

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА У ПАЦИЕНТОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛА

Малюгин Д.А., Волкова С.А., Пастухова Л.А., Негуляев А.В.

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Воронеж, e-mail: dmitri.maliugin@ro.ru

Сахарный диабет является важнейшей медико-социальной проблемой. Прогрессирование данного заболевания приводит к фатальным осложнениям. В последнее время в научной литературе появилось достаточно сведений о различиях течения сахарного диабета у лиц мужского и женского пола. Целью нашего исследования является выявление особенностей клинического течения сахарного диабета 1 и 2 типа (СД-1 и СД-2) в зависимости от пола пациентов. Проанализирована 41 статья из таких баз данных, как PubMed, Scopus, MedLine, eLibrary.ru, КиберЛенинка, среди которых 18 статей за 2019–2024 гг. Поиск статей осуществлялся с помощью ключевых слов «сахарный диабет», «гендерные особенности», «половые особенности» и их аналогов на английском языке. У мужчин сахарный диабет выявляется в более молодом возрасте и при меньшей нагрузке факторов риска. Женщины с СД-2 более склонны к прогрессирующему атеросклерозу и гиперкоагуляции. У мужчин преобладают микрососудистые осложнения и поражение периферических артерий, а у женщин – макрососудистые и тромбозоэмболические осложнения. У женщин чаще отмечаются побочные эффекты при фармакотерапии СД-2, однако приверженность лечению у них выше, чем у мужчин. У пациентов мужского пола отмечается склонность к более позднему дебюту СД-1, длительная фаза клинической ремиссии, сравнительно низкая потребность в инсулине. Женщины с СД-2 более склонны к нарушениям психоэмоционального статуса, а женщины с СД-1 отличаются от пациентов мужского пола более высокой жизненной и социальной активностью. Половой критерий наравне с другими особенностями организма можно считать одним из компонентов персонализированного подхода к диагностике и лечению сахарного диабета.

Ключевые слова: сахарный диабет, половые отличия, диабет 1 типа, диабет 2 типа, гендерные отличия, клиническое течение.

FEATURES OF CLINICAL COURSE OF DIABETES MELLITUS IN PATIENTS DEPENDING ON GENDER

Malyugin D.A., Volkova S.A., Pastukhova L.A., Negulyaev A.V.

Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko of the Ministry of Health of the Russian Federation, Voronezh, e-mail: dmitri.maliugin@ro.ru

Diabetes mellitus is a major medical and social problem. The progression of this disease leads to fatal complications. Recently, sufficient information has appeared in the scientific literature about the differences in the course of diabetes mellitus in males and females. The purpose of our study is to identify the characteristics of the clinical course of type 1 and type 2 diabetes mellitus depending on the gender of patients. Materials and methods: 41 articles were analyzed from such databases as PubMed, Scopus, MedLine, eLibrary.ru, CyberLeninka, including 18 articles for the period 2019–2024. The search for articles was carried out using the keywords “diabetes mellitus”, “gender characteristics”, “sexual characteristics” and their synonyms in Russian. In men, diabetes mellitus is detected at a younger age and with a lower burden of risk factors. Women with type 2 diabetes are more prone to progressive atherosclerosis and hypercoagulability. In men, microvascular complications and damage to peripheral arteries predominate, and in women, macrovascular and thromboembolic complications predominate. Women are more likely to experience side effects from pharmacotherapy for type 2 diabetes, but their adherence to treatment is higher than that of men. Male patients tend to have a later onset of type 1 diabetes mellitus, a long phase of clinical remission, and a relatively low need for insulin. Women with type 2 diabetes mellitus are more prone to disturbances in psycho-emotional status, and women with type 1 diabetes differ from male patients in their higher life and social activity. Conclusion: gender criterion, along with other characteristics, can be considered one of the components of a personalized approach to the diagnosis and treatment of diabetes mellitus.

Keywords: diabetes mellitus, gender differences, type 1 diabetes, type 2 diabetes, gender differences, clinical course.

На сегодняшний день сахарный диабет (СД) является одной из самых распространенных патологий эндокринной системы, что связано с быстрыми темпами роста заболеваемости. СД является важнейшей медико-социальной проблемой, поскольку

прогрессирование данного заболевания приводит к различным макро- и микрососудистым осложнениям, в том числе фатальным. По данным Всемирной организации здравоохранения диабет является одной из ведущих причин слепоты, почечной недостаточности, сердечных приступов, инсульта и ампутаций нижних конечностей. На фоне таких осложнений общая смертность от СД в XXI веке увеличилась на 3 % [1]. В настоящее время имеются исследования, подтверждающие дисбаланс распространенности как СД-1, так и СД-2 по половому признаку. Появляются и новые работы, ставящие вопрос зависимости развития СД от специфической экспрессии генов аутосом у мужчин и женщин, а также роли половых гормонов и их влияния на органы и системы органов. Помимо половых различий, предрасполагающих к развитию диабета, проводимые исследования изучают влияние пола и возраста на тяжесть клинического течения данного заболевания.

В последнее время появилось достаточно количество сведений о том, что пациенты с СД-1 и СД-2 имеют половые отличия по различным критериям, среди которых можно выделить:

- 1) возраст начала заболевания;
- 2) тяжесть течения и нагрузка факторов риска;
- 3) особенности фармакотерапии;
- 4) длительность клинической ремиссии;
- 5) потребность в инсулине.

Авторы многих исследований связывают с гендерными различиями в энергетическом балансе и обмене глюкозы различия в механизмах возникновения и течения как СД-1, так и СД-2. Такие исследования становятся приоритетными в аспекте оптимизации индивидуального подхода к лечению и профилактике СД.

Цель исследования – выявить особенности клинического течения СД-1 и СД-2 в зависимости от пола пациентов.

Материалы и методы исследования

Для анализа данной проблемы была отобрана 41 статья в таких базах данных, как PubMed, Scopus, MedLine, eLibrary.ru, КиберЛенинка, среди которых 18 статей за 2019–2024 гг. Поиск статей осуществлялся с помощью ключевых слов «сахарный диабет», «гендерные особенности», «половые особенности» и их аналогов на английском языке.

Результаты исследования и их обсуждение

СД-2 у мужчин развивается в более молодом возрасте (при постановке диагноза женщины в среднем старше на 3 года) и при более низком индексе массы тела. На момент постановки диагноза СД-2 у женщин часто наблюдается более высокая нагрузка факторов риска, чем у мужчин, в том числе более высокое артериальное давление и избыточный вес [2,

3]. Возникновение данного заболевания лишь при длительном воздействии факторов риска может быть связано с протективным действием эстрогенов и накоплением глютеофemorального жира. Последний является безопасным депо жировой ткани (в отличие от висцерального жира), поскольку связан с меньшим риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, инфаркта миокарда и СД-2 [4]. Еще одним защитным фактором у женщин может являться наличие бурой жировой ткани, отрицательно связанной с риском возникновения СД-2 и сердечно-сосудистых заболеваний, что, возможно, способствует снижению риска развития сахарного диабета у женщин [5]. Таким образом, женщины в пременопаузе имеют более высокую чувствительность скелетных мышц и печени к инсулину и более высокую стимулированную секрецию инсулина и, следовательно, более низкие уровни глюкозы натощак и гликированного гемоглобина (HbA1c), чем мужчины [6]. Однако в постменопаузе отмечается тенденция к росту артериального давления, возникновению дислипидемии (за счет увеличения уровня ЛПНП) и повышению HbA1c, связанная с переходом распределения жира в абдоминальный тип, что, как следствие, способствует нарушению толерантности к глюкозе и повышению сердечно-сосудистого риска [7]. Таким образом, преждевременная менопауза связана с повышенным риском развития СД-2, в то время как заместительная гормональная терапия может предотвратить или отсрочить его развитие [8].

У мужчин тестостерон усиливает глюкозостимулированную секрецию инсулина, увеличивает действие инкретинов (в частности, ГПП-1) и уменьшает воспаление, таким образом поддерживая нормальную функцию бета-клеток [9]. Низкий уровень свободного тестостерона и высокий уровень глобулина, связывающего половые гормоны, были связаны с высокой смертностью у мужчин с СД-2 [10]. У женщин отмечается противоположная тенденция – повышенный тестостерон приводит к гиперсекреции инсулина, митохондриальной дисфункции, окислительному стрессу и дисфункции бета-клеток [9]. Таким образом, дефицит тестостерона предрасполагает мужчин к СД-2, в то время как избыток андрогенов увеличивает риск развития СД-2 у женщин.

Женщины с СД-2 более склонны к прогрессирующему атеросклерозу и гиперкоагуляции, чем мужчины на момент постановки диагноза. У молодых женщин развитие СД-2 связано с большей прибавкой в массе тела, что впоследствии повышает риск сердечно-сосудистых осложнений [11]. Таким образом, сердечно-сосудистый риск и смертность у молодых пациентов (35–59 лет) с впервые диагностированным СД-2 выше у женщин [12]. Важно отметить, что гипергликемия оказывает более сильное синергетическое воздействие на факторы риска (курение, гипертоническая болезнь, дислипидемия) у женщин, чем у мужчин, что диктует у них необходимость более интенсивной тактики лечения. У мужчин преобладают микрососудистые осложнения и поражение периферических артерий, в то время как у женщин

– макрососудистые и тромбоэмболические осложнения [13]. У женщин с СД-2 риск инсульта на 27 % выше, а риск сосудистой деменции на 19 % выше, чем у мужчин [14]. Защитное действие женских половых гормонов в пременопаузе может способствовать более позднему возникновению осложнений, однако их течение может быть тяжелее по сравнению с мужчинами [3]. В частности, прогноз после перенесенного инфаркта хуже у пациенток женского пола, у которых в клинической картине данного состояния чаще преобладают атипичные вегетативные симптомы (повышенная утомляемость, тошнота, боль в шее, челюсти или спине и др.), что затрудняет диагностику [15].

Как известно, одним из осложнений СД является диабетическая кардиомиопатия и сердечная недостаточность. При этом для женщин в большей степени характерна диастолическая недостаточность, а для мужчин – систолическая, также для женщин более характерна сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, а для мужчин – со сниженной [16].

Сахарный диабет является заболеванием, для которого характерна высокая степень коморбидности, при этом в структуре сопутствующей патологии при данном заболевании преобладают сердечно-сосудистые заболевания, заболевания почек, печени и ожирение. При этом гендерные отличия характеризуются преобладанием инфаркта миокарда и язвенной болезни у мужчин, в то время как у женщин чаще встречаются ожирение, стеатоз печени в молодом возрасте и остеоартрит в общей популяции пациентов [17].

Гендерные отличия в фармакотерапии СД-2 демонстрируют, что недостаточная приверженность лечению является серьезной проблемой у женщин [18]. В частности, терапия метформином сопровождается частым возникновением побочных эффектов у пациенток женского пола [19]. При этом эффективность данного препарата, то есть снижение уровня HbA_{1c}, выше у мужчин [20].

Назначение производных сульфонилмочевины связано с повышенным риском развития ишемической болезни сердца у обоих полов [21]. Что касается тиазолидиндионов, у женщин чаще регистрировались такие побочные реакции, как увеличение веса, риск отеков и риск переломов костей. Из этого следует, что его использование должно быть ограничено у женщин, особенно постменопаузального возраста [22].

Ранее полученные данные свидетельствовали о том, что ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа чаще вызывают инфекции гениталий и мочевыводящих путей у женщин [23], однако в более поздних исследованиях не было обнаружено половых отличий в отношении эффективности препаратов данной группы, а также риска ампутации, переломов и инфекций мочевыводящих путей [24]. Тем не менее кетоацидоз и повышенный риск переломов при применении канаглифлозина чаще отмечаются у женщин [25].

Эффективность препаратов из группы агонистов глюкагонподобного пептида-1 также различается у мужчин и женщин [26]. Было установлено, что у лиц женского пола препараты группы агонистов ГПП-1 в большей степени снижают массу тела. В большинстве клинических исследований сообщается о схожих показателях снижения уровня гликированного гемоглобина, однако комбинированная терапия эксенатидом и метформинном оказалась особенно эффективной у женщин [26, 27].

Следует отметить неодинаковое отношение к самому факту заболевания сахарным диабетом у мужчин и женщин. Изучив данную проблему, А.Н. Гаврилова и соавт. пришли к выводу, что мужчины реже посещают мероприятия терапевтического обучения, имеют сравнительно худшие показатели углеводного обмена и чаще ошибаются в показателях гликемии, сообщая врачу более благоприятные значения [28]. Эти особенности следует учитывать при организации обучения пациентов с сахарным диабетом.

Установлено, что существуют определенные гендерные различия в психоэмоциональном статусе у пациентов с СД. Для пациентов с СД-2 характерна более высокая распространенность депрессии среди пациентов женского пола, по сравнению с мужчинами, и это особенно заметно, когда женщины достигают периода менопаузы [29]. Психические расстройства, такие как депрессия, увеличивают вероятность нездорового образа жизни и снижают приверженность терапевтическим рекомендациям.

Как известно, в современных условиях отмечается тенденция к «омоложению» многих хронических заболеваний, в том числе и СД-2. С этой позиции интересными представляются результаты исследования В.Н. Гончар и соавт., в котором было установлено, что распространенность СД-2 у молодых пациентов женского пола превышает аналогичный показатель у лиц мужского пола. При этом у мальчиков для компенсации заболевания реже возникала потребность в лечении сахароснижающими препаратами. Это данные могут свидетельствовать о значительном вкладе половых гормонов в патогенез СД-2 у молодых пациентов [30].

Установлено, что при СД-1 аутоантитела к глутаматдекарбоксилазе чаще встречались у участниц женского пола. Наличие антител к островковым клеткам поджелудочной железы не различалось между полами, но более высокие титры наблюдались среди исследуемых женщин. У участников мужского пола чаще отмечается наличие аутоантител к инсулину, островковому антигену-2 и транспортеру цинка [31].

Участники мужского пола чаще входили в фазу частичной клинической ремиссии и имели более длительную фазу ремиссии, особенно в возрасте до 10 лет [32]. Позднее начало СД-1 связано с длительной фазой клинической ремиссии у участников мужского пола, в то время как позднее начало диабета у лиц женского пола – с короткой ремиссией [33].

Результаты обследования 246 детей с СД-1 продемонстрировали, что средний возраст мальчиков был значимо выше, чем у девочек ($13,1 \pm 0,24$ и $12,4 \pm 0,26$ года соответственно, $p < 0,05$), что объясняется развитием диабета у девочек в более раннем возрасте по сравнению с мальчиками ($7,7 \pm 0,14$ и $8,3 \pm 0,14$ соответственно, $p < 0,001$). Авторы исследования также выявили два периода наиболее частой манифестации заболевания: 0–6 лет и 10–14 лет. В возрасте 0–6 лет у девочек развитие заболевания происходило чаще по сравнению с мальчиками (43,9 % против 31,8 %, $p < 0,05$), с 10-летнего возраста частота манифестации у мальчиков возросла до 38,6 % по сравнению с 29,8 % у девочек [34].

В исследовании К.О. Schwab и соавт., посвященном уровню артериального давления у детей с СД-1, наблюдалось более высокое систолическое артериальное давление у участников мужского пола ($117 \pm 0,11$), чем у женского ($115 \pm 0,1$; $p < 0,001$) и более высокое диастолическое – у девочек ($68 \pm 0,07$) по сравнению с мальчиками ($67 \pm 0,07$; $p < 0,001$) [35]. Что касается лабораторных показателей, процент участниц исследования с дислипидемией (повышенный уровень общего холестерина, ХС-ЛПНП и триглицеридов) был выше по сравнению с лицами мужского пола [35].

По данным ряда исследований, у девочек с СД-1 потребность в инсулине выше, чем у мальчиков. В первые недели после постановки диагноза доза инсулина у лиц женского пола составляет 0,89 ед/кг/сут, в то время как у мальчиков – около 0,93 ед/кг/сут [36]. Важно отметить, что эти гендерные отличия сохраняются и в дальнейшем. Во время лечения у лиц препубертатного возраста женского пола суточная доза инсулина была на 14 % выше, а у участниц женского пола в возрасте 10–18 лет на 0,07 ЕД/кг/сут выше по сравнению с участниками исследования мужского пола ($p < 0,0001$) [37].

Как для СД-2, так и для СД-1 характерны некоторые отличия в психоэмоциональном состоянии пациентов. Ю.А. Шишкова и соавт., изучив качество жизни пациентов с СД-1, пришли к выводу, что у мужчин показатели качества жизни выше, чем у женщин. У участников исследования женского пола в большей степени страдали такие сферы жизни, как семейная жизнь, общественная жизнь, свобода питания, а также общее благополучие [38]. Однако данные других исследований демонстрируют противоположные результаты. Например, в исследовании Т.С. Гutowой было установлено, что для женщин с данным заболеванием характерны более высокие показатели жизненной активности по сравнению с пациентами мужского пола. Пациентки с СД-1 более активно выполняют работу и другие формы повседневной деятельности, а также отличаются от мужчин более высокой социальной активностью. У женщин с СД-1 преобладают гармоничный, эргопатический и сенситивный типы отношения к болезни, в то время как у мужчин – апатический, сенситивный и

меланхолический [39]. Таким образом, результаты изучения данной проблемы неоднозначны, и для окончательных выводов требуются дополнительные исследования.

Что касается осложнений СД-1, у пациентов мужского пола чаще отмечается гипогликемия, в то время как у лиц женского пола – диабетический кетоацидоз [40]. В отношении сопутствующей патологии у лиц женского пола чаще встречаются заболевания щитовидной железы (как гипотиреоз, так и гипертиреоз) и целиакия. Также у девушек-подростков зачастую отмечались расстройства пищевого поведения, тревожные расстройства личности и депрессия [39]. В одном из исследований было обнаружено, что лица мужского пола более подвержены синдрому дефицита внимания и гиперактивности [41].

Заключение

На основании проведенного анализа клинических исследований зарубежных и отечественных авторов о характере клинического течения СД-1 и СД-2 в зависимости от пола пациентов установлены следующие взаимосвязи:

1) у женщин с СД-2 отмечается наибольшая нагрузка факторов риска в дебюте заболевания, в том числе более высокое артериальное давление и избыточный вес;

2) у женщин преобладают макрососудистые и тромбозэмболические осложнения, в то время как у мужчин – микрососудистые патологии и осложнения, связанные с поражением периферических артерий. При этом у женщин осложнения СД-2 протекают тяжелее;

3) у женщин с диабетом выше приверженность лечению и лучшие показатели контроля гликемии;

4) у лиц женского пола чаще возникают нежелательные реакции во время фармакотерапии СД-2;

5) у лиц женского пола повышен риск возникновения форм СД-2 с ранним началом;

6) СД-1 у девочек развивается в более раннем возрасте, который приходится на первый период манифестации заболевания;

7) у пациентов с СД-1 женского пола ремиссии возникают реже и отличаются меньшей продолжительностью;

8) у женщин с СД-1, по сравнению с мужчинами, выше потребность в инсулине;

9) в структуре сопутствующей патологии при СД-2 у мужчин преобладают инфаркт миокарда и язвенная болезнь, у женщин – ожирение, стеатоз, остеоартрит, а при СД-1 у женщин чаще отмечаются заболевания щитовидной железы и целиакия;

10) у женщин отмечается тенденция к более выраженному ухудшению качества жизни на фоне сахарного диабета.

Перечисленные особенности, а также их сочетание, вносят специфические коррективы в течение как СД-1, так и СД-2 у мужчин и женщин, а также диктуют необходимость

индивидуализации терапевтических мероприятий по лечению заболевания. Таким образом, половой критерий наравне с другими особенностями организма можно считать одним из компонентов персонализированного подхода к диагностике и лечению сахарного диабета.

Список литературы

1. Всемирная организация здравоохранения: диабет. 2023. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/diabetes> (дата обращения: 22.03.2024).
2. Tramunt B., Smati S., Grandgeorge N., Lenfant F., Arnal J.F., Montagner A., Gourdy P. Sex differences in metabolic regulation and diabetes susceptibility. *Diabetologia*. 2020. Vol. 63, Is. 3. P. 453–461. DOI: 10.1007/s00125-019-05040-3.
3. Wright A.K., Welsh P., Gill J.M.R., Kontopantelis E., Emsley R., Buchan I., Ashcroft D.M., Rutter M.K., Sattar N. Age-, sex- and ethnicity-related differences in body weight, blood pressure, HbA1c and lipid levels at the diagnosis of type 2 diabetes relative to people without diabetes. *Diabetologia*. 2020. Vol. 63, Is. 8. P. 1542–1553. DOI: 10.1007/s00125-020-05169-6.
4. Gupta A., Pandey A., Ayers C., Beg M.S., Lakoski S.G., Vega G.L., Grundy S.M., Johnson D.H., Neeland I.J. An Analysis of Individual Body Fat Depots and Risk of Developing Cancer. *Mayo Clin Proc*. 2017. Vol. 92, Is. 4. P. 536–543. DOI: 10.1016/j.mayocp.2016.12.023.
5. Becher T., Palanisamy S., Kramer D.J., Eljalby M., Marx S.J., Wibmer A.G., Butler S.D., Jiang C.S., Vaughan R., Schöder H., Mark A., Cohen P. Brown adipose tissue is associated with cardiometabolic health. *Nat Med*. 2021. Vol. 27, Is. 1. P. 58–65. DOI: 10.1038/s41591-020-1126-7.
6. Goossens G.H., Jocken J.W.E., Blaak E.E. Sexual dimorphism in cardiometabolic health: the role of adipose tissue, muscle and liver. *Nat Rev Endocrinol*. 2021. Vol. 17, Is. 1. P. 47–66. DOI: 10.1038/s41574-020-00431-8.
7. Kautzky-Willer A., Harreiter J., Pacini G. Sex and Gender Differences in Risk, Pathophysiology and Complications of Type 2 Diabetes Mellitus // *Endocr Rev*. 2016. Vol. 37, Is. 3. P. 278–316. DOI: 10.1210/er.2015-1137. Epub 2016 May 9.
8. Anagnostis P., Christou K., Artzouchaltzi A.M., Gkekas N.K., Kosmidou N., Siolos P., Paschou S.A., Potoupnis M., Kenanidis E., Tsiridis E., Lambrinoudaki I., Stevenson J.C., Goulis D.G. Early menopause and premature ovarian insufficiency are associated with increased risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis // *Eur J Endocrinol*. 2019. Vol. 180, Is. 1. P. 41–50. DOI: 10.1530/EJE-18-0602.
9. Xu W., Morford J., Mauvais-Jarvis F. Emerging role of testosterone in pancreatic β -cell function and insulin secretion // *J Endocrinol*. 2019. JOE-18-0573.R1. DOI: 10.1530/JOE-18-0573.

10. Ramachandran S., Hackett G.I., Strange R.C. Sex Hormone Binding Globulin: A Review of its Interactions With Testosterone and Age, and its Impact on Mortality in Men With Type 2 Diabetes. *Sex Med Rev.* 2019. Vol. 7, Is. 4. P. 669-678. DOI: 10.1016/j.sxmr.2019.06.006.
11. Harreiter J., Fadl H., Kautzky-Willer A., Simmons D. Do Women with Diabetes Need More Intensive Action for Cardiovascular Reduction than Men with Diabetes? // *Curr Diab Rep.* 2020. Vol. 20, Is. 11. P. 61. DOI: 10.1007/s11892-020-01348-2.
12. Hu G. DECODE Study Group. Gender difference in all-cause and cardiovascular mortality related to hyperglycaemia and newly-diagnosed diabetes // *Diabetologia.* 2003. Vol. 46, Is. 5. P. 608–17. DOI: 10.1007/s00125-003-1096-6.
13. Maric-Bilkan C. Sex differences in micro- and macro-vascular complications of diabetes mellitus. *Clin sci (Lond).* 2017. Vol. 131, Is. 9. P. 833–846. DOI: 10.1042/CS20160998.
14. de Ritter R., de Jong M., Vos R.C., van der Kallen C.J.H., Sep S.J.S., Woodward M., Stehouwer C.D.A., Bots M.L., Peters S.A.E. Sex differences in the risk of vascular disease associated with diabetes. *Biology of sex differences.* 2020. Vol. 11, Is. 1. P. 1. DOI: 10.1186/s13293-019-0277-z.
15. Kautzky-Willer A., Leutner M., Abrahamian H., Frühwald L., Hoppichler F., Lechleitner M., Harreiter J. Geschlechtsspezifische Aspekte bei Prädiabetes und Diabetes mellitus – klinische Empfehlungen. Sex and gender-specific aspects in prediabetes and diabetes mellitus-clinical recommendations (Update 2023) // *Wien Klin Wochenschr.* 2023. Vol. 135 (Suppl 1). P. 275–285. DOI: 10.1007/s00508-023-02185-5.
16. Vogel B., Acevedo M., Appelman Y., Bairey Merz C.N., Chieffo A., Figtree G.A., Guerrero M., Kunadian V., Lam C.S.P., Maas A.H.E.M., Mihailidou A.S., Olszanecka A., Poole J.E., Saldarriaga C., Saw J., Zühlke L., Mehran R. The Lancet women and cardiovascular disease Commission: reducing the global burden by 2030. 2021 // *Lancet (London, England).* Vol. 397, Is. 10292. P. 2385–2438. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00684-X.
17. Асфандиярова Н.С., Дашкевич О.В., Дорошина Н.В., Сучкова Е.И. Сахарный диабет 2 типа и множественные хронические заболевания // *Сахарный диабет.* 2018. Т. 21. № 6. С. 455–461. DOI: 10.14341/DM9605.
18. Manteuffel M., Williams S., Chen W., Verbrugge R.R., Pittman D.G., Steinkellner A. Influence of patient sex and gender on medication use, adherence, and prescribing alignment with guidelines // *J Womens Health (Larchmt).* 2014. Vol. 23, Is. 2. P. 112–119. DOI: 10.1089/jwh.2012.3972.
19. Pongwecharak J., Tengmeesri N., Malanusorn N., Panthong M., Pawangkapin N. Prescribing metformin in type 2 diabetes with a contraindication: prevalence and outcome. *Pharm World Sci.* 2009. Vol. 31, Is. 4. P. 481–486. DOI: 10.1007/s11096-009-9303-2.

20. Schütt M., Zimmermann A., Hood R., Hummel M., Seufert J., Siegel E., Tytko A., Holl R.W.; DPV initiative; German BMBF Competence Network Diabetes Mellitus. Gender-specific Effects of Treatment with Lifestyle, Metformin or Sulfonylurea on Glycemic Control and Body Weight: A German Multicenter Analysis on 9 108 Patients // *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2015. Vol. 123, Is. 10. P. 622–626. DOI: 10.1055/s-0035-1559608.
21. Raparelli V., Elharram M., Moura C.S., Abrahamowicz M., Bernatsky S., Behloul H., Pilote L. Sex Differences in Cardiovascular Effectiveness of Newer Glucose-Lowering Drugs Added to Metformin in Type 2 Diabetes Mellitus // *J Am Heart Assoc*. 2020. Vol. 9, Is. 1. P. e012940. DOI: 10.1161/JAHA.119.012940
22. Dennis J.M., Henley W.E., Weedon M.N., Lonergan M., Rodgers L.R., Jones A.G., Hamilton W.T., Sattar N., Janmohamed S., Holman R.R., Pearson E.R., Shields B.M., Hattersley A.T.; MASTERMIND Consortium. Sex and BMI Alter the Benefits and Risks of Sulfonylureas and Thiazolidinediones in Type 2 Diabetes: A Framework for Evaluating Stratification Using Routine Clinical and Individual Trial Data // *Diabetes Care*. 2018. Vol. 41, Is. 9. P. 1844–1853. DOI: 10.2337/dc18-0344.
23. Johnsson K.M., Ptaszynska A., Schmitz B., Sugg J., Parikh S.J., List J.F. Vulvovaginitis and balanitis in patients with diabetes treated with dapagliflozin // *J Diabetes Complications*. 2013. Vol. 27, Is. 5. P. 479–484. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2013.04.012.
24. Rådholm K., Zhou Z., Clemens K., Neal B., Woodward M. Effects of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes in women versus men // *Diabetes Obes Metab*. 2020. Vol. 22, Is. 2. P. 263–266. DOI: 10.1111/dom.13876.
25. Zhou Z., Jardine M., Perkovic V., Matthews D.R., Mahaffey K.W., de Zeeuw D., Fulcher G., Desai M., Oh R., Simpson R., Watts N.B., Neal B. Canagliflozin and fracture risk in individuals with type 2 diabetes: results from the CANVAS Program // *Diabetologia*. 2019. Vol. 62, Is. 10. P. 1854–1867. DOI: 10.1007/s00125-019-4955-5.
26. Gallwitz B., Dagogo-Jack S., Thieu V., Garcia-Perez L.E., Pavo I., Yu M., Robertson K.E., Zhang N., Giorgino F. Effect of once-weekly dulaglutide on glycated haemoglobin (HbA1c) and fasting blood glucose in patient subpopulations by gender, duration of diabetes and baseline HbA1c // *Diabetes Obes Metab*. 2018. Vol. 20, Is. 2. P. 409–418. DOI: 10.1111/dom.13086
27. Quan H., Zhang H., Wei W., Fang T. Gender-related different effects of a combined therapy of Exenatide and Metformin on overweight or obesity patients with type 2 diabetes mellitus // *J Diabetes Complications*. 2016. Vol. 30, Is. 4. P. 686–692. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2016.01.013.
28. Гаврилова А.Н., Петров А.В. Гендерные различия гликемического контроля и отношения к заболеванию у пациентов с сахарным диабетом 2 типа – участников терапевтического обучения // *Персонализированная медицина и практическое*

здравоохранение: сборник тезисов X (XXIX) Национального конгресса эндокринологов с международным участием (Москва, 23–26 мая 2023 г.). М.: Б. и., 2023. С. 282. DOI: 10.14341/Cong23-26.05.23-282.

29. Deischinger C., Dervic E., Leutner M., Kosi-Trebotic L., Klimek P., Kautzky A., Kautzky-Willer A. Diabetes mellitus is associated with a higher risk for major depressive disorder in women than in men // *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020 Sep; 8 (1): e001430. DOI: 10.1136/bmjdr-2020-001430.

30. Гончар В.Н., Башнина Е.Б. Гендерные отличия распространенности и клинического течения сахарного диабета 2-го типа у пациентов молодого возраста // *Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования*. 2011. Т. 3. № 3. С. 104–106.

31. Turtinen M., Härkönen T., Parkkola A., Ilonen J., Knip M.; Finnish Pediatric Diabetes Register. Sex as a determinant of type 1 diabetes at diagnosis. *Pediatr Diabetes*. 2018. Vol. 19, Is. 7. P. 1221-1228. DOI: 10.1111/pedi.12697

32. Marino K.R., Lundberg R.L., Jasrotia A., Maranda L.S., Thompson M.J., Barton B.A., Alonso L.C., Nwosu B.U. A predictive model for lack of partial clinical remission in new-onset pediatric type 1 diabetes // *PLoS One*. 2017. Vol. 12, Is. 5. P. e0176860. DOI: 10.1371/journal.pone.0176860.

33. Ortqvist E., Falorni A., Scheynius A., Persson B., Lernmark A. Age governs gender-dependent islet cell autoreactivity and predicts the clinical course in childhood IDDM // *Acta Paediatr*. 1997. Vol. 86, Is. 11. P. 1166–1171. DOI: 10.1111/j.1651-2227.1997.tb14837.x.

34. Дианов О.А., Коваленко Е.А., Нежеренко Н.Н., Жмуркин В.В. Возрастные и гендерные особенности сроков манифестации сахарного диабета 1 типа и развития хронических осложнений у детей // *Сахарный диабет*. 2010. № 4. С. 97–100.

35. Schwab K.O., Doerfer J., Marg W., Schober E., Holl R.W.; DPV Science Initiative and the Competence Network Diabetes mellitus. Characterization of 33488 children and adolescents with type 1 diabetes based on the gender-specific increase of cardiovascular risk factors // *Pediatr Diabetes*. 2010. Vol. 11, Is. 5. P. 357–63. DOI: 10.1111/j.1399-5448.2010.00665.x.

36. Herbst A., Roth C.L., Dost A.G., Fimmers R., Holl R.W. Rate of hypoglycaemia and insulin dosage in children during the initial therapy of type 1 diabetes mellitus // *Eur J Pediatr*. 2005. Vol. 164, Is. 10. P. 633–638. DOI: 10.1007/s00431-005-1723-y.

37. Cutfield S.W., Derraik J.G., Reed P.W., Hofman P.L., Jefferies C., Cutfield W.S. Early markers of glycaemic control in children with type 1 diabetes mellitus // *PLoS One*. 2011. Vol. 6, Is. 9. P. e25251. DOI: 10.1371/journal.pone.0025251.

38. Шишкова Ю.А., Мотовилин О.Г., Суркова Е.В., Дивисенко С.И., Майоров А.Ю. Качество жизни больных сахарным диабетом 2 типа молодого возраста // Сахарный диабет. 2010. Т. 13, № 4. С. 43–47. DOI: 10.14341/2072-0351-6056.
39. Гутова Т.С. Психологическое исследование особенностей отношения к болезни у мужчин и женщин, больных сахарным диабетом I типа // Вестник Ленинградского государственного университета им. А.С. Пушкина. 2015. Т. 5. № 1. С. 95–102.
40. de Vries S.A.G., Verheugt C.L., Mul D., Nieuwdorp M., Sas T.C.J. Do sex differences in paediatric type 1 diabetes care exist? A systematic review // Diabetologia. 2023. Vol. 66, Is. 4. P. 618–630. DOI: 10.1007/s00125-022-05866-4.
41. Kapellen T.M., Reimann R., Kiess W., Kostev K. Prevalence of medically treated children with ADHD and type 1 diabetes in Germany - Analysis of two representative databases // J Pediatr Endocrinol Metab. 2016. Vol. 29, Is. 11. P. 1293–1297. DOI: 10.1515/jpem-2016-0171.