

Двойной диабет: вызов современности

А.С. Аметов^{1,2}, Е.Ю. Пашкова^{1,2} ✉, В.Р. Гаджиев¹

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, г. Москва

² ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель обзора. Описать основные положения концепции двойного диабета, проблемы диагностики и терапии данного состояния, а также потенциальные возможности их решения.

Основные положения. В современной популяции пациентов с сахарным диабетом 1 типа отмечается тревожащее увеличение распространенности ожирения, метаболического синдрома и повышенной инсулинорезистентности, характерных для сахарного диабета 2 типа. Подобное сочетание получило название двойного диабета. Данные пациенты отличаются худшими показателями гликемического контроля, микро- и макрососудистых осложнений и смертности. Диагностика двойного диабета затруднена в связи с отсутствием четких диагностических критериев. Наиболее перспективным и надежным маркером двойного диабета может считаться расчетная скорость утилизации глюкозы, связанная с сердечно-сосудистыми осложнениями и смертностью. Остро стоит вопрос о возможности назначения таким пациентам других сахароснижающих препаратов в дополнение к инсулинотерапии, так как проведенные к настоящему времени исследования имеют противоречивые результаты.

Заключение. Концепция двойного диабета отражает современное состояние проблем, с которыми сталкиваются пациенты с сахарным диабетом 1 типа и врачи-эндокринологи, а также создает возможности для дальнейших исследований.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа, сахарный диабет 2 типа, двойной диабет, ожирение, метаболический синдром, инсулинорезистентность, расчетная скорость утилизации глюкозы.

Для цитирования: Аметов А.С., Пашкова Е.Ю., Гаджиев В.Р. Двойной диабет: вызов современности. Доктор.Ру. 2024;23(4):7–14. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-4-7-14

Double Diabetes: Modern Challenge

A.S. Ametov^{1,2}, E.Yu. Pashkova^{1,2} ✉, V.R. Gadzhiev¹

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1 Barrikadnaya Str., build. 1, Moscow, Russian Federation 125993

² Botkin Hospital; 5 2nd Botkinsky pr-d, Moscow, Russian Federation 125284

ABSTRACT

Aim. To describe the main aspects of the double diabetes concept, the challenges of diagnosing and treating this condition, as well as potential solutions to these challenges.

Key points. Our contemporary cohort of patients with type 1 diabetes mellitus shows a concerning increase in the prevalence of obesity, metabolic syndrome, and insulin resistance — characteristics that are traditionally associated with type 2 diabetes. This combination of factors has been termed double diabetes. These patients demonstrate poorer glycemic control and have an increased risk of microvascular and macrovascular complications, as well as mortality. The diagnosis of double diabetes poses a significant challenge due to the lack of well-defined diagnostic criteria. However, the estimated glucose disposal rate has emerged as a promising and reliable indicator, demonstrating a correlation with cardiovascular complications and mortality in these patients. A pressing issue revolves around the possibility of incorporating additional glucose-lowering medications in conjunction with insulin therapy for these individuals. Current researches provide controversial results.

Conclusion. The concept of double diabetes highlights the contemporary challenges facing type1 diabetic patients and endocrinologists while also revealing new opportunities for future research aimed at improving outcomes for these individuals.

Keywords: type 1 diabetes, type 2 diabetes, double diabetes, obesity, metabolic syndrome, insulin resistance, estimated glucose disposal rate.

For citation: Ametov A.S., Pashkova E.Yu., Gadzhiev V.R. Double diabetes: modern challenge. Doctor.Ru. 2024;23(4):7–14. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-4-7-14

Идеальная классификация сахарного диабета (СД), по мнению Всемирной организации здравоохранения, должна отвечать на вопросы о терапии, этиопатогенезе и эпидемиологии заболевания [1]. К сожалению, имеющиеся на данный момент знания о СД не позволяют ответить на все вопросы, в связи с чем акцент в современной классификации сделан на подходе к терапии. Самыми распространенными формами СД являются СД 1 и 2 типов (СД1 и СД2).

СД1 — нарушение углеводного обмена, обусловленное аутоиммунной деструкцией β -клеток поджелудочной железы, приводящей к абсолютной инсулиновой недостаточности.

СД2 — нарушение углеводного обмена, вызванное преимущественной инсулинорезистентностью (ИР) и относи-

тельной инсулиновой недостаточностью или преимущественным нарушением секреции инсулина с ИР или без нее.

В клинической практике тип диабета определяют в первую очередь на основании сопутствующих признаков: возраст дебюта заболевания, наличия ожирения или кетоацидоза и др. В оценке сохранности секреции инсулина или наличия ИР зачастую необходимости просто нет. И именно от типа СД зависит подход к медикаментозной терапии.

Из-за того, что у СД1 и СД2 разные патогенез, фенотипические особенности и возраст дебюта, исторически сложилось, что указанные недуги считаются взаимоисключающими, и пациенты с СД1 и СД2 рассматриваются как две независимые когорты. Однако это не так. Наличие СД1 не исключает

✉ Пашкова Евгения Юрьевна / Pashkova, E.Yu. — E-mail: parlodel@mail.ru

возможности развития у больного ИР, метаболического синдрома (МС) и ожирения, свойственных СД2. В течение последних десятилетий отмечается рост числа подобных пациентов, что вызывает вопрос о возможности добавления к инсулинотерапии сахароснижающих препаратов из других групп. Проблемам данной когорты пациентов и посвящен наш литературный обзор.

ИСТОРИЯ ВОПРОСА

В 1991 году опубликовано наблюдение, согласно которому пациенты с СД1 с отягощенной по СД2 наследственностью отличались избыточной массой тела, реже достигали целевых показателей контроля гликемии и нуждались в более высоких дозах инсулина [2]. Сделано предположение, что, если бы подобные больные не страдали СД1, у них был бы установлен диагноз СД2. Такое сочетание СД1 и СД2 названо двойным диабетом (ДД). В дальнейшем *post hoc* анализы субгруппы пациентов с СД1, состоявших в кровном родстве с больными СД2, дали противоречивые результаты в отношении указанных выше параметров и рисков осложнений СД (табл. 1).

Таким образом, хотя наличие родственников с СД2 — фактор риска ожирения и худших метаболических показателей, оно не является предиктором неблагоприятного прогноза у больных СД1. Стоит также учитывать, что СД2 в роду лишь предрасполагает, но не гарантирует развитие данного заболевания у потомков. При изучении проблемы ДД это потребовало определения иных диагностических критериев, более свойственных пациентам с СД2.

ОЖИРЕНИЕ И ИЗБЫТОЧНАЯ МАССА ТЕЛА

В последние десятилетия наблюдается изменение фенотипа пациентов с СД1 в сторону увеличения массы тела. По данным Питтсбургского исследования осложнений СД, в период с 1986 по 2007 г. доля больных с избыточной массой тела (индексом массы тела (ИМТ) более 25 кг/м², но менее 30 кг/м²) возросла с 26,6 до 47%, а доля пациентов с ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м²) — от 3,4 до 22,7% соответственно [3]. По более современным эпидемиологическим данным, эти показате-

ли в США составляют 34 и 28% соответственно [4]. Схожие результаты наблюдаются и в других странах [5–8] (рис. 1).

Великий вклад в лечение СД1 осуществили авторы исследования по контролю СД и его осложнений (Diabetes Control and Complications Trial, DCCT) и его продолжения в виде исследования эпидемиологии вмешательств и осложнений диабета (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications, EDIC). Они продемонстрировали преимущество интенсивной инсулинотерапии и важность гликемического контроля при СД. Но необходимо отметить, что изначальные критерии отбора пациентов предполагали отсутствие ожирения, гипертонии, дислипидемии и сердечно-сосудистых заболеваний. В связи с этим изученная авторами когорта больных не полностью соответствует современной популяции пациентов с СД1. Однако данное обстоятельство позволило оценить влияние прибавки массы тела на метаболические параметры и исходы.

При анализе подгрупп из исследования DCCT-EDIC пациенты из группы интенсивного контроля были разделены на квартили на основе увеличения массы тела: пациенты из квартиля 4 (чей ИМТ увеличился с 24 до 31 кг/м²) имели более высокие артериальное давление и уровни холестерина, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), аполипопротеина В

Рис. 1. Распространенность в разных странах избыточной массы тела и ожирения у больных сахарным диабетом 1 типа, %

Fig. 1. The incidence of overweight and obesity in type 1 diabetes mellitus patients in different countries, %

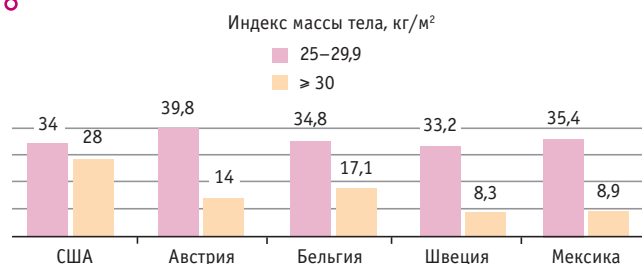


Таблица 1. Влияние отягощенной по сахарному диабету 2 типа (СД2) наследственности на течение сахарного диабета 1 типа

Table 1. The impact of the family history of type 2 diabetes mellitus on the course of type 1 diabetes mellitus

Исследование	Результаты сравнений
FinnDiane [9]	Более высокие показатели индекса массы тела, гликированного гемоглобина, потребности в инсулине в группе с СД2 в роду
DCCT-EDIC [10]	Пациенты из группы интенсивного лечения с СД2 в роду отличались бóльшими прибавкой массы и потребностью в инсулине и более высокими уровнями холестерина, липопротеинов низкой плотности и аполипопротеина В
EURODIAB [11]	У женщин с СД2 в роду выше риск развития альбуминурии
Pittsburg EDC [12]	Не выявлена связь между наличием СД2 в роду и развитием сердечно-сосудистых заболеваний

Примечание: FinDiane (Finnish Diabetic Nephropathy Study) — Финское исследование диабетической нефропатии; DCCT-EDIC (Diabetes Control and Complications Trial и Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications) — Исследование по контролю сахарного диабета и его осложнений и по эпидемиологии вмешательств и осложнений при диабете; EURODIAB — Европейское исследование осложнений сахарного диабета 1 типа; Pittsburg EDC (Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications) — Питтсбургское исследование осложнений сахарного диабета.

Note. FinDiane — Finnish Diabetic Nephropathy Study; DCCT-EDIC — A study of the management of diabetes mellitus and its complications as well as of the diabetes mellitus epidemiology and complications; EURODIAB — a European study of type 1 diabetes mellitus complications; Pittsburg EDC — Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications.

и бóльшую потребность в инсулине, чем участники из других квартилей. Аналогичная картина наблюдалась в квартилях увеличения массы тела у пациентов на фоне обычного контроля гликемии. Отмечено также, что в группе наибольшей прибавки массы тела чаще развивались сердечно-сосудистые заболевания [13].

Проведенное в Швеции крупное ретроспективное исследование, включившее более 26 тыс. пациентов с СД1 (средний период наблюдения — 10,9 года), продемонстрировало связь между ИМТ и исходами заболевания. ИМТ > 25 кг/м² был связан с незначительным увеличением риска смерти и серьезных нежелательных сердечно-сосудистых исходов. При этом у мужчин ассоциация ИМТ и неблагоприятных исходов была сильнее, чем у женщин [6]. Есть данные о неблагоприятном влиянии ожирения и на риск микрососудистых осложнений [14].

Таким образом, избыточную массу тела и ожирение можно рассматривать в качестве маркеров неблагоприятного прогноза у пациентов с СД1.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Распространенность МС в человеческой популяции составляет 20–30% [15, 16]. При этом среди пациентов с СД2 этот показатель достигает 80%, в связи с чем наличие МС у больного СД1 может считаться хорошим маркером для выявления ДД. Более того, есть четкая взаимосвязь между МС и увеличением количества осложнений и смертности у лиц с СД1 [17–19].

Поскольку существует несколько диагностических критериев МС, оценку его распространенности определяет выбранный критерий (табл. 2). В зависимости от использованного критерия частота МС среди пациентов с СД1 сильно варьирует — от 3,2 до 57,1%, а по результатам метаанализа исследований на данную тему, соответствует таковой в общей популяции [20].

Однако к этим данным стоит относиться с долей скептицизма. Ныне существующие критерии имеют ограничения в отношении пациентов с СД1 — критерий гипергликемии у них присутствует автоматически, что может привести к завышению показателей распространенности. Еще 1998 году Всемирная организация здравоохранения впервые обозначила свои критерии МС и заявила о необходимости международного согласования критериев ИР и гиперинсулинемии. В последующем эти показатели были упрощены до повышенного уровня глюкозы натощак, что не отражает ИР у пациентов с СД1. Таким образом, для пациентов с СД1 было бы целесообразнее заметить критерий гипергликемии на определение ИР.

ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ

«Золотым стандартом» оценки резистентности к инсулину является эугликемический гиперинсулинемический клэмп. Определенная данным методом ИР ассоциирована с повышенным риском развития микро- и макрососудистых осложнений у пациентов с СД1 [21, 22]. Однако это инвазивная

Таблица 2. Критерии диагностики метаболического синдрома

Table 2. Diagnostic criteria of metabolic syndrome

Критерий	Всемирная организация здравоохранения (гипергликемия + 2 иных компонента)	National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (3 из 5 компонентов)	International Diabetes Federation (абдоминальное ожирение + 2 иных компонента)	Joint Interim Statement (3 из 5 компонентов)
Гипергликемия	Сахарный диабет (СД), или нарушение толерантности к глюкозе, или инсулино-резистентность	Гликемия натощак $\geq 6,1$ ммоль/л	Гликемия натощак $\geq 5,6$ ммоль/л или СД	Гликемия натощак $\geq 5,6$ ммоль/л или СД
Абдоминальное ожирение	Индекс массы тела > 30 кг/м ² или окружность талии (ОТ)/окружность бедер $> 0,9$ у мужчин, $> 0,85$ у женщин	ОТ ≥ 102 см у мужчин, ≥ 88 см у женщин	ОТ > 94 см у мужчин, > 80 см у женщин	ОТ ≥ 102 см у мужчин, ≥ 88 см у женщин
Гипертоническая болезнь, артериальное давление, мм рт. ст.	$\geq 140/90$	$\geq 130/85$	$\geq 130/85^*$	$\geq 130/85^*$
Дислипидемия	Уровни триглицеридов (ТГ) $\geq 1,7$ ммоль/л или липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) $< 0,9$ ммоль/л у мужчин, $< 1,0$ ммоль/л у женщин	Уровни ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л* или ЛПВП $< 1,0$ ммоль/л у мужчин*, $< 1,3$ ммоль/л у женщин*	Уровни ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л* или ЛПВП $< 1,0$ ммоль/л у мужчин*, $< 1,3$ ммоль/л у женщин*	Уровни ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л или ЛПВП $< 1,0$ ммоль/л у мужчин*, $< 1,3$ ммоль/л у женщин*
Микроальбуминурия	Суточная экскреция альбумина < 30 мг/сут или альбумин/креатинин мочи > 30 мг/г	—	—	—

* Или медикаментозная коррекция.

* Or drug correction.

процедура, выполнение которой требует специальных условий, что делает ее недоступной для рутинного использования.

Индексы ИР, опирающиеся на уровни глюкозы и инсулина натошак (НОМА-IR, Caro или Matsuda), неприменимы у пациентов с СД1. Для решения указанной проблемы разработаны математические модели для не прямой оценки ИР у больных с СД1 на основании легкодоступных данных о пациентах [23–26].

Среди существующих моделей наиболее хорошо валидированной является модель определения расчетной скорости утилизации глюкозы (рСУГ, мг/кг/мин). Изначальная формула рСУГ основана на отношении окружности талии (ОТ) к окружности бедер (ОБ), однако также предложены формулы с применением лишь ОТ (см) и ИМТ (кг/м²). В расчете задействованы наличие гипертонической болезни (ГБ, 1 при наличии, 0 при отсутствии) и компенсация углеводного обмена на основании уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}, %) [23, 27]:

$$\begin{aligned} \text{рСУГ}_{\text{ОТ/ОБ}} &= 24,31 - 12,22 \times \text{ОТ/ОБ} - 3,29 \times \text{ГБ} - 0,57 \times \text{HbA}_{1c} \\ \text{рСУГ}_{\text{ОТ}} &= 21,16 - 0,09 \times \text{ОТ} - 3,41 \times \text{ГБ} - 0,55 \times \text{HbA}_{1c} \\ \text{рСУГ}_{\text{ИМТ}} &= 19,02 - 0,22 \times \text{ИМТ} - 3,26 \times \text{ГБ} - 0,61 \times \text{HbA}_{1c} \end{aligned}$$

Таким образом, рСУГ включает в себя параметры МС, за изменением показателя можно следить в динамике, что делает его более удобным для применения в клинической практике.

Кроме того, при сравнении суррогатных способов оценки ИР рСУГ оказалась наиболее чувствительной и специфичной для выявления МС у пациентов с СД1 [28]. Данная модель неоднократно использовалась в ряде исследований, она показала четкую взаимосвязь снижения рСУГ с наличием МС, смертностью, риском развития макро- и микрососудистых осложнений СД1 [27, 29–34].

В 2018 году опубликованы результаты крупнейшего исследования с применением рСУГ [27]. Оно включало 17 тыс. пациентов с СД1 из шведского национального регистра СД, которых разбили на четыре группы по рСУГ_{от} (до 4, от 4

до 5,99, от 6 до 7,99, 8 и более), средняя длительность наблюдения за пациентами составила 7,1 года. По мере снижения рСУГ отмечалось увеличение частоты ишемической болезни сердца, инфарктов, инсультов, а также сердечно-сосудистой и общей смертности (рис. 2). Общая смертность среди пациентов с рСУГ_{от} ≥ 8 не отличалась от таковой у всего населения.

Данный показатель можно применять у пациентов с СД1 не только в качестве самостоятельного маркера наличия МС или ДД, но и для оценки прогноза заболевания.

ПЕРСПЕКТИВЫ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ ДВОЙНОГО ДИАБЕТА

Несомненно, инсулинотерапия является основой при СД1. Однако в контексте ДД как сочетания СД1 и СД2 встает вопрос о возможности добавления к инсулинотерапии других групп сахароснижающих препаратов, оказывающих благоприятное влияние на массу тела и сердечно-сосудистые риски. К сожалению, сейчас нет клинических исследований, изучающих непосредственно пациентов с ДД. Однако есть данные о назначении этих препаратов больным СД1 с целью улучшения контроля гликемии и снижения рисков развития осложнений.

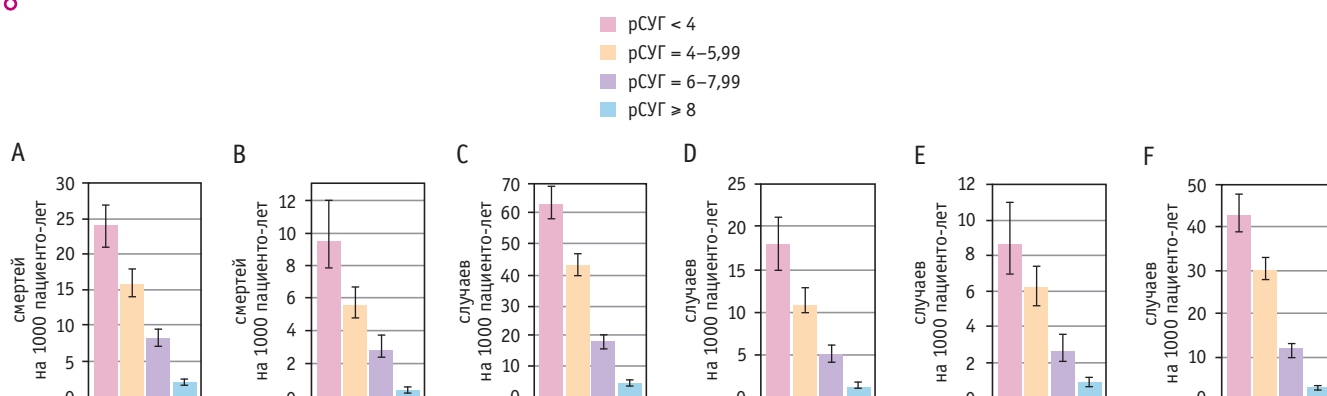
МЕТФОРМИН

Крупнейшее исследование влияния метформина на сердечно-сосудистые риски у пациентов с СД1 — REMOVAL (Reducing with metformin vascular adverse lesions in type 1 diabetes), в которое включались лица с СД1 и дополнительными факторами сердечно-сосудистого риска [35]. По итогам трехлетнего наблюдения в группе метформина отмечено снижение уровня ЛПНП, расчетной скорости клубочковой фильтрации, массы тела. Концентрация HbA_{1c} в первые 3 месяца также уменьшилась, однако к моменту окончания наблюдения показатель вернулся на прежний уровень.

Метаанализ, обобщающий данные восьми плацебо-контролируемых исследований по применению метформина при СД1, продемонстрировал снижение массы тела, суточной

Рис. 2. Частота неблагоприятных исходов у пациентов с сахарным диабетом 1 типа в зависимости от расчетной скорости утилизации глюкозы (рСУГ). А — общая смертность; В — сердечно-сосудистая смертность; С — частота серьезных нежелательных сердечно-сосудистых событий (включает смерти от сердечно-сосудистых причин, несмертельные инфаркты миокарда, несмертельные инсульты и развитие ишемической болезни сердца); D — частота инфарктов миокарда; E — частота инсультов; F — частота развития ишемической болезни сердца. Адаптированные данные из работы [27]

Fig. 2. The rate of poor outcomes in type 1 diabetes mellitus patients depending on the estimated glucose utilization rate. A: total mortality; B: cardiovascular mortality; C: rate of serious cardiovascular adverse events (except cardiovascular-related deaths, non-fatal myocardial infarctions, non-fatal strokes and ischemic heart disease); D: incidence of myocardial infarctions; E: incidence of strokes; F: incidence of ischemic heart disease. Adapted from [27]



потребности в инсулине и уровня холестерина ЛПНП в группе метформина [36]. Но значимой разницы между группами метформина и плацебо по уровням HbA_{1c}, гликемии натощак и триглицеридов не было. В другом метаанализе не обнаружено существенное воздействие метформина на массу тела [37].

Таким образом, метформин можно рассматривать как потенциальное средство коррекции ряда факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, но противоречивость имеющихся данных свидетельствует о необходимости дальнейших исследований.

ИНГИБИТОРЫ НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО КОТРАНСПОРТЕРА 2 ТИПА

Этот класс препаратов известен не только своими сахароснижающими свойствами, но и кардио- и нефропротективными эффектами, что делает их особенно полезными для пациентов с ДД. Обзоры рандомизированных плацебо-контролируемых исследований с применением ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2) у пациентов с СД1 в комбинации с инсулинотерапией продемонстрировали снижение уровня HbA_{1c}, массы тела, потребности в инсулине (табл. 3) [38, 39].

Таблица 3. Результаты клинических исследований применения ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа у пациентов с сахарным диабетом 1 типа (адаптировано из [39])

Table 3. Results of clinical trials of the use of sodium-glucose linked transporter-2 inhibitors in type 1 diabetes mellitus patients (adapted from [39])

Исследование, препарат	Число больных	Длительность, недели	Доза, мг	Изменение уровня гликированного гемоглобина vs плацебо, %	Изменение массы тела vs плацебо, кг	Частота диабетического кетоацидоза, %
EASE-2, эмпаглифлозин	730	52	10	–0,39	–3,2	4,3*
			25	–0,45	–3,6	3,3*
			Плацебо	–	–	1,2
EASE-3, эмпаглифлозин	975	26	2,5	–0,28	–1,8	0,8
			10	–0,45	–3,0	4,3*
			25	–0,52	–3,4	3,3*
			Плацебо	–	–	1,2
inTANDEM1, сотаглифлозин	793	52	200	–0,25	–3,14	3,4
			400	–0,31	–4,32	4,2
			Плацебо	–	–	0,4
inTANDEM2, сотаглифлозин	782	52	200	–0,37	–2,18	2,3
			400	–0,35	–2,92	3,4
			Плацебо	–	–	0
inTANDEM3, сотаглифлозин	1402	24	400	–0,46	–2,98	3,0
			Плацебо	–	–	0,6
DEPICT-1, дапаглифлозин	833	52	5	–0,33	–2,56	4,0
			10	–0,36	–3,90	3,4
			Плацебо	–	–	1,9
DEPICT-2, дапаглифлозин	815	24	5	–0,37	–3,21	2,6
			10	–0,42	–3,74	2,2
			Плацебо	–	–	0
DEPICT-1 и 2 [40], дапаглифлозин, пациенты с индексом массы тела ≥ 27 кг/м ²	575	52	5	–0,34	–3,55	1,7
			Плацебо	–	–	1,0

Примечания.

1. EASE2 (Empagliflozin as Adjunctive to Insulin Therapy) — эмпаглифлозин в качестве дополнения к инсулинотерапии; inTANDEM — исследование эффективности сотаглифлозина в качестве дополнения к инсулинотерапии; DEPICT1 (Dapagliflozin Evaluation in Patients with Inadequately Controlled Type 1 Diabetes) — применение дапаглифлозина у пациентов, не достигающих адекватного контроля сахарного диабета 1 типа.
2. Звездочкой отмечены объединенные данные EASE2 и EASE3.

Notes.

1. EASE2 — Empagliflozin as Adjunctive to Insulin Therapy; inTANDEM — study of Dapagliflozin efficacy as an adjunct to insulin therapy; DEPICT1 — Dapagliflozin Evaluation in Patients with Inadequately Controlled Type 1 Diabetes.
2. Pooled EASE2 and EASE3 data are marked with an asterisk.

Но риск диабетического кетоацидоза (ДКА) возрастал в 5,8 раза, в связи с чем указанные препараты противопоказаны больным СД1.

В рамках исследований DEPICT-1 и DEPICT-2 проведен анализ подгруппы пациентов с ИМТ ≥ 27 кг/м² [40]. Риск развития кетоацидоза в этой группе на фоне приема 5 мг дапаглифлозина был значительно ниже, чем в общей группе. В исследовании EASE-3 применение эмпаглифлозина в дозе 2,5 мг не приводило к увеличению риска кетоацидоза в сравнении с таковым в группе плацебо, хотя метаболические эффекты тоже были ниже [41]. Эти данные свидетельствуют в пользу потенциальной возможности назначения иНГЛТ-2. Однако требуется проведение исследований для более тщательного анализа профиля безопасности иНГЛТ-2 у пациентов с ДД.

АГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРОВ ГЛЮКАГОНОПОДОБНОГО ПЕПТИДА 1

Данные препараты обладают инкретиновой активностью и стимулируют секрецию инсулина, из-за чего, на первый взгляд, назначение их пациентам с СД1 может показаться необоснованными. Однако их благоприятное влияние на массу тела и сердечно-сосудистые исходы представляет интерес в контексте концепции ДД.

Систематический обзор, посвященный воздействию агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (арГПП-1) на течение СД1, объединивший 24 исследования (3377 пациентов), продемонстрировал существенное снижение уровня HbA_{1c} ($-0,09\%$ /мг), ИМТ ($-2,2$ кг/м²) и суточной потребности в инсулине ($-4,32$ МЕ/мг) на фоне применения лираглутида (рис. 3) [42]. Более высокие дозы лираглутида напрямую связаны с более выраженным снижением массы тела, но и с большей частотой тошноты и кетоза (включая ДКА, хотя его риск все же значительно ниже, чем при комбинации с иНГЛТ-2).

Предполагается, что кетоз при применении арГПП-1 связан с побочными эффектами со стороны желудочно-кишечного тракта, такими как тошнота и рвота, или с уменьшением доз инсулина, или развивается на фоне снижения потребления пищи [43]. На риск гипогликемии лираглутид существенного влияния не оказывал. Исследований, посвященных другим арГПП-1, очень мало, и во всех участвовало значительно меньше пациентов.

Недавно в США был проведен ретроспективный анализ применения иНГЛТ-2 и арГПП-1 у пациентов с СД1 в реальной клинической практике. В исследование вошли 992 человека, не менее 6 месяцев получавшие иНГЛТ-2, и 1822 боль-

ных, получавших арГПП-1 [44]. В группах проанализированы эффективность, безопасность и сердечно-почечные исходы через 5 лет после начала терапии данными препаратами.

В обеих группах уровень HbA_{1c} уменьшился ($-0,2$ и $-0,5\%$ соответственно). У больных, принимавших иНГЛТ-2, был меньше риск хронической болезни почек, сердечной недостаточности и госпитализации по любым причинам, но выше риск ДКА, чем у принимавших арГПП-1. Кроме того, интерес представляет влияние на массу тела: в группе арГПП-1 масса тела уменьшилась на 2,7% в течение 3 лет, но возвратилась к исходным значениям к пятому году наблюдения. В группе иНГЛТ-2 к концу наблюдения значимые изменения в массе тела также отсутствовали.

К этим результатам стоит относиться с определенной долей скепсиса, так как не учитывались дозы препаратов, и у исследователей не было возможности отследить среднюю продолжительность приема каждого препарата, хотя при этом более 50% пациентов каждой когорты все еще получали терапию иНГЛТ-2 или арГПП-1 через 3 года после назначения.

ДРУГИЕ САХАРОСНИЖАЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ

Препараты сульфонилмочевины не представляют интерес при терапии СД1 из-за механизма их действия. Ингибиторы дипептидилпептидазы 4 не оказывали влияние ни на уровень HbA_{1c}, ни на массу тела, так что их применение при ДД не выглядит многообещающим [45–47]. Нельзя обойти стороной и то, что все упомянутые выше препараты не зарегистрированы в России для лечения СД1 или противопоказаны таким пациентам. Начинают привлекать внимание другие препараты, благоприятно воздействующие на метаболические параметры больных СД.

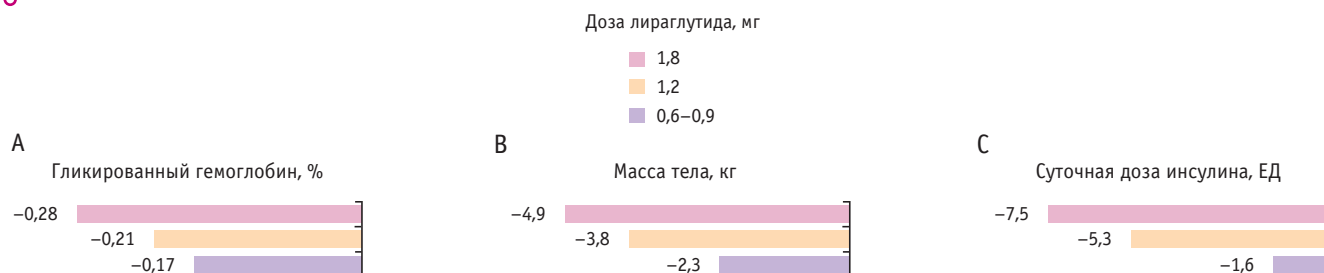
Примером может служить таурин. Изучено его влияние на показатели углеводного обмена у пациентов с СД1, СД2 и МС [48, 49]. У больных с СД2 и СД1 отмечались снижение массы тела и уровня HbA_{1c}, улучшение показателей липидного спектра.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Двадцатый век ознаменовался рядом революционных достижений в медицине. В январе 1922 года была осуществлена первая инъекция инсулина пациенту с СД1, что стало поворотным моментом в лечении СД. Спустя век в концептуальном плане терапия СД1 никак не изменилась — это заместительная терапия экзогенным инсулином с целью поддержания гликемии в физиологическом диапазоне. Но на сегодняшний день в терапевтическом арсенале противодействия СД1 имеются инсулины разной длительности

Рис. 3. Влияние лираглутида на показатели пациентов с сахарным диабетом 1 типа (на основании данных [42]). А — изменение уровня гликированного гемоглобина, В — изменение массы тела, С — изменение суточной потребности в инсулине

Fig. 3. The impact of liraglutide on parameters of type 1 diabetes mellitus patients (based on [42]). A: changes in HbA_{1c} levels; B: changes in body mass; C: changes in daily insulin demand



действия, шприц-ручки для простого дозирования инсулина и глюкометры для рутинного контроля гликемии. Более того, существуют технологии помповой инсулинотерапии и непрерывного мониторингирования гликемии. Ведутся даже разработки по соединению этих технологий с созданием «искусственной поджелудочной железы» для автоматизированной подачи инсулина с минимальным участием пациента. Такие достижения медицины способствуют максимальному приближению жизненного уклада больных СД1 к жизни людей без этого недуга.

Но за 100 лет произошли глобальные изменения и в образе жизни всего человечества, что отразилось на популяции больных СД1: они также входят в общемировой тренд увеличения заболеваемости ожирением и МС. Риски для здоровья, создаваемые подобным сочетанием, становятся не просто высокими, а неприемлемо высокими. Но нынешний подход

к больным СД1 ограничивает описание у них МС, ИР и коррекцию этих нарушений.

Концепция ДД позволяет распространить на СД1 представления о СД2. При этом вопросы постановки диагноза и лечения все еще остаются не решенными до конца. Для определения ИР выглядит очень эффективным показателем $rCUG_{от} < 8$ мг/кг/мин, однако требуется сравнение всех формул непрямо́й оценки ИР, в первую очередь в отношении исходов заболевания.

Вопросы медикаментозной коррекции стоят более остро и не имеют однозначных ответов. Более того, клинические исследования с участием пациентов именно с ДД практически отсутствуют. Данные факторы свидетельствуют об актуальности проблемы ДД, необходимости более подробного изучения описанной когорты больных и создают возможности для дальнейших исследований.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Аметов А.С. — утверждение рукописи для публикации; Пашкова Е.Ю. — обзор публикаций по теме статьи; Гаджиев В.Р. — написание текста и оформление статьи, обзор публикаций по теме статьи.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Ametov, A.S. — approval of the manuscript for publication; Pashkova, E.Yu. — thematic publications reviewing; Gadzhiev V.R. — writing and preparation of the article, thematic publications reviewing.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов. The authors declare no conflict of interest.

Об авторах / About the authors

Аметов Александр Сергеевич / Ametov, A.S. — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии, заведующий сетевой кафедрой ЮНЕСКО по теме «Биоэтика сахарного диабета как глобальная проблема» ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; ведущий научный сотрудник ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ. 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 9511-1413. <https://orcid.org/0000-0002-7936-7619>. E-mail: alexander.ametov@gmail.com

Пашкова Евгения Юрьевна / Pashkova, E.Yu. — к. м. н., доцент кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; старший научный сотрудник, заведующая отделением эндокринологии ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ. 125284, Россия, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 5. eLIBRARY.RU SPIN: 4948-8315. <https://orcid.org/0000-0003-1949-914X>. E-mail: parlodel@mail.ru

Гаджиев Вугар Рамазанович / Gadzhiev, V.R. — аспирант кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1. <https://orcid.org/0000-0002-8804-0036>. E-mail: gadzhiev96@yandex.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Magliano D.J., Boyko E.J., Balkau B., Barengo N. et al. *IDF diabetes atlas*. 10th ed. 2021: 54, 55.
- Teupe B., Bergis K. Epidemiological evidence for “double diabetes.” *Lancet*. 1991;337(8737):361–2. DOI: 10.1016/0140-6736(91)90988-2
- Conway B., Miller R.G., Costacou T., Fried L. et al. Temporal patterns in overweight and obesity in type 1 diabetes. *Diabet. Med.* 2010;27(4):398–404. DOI: 10.1111/J.1464-5491.2010.02956.X
- Fang M., Jeon Y., Echouffo-Tcheugui J.B., Selvin E. Prevalence and management of obesity in U.S. adults with type 1 diabetes. *Ann. Intern. Med.* 2023;176(3):427–9. DOI: 10.7326/M22-3078
- Faradji-Hazán R.N., Valenzuela-Lara M., Díaz-Barriga Menchaca A.P., Almeda-Valdes P. et al. Type 1 diabetes care in Mexico: an analysis of the RENACED-DT1 National Registry. *Rev. Invest. Clin.* 2021;73(4):222–30. DOI: 10.24875/RIC.20000498
- Edqvist J., Rawshani A., Adiels M., Björck L. et al. BMI, mortality, and cardiovascular outcomes in type 1 diabetes: findings against an obesity paradox. *Diabetes Care*. 2019;42(7):1297–304. DOI: 10.2337/dc18-1446
- Lavens A., Nobels F., De Block C., Oriot P. et al. Effect of an integrated, multidisciplinary nationwide approach to type 1 diabetes care on metabolic outcomes: an observational real-world study. *Diabetes Technol. Ther.* 2021;23(8):565–76. DOI: 10.1089/dia.2021.0003
- Fellinger P., Fuchs D., Wolf P., Heinze G. et al. Overweight and obesity in type 1 diabetes equal those of the general population. *Wien. Klin. Wochenschr.* 2019;131(3–4):55–60. DOI: 10.1007/S00508-018-1434-9
- Thorn L.M., Forsblom C., Wadén J., Söderlund J. et al. Effect of parental type 2 diabetes on offspring with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(1):63–8. DOI: 10.2337/DC08-0472
- Purnell J.Q., Hokanson J.E., Marcovina S.M., Steffes M.W. et al. Effect of excessive weight gain with intensive therapy of type 1 diabetes on lipid levels and blood pressure: results from the DCCT. *Diabetes Control and Complications Trial*. *JAMA*. 1998;280(2):140–6. DOI: 10.1001/JAMA.280.2.140
- Roglic G., Colhoun H.M., Stevens L.K., Lemkes H.H. et al. Parental history of hypertension and parental history of diabetes and microvascular complications in insulin-dependent diabetes mellitus: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabet. Med.* 1998;15(5):418–26. DOI: 10.1002/(SICI)1096-9136(199805)15:5<418::AID-DIA604>3.0.CO;2-P
- Erbey J.R., Kuller L.H., Becker D.J., Orchard T.J. The association between a family history of type 2 diabetes and coronary artery disease in a type 1 diabetes population. *Diabetes Care*. 1998;21(4):610–14. DOI: 10.2337/DIACARE.21.4.610
- Purnell J.Q., Braffett B.H., Zinman B., Gubitosi-Klug R.A. et al. Impact of excessive weight gain on cardiovascular outcomes in type 1 diabetes: results from the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study. *Diabetes Care*. 2017;40(12):1756–62. DOI: 10.2337/DC16-2523
- Nyström T., Andersson Franko M., Ludvigsson J., Lind M. et al. Overweight or obesity, weight variability and the risk of retinopathy in type 1 diabetes. *Diabetes Obes. Metab.* 2024. Online ahead of print. DOI: 10.1111/dom.15545
- Ranasinghe P., Mathangasinghe Y., Jayawardena R., Hills A.P. et al. Prevalence and trends of metabolic syndrome among adults in the asia-pacific region: a systematic review. *BMC Public Health*. 2017;17(1):101. DOI: 10.1186/S12889-017-4041-1
- do Vale Moreira N.C., Hussain A., Bhowmik B., Mdala I. et al. Prevalence of metabolic syndrome by different definitions, and its association

- with type 2 diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular disease risk in Brazil. *Diabetes Metab. Syndr.* 2020;14(5):1217–24. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.05.043
17. Merger S.R., Kerner W., Stadler M., Zeyfang A. et al. Prevalence and comorbidities of double diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2016;119:48–56. DOI: 10.1016/J.DIABRES.2016.06.003
 18. Gingras V., Leroux C., Fortin A., Legault L. et al. Predictors of cardiovascular risk among patients with type 1 diabetes: a critical analysis of the metabolic syndrome and its components. *Diabetes Metab.* 2017;43(3):217–22. DOI: 10.1016/j.diabet.2016.10.007
 19. Thorn L.M., Forsblom C., Fagerudd J., Thomas M.C. et al. Metabolic syndrome in type 1 diabetes: association with diabetic nephropathy and glycemic control (the FinnDiane study). *Diabetes Care.* 2005;28(8):2019–24. DOI: 10.2337/DIACARE.28.8.2019
 20. Belete R., Ataro Z., Abdu A., Sheleme M. Global prevalence of metabolic syndrome among patients with type I diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetol. Metab. Syndr* 2021;13(1):25. DOI: 10.1186/S13098-021-00641-8
 21. Donga E., Dekkers O.M., Corssmit E.P.M., Romijn J.A. Insulin resistance in patients with type 1 diabetes assessed by glucose clamp studies: systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Endocrinol.* 2015;173(1):101–9. DOI: 10.1530/EJE-14-0911
 22. Schauer I.E., Snell-Bergeon J.K., Bergman B.C., Maahs D.M. et al. Insulin resistance, defective insulin-mediated fatty acid suppression, and coronary artery calcification in subjects with and without type 1 diabetes: the CACTI study. *Diabetes.* 2011;60(1):306–14. DOI: 10.2337/DB10-0328
 23. Williams K.V., Erbey J.R., Becker D., Arslanian S. et al. Can clinical factors estimate insulin resistance in type 1 diabetes? *Diabetes.* 2000;49(4):626–32. DOI: 10.2337/diabetes.49.4.626
 24. Zheng X., Huang B., Luo S., Yang D. et al. A new model to estimate insulin resistance via clinical parameters in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2017;33(4):e2880. DOI: 10.1002/dmrr.2880
 25. Duca L.M., Maahs D.M., Schauer I.E., Bergman B.C. et al. Development and validation of a method to estimate insulin sensitivity in patients with and without type 1 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016;101(2):686–95. DOI: 10.1210/jc.2015-3272
 26. Uruska A., Zozulinska-Ziolkiewicz D., Niedzwiecki P., Pietrzak M. et al. TG/HDL-C ratio and visceral adiposity index may be useful in assessment of insulin resistance in adults with type 1 diabetes in clinical practice. *J. Clin. Lipidol.* 2018;12(3):734–40. DOI: 10.1016/j.jacl.2018.01.005
 27. Nyström T., Holzmann M.J., Eliasson B., Svensson A.M. et al. Estimated glucose disposal rate predicts mortality in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Obes. Metab.* 2018;20(3):556–63. DOI: 10.1111/dom.13110
 28. Ferreira-Hermosillo A., Ibarra-Salce R., Rodríguez-Malacara J., Molina-Ayala M.A. Comparison of indirect markers of insulin resistance in adult patients with double diabetes. *BMC Endocr. Disord.* 2020;20(1):87. DOI: 10.1186/s12902-020-00570-z
 29. Pambianco G., Costacou T., Orchard T.J. The prediction of major outcomes of type 1 diabetes: a 12-year prospective evaluation of three separate definitions of the metabolic syndrome and their components and estimated glucose disposal rate: the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study experience. *Diabetes Care.* 2007;30(5):1248–54. DOI: 10.2337/dc06-2053
 30. Chillarón J.J., Goday A., Flores-Le-Roux J.A., Benaiges D. et al. Estimated glucose disposal rate in assessment of the metabolic syndrome and microvascular complications in patients with type 1 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009;94(9):3530–4. DOI: 10.1210/jc.2009-0960
 31. Helliwell R., Warnes H., Kietsirirot N., Campbell M. et al. Body mass index, estimated glucose disposal rate and vascular complications in type 1 diabetes: beyond glycated haemoglobin. *Diabet. Med.* 2021;38(5):e14529. DOI: 10.1111/dme.14529
 32. Lu Z., Xiong Y., Feng X., Yang K. et al. Insulin resistance estimated by estimated glucose disposal rate predicts outcomes in acute ischemic stroke patients. *Cardiovasc. Diabetol.* 2023;22(1):225. DOI: 10.1186/s12933-023-01925-1
 33. Kilpatrick E.S., Rigby A.S., Atkin S.L. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and complication risk in type 1 diabetes: “double diabetes” in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care.* 2007;30(3):707–12. DOI: 10.2337/dc06-1982
 34. Mertens J., Block C.D., Dirinck E., Francque S. The role of estimated glucose disposal rate as a predictor of insulin resistance, NAFLD and major adverse cardiovascular events in type 1 diabetes mellitus. *Endocrine Abstracts.* 2021;73AEP11. DOI: 10.1530/endoabs.73.AEP11
 35. Petrie J.R., Chaturvedi N., Ford I., Brouwers M.C.G.J. et al. Cardiovascular and metabolic effects of metformin in patients with type 1 diabetes (REMOVAL): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(8):597–609. DOI: 10.1016/S2213-8587(17)30194-8
 36. Liu C., Wu D., Zheng X., Li P. et al. Efficacy and safety of metformin for patients with type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabetes Technol. Ther.* 2015;17(2):142–8. DOI: 10.1089/dia.2014.0190
 37. Tandon S., Ayis S., Hopkins D., Harding S. et al. The impact of pharmacological and lifestyle interventions on body weight in people with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes. Metab.* 2021;23(2):350–62. DOI: 10.1111/DOM.14221
 38. Taylor S.I., Blau J.E., Rother K.I., Beitelshes A.L. SGLT2 inhibitors as adjunctive therapy for type 1 diabetes: balancing benefits and risks. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(12):949–58. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30154-8
 39. Evans M., Hicks D., Patel V. et al. Optimising the benefits of SGLT2 inhibitors for type 1 diabetes. *Diabetes Ther.* 2020;11(1):37–52. DOI: 10.1007/S13300-019-00728-6
 40. Mathieu C., Dandona P., Birkenfeld A.L., Hansen T.K. et al. Benefit/risk profile of dapagliflozin 5 mg in the DEPICT-1 and -2 trials in individuals with type 1 diabetes and body mass index ≥ 27 kg/m². *Diabetes Obes. Metab.* 2020;22(11):2151–60. DOI: 10.1111/DOM.14144
 41. Rosenstock J., Marquard J., Laffel L.M., Neubacher D. et al. Empagliflozin as adjunctive to insulin therapy in type 1 diabetes: the EASE Trials. *Diabetes Care.* 2018;41(12):2560–9. DOI: 10.2337/DC18-1749
 42. Park J., Ntelis S., Yunasan E., Downton K.D. et al. Glucagon-like peptide 1 analogues as adjunctive therapy for patients with type 1 diabetes: an updated systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2023;109(1):279–92. DOI: 10.1210/clinem/dgad471
 43. Yang Z., Yu M., Mei M., Chen C. et al. The association between GLP-1 receptor agonist and diabetic ketoacidosis in the FDA adverse event reporting system. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2022;32(2):504–10. DOI: 10.1016/J.NUMECD.2021.10.003
 44. Anson M., Zhao S.S., Austin P., Ibarburu G.H. et al. SGLT2i and GLP-1 RA therapy in type 1 diabetes and reno-vascular outcomes: a real-world study. *Diabetologia.* 2023;66(10):1869–81. DOI: 10.1007/s00125-023-05975-8
 45. Garg S.K., Moser E.G., Bode B.W., Klaff L.J. et al. Effect of sitagliptin on post-prandial glucagon and GLP-1 levels in patients with type 1 diabetes: investigator-initiated, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Endocr. Pract.* 2013;19(1):19–28. DOI: 10.4158/EP12100.OR
 46. Wang Q., Long M., Qu H., Shen R. et al. DPP-4 inhibitors as treatments for type 1 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *J. Diabetes Res.* 2018;2018:5308582. DOI: 10.1155/2018/5308582
 47. Guo H., Fang C., Huang Y., Pei Y. et al. The efficacy and safety of DPP4 inhibitors in patients with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2016;121:184–91. DOI: 10.1016/J.DIABRES.2016.08.022
 48. Аметов А.С., Туркина С.В. Плейотропные эффекты таурина в лечении пациента с сахарным диабетом. *Эндокринология: новости, мнения, обучение.* 2022;11(4):78–88. Ametov A.S., Turkina S.V. Pleiotropic effects of taurine in treatment of a patient with diabetes mellitus. *Endocrinology: News, Opinions, Training.* 2022;11(4):78–88. (in Russian). DOI: 10.33029/2304-9529-2022-11-4-78-88
 49. Доскина Е.В. Обоснования для применения таурина при сахарном диабете и его осложнениях (российский клинический опыт). *Эндокринология: новости, мнения, обучение.* 2013;3:39–45. Doskina E.V. Justifications for taurine application in case of diabetes mellitus and its complications (Russian clinical experience). *Endocrinology: News, Opinions, Training.* 2013;3:39–45. (in Russian) 

Поступила / Received: 08.04.2024

Принята к публикации / Accepted: 13.05.2024