотке отмечается у 53% пациентов [36]. В зависимости от вида операции и продолжительности наблюдения дефицит витамина D возникает в 25–73% случаев [37]. При этом недостаточность витамина D выявляется чаще после мальабсорбционных операций. Следует иметь в виду, что рестриктивные операции также могут вызывать клинически значимый дефицит витамина D.

Необходимо учитывать тот факт, что гиповитаминоз D уже присутствует у значительной части пациентов до операции, составляя от 25 до 80%. Возможные причины: неадекватное потребление продуктов, богатых витамином D, недостаточная инсоляция, снижение биодоступности витамина D из-за его депонирования в жировой ткани. Согласно проведенным исследованиям уровень 1,25(ОН)D в сыворотке повышается в течение первых 6 мес после операции, но снижается в течение следующих лет, что, вероятно, связано со снижением комплаентности пациентов [38].

В случае дефицита витамина D (ниже 50 нмоль/л) следует начинать прием колекальциферола с 20 тыс. МЕ 2 или 3 раза в неделю (или 50 тыс. МЕ 1 раз в неделю). Для поддержания адекватного уровня 1,25(ОН)D необходим прием 5 тыс. МЕ в день [15]. Пациентам после БШ в качестве профилактики рекомендовано 50 тыс. МЕ и выше в течение 2–3 нед [39].

Некоторые эксперты предполагают, что у пациентов после шунтирующих операций концентрация витамина D около 100 нмоль/л предпочтительнее для профилактики вторичного гиперпаратиреоза [40].

Дефицит железа. Анемия является одним из наиболее частых отдаленных осложнений всех бариатрических процедур, ее средняя распространенность после БО составляет от 17 до 30% через 2 года и до 45% через 5 лет [41]. Дефицит железа наблюдается у многих пациентов с патологическим ожирением еще до операции. При этом недостаточность железа чаще встречается у мужчин, чем у женщин (35,5% против 14,0%). Дефицит железа считается одной из самых распространенных причин анемии, возникающей в среднем у 15% пациентов через 2 года и у 31% через 5 лет после шунтирующих операций [42].

Причинами развития железодефицитной анемии (ЖДА) являются снижение абсорбции железа из-за оперативной индуцированной диссоциации резорбтивной области (двенадцатиперстной кишки), а также затруднение его резорбции из-за повышения провоспалительных веществ [43]. Вероятно, поэтому у мужчин с андронидным ожирением значительно чаще определяются высокие уровни лептина и цитокинов, что активирует увеличение синтеза гепсидина, который приводит к уменьшению всасывания железа в кишечнике. Также на дефицит данного микроэлемента влияет непереносимость мяса и снижение секреции соляной кислоты в желудке [44]. Пероральные препараты железа часто могут быть неэффективны вследствие нарушения

их усвояемости в результате БО. Поэтому пероральные добавки железа после операции по поводу ожирения рекомендуют использовать только в профилактическом режиме. Для коррекции ЖДА предпочтительнее внутривенное введение железа [45].

Цинк. Являясь основным кофактором более 300 ферментативных реакций, цинк играет ключевую роль в делении и росте клеток, заживлении ран и иммунитете. Дефицит цинка определяется у 30% пациентов с ожирением до операции [46]. Из-за снижения всасывания в кишечнике и отсутствия запасов в организме дефицит цинка может развиться на ранних стадиях после хирургического вмешательства. Большинство стандартных поливитаминов содержат небольшие количества цинка, которых недостаточно для предотвращения развития его дефицита. Вместе с тем прием цинка может нарушать усвоение железа и меди. Важно иметь в виду, что прием внутрь цинка приводит к снижению кишечной абсорбции этих микроэлементов.

Медь является ключевым компонентом многих ферментов, участвующих в синтезе нейротрансмиттеров, а также во всасывании железа в кишечнике. Снижение запаса меди гораздо чаще встречается после БШ (10,1–23,6%), чем после ГШ (1,9%). Важно учитывать, что неврологические или гематологические нарушения, связанные с дефицитом меди, возникают через годы (в среднем 11,4 года) после операции. Кроме того, анемия, вызванная дефицитом меди, часто трактуется как ЖДА или В₁₂-дефицитная. Скрининг дефицита меди необходимо проводить у пациентов с необъяснимой анемией, нейтропенией, миелоневропатией или плохой заживляемостью ран. Пациенты, получающие препараты цинка, должны принимать 1 мг меди на каждые 8–15 мг цинка [47].

Заключение

Пациенты, перенесшие любые БО, нуждаются в тщательном мониторинге витаминов и микроэлементов на протяжении всей жизни, и особенно в течение первого года после операции. Необходимо обучать больных соблюдению режима постоянного приема пищевых добавок. Для достижения положительных результатов после хирургической коррекции ожирения требуется регулярный тщательный и долгосрочный мониторинг уровня микроэлементов и минералов. Контроль данных показателей поможет оценить соблюдение пациентами режима приема лекарственных средств, а также своевременное выявление недостатка макро- и микроэлементов, который может иногда возникать, даже несмотря на комплаентность пациента.

В свете очевидной высокой распространенности дефицита питательных веществ у пациентов с ожирением даже до операции необходим скрининг и ранняя дополнительная терапия в качестве важного элемента предоперационной подготовки.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

1. Faria GR. A brief history of bariatric surgery. *Porto Biomed J*. 2017;2(3):90-2.
2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Шестакова М.В., и др. Национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых. 3-ий пересмотр (лечение морбидного ожирения у взрослых). *Ожирение и метаболизм*. 2018;15(1):53-70 (Dedov II, Mel'nichenko GA, Shestakova MV, et al. Russian national clinical recommendations for morbid obesity treatment in adults. 3rd revision (Morbid obesity treatment in adults). *Obesity and metabolism*. 2018;15(1):53-70 (in Russian)).
3. Angrisani L, Santonicola A, Iovino P, et al. Bariatric Surgery and Endoluminal Procedures: IFSO Worldwide Survey 2014. *Obes Surg*. 2017;27(9):2279-89.
4. Pucci A, Batterham RL. Mechanisms underlying the weight loss effects of RYGB and SG: similar, yet different. *J Endocrinol Invest*. 2019;42(2):117-28.
5. Khosravi-Largani M, Nojomi M, Aghili R, et al. Evaluation of all Types of Metabolic Bariatric Surgery and its Consequences: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Obes Surg*. 2019;29(2):651-90.
6. Martinez KB, Pierre JF, Chang EB. The Gut Microbiota: The Gateway to Improved Metabolism. *Gastroenterol Clin North Am*. 2016;45(4):601-14.
7. Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, et al. Trends in mortality in bariatric surgery: A systematic review and meta-analysis. *Surgery*. 2007;142(4):621-35.
8. Aron-Wisniewsky J, Verger EO, Bounaïx C, et al. Nutritional and Protein Deficiencies in the Short Term following Both Gastric Bypass and Gastric Banding. *PLOS One*. 2016;11(2):e0149588.
9. Parrott J, Frank L, Rabena R, et al. American Society for Metabolic and Bariatric Surgery Integrated Health Nutritional Guidelines for the Surgical Weight Loss Patient 2016 Update: Micronutrients. *Surg Obes Relat Dis*. 2017;13(5):727-41.
10. Al-Mutawa A, Anderson A, Alsabah S, Al-Mutawa M. Nutritional Status of Bariatric Surgery Candidates. *Nutrients*. 2018;10(1):67.
11. Ignat M, Vix M, Imad I, et al. Randomized trial of Roux-en-Y gastric bypass versus sleeve gastrectomy in achieving excess weight loss. *Br J Surg*. 2017;104(3):248-56.
12. Chakhtoura MT, Nakhoul N, Akl EA, et al. Guidelines on vitamin D replacement in bariatric surgery: Identification and systematic appraisal. *Metabolism*. 2016;65(4):586-97.
13. Chakhtoura MT, Nakhoul NN, Shawwa K, et al. Hypovitaminosis D in bariatric surgery: A systematic review of observational studies. *Metabolism*. 2016;65(4):574-85.
14. Luger M, Kruschitz R, Langer F, et al. Effects of Omega-Loop Gastric Bypass on Vitamin D and Bone Metabolism in Morbidly Obese Bariatric Patients. *Obes Surg*. 2015;25(6):1056-62.
15. Luger M, Kruschitz R, Kienbacher C, et al. Vitamin D₃ Loading Is Superior to Conventional Supplementation After Weight Loss Surgery in Vitamin D-Deficient Morbidly Obese Patients: a Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trial. *Obes Surg*. 2017;27(5):1196-207.
16. Schijns W, Schuurman LT, Melse-Boonstra A, et al. Do specialized bariatric multivitamins lower deficiencies after RYGB? *Surg Obes Relat Dis*. 2018;14(7):1005-12.
17. Ben-Porat T, Elazary R, Sherf-Dagan S, et al. Bone Health following Bariatric Surgery: Implications for Management Strategies to Attenuate Bone Loss. *Adv Nutr*. 2018;9(2):114-27.
18. Arnaud MJ. Update on the assessment of magnesium status. *Br J Nutr*. 2008;99(Suppl. 3):S24-36.
19. Davison SP, Parikh PM, Jacobson JM, et al. A "buttressed mesh" technique for fascial closure in complex abdominal wall reconstruction. *Ann Plast Surg*. 2009;62(3):284-9. DOI:10.1097/SAP.0b013e31817e9c6d
20. Nielsen JB, Pedersen AM, Gribsholt SB, et al. Prevalence, severity, and predictors of symptoms of dumping and hypoglycemia after Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis*. 2016;12(8):1562-8.
21. Rudnicki SA. Prevention and Treatment of Peripheral Neuropathy after Bariatric Surgery. *Curr Treat Options Neurol*. 2010;12(1):29-36.
22. Remedios C, Bhaskar AG, Dhulla N, et al. Bariatric Nutrition Guidelines for the Indian Population. *Obes Surg*. 2016;26(5):1057-68.
23. Sawaya RA, Jaffe J, Friedenberg L, Friedenberg FK. Vitamin, mineral, and drug absorption following bariatric surgery. *Curr Drug Metab*. 2012;13(9):1345-55.
24. Punchai S, Hanipah ZN, Meister KM, et al. Neurologic Manifestations of Vitamin B Deficiency after Bariatric Surgery. *Obes Surg*. 2017;27(8):2079-82.
25. Smelt HJM, van Loon S, Pouwels S, et al. Do Specialized Bariatric Multivitamins Lower Deficiencies After Sleeve Gastrectomy? *Obes Surg*. 2020;30(2):427-38.
26. Woffenbuttel BHR, Wouters HJCM, Heiner-Fokkema MR, van der Klauw MM. The Many Faces of Cobalamin (Vitamin B₁₂) Deficiency. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. 2019;3(2):200-14.
27. Asim Syed IA, Abbas Naqvi SH. Proton pump inhibitors use; beware of side-effects. *J Pak Med Assoc*. 2016;66(10):1314-8.
28. Hannibal L, Lysne V, Bjørke-Monsen A-L, et al. Biomarkers and Algorithms for the Diagnosis of Vitamin B₁₂ Deficiency. *Front Mol Biosci*. 2016;3:27.

29. Brito A, Verdugo R, Hertrampf E, et al. Vitamin B-12 treatment of asymptomatic, deficient, elderly Chileans improves conductivity in myelinated peripheral nerves, but high serum folate impairs vitamin B-12 status response assessed by the combined indicator of vitamin B-12 status. *Am J Clin Nutr*. 2016;103(1):250-7.
30. Komorniak N, Szczuko M, Kowalewski B, Stachowska E. Nutritional Deficiencies, Bariatric Surgery, and Serum Homocysteine Level: Review of Current Literature. *Obes Surg*. 2019;29(11):3735-42.
31. Miles LM, Mills K, Clarke R, Dangour AD. Is there an association of vitamin B-12 status with neurological function in older people? A systematic review. *Br J Nutr*. 2015;114(4):503-8.
32. Torsvik IK, Ueland PM, Markestad T, et al. Motor development related to duration of exclusive breastfeeding, B vitamin status and B₁₂ supplementation in infants with a birth weight between 2000-3000 g, results from a randomized intervention trial. *BMC Pediatrics*. 2015;15(1):218.
33. Said HM. Intestinal absorption of water-soluble vitamins in health and disease. *Biochem J*. 2011;437(3):357-72.
34. Arias PM, Domeniconi EA, García M, et al. Micronutrient Deficiencies After Roux-en-Y Gastric Bypass: Long-Term Results. *Obes Surg*. 2020;30(1):169-73.
35. Lespessailles E, Toumi H. Vitamin D alteration associated with obesity and bariatric surgery. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2017;242(10):1086-94.
36. Wei J-H, Lee W-J, Chong K, et al. High Incidence of Secondary Hyperparathyroidism in Bariatric Patients: Comparing Different Procedures. *Obes Surg*. 2018;28(3):798-804.
37. Via MA, Mechanick JL. Nutritional and Micronutrient Care of Bariatric Surgery Patients: Current Evidence Update. *Curr Obes Rep*. 2017;6(3):286-96.
38. Peterson LA, Zeng X, Caufield-Noll CP, et al. Vitamin D status and supplementation before and after bariatric surgery: a comprehensive literature review. *Surg Obes Relat Dis*. 2016;12(3):693-702.
39. Lanzarini E, Nogués X, Goday A, et al. High-Dose Vitamin D Supplementation is Necessary After Bariatric Surgery: A Prospective 2-Year Follow-up Study. *Obes Surg*. 2015;25(9):1633-8.
40. White MG, Ward MA, Applewhite MK, et al. Rates of secondary hyperparathyroidism after bypass operation for super-morbid obesity: An overlooked phenomenon. *Surgery*. 2017;161(3):720-6.
41. Busetto L, Dicker D, Azran C, et al. Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity Released "Practical Recommendations for the Post-Bariatric Surgery Medical Management". *Obes Surg*. 2018;28(7):2117-21.
42. Enani G, Bilgic E, Lebedeva E, et al. The incidence of iron deficiency anemia post-Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy: a systematic review. *Surg Endosc*. 2020;34(7):3002-10.
43. Mücke V, Mücke MM, Raine T, Bettenworth D. Diagnosis and treatment of anemia in patients with inflammatory bowel disease. *Ann Gastroenterol*. 2017;30(1):15-22.
44. Boyce SG, Goriparthi R, Clark J, et al. Can Composite Nutritional Supplement Based on the Current Guidelines Prevent Vitamin and Mineral Deficiency After Weight Loss Surgery? *Obes Surg*. 2016;26(5):966-71.
45. Cappellini DM, Motta I. Anemia in Clinical Practice-Definition and Classification: Does Hemoglobin Change With Aging? *Semin Hematol*. 2015;52(4):261-9.
46. Homan M, Kovač J, Orel R, et al. Relevant Weight Reduction and Reversed Metabolic Co-morbidities Can Be Achieved by Duodenojejunal Bypass Liner in Adolescents with Morbid Obesity. *Obes Surg*. 2020;30(3):1001-10.
47. Mostafa MMA, Hasanin AM, Alhamade F, et al. Accuracy and trending of non-invasive oscillometric blood pressure monitoring at the wrist in obese patients. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2020;39(2):221-7.

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.03.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.05.2022



OMNIDOCTOR.RU

Роль полиморфизма rs1801282 гена *PPARG* в прогнозировании риска развития нарушений углеводного обмена и выборе тактики лечения

К.Б. Хасанова[✉], М.С. Медведева, Е.В. Валеева, Ж.А. Родыгина, Т.А. Киселева, Ф.В. Валеева

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия

Аннотация

Ген *PPARG* представляет наибольшую ценность в прогнозировании развития нарушений углеводного обмена и ответа пациентов на варианты проводимой терапии. В статье приведены основные сведения о взаимосвязи однонуклеотидного полиморфного локуса rs1801282 гена *PPARG* с риском развития различных нарушений углеводного обмена, полученные в ходе обзора данных отечественных и зарубежных работ. Несмотря на то что данные литературы относительно ассоциации указанного полиморфизма с развитием метаболических нарушений достаточно противоречивы, большинство исследователей сходятся во мнении в пользу протективного эффекта аллеля G rs1801282 *PPARG* в отношении риска развития нарушений углеводного обмена. Особый интерес представляет ассоциация rs1801282 *PPARG* с результатами терапии различными сахароснижающими препаратами, используемыми в лечении предиабета и сахарного диабета 2-го типа. Так, результаты ряда исследований показали, что носители аллеля G rs1801282 *PPARG* имели лучший ответ на лечение пиоглитазоном с точки зрения снижения уровня глюкозы натощак и гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), а также нормализации липидограммы. Взаимосвязь полиморфизма с результатами терапии метформином остается открытым вопросом, требующим дальнейшего изучения.

Ключевые слова: *PPARG*, полиморфизм, фармакогенетика, углеводный обмен, сахарный диабет 2-го типа, образ жизни

Для цитирования: Хасанова К.Б., Медведева М.С., Валеева Е.В., Родыгина Ж.А., Киселева Т.А., Валеева Ф.В. Роль полиморфизма rs1801282 гена *PPARG* в прогнозировании риска развития нарушений углеводного обмена и выборе тактики лечения. Consilium Medicum. 2022;24(4):266–270. DOI: 10.26442/20751753.2022.4.201672

REVIEW

The role of the rs1801282 *PPARG* polymorphic marker in the prediction and choice of carbohydrate metabolism disorders management: A review

Kamilya B. Khasanova[✉], Maria S. Medvedeva, Elena V. Valeeva, Zhanna A. Rodygina, Tatiana A. Kiseleva, Farida V. Valeeva

Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Abstract

The *PPARG* gene has the great value in predicting of carbohydrate metabolism disorders development and the patients' response to different therapy options. The article presents the information about the association between the single nucleotide polymorphism rs1801282 *PPARG* and the risk of different carbohydrate metabolism disorders development based on a review of the domestic and foreign researches. Despite that literature data regarding the association of this polymorphism with the development of metabolic disorders differ, most researchers agree that the G-allele of rs1801282 *PPARG* has the protective effect in relation to the risk of carbohydrate metabolism disorders development. The particular emphasis is placed on the association of rs1801282 *PPARG* with the results of carbohydrate metabolism disorders management, taking into account the lifestyle changes as well as the intake of oral hypoglycemic drugs used in the treatment of prediabetes and type 2 diabetes. Thus, a number of studies have shown that the G-allele carriers of rs1801282 *PPARG* had a better response to pioglitazone treatment in the form of lowering of fasting glucose and A1C levels and lipid profile normalization. The association of the polymorphism with the results of therapy with metformin remains an open question that requires further study.

Keywords: *PPARG*, polymorphism, carbohydrate metabolism, type 2 diabetes, lifestyle, pharmacogenetics

For citation: Khasanova KB, Medvedeva MS, Valeeva EV, Rodygina ZhA, Kiseleva TA, Valeeva FV. The role of the rs1801282 *PPARG* polymorphic marker in the prediction and choice of carbohydrate metabolism disorders management: A review. Consilium Medicum. 2022;24(4):266–270. DOI: 10.26442/20751753.2022.4.201672

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Хасанова Камиля Булатовна** – ассистент каф. эндокринологии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ». E-mail: kamilya_khasanova@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1825-487X

Медведева Мария Сергеевна – ассистент каф. эндокринологии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ». ORCID: 0000-0001-8891-5114

Валеева Елена Валерьевна – мл. науч. сотр. отд. молекулярной генетики Центральной научно-исследовательской лаб. ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ». ORCID: 0000-0001-7080-3878

Родыгина Жанна Андреевна – студентка ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ». ORCID: 0000-0002-1916-1336

Киселева Татьяна Александровна – доц. каф. эндокринологии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ». ORCID: 0000-0001-8959-093X

Валеева Фарид Вадудовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. эндокринологии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ», гл. эндокринолог Приволжского ФО. ORCID: 0000-0001-6000-8002

[✉]**Kamilya B. Khasanova** – Assistant, Kazan State Medical University. E-mail: kamilya_khasanova@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1825-487X

Maria S. Medvedeva – Assistant, Kazan State Medical University. ORCID: 0000-0001-8891-5114

Elena V. Valeeva – Res. Assist., Kazan State Medical University. ORCID: 0000-0001-7080-3878

Zhanna A. Rodygina – Student, Kazan State Medical University. ORCID: 0000-0002-1916-1336

Tatiana A. Kiseleva – Assoc. Prof., Kazan State Medical University. ORCID: 0000-0001-8959-093X

Farida V. Valeeva – D. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical University. ORCID: 0000-0001-6000-8002

Сахарный диабет (СД) признан Всемирной организацией здравоохранения одним из пяти приоритетных неинфекционных заболеваний, являющихся причиной инвалидизации и смерти населения экономически развитых стран мира. Известно, что риск развития СД определяется сложным взаимодействием генетически обусловленных метаболических факторов и неблагоприятных факторов окружающей среды [1, 2]. Согласно результатам крупномасштабного многоцентрового исследования Diabetes Prevention Program (DPP), направленного на изучение причин возникновения ранних нарушений углеводного обмена (НУО), а также мер профилактики дальнейшего их развития, существует ряд полиморфизмов генов, которые ассоциированы с риском развития СД 2-го типа (СД 2) [3]. В ходе дальнейшего изучения ассоциации генетических однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) с НУО в рамках DPP, а также впоследствии в ходе проведения исследования GoDARTS (Genetics of Diabetes Audit and Research Tayside) установлено, что многие из исследуемых полиморфных локусов связаны с ответом пациентов на проводимую терапию НУО [3, 4].

Согласно современным рекомендациям необходимо инициировать терапию уже на этапе выявления ранних НУО с целью профилактики дальнейшего развития СД 2. При возникновении НУО в первую очередь проводится обучение пациента общепринятым правилам лечебного питания, подразумевающим ограничение потребления простых углеводов, насыщенных жиров, увеличение доли пищевых волокон в рационе. Помимо изменения образа жизни в последние годы стало возможным назначение сахароснижающих препаратов не только при наличии СД 2, но уже на этапе постановки диагноза предиабета. Так, согласно рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов при выявлении уровня гликемии, соответствующего предиабетическим цифрам, возможно назначение метформина в дозировке 1000–1500 мг/сут, при этом необходимость проведения терапии и ее длительность определяются лечащим врачом [5]. Однако известно, что успешность проводимой терапии может зависеть от особенностей генетической архитектуры пациентов.

Одним из генов, способных представлять наибольшую ценность в прогнозировании развития НУО и ответа пациентов на варианты проводимой терапии, является ген *PPARG*. Данный ген, кодирующий ядерный рецептор *PPAR γ* , расположен во 2-й области 5-го бэнда короткого плеча 3-й пары хромосом (3p25) и состоит из 9 экзонов и 8 интронов. *PPAR γ* , активируемый пролифераторами пероксисом, влияет на процессы окисления жирных кислот и метаболизм глюкозы в мышечной ткани. Одним из наиболее представляющих интерес для исследователей является полиморфизм rs1801282 гена *PPARG*, в котором происходит однонуклеотидная замена цитозина (C) на гуанин (G) или аминокислотная замена пролина на аланин (Pro12Ala) в кодируемом одноименном белке [6], что приводит к снижению транскрипционной активности некоторых генов-мишеней [7], в том числе генов фактора некроза опухоли α , лептина, резистина, адипонектина и ингибитора активатора плазминогена-1, играющих ключевую роль в развитии инсулинорезистентности (ИР) и хронического воспаления в тканях.

Связь полиморфизма rs1801282 гена *PPARG* с высоким риском развития СД 2 впервые описана в 1997 г. С. Yen [8]. Однако данные литературы достаточно противоречивы относительно ассоциации данного полиморфизма гена *PPARG* с развитием метаболических нарушений. Согласно многочисленным исследованиям существуют доказательства протективного эффекта генотипа GG полиморфного локуса rs1801282 гена *PPARG* в отношении ИР, СД 2 и метаболического синдрома (МС), в то время как существуют работы, которые показали повышенный риск развития СД 2 у носителей аллеля С.

В обзор включены зарубежные и отечественные исследования ассоциации ОНП rs1801282 гена *PPARG* с СД 2 и МС, опубликованные в период с сентября 2007 по апрель 2022 г. Поиск источников литературы проводился на платформах PubMed и Google Scholar.

Ряд исследовательских работ показал пониженный риск развития МС у гомозигот по аллелю G полиморфизма rs1801282 гена *PPARG* [9–11]. Так, в английской популяции G. Tan и соавт. выявили ассоциацию носительства аллеля G изучаемого полиморфизма с более высокой скоростью кровотока и чувствительностью тканей к инсулину в жировой и мышечной тканях по сравнению с носительством аллеля С. В то же время носители аллеля С характеризовались наличием более высокой концентрации свободных жирных кислот, а также подавлением в меньшей степени активности гормон-чувствительной липазы инсулином в постпрандиальный период [12].

Крупный метаанализ на основе 73 исследований с участием 62 250 пациентов с СД 2 также показал, что минорный аллель G полиморфного варианта rs1801282 гена *PPARG* связан со сниженным риском СД 2 в различных генетических моделях. Более того, у носителей аллеля G наблюдался более низкий риск развития СД 2 у лиц из Северной Европы, чем Центральной и Южной Европы [10]. Аллель С полиморфизма rs1801282 гена *PPARG* также способствовал увеличению риска СД 2 в исследовании, проведенном в Гонконге [13].

При изучении российской популяции группами ученых [14–16] выявлена ассоциация аллеля С с повышенным риском развития МС. А.А. Быстрова и соавт. получили аналогичный результат и продемонстрировали протективный эффект аллеля G генетического маркера rs1801282 гена *PPARG* в отношении развития СД 2 у жителей северо-запада России [17]. В работе В.А. Потапова показано, что наличие генотипа CC ОНП rs1801282 гена *PPARG* у больных СД 2 ассоциировалось с более высоким уровнем базального инсулина и индекса HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance), отражающего резистентность тканей к действию инсулина по сравнению с носителями аллеля G [18]. П.А. Чернобривцев и соавт. также продемонстрировали, что риск развития МС увеличивался в 1,84 раза у носителей аллеля С полиморфизма rs1801282 гена *PPARG* [19].

По сравнению с другими генотипами лица с генотипом CC имели значительно более высокий показатель ИР HOMA-IR и сниженное значение индекса ISI (Gutt's insulin sensitivity index), отражающего чувствительность тканей к инсулину. Это наблюдение подтверждает значимый вклад в развитие ИР и СД 2 в российской популяции ОНП rs1801282 гена *PPARG* [16].

Однако интересно: несмотря на то что аллель G полиморфизма rs1801282 гена *PPARG* связан со сниженным риском развития диабета в большинстве исследований, у лиц с уже имеющимся СД 2 этот аллельный вариант может быть ассоциирован с более низким уровнем секреции инсулина, более высокой концентрацией общего холестерина в сыворотке и тенденцией к повышению уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}). Таким образом, пациенты с СД 2, являющиеся носителями аллеля G полиморфизма rs1801282 гена *PPARG*, вероятно, будут иметь более тяжелое течение заболевания [20].

В исследованиях ряда других этнических групп подобного протективного эффекта аллеля G изучаемого полиморфизма не обнаружено. Аллель G полиморфизма rs1801282 гена *PPARG*, наоборот, ассоциирован с ожирением в популяции Испании, Индии и Мексики [21–25].

S. Cole и соавт. также показали, что носители аллеля G полиморфизма rs1801282 гена *PPARG* предрасположены к увеличению индекса массы тела и абдоминальному ожирению [24], что, в свою очередь, является риском развития ИР.

Более того, высокий риск развития МС и ИР обнаружен также у здоровых мужчин – носителей аллеля G данного полиморфизма даже без наличия ожирения [26].

Исследования, проведенные на популяции Южной Индии и канадской популяции, также продемонстрировали более высокий риск развития СД 2 у носителей аллеля G ОНП rs1801282 гена *PPARG* и указали, что данный минорный аллель не обладает защитными свойствами в отношении развития диабета [27, 28].

T. Kilpeläinen и соавт. отметили, что носители аллеля G полиморфизма rs1801282 гена *PPARG* имели более высокий риск трансформации нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ) в СД 2 по сравнению с лицами с генотипом CC [29]. Несмотря на то что исследование DPP сообщило о сниженном риске перехода НТГ в СД 2 у носителей аллеля G полиморфизма rs1801282, авторы предполагают, что полученная ими ассоциация может быть связана с отбором лиц с изначально высоким риском НТГ, у которых уже снижена способность к секреции инсулина. Ранние исследования также показали, что аллель G ассоциирован с риском развития СД 2, особенно у лиц с менее выраженным избытком массы тела, у которых в основе патогенеза НТГ в большей степени лежит нарушение секреции инсулина, чем его действие [30]. Собственные экспериментальные исследования, проведенные на российской популяции, также показали, что риск развития СД 2 повышается у носителей генотипа GG полиморфизма rs1801282 гена *PPARG* [31].

Некоторые исследования, проведенные на различных популяциях, ассоциации генотипа GG полиморфизма rs1801282 гена *PPARG* с риском развития СД 2 не показали [32–40]. Однако при оценке влияния сочетания ряда полиморфизмов генов оказалось, что, например, генотип CC гена rs1801282 *PPARG* повышает риск СД 2 при наличии генотипа AT полиморфизма rs9939609 гена *FTO* [41].

В казахской популяции полиморфный локус rs1801282 гена *PPARG* связан с некоторыми маркерами ожирения, но не с повышенным риском развития СД 2 [42, 43]. Исследование, проведенное в Тунисе, показало существенную взаимосвязь данного полиморфизма гена *PPARG* с ожирением лишь у пациентов, не имеющих СД 2 [44]. Однако для индийской популяции ОНП rs1801282 гена *PPARG* играет существенную роль в развитии СД 2 только у лиц с ожирением [45].

Индивидуальная вариабельность терапевтического ответа, в том числе на назначение сахароснижающих препаратов, частично обусловлена генетической гетерогенностью. Фармакогенетика представляет собой раздел генетики, которая фокусируется на генетической изменчивости на популяционном уровне и на том, как наш геном может влиять на индивидуальные реакции на лекарства, терапевтические результаты и частоту побочных эффектов.

Ген *PPARG*, кодирующий ядерный рецептор и являющийся родственником для группы препаратов тиазолидиндионов, широко изучался в фармакогенетических исследованиях эффективности данной группы препаратов. В частности, взаимосвязь полиморфизма rs1801282 *PPARG* с результатами лечения активно изучается при назначении пиоглитазона.

Применение пиоглитазона в комплексной терапии больных с МС снижает уровень системного воспаления, липидного обмена и существенно редуцирует ИР [46], таким образом оказывая влияние на основные патофизиологические пути развития ранних НЮ. Результаты ряда исследований показали, что носители аллеля G rs1801282 *PPARG* имели лучший ответ на лечение пиоглитазоном с точки зрения снижения уровня глюкозы натощак и HbA_{1c} по сравнению с пациентами с генотипом CC [47, 48].

Т.В. Еременко и соавт. в проведенных исследованиях показывают взаимосвязь полиморфизма rs1801282 *PPARG* с результатами применения пиоглитазона как у пациентов

с НТГ, так и при СД 2. Носительство аллеля G rs1801282 *PPARG* приводит к существенному уменьшению гликемии натощак и после нагрузки глюкозой у пациентов с НТГ. Тенденция к снижению тощачковой гликемии, HbA_{1c} также отмечена среди носителей аллеля G в подгруппе СД 2 [49]. Ранее авторы оценивали влияние тиазолидиндионов на липидный спектр крови у больных с МС в зависимости от носительства аллельного варианта rs1801282 *PPARG*. Максимальная степень снижения уровня триглицеридов на фоне приема тиазолидиндионов наблюдалась у пациентов – носителей аллеля G в сравнении с гомозиготными носителями CC.

Однако несколько работ продемонстрировало, что изучаемый полиморфизм не влияет на терапевтическую эффективность пиоглитазона [50, 51].

Эффективность использования метформина для лечения СД 2 также активно изучается в диабетологии, и отдельное внимание уделяется изучению полиморфизма rs1801282 гена *PPARG* [52]. Так, многоцентровое рандомизированное клиническое исследование DPP, в котором оценивалось влияние метформина и интенсивной модификации образа жизни на риск развития СД 2, показало, что лица – носители аллеля G наиболее активно снижали массу тела [53].

В то же время продемонстрировано, что гомозиготные носители CC характеризовались более выраженной потерей массы тела, снижением индекса массы тела и уменьшением соотношения окружности талии к окружности бедер относительно носителей аллеля G при соблюдении исключительно общепринятой при НЮ диеты, однако назначение метформина нивелировало эти различия [31].

В связи с этим оценка индивидуальных особенностей генетически детерминированных процессов у больных СД 2 имеет важное клиническое значение, поскольку эти процессы во многом определяют патофизиологические процессы обмена веществ.

Заключение

Таким образом, ключевой вклад полиморфизма rs1801282 гена *PPARG* состоит в определении чувствительности тканей к инсулину и, как следствие, включении его как одного из этиологических факторов развития НЮ. Имеющиеся в литературе противоречивые данные о взаимосвязи данного ОНП с особенностями жирового и углеводного обмена, а также метаболизма сахароснижающих препаратов могут быть объяснены этническими различиями. Обобщение обнаруженных в ходе исследований ассоциаций позволит более глубоко осознать взаимосвязь rs1801282 гена *PPARG* с патофизиологическими аспектами развития ранних НЮ, а также вариабельностью ответа пациентов на проводимую сахароснижающую терапию.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

1. Глобальный доклад по диабету. Женева: Всемирная организация здравоохранения, 2018. Лицензия: CC BY-NC-SA 3.0 IGO [Global report on diabetes. Geneva: World Health Organization, 2018. License: CC BY-NC-SA (in Russian)].
2. Park KS. The search for genetic risk factors of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab J*. 2011;35(1):12-22. DOI:10.4093/dmj.2011.35.1.12
3. Moore AF, Jablonski KA, McAteer JB, et al. Extension of type 2 diabetes genome-wide association scan results in the diabetes prevention program. *Diabetes*. 2008;57(9):2503-10. DOI:10.2337/db08-0284
4. Zhou K, Donnelly LA, Kimber CH, et al. Reduced-function SLC22A1 polymorphisms encoding organic cation transporter 1 and glycemic response to metformin: a GoDARTS study. *Diabetes*. 2009;58(6):1434-9. DOI:10.2337/db08-0896
5. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 10-й выпуск. *Сахарный диабет*. 2021;24(5):221 [Standards of specialized diabetes care. Eds II Dedov, MV Shestakova, Ayu Mayorov. 10th edition. *Diabetes mellitus*. 2021;24(5):221 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM12802
6. Meirhaeghe A, Tanck MWT, Fajas L, et al. Study of a new PPARGgamma2 promoter polymorphism and haplotype analysis in a French population. *Mol Genet Metab*. 2005;85(2):140-8. DOI:10.1016/j.ymgme.2005.02.004
7. Montagner A, Rando G, Degueur G, et al. New insights into the role of PPARs. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2011;85(5):235-43. DOI:10.1016/j.plefa.2011.04.016
8. Yen CJ, Beamer BA, Negri C, et al. Molecular scanning of the human peroxisome proliferator activated receptor gamma (hPPAR gamma) gene in diabetic Caucasians: identification of a Pro12Ala PPAR gamma 2 missense mutation. *Biochem Biophys Res Commun*. 1997;182(4):270-4. DOI:10.1006/bbrc.1997.7798
9. Frederiksen L, Brodbeck K, Fenger M, et al. Comment: studies of the Pro12Ala polymorphism of the PPAR-gamma gene in the Danish MONICA cohort: homozygosity of the Ala allele confers a decreased risk of the insulin resistance syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(8):3989-92. DOI:10.1210/jcem.87.8.8732
10. Sarhangi N, Sharifi F, Hashemian L, et al. PPARG (Pro12Ala) genetic variant and risk of T2DM: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2020;10(1):12764. DOI:10.1038/s41598-020-69363-7
11. Wang X, Liu J, Ouyang Y, et al. The association between the Pro12Ala variant in the PPARgamma2 gene and type 2 diabetes mellitus and obesity in a Chinese population. *PLoS One*. 2013;8(8):e71985. DOI:10.1371/journal.pone.0071985
12. Tan GD, Neville MJ, Liverani E, et al. The in vivo effects of the Pro12Ala PPARGgamma2 polymorphism on adipose tissue NEFA metabolism: the first use of the Oxford Biobank. *Diabetologia*. 2006;49(1):158-68. DOI:10.1007/s00125-005-0044-z
13. Ho JS, Germer S, Tam CH, et al. Association of the PPARG Pro12Ala polymorphism with type 2 diabetes and incident coronary heart disease in a Hong Kong Chinese population. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012;97(3):483-91. DOI:10.1016/j.diabres.2012.03.012
14. Бирюкова Е.В. Молекулярно-генетические, гормонально-метаболические и клинические аспекты метаболического синдрома. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М. 2009 [Biryukova EV. Molekulyarno-geneticheskie, gormonal'no-metabolicheskie i klinicheskie aspekty metabolicheskogo sindroma. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow. 2009 (in Russian)].
15. Мкртумян А.М., Бирюкова Е.В., Маркина Н.В. Молекулярно-генетические особенности, характер метаболизма глюкозы и функция эндотелия у больных метаболическим синдромом русской популяции. *Сахарный диабет*. 2008;11(4):26-30 [Mkrtyunyan AM, Biryukova EV, Markina NV. Molekulyarno-geneticheskie osobennosti, kharakter metabolizma glyukozy i funktsiya endoteliya u bol'nykh metabolicheskim sindromom russkoy populyatsii. *Diabetes mellitus*. 2008;11(4):26-30 (in Russian)]. DOI:10.14341/2072-0351-5585
16. Chistiakov DA, Potapov VA, Khodirev DS, et al. The PPARGgamma Pro12Ala variant is associated with insulin sensitivity in Russian normoglycaemic and type 2 diabetic subjects. *Diab Vasc Dis Res*. 2010;7(1):56-62. DOI:10.1177/1479164109347689
17. Bystrava AA, Ulitina AS, Kim MV, et al. Genetic Risk Factors of Macrovascular Complications in Patients with Type 2 Diabetes. *Kardiologiya*. 2017;57(2):17-22.
18. Потопов В.А. Поиск генетических маркеров, определяющих предрасположенность к сахарному диабету типа 2. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М. 2010 [Potapov VA. Poisk geneticheskikh markerov, opredelyayushchikh predispozitsionnost' k sakharnomu diabetu tipa 2. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow. 2010 (in Russian)].
19. Чернобривцев П.А., Пищулина С.В., Кишеня М.С. Особенности распределения генотипов и аллелей Rs1801282 гена PPARG у больных метаболическим синдромом в Лонеком регионе. *Университетская Клиника*. 2017;3(24):56-60 [Chernobrivtsev PA, Pishchulina SV, Kishenya MS. Osobennosti raspredeleniya genotipov i allelei Rs1801282 gena PPARG u bol'nykh metabolicheskim sindromom v donetskom regione. *Universitetskaya Klinika*. 2017;3(24):56-60 (in Russian)].
20. Mori H, Ikegami H, Kawaguchi Y, et al. The Pro12 -->Ala substitution in PPAR-gamma is associated with resistance to development of diabetes in the general population: possible involvement in impairment of insulin secretion in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2001;50(4):891-4. DOI:10.2337/diabetes.50.4.891
21. Galbete C, Toledo E, Martínez-González MA, et al. Pro12Ala variant of the PPARG2 gene increases body mass index: An updated meta-analysis encompassing 49,092 subjects. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21(7):1486-95. DOI:10.1002/oby.20150
22. González Sánchez JL, Serrano Ríos M, Fernández Perez C, et al. Effect of the Pro12Ala polymorphism of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma-2 gene on adiposity, insulin sensitivity and lipid profile in the Spanish population. *Eur J Endocrinol*. 2002;147(4):495-501. DOI:10.1530/eje.0.1470495
23. Bhatt SP, Misra A, Sharma M, et al. Ala/Ala genotype of Pro12Ala polymorphism in the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 gene is associated with obesity and insulin resistance in Asian Indians. *Diabetes Technol Ther*. 2012;14(9):828-34. DOI:10.1089/dia.2011.0277
24. Cole SA, Mitchell BD, Hsueh WC, et al. The Pro12Ala variant of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 (PPAR-gamma2) is associated with measures of obesity in Mexican Americans. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000;24(4):522-4. DOI:10.1038/sj.jjo.0801210
25. Mansoori A, Amini M, Kolahdooz F, Seyedrezaadeh E. Obesity and Pro12Ala Polymorphism of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-Gamma Gene in Healthy Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Nutr Metab*. 2015;67(2):104-18. DOI:10.1159/000439285
26. Tellechea ML, Aranguren F, Pérez MS, et al. Pro12Ala polymorphism of the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma gene is associated with metabolic syndrome and surrogate measures of insulin resistance in healthy men: interaction with smoking status. *Circ J*. 2009;73(11):2118-24. DOI:10.1253/circj.09-09-0320
27. Radha V, Vimalaswaran KS, Babu HN, et al. Role of genetic polymorphism peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 Pro12Ala on ethnic susceptibility to diabetes in South-Asian and Caucasian subjects: Evidence for heterogeneity. *Diabetes Care*. 2006;29(5):1046-51. DOI:10.2337/diacare.2951046
28. Hegele RA, Cao H, Harris SB, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 P12A and type 2 diabetes in Canadian Oji-Cree. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(5):2014-9. DOI:10.1210/jcem.85.5.6610
29. Kilpeläinen TO, Lakka TA, Laaksonen DE, et al. SNPs in PPARG associate with type 2 diabetes and interact with physical activity. *Med Sci Sports Exerc*. 2008;40(1):25-33. DOI:10.1249/mss.0b013e318159d1cd
30. Lindi VI, Uusitupa MI, Lindstrom J, et al. Association of the Pro12Ala polymorphism in the PPAR-gamma2 gene with 3-year incidence of type 2 diabetes and body weight change in the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetes*. 2002;51(8):2581-6.
31. Valeeva FV, Medvedeva MS, Khasanova KB, et al. Association of gene polymorphisms with body weight changes in prediabetic patients. *Mol Biol Rep*. 2022. DOI:10.1007/s11033-022-07254-y
32. Исакова Ж.Т., Талайбекова Э.Т., Жыргалбекова Б.Ж., и др. Межгенные взаимодействия и вклад полиморфных локусов генов KCNJ11, ADIPOQ, оментина, лептина, TCF7L2 и PPARG в развитие сахарного диабета 2-го типа в кыргызской популяции: исследование по типу случай-контроль с использованием MDR-анализа. *Проблемы эндокринологии*. 2018;64(4):216-25 [Isakova ZH, Talaibekova ET, Zhyrgalbekova BZH, et al. Gene-gene interaction and the contribution of polymorphic loci of KCNJ11, ADIPOQ, omentin, leptin, TCF7L2 and PPARG genes in the development of type 2 diabetes mellitus in the Kyrgyz population: a case-control genetic association study using MDR-analysis. *Problems of Endocrinology*. 2018;64(4):216-25 (in Russian)]. DOI:10.14341/probl8344
33. Hashemian L, Sarhangi N, Afshari M, et al. The role of the PPARG (Pro12Ala) common genetic variant on type 2 diabetes mellitus risk. *J Diabetes Metab Disord*. 2021;20(2):1385-90. DOI:10.1007/s40200-021-00872-6
34. Al-Naemi AH, Ahmad AJ. Is the rs1801282 (G/C) Polymorphism of PPAR - Gamma Gene Associated with T2DM in Iraqi People? *Open Access Maced J Med Sci*. 2018;6(3):447-55. DOI:10.3889/oamjms.2018.156
35. Wang F, Han XY, Ren Q, et al. Effect of genetic variants in KCNJ11, ABCC8, PPARG and HNF4A loci on the susceptibility of type 2 diabetes in Chinese Han population. *Chin Med J (Engl)*. 2009;122(20):2477-82.
36. Meigs JB, Manning AK, Fox CS, et al. Genome-wide association with diabetes-related traits in the Framingham Heart Study. *BMC Med Genet*. 2007;8 Suppl 1(Suppl 1):S16. DOI:10.1186/1471-2350-8-S1-S16
37. Montagnana M, Fava C, Nilsson PM, et al. The Pro12Ala polymorphism of the PPARG gene is not associated with the metabolic syndrome in an urban population of middle-aged Swedish individuals. *Diabet Med*. 2008;25(8):902-8. DOI:10.1111/j.1464-5491.2008.02510.x
38. Pattanayak AK, Bankura B, Balmiki N, et al. Role of peroxisome proliferator-activated receptor gamma gene polymorphisms in type 2 diabetes mellitus patients of West Bengal, India. *J Diabetes Investig*. 2014;5(2):188-91. DOI:10.1111/jdi.12130
39. Hotta K, Kitamoto A, Kitamoto T, et al. Association between type 2 diabetes genetic susceptibility loci and visceral and subcutaneous fat area as determined by computed tomography. *J Hum Genet*. 2012;57(5):305-10. DOI:10.1038/jhg.2012.21
40. Oh EY, Min KM, Chung JH, et al. Significance of Pro12Ala Mutation in Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-gamma2 in Korean Diabetic and Obese Subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(5):1801-4. DOI:10.1210/jcem.85.5.6499

41. Bhashab S, Filimban N, Altall RM, et al. The Effect Sizes of PPAR γ rs1801282, FTO rs9939609, and MC4R rs2229616 Variants on Type 2 Diabetes Mellitus Risk among the Western Saudi Population: A Cross-Sectional Prospective Study. *Genes (Basel)*. 2020;11(1):98. DOI:10.3390/genes11010098
42. Kruzliak P, Haley AP, Starcevic JN, et al. Polymorphisms of the peroxisome proliferator-activated receptor- γ (rs1801282) and its coactivator-1 (rs8192673) are associated with obesity indexes in subjects with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*. 2015;14:42. DOI:10.1186/s12933-015-0197-0
43. Sikhayeva N, Iskakova A, Saigi-Morgui N, et al. Association between 28 single nucleotide polymorphisms and type 2 diabetes mellitus in the Kazakh population: a case-control study. *BMC Med Genet*. 2017;18(1):76. DOI:10.1186/s12881-017-0443-2
44. Ben Ali S, Ben Yahia F, Sediri Y, et al. Gender-specific effect of Pro12Ala polymorphism in peroxisome proliferator-activated receptor gamma-2 gene on obesity risk and leptin levels in a Tunisian population. *Clin Biochem*. 2009;42(16-17):1642-7. DOI:10.1016/j.clinbiochem.2009.08.019
45. Phani NM, Vohra M, Rajesh S, et al. Implications of critical PPAR γ 2, ADIPOQ and FTO gene polymorphisms in type 2 diabetes and obesity-mediated susceptibility to type 2 diabetes in an Indian population. *Mol Genet Genomics*. 2016;291(1):193-204. DOI:10.1007/s00438-015-1097-4
46. Винник Н.И., Куценко Л.А., Куценко Н.Л., и др. Особенности клинической эффективности применения пиоглитазона в комплексной терапии больных с ишемической болезнью сердца на фоне метаболического синдрома. *Артериальная гипертензия*. 2011;1(15):79-86 [Vinnik NI, Kutsenko LA, Kutsenko NL, et al. Osobennosti klinicheskoi effektivnosti primeneniya pioglitazona v kompleksnoi terapii bol'nykh s ishemicheskoi boleznyu serdtsa na fone metabolicheskogo sindroma. *Arterial'naya gipertenziya*. 2011;1(15):79-86 (in Russian)].
47. Kawaguchi-Suzuki M, Frye RF. Current clinical evidence on pioglitazone pharmacogenomics. *Front Pharmacol*. 2013;4:147. DOI:10.3389/fphar.2013.00147
48. Hsieh MC, Lin KD, Tien KJ, et al. Common polymorphisms of the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (Pro12Ala) and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator-1 (Gly482Ser) and the response to pioglitazone in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*. 2010;59(8):1139-44. DOI:10.1016/j.metabol.2009.10.030
49. Еременко Т.В., Мациевский Н.А., Ворохобина Н.В., и др. Клинический эффект применения тиазолидиндионов у пациентов с нарушениями углеводного обмена при носительстве полиморфизма rs1801282. *Ожирение и метаболизм*. 2020;17(2):193-9 [Eremenko TV, Matsievskiy NA, Vorokhobina NV, et al. Clinical effect of thiazolidinediones in subjects with disorders of carbohydrate metabolism in case of polymorphism rs1801282. *Obesity and metabolism*. 2020;17(2):193-9 (in Russian)]. DOI:10.14341/omet9943
50. Blüher M, Lübgen G, Paschke R. Analysis of the relationship between the Pro12Ala variant in the PPAR-gamma2 gene and the response rate to therapy with pioglitazone in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26(3):825-31. DOI:10.2337/diacare.26.3.825
51. Namvaran F, Azarpira N, Rahimi-Moghaddam P, Dabbaghmanesh MH. Polymorphism of peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) Pro12Ala in the Iranian population: relation with insulin resistance and response to treatment with pioglitazone in type 2 diabetes. *Eur J Pharmacol*. 2011;671(1-3):1-6. DOI:10.1016/j.ejphar.2011.09.158
52. Кучер А.Н., Бабушкина Н.П. Роль генетических и средовых факторов в детерминации ответа на метформин. *Сахарный диабет*. 2021;24(6):571-82 [Kucher AN, Babushkina NP. Role of Genetic and Environmental Factors in Determining the Response to Metformin. *Diabetes mellitus*. 2021;24(6):571-82 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM12744
53. Franks PW, Jablonski KA, Delahanty L, et al. The Pro12Ala variant at the peroxisome proliferator-activated receptor gamma gene and change in obesity-related traits in the Diabetes Prevention Program. *Diabetologia*. 2007;50(12):2451-60. DOI:10.1007/s00125-007-0826-6

Статья поступила в редакцию / The article received: 19.04.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.05.2022



OMNIDOCTOR.RU



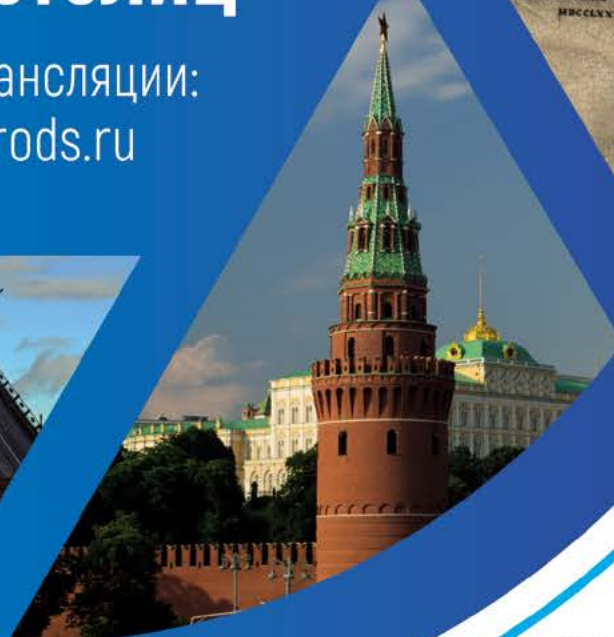
9-10 июня 2022 г.

Москва, ул. Б. Якиманка, 24,
гостиница «Президент-Отель»

Научно-практическая
конференция
с международным участием

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ ДВУХ СТОЛИЦ

Сайт трансляции:
gastrods.ru



Регистрация бесплатная
Подробная информация
на сайте конференции
www.gastrods.ru