

ОГЛАВЛЕНИЕ

Коллектив авторов	6
Список сокращений и условных обозначений	8
Предисловие	11
Введение	13
Глава 1. Метаболически ассоциированная болезнь поджелудочной железы (А.С. Аметов)	22
1.1. Жировая трансформация поджелудочной железы: ящик «Пандоры» панкреатологии	22
1.2. Роль поджелудочной железы в метаболическом здоровье. Стеатоз и метаболическое повреждение поджелудочной железы	26
1.3. Метаболические маркеры для определения стеатоза поджелудочной железы	27
1.4. Жировая инфильтрация поджелудочной железы, функция β -клеток и резистентность к инсулину у молодых пациентов с ожирением	28
1.5. Роль жировой инфильтрации поджелудочной железы (внутридольковой и внедольковой) в онкогенезе поджелудочной железы	29
1.6. Жировая инфильтрация поджелудочной железы	31
1.7. Ассоциации отложения жира в поджелудочной железе с заболеваниями экзокринной и эндокринной частей поджелудочной железы	34
1.8. Взаимосвязь накопления жира в поджелудочной железе с неалкогольной жировой болезнью печени	36
1.9. Жир в поджелудочной железе связан с показателями непрерывного мониторинга уровня глюкозы	37
1.10. Отложение жира в поджелудочной железе коррелирует с высокой артериальной жесткостью у пациентов с избыточной массой тела и ожирением	39
1.11. Отложение жира в поджелудочной железе — причина развития ее рака	39
1.12. Стеатоз поджелудочной железы: выявление нового модифицируемого фактора высокого риска развития панкреатита	40
1.13. Терапевтические возможности влияния на жировые изменения поджелудочной железы	41
Список литературы	43

Глава 2. Роль непрерывного мониторингования глюкозы в оценке и поддержании метаболического здоровья (<i>Я.В. Пуговкина, А.С. Аметов, Е.А. Ермакова</i>)	44
2.1. Материал и методы	48
2.2. Результаты	53
2.3. Выводы	55
Список литературы	56
Глава 3. Влияние глюкагоноподобного пептида 1-го типа на метаболическую адаптацию у больных сахарным диабетом 2-го типа и ожирением (<i>Д.Г. Гусенбекова, А.С. Аметов</i>)	58
3.1. Введение	58
Список литературы	69
Глава 4. Вопросы кардиоренометаболического здоровья в повседневной практике интерниста (<i>Г.П. Арутюнов</i>)	73
4.1. Введение в проблему	73
4.2. Некоторые вопросы эпидемиологии кардиоренометаболического синдрома	76
4.3. Современный взгляд интерниста на синдемию метаболических заболеваний. Патофизиология формирования кардиоренометаболического синдрома	80
4.4. Стадийность кардиоренометаболического синдрома. Роль терапевта на разных этапах развития синдрома	102
4.5. Принципы профилактики и лечения кардиоренометаболического синдрома в зависимости от его стадии. Роль терапевта.	105
Список литературы	112
Глава 5. Цереброметаболическое здоровье (<i>М.М. Танащян, К.В. Антонова</i>)	117
5.1. Введение	117
5.2. Метаболические расстройства и цереброваскулярные заболевания	119
5.3. Хронические цереброваскулярные заболевания	130
5.4. Заключение	141
Список литературы	142
Глава 6. Ожирение и хроническая сердечная недостаточность: сложные вопросы диагностики и лечения (<i>Г.А. Чумакова, О.В. Гриценко</i>)	149

6.1. Введение	149
6.2. Изменение гемодинамики при ожирении	150
6.3. Роль висцерального ожирения в развитии сердечной недостаточности	152
6.4. Возможности диагностики фиброза миокарда и диастолической дисфункции при ожирении	154
6.5. Speckle-tracking-эхокардиография как альтернативный неинвазивный способ диагностики диастолической дисфункции.	160
6.6. Роль сывороточных биомаркеров в доклинической диагностике диастолической дисфункции при ожирении	164
6.7. Прогнозирование риска развития диастолической дисфункции при ожирении	168
6.8. Возможности управления риском развития диастолической дисфункции у больных с ожирением	169
Список литературы	173
Глава 7. Роль двойного ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 1-го и 2-го типа в управлении метаболическим здоровьем (<i>А.С. Аметов, А.В. Жигарева</i>)	179
7.1. Клинический случай № 1	183
7.2. Клинический случай № 2	186
Список литературы	190
Глава 8. Сахарный диабет в практике кардиолога (<i>Е.З. Голухова, Л.С. Лифанова, Н.И. Булаева, Н.М. Магомедова, Я.В. Пуговкина</i>)	192
8.1. Основные положения.	192
8.2. Заключение	205
Список литературы	205
Глава 9. Оценка эффективности патогенетической терапии диабетической полиневропатии (<i>З.В. Карасева, А.С. Аметов, В.Г. Салтыкова, Е.Ю. Пашкова</i>)	208
Список литературы	225
Предметный указатель	231

ПРЕДИСЛОВИЕ

Уважаемые коллеги! Дорогие друзья!

Ожирение обозначено экспертами ВОЗ как «вторая неинфекционная эпидемия нашего времени».

Следует отметить, что ни одна из тканей нашего организма не очернялась в течении столь длительного времени, как жировая ткань.

Необходимо подчеркнуть, что жировая клетка-адипоцит производит и секретирует более 600 биологически активных соединений, принимающих активное участие в регулировании всех видов обмена в организме человека.

В настоящее время известно, что жировая ткань играет важнейшую ключевую роль в управлении метаболическим гомеостазом и гомеостазом энергии в целом!

Все это диктует крайнюю необходимость кардинально изменить парадигму отношения к проблеме ожирения, перейдя от громких слов «борьба с ожирением» на «управление метаболизмом жира».

А на самом деле — на «Управление метаболическим здоровьем».

Не всем это нравится, легче измерять проблему потерянными килограммами и сантиметрами. Отсюда столь незначительные наши успехи!

Впереди много работы, требующей максимального объединения усилий на мультидисциплинарном уровне!

Когда начинать?

Начинать надо на этапе планирования семьи! Потому что именно во внутриутробном периоде происходит «метаболическое программирование всех функций органов и систем!».

Дефицит или избыток внутриутробного питания одинаково опасны и могут способствовать развитию инсулинорезистентности с последующим нарушением метаболического программирования.

В связи с этим назрела необходимость разработки и создания Федеральной программы — «Метаболическое Здоровье Нации», включая разработку и внедрение электронного Паспорта метаболического здоровья нации!

В добрый путь!

*С уважением,
заслуженный деятель науки РФ,
заведующий кафедрой эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская
медицинская академия непрерывного профессионального образования»
Минздрава РФ.*

*Руководитель сетевой кафедры ЮНЕСКО
«Биоэтика сахарного диабета как глобальная проблема»,
доктор медицинских наук, профессор
Аметов Александр Сергеевич*



Глава 3

ВЛИЯНИЕ ГЛЮКАГОНОПОДОБНОГО ПЕПТИДА 1-го ТИПА НА МЕТАБОЛИЧЕСКУЮ АДАПТАЦИЮ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА И ОЖИРЕНИЕМ

Д.Г. Гусенбекова, А.С. Аметов

3.1. ВВЕДЕНИЕ

3.1.1. Патогенетические аспекты развития сахарного диабета 2-го типа у больных с ожирением

Многочисленные патофизиологические отклонения связаны с развитием СД2. Хорошо известно, что снижение периферической утилизации глюкозы (преимущественно мышцами) в сочетании с повышенной эндогенной продукцией глюкозы являются характерными проявлениями резистентности к инсулину. Повышенный липолиз, увеличение уровня свободных ЖК, а также накопление промежуточных метаболитов липидного обмена способствуют дальнейшему повышению уровня глюкозы, снижению периферического поглощения глюкозы и нарушению функции β -клеток. Современные представления о традиционных концепциях «глюкотоксичности» и «липотоксичности», которые охватывают процесс ухудшения состояния β -клеток в ответ на хроническое повышение уровня глюкозы и липидов, в настоящее время расширены и охватывают все питательные вещества («нутритоксичность»). Считается, что избыточное потребление калорийных питательных веществ с течением времени представляет для β -клеток поджелудочной железы

непосильную нагрузку и может привести к токсическим гормональным и метаболическим адаптациям [1]. Краткосрочное влияние глюкозы, липидов и аминокислот индуцирует стимуляцию биосинтеза и секреции инсулина. Избыточное воздействие этих питательных веществ чрезмерно стимулирует β -клетки с постоянной и непрерывной потребностью в высвобождении инсулина и тем самым, возможно, вызывает изменения в чувствительности тканей к инсулину. В конечном итоге происходит изменение восприятия глюкозы и истощение запасов инсулина. Биохимические механизмы, лежащие в основе дисфункции β -клеток, связанных с «нутритоксичностью», не совсем изучены, но, предположительно, связаны с окислительным стрессом [1]. Островковые клетки поджелудочной железы «перегружаются», возникает дисфункция митохондрий и эндоплазматического ретикулаума, что приводит к тяжелому окислительному стрессу. В результате этого нарушаются синтез и секреция инсулина, а также происходит внутриклеточное накопление токсичных метаболитов с дедифференциацией и гибелью β -клеток [2]. Компенсаторная секреция инсулина β -клетками поджелудочной железы может изначально поддерживать нормальный уровень глюкозы в плазме, но функция β -клеток со временем прогрессивно ухудшается. Одновременно происходит неадекватное высвобождение глюкагона из α -клеток поджелудочной железы, особенно в постпрандиальный период (рис. 3.1).

Как видно из рис. 3.1, островки поджелудочной железы у здоровых людей реагируют на пищевые сигналы, секретировав инсулин двухфазным образом. Чрезмерная доступность питательных веществ, усиливающих секрецию инсулина, таких как глюкоза, липиды и аминокислоты, первоначально вызывает легкий нутривстресс в β -клетках, что приводит к повышенной базальной секреции и усилению второй фазы, что приводит к гиперинсулинемии, которая приводит к ожирению и резистентности к инсулину. На этой стадии β -клетки подвергаются гиперплазии, что приводит к увеличению размеров островков. Гибели клеток не происходит, а β -клетки справляются с метаболическим стрессом посредством глюко-липо-амино-адаптационных процессов, которые включают пути детоксикации избытка питательных веществ. Архитектура островков начинает меняться. Эта умеренная стадия нутритивного стресса, которая часто сопровождается неправильным образом жизни, длительным избыточным поступлением нутриентов, старением, в результате чего развивается хроническое и устойчивое повреждение β -клеток, которое усугубляется генетиче-

ской/эпигенетической структурой человека. Тяжелый нутрестресс возникает из-за глюко-липо-аминотоксичности, которую можно назвать проще нутритоксичностью, кульминацией которой является дисфункция и недостаточность β -клеток с выраженным снижением секреторного ответа β -клеток, что приводит к СД2.

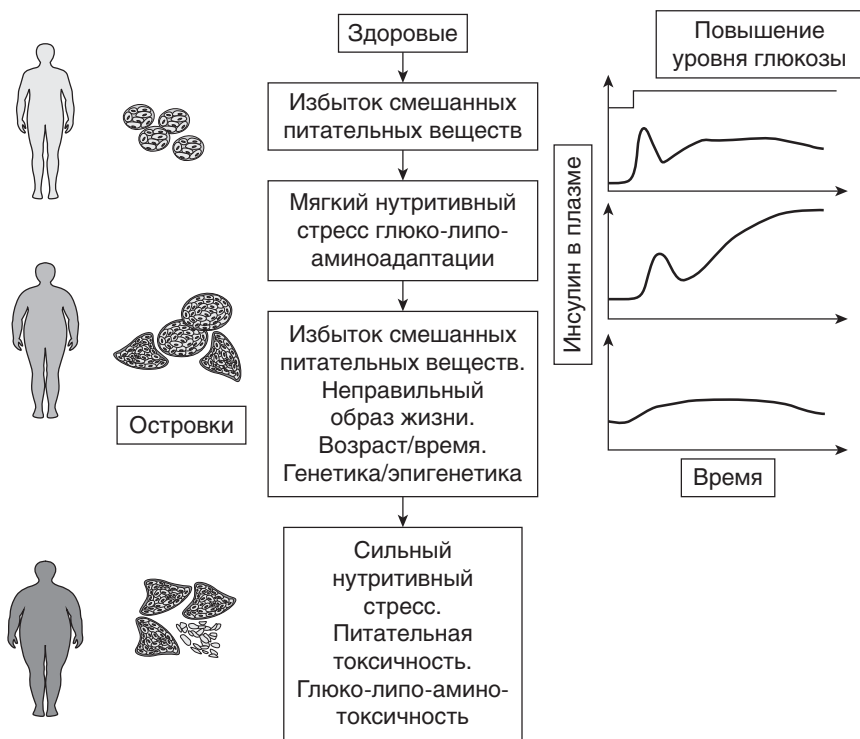


Рис. 3.1. Изменения в β -клетках, вызванные избыточным потреблением питательных веществ [2]

Было высказано предположение, что как нарушенная секреция инсулина, так и чрезмерная секреция глюкагона при СД2 являются вторичными по отношению к «дефекту инкретина». Показано, что нарушения, связанные с «инкретиновым эффектом», играют важную роль в прогрессирующей недостаточности β -клеток при СД2. ГПП-1 и глюкозозависимый инсулиотропный полипептид отвечают примерно за 90% эффекта инкретина [3, 4]. При СД2 наблюдается дефицит

ГПП-1 [5, 6] и устойчивость к действию инсулинотропного полипептида [7, 8]. Дефицит ГПП-1 может наблюдаться у людей уже с нарушением гликемии натощак и ухудшается с прогрессированием до развития СД2 [9]. Помимо дефицита ГПП-1, существует резистентность к стимулирующему эффекту ГПП-1 на секрецию инсулина у больных СД2 [10]. В отличие от ГПП-1, уровень инсулинотропного полипептида в плазме повышен при СД2, однако содержание инсулина снижено [11]. Это говорит о том, что существует резистентность β -клеток к стимулирующему эффекту инсулинотропного полипептида на секрецию инсулина [12]. Недавние исследования показали, что жесткий гликемический контроль способен восстанавливать инсулиновую секреторную реакцию β -клеток на инсулинотропный полипептид [13]. Таким образом, резистентность β -клеток к инсулинотропному полипептиду является еще одним проявлением глюкозотоксичности.

У людей с висцеральным накоплением жира повышается уровень воспалительных цитокинов (адипокинов), которые в значительной степени вовлечены в процесс развития тканевой ИР и СД2 [1].

В последние годы изучается секреторная способность скелетных мышц. Малоподвижный образ жизни повышает риск развития метаболических заболеваний, таких как СД2 и ожирение [12]. Сокращение мышц способствует высвобождению пептидов и цитокинов, которые называются «миокинами». Миокины влияют на адаптацию скелетных мышц к физической нагрузке, отвечают за утилизацию глюкозы, окисление ЖК, липолиз, что позволяет предположить роль миокинов в профилактике и лечении СД2 [13]. Главным регулятором, обеспечивающим энергетический метаболизм мышц, является миокин иризин [14]. Иризин способен преобразовывать белую жировую ткань в бурую, которая является метаболически активной. Таким образом, можно предположить снижение массы тела (МТ) за счет увеличения энергетических затрат [15]. Кроме того, иризин подавляет экспрессию и секрецию провоспалительных цитокинов у больных с ожирением, уменьшая воспаление жировой ткани [16]. Накопленные данные позволяют предположить, что иризин имеет потенциальную способность модулировать такие состояния, как воспаление, апоптоз, окислительный стресс и атеросклероз [17–19].

Несмотря на то, что представления о патогенезе СД2 существенно расширились, неоспоримую роль в развитии и прогрессировании гипергликемии занимает нарушение функции β -клеток поджелудочной железы [20]. У здоровых людей секреция инсулина происходит двухфаз-

ным образом. Первая фаза продолжается в среднем в течение 10 мин, за ней следует более длительная вторая фаза секреции инсулина, которая продолжается, пока сохраняется гипергликемия [21]. Однако у пациентов с СД2 первая фаза инсулинового ответа утрачивается из-за снижения функции β -клеток. Согласно данным исследования UKPDS (Prospective Diabetes Study), у многих пациентов на момент постановки диагноза функция β -клеток снижена до 50% [22]. Исследования демонстрируют наличие структурных дефектов морфологии островковых клеток уже на момент постановки диагноза [23]. Результаты Программы профилактики диабета (DPP; Diabetes Prevention Program) [24] показали, что у пациентов, которые вошли в исследование с диагнозом «нарушение гликемии натощак» и все еще имели нарушение гликемии натощак 3 года спустя, на момент окончания исследования частота диабетической ретинопатии составляла 7,9%. У пациентов, которые включены в исследование с нарушением гликемии натощак, но у которых через 3 года развился СД, к моменту окончания исследования частота диабетической ретинопатии составляла 12,6%. Более того, у этих пациентов с нарушением гликемии натощак диабетическая ретинопатия наблюдалась при значении HbA1c в пределах 5,9 и 6,1%. Периферическая невропатия также была распространенной находкой при нарушении гликемии натощак и встречалась у 5–10% пациентов [25, 26]. Подводя итог, можно сказать, что, несмотря на наличие резистентности к инсулину в печени и мышцах на ранних стадиях заболевания, СД2 не возникает при отсутствии прогрессирующей недостаточности β -клеток. Поскольку дефицит ГПП-1 возникает на ранних этапах заболевания, то заместительная терапия ГПП-1 является логичным выбором для восстановления нарушенной секреции инсулина, характерной для больных СД2 [27].

Основные звенья патогенеза СД2 представлены на **рис. 3.2** (см. **цв. вклейку**).

Стратегии раннего вмешательства, направленные не только на снижение уровня глюкозы, но и на сохранение β -клеток, могут способствовать предотвращению прогрессирования заболевания [28]. Агонисты рецепторов ГПП-1 (арГПП-1) являются первым сахароснижающим классом препаратов, используемых в терапии СД2, обладающим потенциалом задерживать прогрессирование заболевания.

Результаты клинических исследований демонстрируют способность арГПП-1 (лираглутид и эксенатид) улучшать функцию β -клеток, которую оценивали с помощью анализа расчетного индекса функ-

циональной активности β -клеток поджелудочной железы (НОМА- β) и соотношения проинсулин/инсулин. Доклинические исследования свидетельствуют о наличии потенциала стимулировать пролиферацию и неогенез β -клеток, а также подавлять апоптоз β -клеток [21, 29]. Другой представитель класса арГПП-1 дулаглутид у пациентов с СД2 инициировал развитие таких эффектов, как повышение высвобождения инсулина в первую и вторую фазу инсулинового ответа, стимуляция глюкозозависимой секреции инсулина, уменьшение секреции глюкагона и замедление скорости опорожнения желудка, наиболее выраженное после приема первой дозы препарата [30].

У пациентов поликлиники города Москвы в реальной клинической практике было изучено влияние дулаглутида на показатели углеводного и жирового обмена, антропометрические данные, толщину эпикардального жира (ЭЖ), а также изучали динамику жировой ткани и скелетной мускулатуры на фоне терапии посредством биоимпедансного анализа состава тела [31, 32].

Цель исследования: оценить влияние дулаглутида на метаболические показатели и функцию β -клеток поджелудочной железы в реальной клинической практике.

Дизайн исследования: открытое пилотное исследование. Проведено в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения города Москвы «Городская поликлиника № 219 Департамента здравоохранения города Москвы» в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы: в исследование вошло 85 человек (56 женщин, 29 мужчин) с СД2, ожирением различной степени выраженности, в возрасте от 18 до 70 лет.

Участники подписали информированное согласие перед включением в исследование. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом (выписка из Протокола № 3 от 22.03.2022).

Пациентам с целью интенсификации к получаемой сахароснижающей терапии (метформин 2000 мг/сут, препараты сульфонилмочевины) был добавлен дулаглутид — арГПП-1 — в дозе 1,5 мг 1 раз в неделю.

Медиана возраста составила 58 лет.

Исходно и через год терапии наряду с антропометрическими показателями, такими как МТ, ИМТ, ОТ, определяли показатели гликемического контроля (глюкоза натощак, HbA1c), липидного профиля (ОХ, ЛПНП, ЛПВП, ТГ), инсулин, С-пептид, иризин, адипонектин, лептин, СРБ. Кроме того, оценивали динамику толщины эпикарди-

ального жира с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ) и изучали состав тела с помощью биоимпедансометрии. Также оценивали индекс ИР и функциональной активности β -клеток поджелудочной железы с использованием расчетных индекса инсулинорезистентности (НОМА-IR; от англ. Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) и НОМА- β .

НОМА-IR = гликемия натощак (ммоль/л) \times ИРИ (мкЕд/мл)/22,5.

ИРИ — иммунореактивный инсулин, НОМА-IR <2,77 считали нормальным.

НОМА- β = 20 \times иммунореактивный инсулин (мкЕд/мл)/глюкоза натощак (ммоль/л) — 3,5.

Всем пациентам даны общепринятые рекомендации по питанию в виде максимального ограничения жиров (преимущественно животного происхождения) и сахаров, сокращения продуктов, состоящих из сложных углеводов и белков (в размере половины от привычной порции), неограниченного потребления продуктов с минимальной калорийностью (богатых водой и клетчаткой овощей). Также было рекомендовано расширение объема физических нагрузок в виде аэробных физических упражнений длительностью до 60 мин не менее 3 раз в неделю (алгоритмы специализированной помощи) [33]. Контроль за выполнением рекомендаций по питанию и физическим нагрузкам не осуществлялся.

Статистический анализ осуществляли с использованием пакета прикладных программ Statistica v. 13.5. Результаты представлены в виде медианы. Значимость различия показателей определяли по критерию Вилкоксона. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования: через год на фоне добавления к предшествующей терапии дулаглутида получено статистически значимое снижение уровня гликированного гемоглобина с 7,1% (5,4; 10,6) до 6,5% (6,2; 12,4) ($p < 0,05$).

Улучшение гликемического контроля происходило на фоне статистически значимого снижения показателей антропометрии: МТ снизилась со 110 кг (70–185) до 105,5 кг (60–159) ($p < 0,05$), ИМТ уменьшился с 39,2 до 37,05 ($p < 0,05$), ОТ уменьшилась со 124,5 см (46,4–150) до 119 см (90–146) ($p < 0,05$).

Кроме того, наблюдалось значимое снижение уровня ОХ с 4,89 ммоль/л (2,07–15) до 4,55 ммоль/л (2,19–8,33) ($p < 0,05$), изме-

нение остальных показателей липидного профиля (ЛПНП, ТГ, ЛПВП) не достигло статистической значимости.

Улучшение метаболических показателей сопровождалось значимым повышением индекса НОМА- β с 80,0 (4,0–359,0) до 110 (12,2–755) ($p < 0,05$). Повышение уровня С-пептида не достигло статистической значимости.

Индекс НОМА-IR снижался статистически незначимо.

Также отмечалось значимое снижение маркера воспаления СРБ, уменьшение толщины эпикардального жира по данным ЭхоКГ, массы жировой ткани по результатам биоимпедансометрии.

Исходная характеристика пациентов и результаты исследования представлены в табл. 3.1.

Таблица 3.1. Динамика показателей исходно и через год терапии

Показатели	Исходно Ме (25; 75 перцентиль)	Через год Ме (25; 75 перцентиль)	Динамика, Δ	p
МТ, кг	110 (70; 185)	105,5 (60; 159)	-4,5	<0,05
ИМТ	39,2 (26,7; 55,8)	37,05 (25,0; 54,3)	-2,15	<0,05
ОТ, см	124,5 (46,4–150)	119 (90; 146)	-5,5	<0,05
НbA1c, %	7,1 (5,4; 10,6)	6,5 (6,2; 12,4)	-0,6	<0,05
ОХ, ммоль/л	4,89 (2,07; 15)	4,55 (2,19; 8,33)	-0,34	<0,05
Лептин, нг/мл	32,9 (14,9; 127,6)	24,5 (13,5; 133,7)	-8,4	<0,05
Иризин, нг/мл	4,34 (1,18; 88,1)	5,33 (1,46; 38,08)	+0,99	>0,05
Адипонектин, мкг/мл	4,11 (2,24; 23,05)	4,87 (3,32; 9,05)	+0,76	>0,05
СРБ, мг/мл	3,37 (0,01; 64,2)	2,24 (0,01; 54,1)	-1,13	<0,05
НОМА- β	80,0 (4,0; 359,0)	110 (12,2; 755)	+30	<0,05
НОМА-IR	4,8 (0,44; 33,2)	4,69 (1,42; 20,4)	-0,11	>0,05
ЭЖ, мм	11 (2,5; 20)	10 (7; 15)	-1	<0,05
Жир. масса, кг	52,3 (26,6; 99,8)	44,7 (28,2; 73,9)	-7,6	<0,05
Скел. масса, кг	19,5 (8,0; 36,6)	23,1 (13,2; 46,6)	+3,6	>0,05

Примечание: ИМТ — индекс МТ, ОТ — окружность талии, ОБ — окружность бедер, НbA1c — гликированный гемоглобин, ОХ — общий холестерин, ЛПВП — липопротеины высокой плотности, ЛПНП — липопротеины низкой плотности, ТГ — триглицериды, НОМА-IR — индекс ИР, НОМА- β — расчетный индекс функциональной активности β -клеток поджелудочной железы, СРБ — С-реактивный белок, ЭЖ — эпикардальный жир, жир. масса — жировая масса по данным биоимпедансометрии, скел. масса — скелетная масса по данным биоимпедансометрии.

Динамика индекса НОМА-β представлена на **рис. 3.3**.

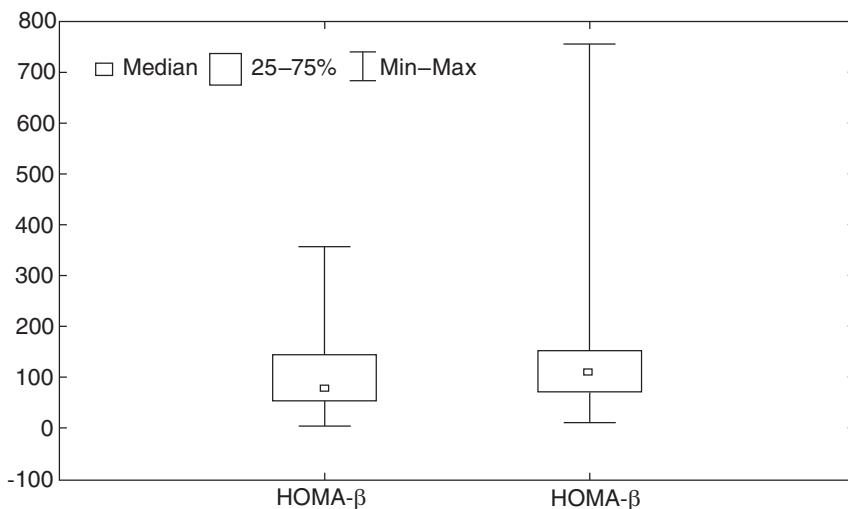


Рис. 3.3. Динамика индекса НОМА-β исходно (слева) и через 12 мес терапии (справа)

Корреляционный анализ выявил наличие отрицательной связи в динамике индекса НОМА-β со следующими показателями: МТ ($r = -0,31$; $p < 0,05$); ИМТ ($r = -0,33$; $p < 0,05$), глюкозой натощак ($r = -0,49$; $p < 0,05$), HbA1c ($r = -0,34$; $p < 0,05$).

Также обнаружено наличие отрицательной корреляционной связи изменения уровня адипонектина и длительности заболевания ($r = -0,35$; $p < 0,05$) (**рис. 3.4**). Изменение уровня адипонектина в зависимости от длительности заболевания после лечения представлено на **рис. 3.5**.

Обсуждение: в условиях реальной клинической практики оценивалось влияние арГПП-1 дулаглутида на показатели гликемического контроля, липидного профиля, антропометрические данные, показатели МЗ (лептин, адипонектин), иризин, индексы НОМА-β и НОМА-IR. Через год интенсификация терапии дулаглутидом привела к статистически значимому снижению показателей углеводного и липидного обменов: гликированного гемоглобина и общего холестерина. Помимо обеспечения гликемического контроля добавление дулаглутида к терапии привело к статистически значимому снижению МТ, ИМТ, ОТ (см. табл. 3.1).

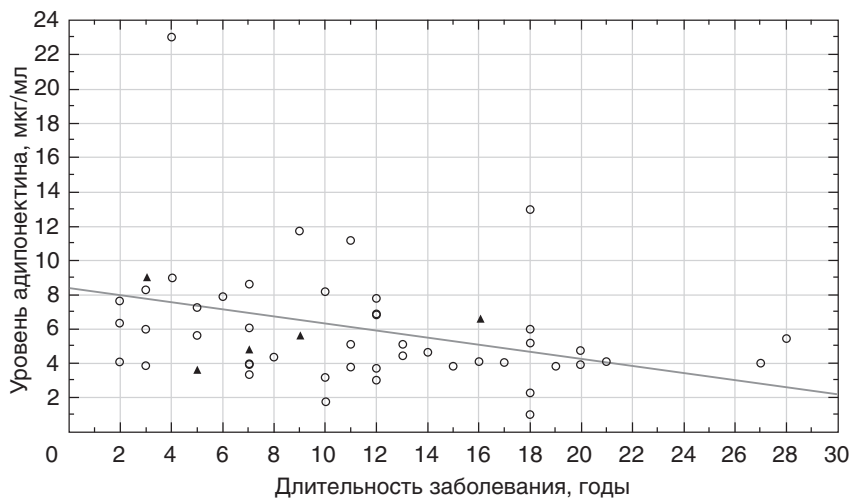


Рис. 3.4. Уровень адипонектина в зависимости от длительности заболевания до лечения

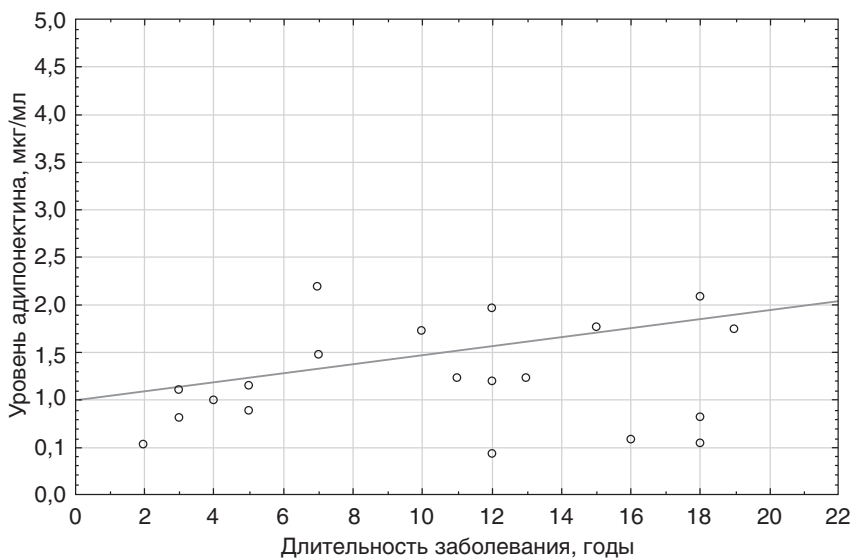


Рис. 3.5. Изменение уровня адипонектина в зависимости от длительности заболевания после лечения

Снижение МТ на фоне терапии дулаглутидом наблюдалось также в исследованиях AWARD 3, 5, 6: среднее снижение МТ составило 2–3 кг [34–36].

Уменьшение количества жира, особенно висцерального, позволяет эффективно снизить кардиометаболический риск. Умеренное снижение МТ на 5–10% у пациентов с избыточным весом, ожирением и СД2 оказалось достаточным для получения клинически значимых улучшений факторов риска ССЗ [37].

Важно отметить, что снижение МТ происходило за счет редукции жировой ткани, при этом потери мышечной ткани не наблюдалось, о чем свидетельствуют данные биоимпедансометрии. Кроме того, через год терапии наблюдалось статистически значимое уменьшение толщины ЭЖ по результатам ЭхоКГ. Толщина ЭЖ прямо коррелирует с МС, ишемической болезнью сердца и субклиническим атеросклерозом [38]. Эпикардальная жировая ткань (ЭЖТ) способна секретировать провоспалительные адипокины, которые вызывают фиброз предсердий и желудочков [39]. При увеличении количества ЭЖ сердце покрывается жировым «панцирем», провоспалительные цитокины попадают в коронарные артерии, вызывая в них необратимые изменения, способствуя развитию атеросклероза. Дизайн исследования не позволяет определить, какой вклад в снижение МТ принадлежит интенсификации терапии дулаглутидом, а какой — изменению образа жизни, так как не проводился количественный учет энергозатрат.

Важным наблюдением в нашей работе является тенденция к повышению уровня адипонектина и иризина, а также значимое снижение уровня лептина. Адипонектин — уникальный адипокин, который имеет обратную корреляцию с МС, СД2 и атеросклерозом. Адипонектин увеличивает окисление ЖК, одновременно снижая выработку глюкозы в печени, а абляция гена адипонектина у мышей вызывает резистентность к инсулину и СД2. Кроме того, адипонектин обладает противовоспалительным эффектом. Лептин, хорошо известный адипокин, действует на уровне центральной нервной системы, способствует подавлению аппетита, однако большинство пациентов с ожирением резистентны к лептину и имеют повышенный уровень циркулирующего лептина. При ожирении гиперлептинемия способствует воспалению посредством модуляции функций Т-клеток и моноцитов [1].

По данным корреляционного анализа наблюдалась отрицательная связь уровня адипонектина с длительностью заболевания. Однако при-

рост уровня адипонектина через год терапии наблюдался даже при длительном течении заболевания.

Статистически значимое снижение уровня СРБ может свидетельствовать об уменьшении вялотекущего воспаления, которое признают одним из общих патогенетических механизмов развития ССЗ и СД2. Согласно рекомендациям Американской ассоциации сердца, пациенты с уровнем высокочувствительного СРБ менее 1 мг/л имеют низкий риск развития ССЗ, 1–3 мг/л — средний, более 3 мг/л — высокий [40]. В нашем исследовании медиана уровня СРБ составила 3,37 мг/мл (0,01; 64,2), что соответствует высокому риску развития ССЗ. Повышенные концентрации СРБ в сыворотке крови рассматриваются как фактор риска внезапной смерти и рестеноза у пациентов после чрескожного коронарного вмешательства [41]. Таким образом, возможно, снижение СРБ имеет потенциальный кардиопротективный эффект у пациентов с СД2 и ожирением.

У пациентов с СД2 длительная гипергликемия оказывает пагубное влияние на β -клетки (глюкозотоксичность), что приводит к дальнейшему снижению секреции инсулина, повышению уровня глюкозы и повреждению β -клеток поджелудочной железы [21]. В нашем исследовании снижение уровня глюкозы, общего холестерина, МТ сопровождалось статистически значимым повышением индекса НОМА- β , отражающего функциональную активность β -клеток поджелудочной железы. Благоприятное влияние на функцию β -клеток поджелудочной железы могло быть связано с уменьшением глюкозотоксичности и уменьшением количества жировой ткани (возможно, липотоксичности), которые способствовали уменьшению «напряжения» на инсулярный аппарат поджелудочной железы, а также с непосредственным влиянием дулаглутида на β -клетки.

Свидетельства улучшения функции β -клеток также наблюдались в нескольких исследованиях AWARD как эффект класса арГПП-1 [42].

Таким образом, арГПП-1 — перспективный класс препаратов для лечения больных с СД2 и ожирением, обладающий потенциалом замедлять прогрессирование заболевания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Solis-Herrera C., Triplitt C., Cersosimo E., DeFronzo R. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus [Updated 2021 Sep 27] // Endotext [Internet] / Eds K.R. Feingold, B. Anawalt, M.R. Blackman et al. South Dartmouth, MA: MDText.com, 2000. PMID: 25905339.

2. Prentki M., Peyot M., Masiello P., Madiraju S. Nutrient-induced metabolic stress, adaptation, detoxification, and toxicity in the pancreatic β -cell // *Diabetes*. 2020. Vol. 69. N. 3. P. 279–290.
3. Drucker D., Nauck M. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes // *Lancet*. 2006. Vol. 368. N. 9548. P. 1696–705.
4. Meier J., Nauck M. Incretins and the development of type 2 diabetes // *Curr. Diab. Rep.* 2006. Vol. 6. N. 3. P. 194–201.
5. Drucker D. The biology of incretin hormones // *Cell Metab.* 2006. Vol. 3. N. 3. P. 153–165.
6. Nauck M., Heimesaat M., Orskov C. et al. Preserved incretin activity of glucagon-like peptide 1 [7-36 amide] but not of synthetic human gastric inhibitory polypeptide in patients with type-2 diabetes mellitus // *J. Clin. Invest.* 1993. Vol. 91. N. 1. P. 301–307.
7. Meier J., Hücking K., Holst J. et al. Reduced insulinotropic effect of gastric inhibitory polypeptide in first-degree relatives of patients with type 2 diabetes // *Diabetes*. 2001. Vol. 50. N. 11. P. 2497–2504.
8. Toft-Nielsen M., Damholt M., Madsbad S. et al. Determinants of the impaired secretion of glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetic patients // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001. Vol. 86. N. 8. P. 3717–3723.
9. Holst J., Gromada J. Role of incretin hormones in the regulation of insulin secretion in diabetic and nondiabetic humans // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2004. Vol. 287. N. 2. P. E199–E206.
10. Jones I., Owens D., Luzio S. et al. The glucose dependent insulinotropic polypeptide response to oral glucose and mixed meals is increased in patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus // *Diabetologia*. 1989. Vol. 32. P. 668–677.
11. Hojberg P., Vilsboll T., Rabol R. et al. Four weeks of near-normalisation of blood glucose improves the insulin response to glucagon-like peptide-1 and glucose-dependent insulinotropic polypeptide in patients with type 2 diabetes // *Diabetologia*. 2009. Vol. 52. N. 2. P. 199–207.
12. Edwardson C., Gorely T., Davies M. et al. Association of sedentary behaviour with metabolic syndrome: a meta-analysis // *PLoS One*. 2012. Vol. 7. N. 4. Article ID e34916.
13. Drake J., Wilson R., Yan Z. Molecular mechanisms for mitochondrial adaptation to exercise training in skeletal muscle // *FASEB J.* 2016. Vol. 30. N. 1. P. 13–22.
14. Liu S., Cui F., Ning K. et al. Role of irisin in physiology and pathology // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2022. Vol. 13. Article ID 962968.
15. Castillo-Quan J. From white to brown fat through the PGC-1 α -dependent myokine irisin: implications for diabetes and obesity // *Dis. Model. Mech.* 2012. Vol. 5. N. 3. P. 293–295.
16. Korta P., Pocheć E., Mazur-Biały A. Irisin as a Multifunctional Protein: Implications for Health and Certain Diseases // *Medicina (Kaunas)*. 2019. Vol. 55. N. 8. P. 485.

17. Jeremic N., Chaturvedi P., Tyagi S. Browning of white fat: novel insight into factors, mechanisms, and therapeutics // *J. Cell. Physiol.* 2017. Vol. 232. N 1. P. 61–68.
18. Askari H., Rajani S., Poorebrahim M. et al. A glance at the therapeutic potential of irisin against diseases involving inflammation, oxidative stress, and apoptosis: an introductory review // *Pharmacol. Res.* 2018. Vol. 129. P. 44–55.
19. Roth C., Molica F., Kwak B. Browning of white adipose tissue as a therapeutic tool in the fight against atherosclerosis // *Metabolites.* 2021. Vol. 11. N. 5. P. 319.
20. Mathieu C., Del Prato S., Botros F. et al. Effect of once weekly dulaglutide by baseline beta-cell function in people with type 2 diabetes in the AWARD programme // *Diabetes Obes. Metab.* 2018. Vol. 20. N. 8. P. 2023–2028.
21. Vilsboll T. The effects of glucagon-like peptide-1 on the beta cell // *Diabetes Obes. Metab.* 2009. Vol. 11. Suppl. 3. P. 11–18.
22. Peng Z., Aggarwal R., Zeng N. et al. AKT1 regulates endoplasmic reticulum stress and mediates the adaptive response of pancreatic β cells // *Mol. Cell. Biol.* 2020. Vol. 40. N. 11. Article ID e00031-20.
23. Popovic D., Papanas N., Koufakis T. et al. Glucometabolic perturbations in type 2 diabetes mellitus and coronavirus disease 2019: causes, consequences, and how to counter them using novel antidiabetic drugs — the CAPISCO International Expert Panel // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2023. Vol. 131. N. 5. P. 260–267.
24. Diabetes Prevention Program Research Group. The prevalence of retinopathy in impaired glucose tolerance and recent-onset diabetes in the Diabetes Prevention Program // *Diabet. Med.* 2007. Vol. 24. P. 137–144.
25. Ziegler D., Rathmann W., Dickhaus T. et al.; KORA Study Group. Prevalence of polyneuropathy in pre-diabetes and diabetes is associated with abdominal obesity and macroangiopathy: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3 // *Diabetes Care.* 2008. Vol. 31. N. 3. P. 464–469.
26. Smith A., Russell J., Feldman E. et al. Lifestyle intervention for pre-diabetic neuropathy // *Diabetes Care.* 2006. Vol. 29. N. 6. P. 1294–1299.
27. DeFronzo R. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus // *Diabetes.* 2009. Vol. 58. N. 4. P. 773–795.
28. Standl E. The importance of beta-cell management in type 2 diabetes // *Int. J. Clin. Pract. Suppl.* 2007. Vol. 153. P. 10–19.
29. Consoli A., Di Biagio R. Effetti protettivi del glucagon-like peptide-1 sulle beta-cellule: dati preclinici e studi clinici [Protective effects of glucagon-like peptide-1 on beta-cells: preclinical and clinical data] // *G. Ital. Cardiol. (Rome).* 2011. Vol. 12. N. 12. Suppl. 2. P. 5–9.
30. Eli Lilly and Company. Dulaglutide (Trulicity) approved product information [Internet]. Updated 2015 Feb 19; cited 2017 Feb 27. URL: <http://uspl.lilly.com/trulicity/trulicity.html#pi>
31. Гусенбекова Д.Г., Аметов А.С., Остроумова О.Д. Влияние глюкагоноподобного пептида-1 на эпикардиальный жир у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением // *Доктор.Ру.* 2023. Т. 22. № 8. С. 47–50.

32. Гусенбекова Д.Г., Аметов А.С., Короткова Т.Н. Влияние дулаглутида на метаболическую адаптацию у больных сахарным диабетом 2 типа и ожирением // Доктор.Ру. 2024. Т. 23. № 4. С. 54–59.
33. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 11-й выпуск. М., 2023. С. 37.
34. Umpierrez G., Tofe Povedano S., Perez Manghi F. et al. Efficacy and safety of dulaglutide monotherapy versus metformin in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-3) // *Diabetes Care*. 2014. Vol. 37. N. 8. P. 2168–2176.
35. Dungan K., Povedano S., Forst T. et al. Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial // *Lancet*. 2014. Vol. 384. N. 9951. P. 1349–1357.
36. Weinstock R., Guerci B., Umpierrez G. et al. Safety and efficacy of once-weekly dulaglutide versus sitagliptin after 2 years in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-5): a randomized, phase III study // *Diabetes Obes. Metab.* 2015. Vol. 17. N. 9. P. 849–858.
37. Wing R., Lang W., Wadden T. et al. Look AHEAD Research Group. Benefits of modest weight loss in improving cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals with type 2 diabetes // *Diabetes Care*. 2011. Vol. 34. N. 7. P. 1481–1486.
38. Neeland I., Ross R., Després J. et al. Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement // *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019. Vol. 7. N. 9. P. 715–725.
39. Packer M. Epicardial adipose tissue may mediate deleterious effects of obesity and inflammation on the myocardium // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018. Vol. 71. N. 20. P. 2360–2372.
40. Diabetes mellitus: a major risk factor for cardiovascular disease. A joint editorial statement by the American Diabetes Association; the National Heart, Lung, and Blood Institute; the Juvenile Diabetes Foundation International; the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; and the American Heart Association // *Circulation*. 1999. Vol. 100. N. 10. P. 1132–1133.
41. Boncler M., Wu Y., Watala C. The multiple faces of C-reactive protein — physiological and pathophysiological implications in cardiovascular disease // *Molecules*. 2019. Vol. 24. N. 11. P. 2062.
42. Shestakova M.V., Yudovich E.A. Dulaglutide — a glucagon-like peptide-1 receptor agonist for once-weekly administration in mono- and combination therapy of type 2 diabetes: a review of the AWARD clinical trial program // *Diabetes Mellitus*. 2017. Vol. 20. N. 3. P. 220–230.