

Опыт использования препарата Субетта в терапии сахарного диабета 2 типа у коморбидной пациентки (клинический случай)

Т.В. Волкова¹, В.И. Кудинов²

¹ ГБУ РО «Областная клиническая больница № 2»; Россия, г. Ростов-на-Дону

² ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Ростов-на-Дону

РЕЗЮМЕ

Цель статьи: показать эффективность препарата Субетта в комплексной гипогликемической терапии коморбидной пациентки с сахарным диабетом (СД) 2 типа.

Основные положения. Назначение пациентке препаратов, способных воздействовать на звенья патогенеза СД 2 типа, в частности Субетты, дало значимый результат: снижение массы тела и объема висцеральной жировой ткани позволило улучшить чувствительность периферических тканей к инсулину, что способствовало нормализации углеводного и жирового обмена, положительной динамике со стороны сердечно-сосудистой системы.

Заключение. Для повышения эффективности сахароснижающей фармакотерапии большое значение имеет применение лекарственных средств, воздействующих на инсулиновый рецептор, поэтому обоснована интенсификация лечения путем добавления препарата Субетта в состав комплексной терапии. Коррекция инсулинорезистентности является важным компонентом и должна быть включена в цели гипогликемической терапии, что позволит добиться лучшего эффекта от лечения и профилактики осложнений СД.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, факторы патогенеза сахарного диабета 2 типа, инсулинорезистентность, сердечно-сосудистые заболевания, комбинированная терапия, увеличение чувствительности рецептора инсулина, Субетта.

Вклад авторов: Волкова Т.В. — обследование и лечение пациентки, обработка, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи; Кудинов В.И. — обзор публикаций по теме статьи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Волкова Т.В., Кудинов В.И. Опыт использования препарата Субетта в терапии сахарного диабета 2 типа у коморбидной пациентки (клинический случай). Докт.Ру. 2020; 19(2): 63–67. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-2-63-67

Experience of Using Subetta in Management of Type 2 Diabetes Mellitus with Co-morbidities (a Case Report)

T.V. Volkova¹, V.I. Kudinov²

¹ Regional Clinical Hospital No.2; 33 1-y Konnoy Divisii Str., Rostov-on-Don, Russian Federation 344029

² Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 170 Blagodatnaya Str., Rostov-on-Don, Russian Federation 344015

ABSTRACT

Objective of the Paper: to demonstrate efficiency of Subetta in complex antidiabetic treatment of a patient with type 2 diabetes mellitus (DM) with co-morbidities.

Key Points. Prescription of medications able to affect DM2 pathogenesis paths, particularly of Subetta, demonstrated notable results: reduction in body weight and visceral fat deposits allowed increasing insulin sensitivity of peripheral tissues, thus promoting carbohydrate and fat metabolism, positive dynamics in cardiovascular system.

Conclusion. To improve efficiency of antihyperglycemic therapy, it is vital to use medications impacting insulin receptor, therefore Subetta addition to complex therapy to intensify therapy is advisable. Insulin resistance correction is an important component and should be among aims of hypoglycaemic therapy; it will ensure better effect from therapy and prevention of DM complications.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, factors of type 2 diabetes mellitus pathogenesis, insulin resistance, cardiovascular diseases, complex therapy, increasing insulin receptor sensitivity, Subetta.

Contribution: Volkova, T.V. — patient examination and treatment, data processing, analysis and interpretation, manuscript preparation, thematic publications reviewing; Kudinov, V.I. — thematic publications reviewing, review of critically important material, approval of the manuscript for publication.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Volkova T.V., Kudinov V.I. Experience of Using Subetta in Management of Type 2 Diabetes Mellitus with Co-morbidities (a Case Report). Doctor.Ru. 2020; 19(2): 63–67. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-2-63-67

Волкова Татьяна Владимировна — врач-эндокринолог ГБУ РО «ОКБ № 2». 344029, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 1-й Конной Армии, д. 33. E-mail: Volkovatatyana@inbox.ru

Кудинов Владимир Иванович (автор для переписки) — к. м. н., доцент кафедры внутренних болезней № 1 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. 344015, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. Благодатная, д. 170. E-mail: endo-kudinov@mail.ru



ВВЕДЕНИЕ

СД во всем мире остается одним из наиболее распространенных заболеваний. Число больных СД в возрасте 20–79 лет на 2019 год составило примерно 463 млн человек, около половины не знают о своем заболевании [1]. Среди людей старше 65 лет СД страдают 136 млн, численность больных СД в мире за последние 10 лет увеличилась более чем в 2 раза. Специалисты предсказывают, что при сохранении текущих трендов урбанизации и прироста населения численность людей с диабетом в 2025, 2030 и 2045 годах будет составлять 438 млн, 578 млн и 700 млн соответственно [2].

В 2019 году общая сумма затрат на лечение СД достигла 760 млрд долларов, это около 10% от всех расходов на здравоохранение. США, Китай и Бразилия занимают лидирующие позиции по затратам на лечение пациентов с СД 2 типа [3].

В Российской Федерации, как и во всех странах мира, отмечается значимый рост распространенности СД. По данным Федерального регистра СД, в РФ на конец 2019 года состояли на диспансерном учете 4 584 575 человек (3,1% населения), из них у 4 238 503 (92%) — СД 2 типа, у 256 202 (6%) — СД 1 типа и у 89 870 (2%) — другие типы СД, в том числе гестационный СД (у 8006 женщин) [4].

Однако по этим данным недооценено реальное количество пациентов, поскольку учитываются только выявленные и зарегистрированные случаи заболевания. Так, результаты масштабного российского эпидемиологического исследования NATION подтверждают, что диагностируется лишь 54% случаев СД 2 типа. Таким образом, реальная численность пациентов с СД в РФ не менее 9 млн человек (около 6% населения), что представляет чрезвычайную угрозу в долгосрочной перспективе, поскольку у значительной части больных СД остается недиагностированным, а следовательно, они не получают лечение и имеют высокий риск развития сосудистых осложнений [5]. Самыми опасными последствиями глобальной эпидемии СД являются его системные сосудистые осложнения — нефропатия, ретинопатия, поражение магистральных сосудов сердца, головного мозга, артерий нижних конечностей. Именно эти осложнения становятся основными причинами инвалидизации и смерти больных СД [6].

В Ростовской области СД 2 типа страдают 132 193 человека (по данным Федерального регистра Ростовской области), что составляет 3% об общей численности населения [4]. Из них менее 20% достигают целевого значения HbA1c [7].

Как известно, повышенный уровень HbA1c остается одним из главных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [8].

Одна из причин плохого метаболического контроля — недостаточное воздействие на инсулинорезистентность, которая является основным патогенетическим звеном СД 2 типа, под ее влиянием развивается компенсаторная гипергликемия, что и запускает основной каскад метаболических нарушений, поскольку биологическое действие инсулина заключается не только в регуляции обмена углеводов [9].

Согласно определению, предложенному экспертами Американской диабетической ассоциации, под инсулинорезистентностью следует понимать нарушение биологического ответа (метаболического и молекулярно-генетического) на экзогенный и эндогенный инсулин, метаболизма углеводов, жиров и белков, а также изменение синтеза ДНК, регуляции транскрипции генов, процессов дифференцировки и роста клеток и тканей организма [10].

В последние годы разработка новых сахароснижающих препаратов предусматривает оценку их влияния не только

на повышенный уровень глюкозы в крови, но и на инсулинорезистентность. В Российской Федерации появился новый антидиабетический препарат Субетта, оказывающий положительное влияние на чувствительность тканей к инсулину [11].

Активными компонентами данного препарата являются технологически обработанные аффинно очищенные антигена (сверхвысокие разведения) к С-концевому фрагменту β -субъединицы ИР и эндотелиальной NO-синтазе. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании эффективности и безопасности применения препарата Субетта в составе комплексной терапии СД 2 типа продемонстрировано положительное влияние препарата на снижение уровня HbA1c [12].

В открытом исследовании, целью которого было сравнение разных режимов терапии, наряду с улучшением параметров углеводного обмена, показано более выраженное снижение индекса инсулинорезистентности у пациентов, получавших Субетту с метформинном (–18,8%), чем у больных, принимавших метформин (–12,8%) ($p < 0,05$) [13].

Инсулиновый рецептор (ИР) — трансмембранный тирозинкиназный рецептор, который состоит из двух α - и двух β -субъединиц. Инсулин с высокой специфичностью связывается и распознается α -субъединицей, которая располагается на наружной поверхности клеточной мембраны. Данная связь приводит к конформационным изменениям α -субъединицы и тирозинкиназной активности β -субъединицы (трансмембранного белка), после чего происходит аутофосфорилирование β -субъединицы рецептора инсулина по нескольким тирозиновым остаткам.

Фосфорилирование β -субъединицы вызывает фосфорилирование других внутриклеточных белков-субстратов ИР (СИР) 1 и 2. Активация СИР-1 способствует вовлечению в процесс фосфатидилинозитол-3-киназы, активирующей сигнальный путь, стимулирующий транслокацию глюкозного транспортера 4 из цитозоля в плазматическую мембрану и, следовательно, трансмембранный перенос глюкозы в клетки жировой и мышечной ткани [14]. Этот путь в основном отвечает за метаболическое действие инсулина.

Другой путь связан с работой митоген-активируемых протеинкиназ. Он позволяет регулировать экспрессию генов, которые отвечают за рост и дифференциацию клеток.

Данные пути отличаются чувствительностью к трансформационным изменениям СИР-1 и возникающей в результате этого инсулинорезистентности [15].

Субетта способствует активации инсулин-зависимого транспорта глюкозы за счет увеличения соотношения фосфорилированных форм β -субъединиц рецептора инсулина к общему числу β -субъединиц [16]. Экспериментально показано, что Субетта влияет на увеличение синтеза адипонектина и активирует рецептор инсулина, в том числе в отсутствие инсулина [17, 18].

Арсенал сахароснижающих препаратов, которые можно использовать в качестве дополнительных к текущей сахароснижающей терапии, содержит большое количество лекарственных средств: инсулин, ингибиторы дипептидилпептидазы 4, препараты сульфонилмочевины, ингибиторы SGLT-2, тиазолидинионы, акарбоза, агонисты глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1). Однозначного решения по поводу выбора оптимального препарата не существует, приоритетным подходом является персонализированное лечение, направленное на улучшение контроля гликемии [19].

При выборе сахароснижающих препаратов необходимо учитывать наличие у пациента сердечно-сосудистых заболеваний, других сопутствующих патологий, факторов риска и т. д.

Медикаментозная терапия обязательно должна быть патогенетической. Субетта — это препарат, способный увеличивать чувствительность тканей к инсулину [11].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка 66 лет, пенсионерка, инвалид 2-й группы, обратилась к эндокринологу поликлиники ОКБ № 2 г. Ростова-на-Дону.

В ходе визита она предъявляла жалобы на одышку при ходьбе, боли в сердце, возникающие при физической нагрузке; отечность ног, сухость во рту, жажду, частое мочеиспускание, повышенный аппетит, прибавку в весе.

Направлена кардиологом с диагнозом СД 2 типа с целью назначения оптимальной сахароснижающей терапии, запланировано проведение аортокоронарного шунтирования, однако из-за декомпенсации углеводного обмена процедура была отсрочена.

Анамнез заболевания. По данным амбулаторной карты, диагноз СД 2 типа установлен в 2004 году. Для коррекции углеводного обмена больная принимала пероральные сахароснижающие препараты — гликлазид МВ 60 мг 2 таблетки утром (либо глибенкламид 3,5 мг 1 таблетку 2 раза в день), метформин 1000 мг 1 таблетку 2 раза в день, однако должная компенсация углеводного обмена в течение практически всего периода заболевания не отмечалась, уровень глюкозы в крови как натощак, так и после еды часто превышал целевые значения (в диапазоне 8,0–14,0 ммоль/л), контроль уровня HbA1c не проводился.

Наследственность по СД не отягощена.

Пациентка повышенного питания с подросткового возраста, особенно прибавку в весе отмечает с 25 лет, после родов, с течением времени вес увеличивался ежегодно. Более 20 лет страдает гипертонической болезнью, получает гипотензивную терапию в постоянном режиме, максимальное АД — 240/130 мм рт. ст., адаптирована к 130/80 мм рт. ст. ОНМК в 2018 году. Инвалид 2-й группы.

ИБС с 2000 года, когда перенесла первый инфаркт миокарда (ИМ).

В 2019 году произошел повторный острый ИМ. Во время стационарного лечения в кардиологическом отделении консультирована эндокринологом. Вследствие острого периода ИМ с целью лечения СД 2 типа назначен физиологический базис-болюсный режим инсулинотерапии (инсулин аспарт 10–12 Ед перед основными приемами пищи, инсулин детемир 20 Ед утром и 20 Ед вечером). Введение инсулина продолжено и в реабилитационном периоде перенесенного ИМ.

Проводился регулярный контроль содержания глюкозы в крови, гликемия варьировала в пределах 10–17 ммоль/л, отмечались редкие эпизоды гипогликемических состояний в ночное время, сопровождающиеся пробуждением по причине голода.

Пациентка регулярно посещала эндокринолога по месту жительства, оценивая результаты измерения уровня глюкозы в крови (более 10 ммоль/л), врач рекомендовал увеличение дозы инсулина, на момент обращения его суточная доза составляла 90 Ед, имела место стойкая гипергликемия, вес за 2 месяца увеличился на 6 кг.

Данные объективного осмотра: рост — 163 см, масса тела — 119 кг, окружность талии (ОТ) — 128 см, ИМТ — 45 кг/м². Абдоминальное ожирение.

В легких дыхание везикулярное. При перкуссии смещение левой границы сердца на 1,5 см влево. При аускультации тоны сердца приглушенные, ритмичные. АД — 150/90 мм рт. ст.

ЧСС — 74 в минуту. Органы дыхания и пищеварения без существенных изменений. Живот увеличен в размерах за счет подкожно-жировой клетчатки, отеков нет.

Данные дополнительных исследований: уровень HbA1c — 10,7%, глюкозы плазмы натощак — 9,3 ммоль/л, через 2 часа после еды — 14,0 ммоль/л.

Концентрация инсулина — 57,9 мкЕд/мл (норма — 2,6–24,9 мкЕд/мл).

Общий анализ крови без особенностей.

Липидный спектр крови: содержание общего холестерина — 6,8 ммоль/л (норма < 4,5 ммоль/л), ЛПНП — 3,36 ммоль/л (норма — 1,92–4,51 ммоль/л), ЛПВП — 1,5 ммоль/л (норма — 0,7–1,73 ммоль/л), триглицеридов — 2,1 ммоль/л (норма < 1,7 ммоль/л), С-пептида — 3091,1 пмоль/л (норма — 160–1100 пмоль/л).

ЭКГ-ритм синусовый, гипертрофия левых отделов сердца, нарушение процессов реполяризации в миокарде, межжелудочковой перегородке, верхушке, боковой стенке, вероятно, ишемического генеза; рубцовые изменения в миокарде задней стенки ЛЖ.

Холтеровское мониторирование ЭКГ: длительность мониторирования — 23 часа 46 минут. Регистрировались отведения: V2, V5, aVF. За время исследования проанализированы 67 023 комплекса QRST. Из них к артефактам отнесено 10,9%.

Заключение ЭхоКГ: Глобальная сократительная способность ЛЖ сохранена, фракция выброса — 46,6%, расширение левых камер сердца. Склеро-дегенеративные изменения аортального и митрального клапанов, относительная недостаточность митрального клапана 1-й степени, функциональная недостаточность митрального клапана 1-й степени, гипертрофия стенок ЛЖ, диастолическая дисфункция ЛЖ 1-го типа, гипокинезия медиального и базального сегмента задней стенки ЛЖ с переходом на боковую стенку. Легочной гипертензии нет, гипертрофии стенок правого желудочка нет, давление в правом предсердии в норме, диастолическая дисфункция правого желудочка.

С учетом перечисленных данных поставлен клинический диагноз: *СД 2 типа, целевой уровень HbA1c < 7,5 %. Морбидное ожирение 3-й степени (ИМТ — 45 кг/м²) алиментарно-конституционального генеза, абдоминального типа, ОТ — 128 см. ИБС, постинфарктный кардиосклероз (2000, 2019 годы). Стенокардия напряжения 3-го функционального класса, ХСН 2А степени. Гипертоническая болезнь 2-й стадии, 3-й степени. Риск 4 (очень высокий). ОНМК в 2018 году.*

Результаты проведенного обследования свидетельствуют о коморбидности обсуждаемой пациентки и обоснованности назначения комбинированной терапии.

Назначенная ранее терапия была изменена — отменены инъекции инсулина и назначены метформин 1000 мг 1 таблетка 2 раза в день, лираглутид 1,2 мг п/к 1 раз в день утром, препарат Субетта в соответствии с действующей инструкцией по применению (по 1 таблетке 4 раза в день).

Больная пришла на контрольный визит через 3 месяца.

Состояние удовлетворительное. Назначенное лечение позволило достичь улучшения клинического самочувствия — нет сухости во рту, жажды, нормализовалась частота мочеиспусканий, нет приступов голода (трехразовый прием пищи).

Объективно: масса тела — 109 кг (снижение веса на 10 кг), ОТ — 117 см (уменьшение на 11 см), ИМТ — 42 кг/м² (снижение на 3 кг/м²). АД — 130/80, пульс — 72 уд/мин.

Лабораторное обследование: гликемия натощак в диапазоне 6,2–7,5 ммоль/л, постпрандиальная через 2 часа после еды — не более 9,5 ммоль/л; гипогликемия не зафиксирована.

Уровень HbA1c — 7,56%, С-пептида — 1560 пмоль/л, инсулина — 23,9 мкЕд/мл, АЛТ — 17,5 Ед/л, АСТ — 15,4 Ед/л, креатинина — 79 ммоль/л, холестерина — 4,34 ммоль/л.

При проведении контрольной ЭхоКГ наметились тенденция к уменьшению объема ЛЖ, повышение фракции выброса до 52%. Суточное мониторирование ЭКГ — ишемическая депрессия не выявлена.

ОБСУЖДЕНИЕ

Комбинированная терапия обеспечивает коморбидному пациенту одномоментное воздействие на многофакторные звенья патогенеза СД 2 типа. При этом сегодня не вызывает сомнений многообразие патофизиологических дефектов при СД 2 типа, таких как инсулинорезистентность, нарушенная секреция инсулина β-клетками поджелудочной железы, повышенная секреция глюкагона в связи с дисфункцией инкретиновой регуляторной системы, нарушение резорбции глюкозы почками [20]. Поэтому большинству пациентов с СД 2 типа показана комбинированная сахароснижающая терапия, ориентированная на перечисленные звенья патогенеза.

Принимая во внимание безуспешность проводимого лечения описанной нами больной (клинически сохранялись классические проявления гипергликемии, прибавка в весе), ее лабораторные показатели (высокие уровни глюкозы в крови, HbA1c, С-пептида, инсулина), свидетельствующие об инсулинорезистентности, принято решение об изменении лечения, встал вопрос о выборе наиболее рациональной комбинации.

Назначенная ранее терапия была изменена — отменены инъекции инсулина вследствие выраженной инсулинорезистентности, повышенного аппетита, увеличения массы тела, наличия гипогликемических состояний, отсутствия целевых значений глюкозы в крови. Определена нижеследующая схема управления СД 2 типа.

1. Метформин преимущественно влияет на глюконеогенез, что способствует увеличению чувствительности периферических рецепторов к инсулину, и усиливает утилизацию глюкозы клетками [21].

2. Лираглутид является аналогом человеческого ГПП-1. Рецептор ГПП-1 — это мишень для эндогенного гормона инкретина — нативного ГПП-1, который вызывает в β-клетках поджелудочной железы стимуляцию глюкозозависимой секреции инсулина. Под влиянием лираглутида происходят улучшение работы β-клеток поджелудочной железы и глюкозозависимая стимуляция выделения инсулина.

Лираглутид также угнетает излишнее глюкозозависимое выделение глюкагона, при увеличении уровня глюкозы в крови происходят подавление секреции глюкагона и стимуляция секреции инсулина. Механизм уменьшения концентрации глюкозы в крови включает и небольшую задержку опорожнения желудка. Лираглутид снижает объем жировой

ткани и массу тела с помощью механизмов, уменьшающих расход энергии и чувства голода, что очень важно для нашей пациентки с морбидным ожирением [22].

3. Учитывая способность препарата Субетта влиять на инсулинорезистентность, повышая чувствительность тканей к инсулину, препарат добавили в схему терапии СД 2 типа. Кроме того, в наблюдательной программе ВИТА, целью которой было получить опыт применения Субетты в условиях реальной клинической практики у пациентов с СД2 типа, показана высокая эффективность препарата, в том числе у коморбидных больных, наряду с высоким профилем безопасности и низкой частотой гипогликемий [23]. Компоненты, входящие в состав Субетты, усиливают влияние друг друга на чувствительность клеток к инсулину за счет неспецифической NO-зависимой активации внутриклеточной трансдукции сигнала от ИР [11].

Поскольку Субетта влияет на ИР, а биосинтез адипонектина связан с активацией рецептора, увеличение продукции адипонектина можно считать следствием активации ИР. В экспериментальных исследованиях показано, что препарат Субетта превосходил истинный инсулиносенситайзер росиглитазон в отношении влияния на синтез адипонектина [18].

Установлено свойство препарата модулировать активность эндотелиальной NO-синтазы, что позволяет ему оказывать положительное влияние при эндотелиальной дисфункции. Последняя ассоциируется с инсулинорезистентностью. Эндотелиальная дисфункция также провоцирует прогрессирование СД 2 типа и его сосудистых осложнений. Для препарата показано положительное воздействие на сердечно-сосудистую систему, связанное с уменьшением сосудистого спазма, нормализацией АД и улучшением периферической микроциркуляции [21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Назначение пациентке препаратов, способных воздействовать на звенья патогенеза СД 2 типа, дало значимый результат: снижение массы тела и объема висцеральной жировой ткани позволило улучшить чувствительность периферических тканей к инсулину, что способствовало нормализации углеводного и жирового обмена, положительной динамике со стороны сердечно-сосудистой системы.

Очевидно, что СД 2 типа представляет серьезную опасность для здоровья населения. Решение этой проблемы требует повышения эффективности сахароснижающей фармакотерапии, в которой большое значение имеет применение лекарственных средств, воздействующих на инсулиновый рецептор, поэтому обоснована интенсификация лечения путем добавления препарата Субетта в состав комплексной терапии. Коррекция инсулинорезистентности является важным компонентом и должна быть включена в цели гипогликемической терапии, что позволит добиться лучшего эффекта от лечения и профилактики осложнений СД.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. IDF Diabetes Atlas. 9th Edition 2019. URL: <http://www.diabetesatlas.org/> (дата обращения — 16.04.2020).
2. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016; 388(10053): 1545–602. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31678-6
3. O'Connell J.M., Manson S.M. Understanding the economic costs of diabetes and prediabetes and what we may learn about reducing the health and economic burden of these conditions. *Diabetes Care*. 2019; 42(9): 1609–11. DOI: 10.2337/dci19-0017

4. Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А., Дедов И.И. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие? *Терапевтический архив*. 2019; 91(10): 4–13. [Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., Isakov M.A., Dedov I.I. Diabetes epidemiology in Russia: what has changed over the decade? *Therapeutic Archive*. 2019; 91 (10): 4–13 (in Russian)]. DOI: 10.26442/00403660.2019.10.000364
5. 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 I.I., Shestakova M.V., Galstyan G.R. 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
6. Wong N.D., Zhao Y., Patel R., Patao C., Malik S., Bertoni A.G. et al. Cardiovascular risk factor targets and cardiovascular disease event risk in diabetes: a pooling project of the Atherosclerosis Risk in Communities Study, Multi-ethnic Study of Atherosclerosis, and Jackson Heart Study. *Diabetes Care*. 2016; 39(5): 668–76. DOI: 10.2337/dc15-2439
 7. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. Сахарный диабет. 2018; 21(3): 144–59. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., Isakov M.A. Diabetes mellitus in Russian Federation: prevalence, morbidity, mortality, parameters of glycaemic control and structure of glucose lowering therapy according to the Federal Diabetes Register, status 2017. *Diabetes Mellitus*. 2018; 21(3): 144–59. (in Russian)]. DOI: 10.14341/DM9686
 8. Emerging Risk Factors Collaboration; Di Angelantonio E., Gao P., Khan H., Butterworth A.S., Wormser D. et al. Glycated hemoglobin measurement and prediction of cardiovascular disease. *JAMA*. 2014; 311(12): 1225–33. DOI: 10.1001/jama.2014.1873
 9. Cersosimo E., Triplitt C., Solis-Herrera C., Mandarino L.J., DeFronzo R.A. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus, 2018. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279115/> (дата обращения — 03.01.2020).
 10. Granberry M.C., Fonseca V.A. Insulin resistance syndrome: options for treatment. *South. Med. J.* 1999; 92(1): 2–15. DOI: 10.1097/00007611-199901000-00002
 11. Инструкция по медицинскому применению препарата Субетта. URL: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=9d51d4fe-bc47-4412-a58b-f08095907376&t=\(дата обращения — 17.04.2020\).](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=9d51d4fe-bc47-4412-a58b-f08095907376&t=(дата обращения — 17.04.2020).) [Instruction for medical use of Subetta. URL: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=9d51d4fe-bc47-4412-a58b-f08095907376&t=\(Access date: 17/04/2020\).](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=9d51d4fe-bc47-4412-a58b-f08095907376&t=(Access date: 17/04/2020).) (in Russian)]
 12. Мкртумян А.М., Егшатыан Л.В. Субетта — новый активатор рецептора инсулина. Эффективная фармакотерапия. 2019; 15(12): 12–17. [Mkrtyunyan A.M., Yegshatyan L.V. Subetta – a new activator of the insulin receptor. *Effective Pharmacotherapy*. 2019; 15(12): 12–17. (in Russian)]. DOI: 10.33978/2307-3586-2019-15-12-12-17
 13. Омилаенко Н.В., Воробьев С.В., Нажева М.И., Демидов И.А. Эффективность терапии, основанной на применении сверхмалых доз антител к С-концевому фрагменту бета-субъединицы рецептора инсулина и антител к эндотелиальной NO-синтазе у больных неалкогольной жировой болезнью печени на фоне сахарного диабета 2 типа. Фундаментальные исследования 2015; 1: 1888–92. [Omilaenko N.V., Vorobev S.V., Nazheva M.I., Demidov I.A. The effectiveness of therapy based on the use of mid-dose antibodies to C-end fragment beta-subunit of the receptor for insulin and antibodies to endothelial NO-synthase in patients with non-alcoholic fatty liver disease with mellitus diabetes type 2. *Fundamental research*. 2015; 1(9): 1888–92. (in Russian)]
 14. Аметов А.С., Тертычная Е.А. Инсулинорезистентность и липотоксичность — две грани одной проблемы при сахарном диабете типа 2 и ожирении. Эндокринология: Новости, Мнения, Обучение. 2019; 8(2): 25–33. [Ametov A.S., Tertychnaya E.A. Insulin resistance and lipotoxicity — 2 facets of one problem. *Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2019; 8(2): 25–33. (in Russian)]. DOI: 10.24411/2304-9529-2019-12003
 15. Roth R.A., Liu F., Chin J.E. Biochemical mechanisms of insulin resistance. *Horm. Res.* 1994; 41(suppl.2): S51–5. DOI: 10.1159/000183961
 16. Горбунов Е.А., Nicoll J., Мысливец А.А., Качаева Е.В., Тарасов С.А. Субетта повышает чувствительность мышечных клеток человека к инсулину. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2015; 159(4): 454–6. [Gorbunov E.A., Nicoll J., Myslivets A.A., Kachaeva E.V., Tarasov S.A. Subetta enhances sensitivity of human muscle cells to insulin. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2015; 159(4): 454–6. (in Russian)]
 17. Gorbunov E.A., Nicoll J., Kachaeva E.V., Tarasov S.A., Epstein O.I. Subetta increases phosphorylation of insulin receptor β -subunit alone and in the presence of insulin. *Nutr. Diabetes*. 2015; 5(7): e169. DOI: 10.1038/nutd.2015.20
 18. Nicoll J., Gorbunov E.A., Tarasov S.A., Epstein O.I. Subetta treatment increases adiponectin secretion by mature human adipocytes in vitro. *Intern. J. Endocrinol.* 2013; 2013: 925874. DOI: 10.1155/2013/925874
 19. Davies M.J., D'Alessio D.A., Fradkin J., Kernan W.N., Mathieu C., Mingrone G. et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2018; 41(12): 2669–701. DOI: 10.2337/dci18-0033
 20. Шестакова М.В., Сухарева О.Ю. Сахарный диабет 2 типа: легко ли поставить диагноз и как выбрать лечение. Доктор.Ру. 2017; 13(142)–14 (143): 44–51. [Shestakova M.V., Sukhareva O.Yu. Type 2 diabetes mellitus: ease of diagnosis, and choice of treatment. *Doctor.Ru*. 2017; 13(142)–14 (143): 44–51. (in Russian)]
 21. Мкртумян А.М. Метформин демонстрирует новые грани и все больше укрепляет свои позиции препарата первого выбора в лечении сахарного диабета. Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. 2013; 4(35): 22–30. [Mkrtyunyan A.M. New dimensions of metformin — first-choice agent for diabetes management. *Effective Pharmacotherapy. Endocrinology*. 2013; 4(35): 22–30. (in Russian)]
 22. Петунина Н.А., Тельнова М.Э. Сахарный диабет и ожирение. Роль агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 в лечении СД 2 типа. Сахарный диабет. 2018; 21(4): 293–300. [Petunina N.A., Telnova M.E. Diabetes and obesity. The role of agonists glucagon-like peptide-1 of in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Mellitus*. 2018; 21(4): 293–300. (in Russian)]. DOI: 10.14341/DM9623
 23. Мкртумян А.М. Результаты всероссийской неинтервенционной наблюдательной программы эффективности и безопасности препарата Субетта в составе комплексной терапии СД2 у амбулаторных пациентов (ВИТА). Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. 2020; 16(2): 12–17. [Mkrtyunyan A.M. VITA observation program: evaluation of the effectiveness and safety of the drug Subetta in the complex therapy of type 2 diabetes in ambulatory patients. *Effective Pharmacotherapy*. 2020; 16(2): 12–17. (in Russian)]. DOI: 10.33978/2307-3586-2020-16-2-12-17
 24. Арустамова А.А. Противоишемическое и эндотелиопротективное действие потенцированных антител к эндотелиальному фактору роста сосудов: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Белгород; 2011. 21 с. [Arustamova A.A. Anti-ischemic and Endothelio-protective Action of Potentiated Vascular Endothelial Growth Factor Antibodies: Abstract of Thesis ... Cand. Sc. (Biology) Belgorod; 2011. 21 pages. (in Russian)] ■

Поступила / Received: 03.04.2020

Принята к публикации / Accepted: 17.04.2020