

ИЗБЫТОЧНАЯ МАССА ТЕЛА И ОЖИРЕНИЕ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА: АССОЦИИИ С СОСУДИСТЫМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ И БИОМАРКЕРАМИ СОСУДИСТОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ



© В.В. Климонтов*, А.Ю. Юшин, Ю.Ф. Семёнова, А.И. Корбут, В.В. Романов

Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии — филиал ФГБНУ Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск

ОБОСНОВАНИЕ. Распространенность избыточной массы тела и ожирения у больных сахарным диабетом 1 типа (СД1) увеличивается, что актуализирует вопрос об их влиянии на развитие осложнений.

ЦЕЛЬ. Изучить ассоциации избыточной массы тела и ожирения с сосудистыми осложнениями, факторами сердечно-сосудистого риска и уровнем биомаркеров сосудистого ремоделирования в сыворотке крови у больных СД1.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В исследование включено 547 больных СД1, в том числе 309 с индексом массы тела (ИМТ) <25 кг/м², 155 — с ИМТ 25–29,9 кг/м² и 83 человека с ИМТ ≥ 30 кг/м². Чувствительность к инсулину оценивали на основании расчетной скорости утилизации глюкозы. В сыворотке крови у 130 пациентов и 30 лиц с нормальной массой тела и нормальной толерантностью к глюкозе (контроль) определяли концентрации поздних продуктов гликирования (AGEs), эндотелина-1, эндотелиальной NO-синтазы (NOS3), адреномедулина (ADM), молекулы, специфичной для эндотелиальных клеток-1 (ESM1), молекул клеточной адгезии (ICAM-1 и VCAM-1), интегрин-ассоциированного протеина-1 (IAP-1), субъединицы интегринового рецептора (ITGB1), гемоксигеназы-1 (HO-1), белка GAS6, декорина, трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) с помощью ИФА.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Ожирение у больных СД1 было независимо ассоциировано с ишемической болезнью сердца (ИБС), инфарктом миокарда и хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Избыточная масса тела оказалась независимым предиктором ХСН. Лица с ИМТ ≥ 25 кг/м² при сравнении с пациентами с ИМТ <25 кг/м², были старше, имели сниженную чувствительность к инсулину, более высокие уровни триглицеридов, холестерина, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), мочевой кислоты и высокочувствительного С-реактивного белка. У больных СД1 в сравнении с контролем выявлено значимое повышение уровня в сыворотке крови AGEs, эндотелина-1, ICAM-1, VCAM-1, IAP-1, ESM1, HO-1, GAS6 и TGF- $\beta 1$. Пациенты с избыточной массой тела при сравнении с больными с ИМТ <25 кг/м² демонстрировали более высокие уровни ICAM-1, IAP-1, ITGB1 и TGF- $\beta 1$, а у больных с ожирением были повышены концентрации AGEs, IAP-1 и HO-1.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. У больных СД1 избыточная масса тела и ожирение ассоциированы с сосудистыми осложнениями, факторами их риска и биомаркерами сосудистого ремоделирования.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 1 типа; ожирение; избыточная масса тела; диабетические осложнения; биомаркер; поздние продукты гликирования.

OVERWEIGHT AND OBESITY IN PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES: ASSOCIATIONS WITH VASCULAR COMPLICATIONS AND BIOMARKERS OF VASCULAR REMODELING

© Vadim V. Klimontov*, Anton Yu. Yushin, Julia F. Semenova, Anton I. Korbut, Vyacheslav V. Romanov

Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

BACKGROUND: The prevalence of overweight and obesity in patients with type 1 diabetes (T1D) is increasing, which raises the issue of their impact on the development of complications.

AIM: to study the associations of overweight and obesity with vascular complications, cardiovascular risk factors and serum levels of vascular remodeling biomarkers in patients with T1D.

MATERIALS AND METHODS: The study included 547 patients, including 309 with body mass index (BMI) <25 kg/m², 155 with BMI 25–29.9 kg/m², and 83 with BMI ≥ 30 kg/m². Insulin sensitivity was assessed by the estimated glucose disposal rate. In the serum of 130 patients and 30 individuals with normal weight and normal glucose tolerance, concentrations of advanced glycation end products (AGEs), endothelin-1, endothelial NO synthase (NOS3), adrenomedullin (ADM), endothelial cell-specific molecule-1 (ESM1), cell adhesion molecules (ICAM-1 and VCAM-1), integrin-associated protein-1 (IAP-1), integrin receptor subunit (ITGB1), heme oxygenase-1 (HO-1), GAS6, decorin, and transforming growth factor $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) were determined by ELISA.



RESULTS: Obesity in patients with T1D was independently associated with coronary artery disease, myocardial infarction, and chronic heart failure. Overweight was an independent predictor of chronic heart failure only. Patients with BMI ≥ 25 kg/m², when compared with those with BMI < 25 kg/m², were older, had a reduced insulin sensitivity and increased levels of triglycerides, LDL-cholesterol, uric acid, and high-sensitivity C-reactive protein. Patients with T1D, as compared with controls, showed a significant increase in serum AGEs, endothelin-1, ICAM-1, VCAM-1, IAP-1, ESM1, HO-1, GAS6, and TGF- β 1. Overweight patients, when compared with those with BMI < 25 kg/m², demonstrated higher levels of ICAM-1, IAP-1, ITGB1 and TGF- β 1, while obese individuals had increased concentrations of AGEs, IAP-1 and HO-1.

CONCLUSION: In patients with T1D, overweight and obesity are associated with vascular complications, their risk factors and biomarkers of vascular remodeling.

KEYWORDS: type 1 diabetes; obesity; overweight; diabetic complications; biomarker; glycation end-products, advanced.

ОБОСНОВАНИЕ

Ожирение и связанные с ним гормональные и метаболические нарушения признаны важным звеном патофизиологии сахарного диабета 2 типа (СД2) и его осложнений. Снижение веса является одной из ключевых терапевтических целей у пациентов с СД2 [1]. Сахарный диабет 1 типа (СД1) исторически считался болезнью худых людей. Однако в последнее время избыточный вес и ожирение все чаще встречаются среди пациентов с СД1 [2, 3]. По данным метаанализа Beleteb и соавт., каждый четвертый человек с СД1 имеет метаболический синдром. Распространенность метаболического синдрома выросла с 21,8% в период 2005–2014 гг. до 26,6% в период с 2015 по 2020 гг. [4].

Известно, что ожирение оказывает неблагоприятное влияние на целый ряд органов и систем организма, прежде всего на сердечно-сосудистую систему, повышая смертность от сердечно-сосудистых причин. Воздействие оказывается как напрямую, через выработку провоспалительных и проатерогенных медиаторов, развитие окислительного стресса и эндотелиальной дисфункции, сосудистое ремоделирование, так и косвенно, за счет инсулинорезистентности, гипергликемии, дислипидемии, артериальной гипертензии [5, 6]. По некоторым данным, наличие ожирения и метаболического синдрома среди пациентов с СД1 также ассоциировано с повышенной частотой хронических осложнений и смертностью [4]. Однако в настоящее время роль ожирения как прогностического и патогенетического фактора риска осложнений изучена недостаточно.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить ассоциации избыточной массы тела и ожирения с сосудистыми осложнениями, факторами сердечно-сосудистого риска и уровнем биомаркеров сосудистого ремоделирования в сыворотке крови у больных СД1.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Набор участников исследования проводился в клинике Института с июня 2020-го по июнь 2024 гг.

Изучаемая популяция

Пациенты с СД1 в возрасте 18–65 лет на базис-болюсной инсулинотерапии (основная группа) и лица с нормальной толерантностью к глюкозе и нормальной

массой тела (контрольная группа). Критерии включения/невключения и процедура формирования выборки пациентов описаны нами ранее [7].

Дизайн исследования

Дизайн: одноцентровое неинтервенционное одномоментное сравнительное исследование.

Обследование пациентов проводили в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями [8]. Включенных пациентов (547 человек) разделили на 3 группы на основании индекса массы тела (ИМТ): < 25 кг/м², 25–29,9 кг/м² и ≥ 30 кг/м² соответственно.

Проводили сравнение общеклинических, биохимических параметров, распространенности осложнений СД1 и ассоциированных заболеваний, а также уровня биомаркеров в выделенных группах пациентов. Биомаркеры исследованы у 130 больных, результаты сравнивали с таковыми в контроле (30 здоровых лиц). В исследованные биомаркеры входили регуляторы воспаления и иммунного ответа, функции эндотелиальных клеток, а также фиброгенеза, адаптации к гипоксии и ангиогенеза. Исследованы концентрации поздних продуктов гликирования (advanced glycation end-products, AGEs), эндотелина-1, эндотелиальной NO-синтазы (NOS3), аденомедулина (ADM), молекулы, специфичной для эндотелиальных клеток-1 (ESM1), молекул клеточной адгезии (ICAM-1 и VCAM-1), интегрин-ассоциированного протеина-1 (IAP-1), субъединицы интегринового рецептора (бета-1-интегрин, ITGB1), гемоксигеназы-1 (HO-1), белка GAS6 (growth arrest specific 6), декорина, трансформирующего фактора роста бета-1 (TGF- β 1). Данные молекулы были идентифицированы с помощью анализа генных сетей нарушений метаболизма глюкозы и диабетических ангиопатий [9, 10].

Методы

Биохимический анализ крови выполняли на анализаторе AU480 (Beckman Coulter, США). Чувствительность к инсулину оценивали на основании расчетной скорости утилизации глюкозы (estimated glucose disposal rate, eGDR) [11].

Исследование биомаркеров проводили в сыворотке крови, забранной утром натощак. Образцы сыворотки для последующих измерений хранили при температуре -20 °C. Концентрации биомаркеров оценивали с помощью иммуноферментного анализа на 8-канальном микропланшетном фотометре «Реал Р» («Вектор-Бест-Балтика», Россия) с использованием наборов фирмы «Cloud Clone Corp.» (Китай). Ни один из полученных

результатов не превышал верхний предел диапазона, установленный производителем набора. Результаты, которые были ниже нижнего предела диапазона, определенного производителем, были зарегистрированы как нуль.

Этическая экспертиза

На проведение исследования получено разрешение Этического комитета Института (№158, 01.06.2020). Информированное согласие было получено от всех пациентов до проведения исследовательских процедур.

Статистический анализ

Для анализа использовали программу STATISTICA 12 (Dell, США). С учетом отклонения распределения большинства признаков от нормального, количественные параметры описаны как медианы, 25 и 75 процентиля, оценка различий между группами проведена с помощью непараметрических критериев (Краскела–Уоллиса и Манна–Уитни для множественных и парных сравнений соответственно). Ассоциации между количественными переменными устанавливались с помощью рангового корреляционного анализа. Ассоциации между факторами риска и осложнениями (ассоциированными заболеваниями) оценивали в многофакторном логистическом регрессионном анализе.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика групп больных СД1 с различными градациями массы тела

В анализ включено 547 больных СД1, в том числе 207 мужчин и 340 женщин. 309 больных (56,5%) имели ИМТ<25 кг/м², 155 (28,3%) — ИМТ 25–29,9 кг/м², у 83 пациентов (15,2%) ИМТ превышал 30 кг/м².

Клиническая характеристика групп пациентов с разными градациями массы тела представлена в табл. 1. Среди пациентов с ИМТ<25 кг/м² преобладали женщины, в двух других группах соотношение по полу было сопоставимым. Больные с ИМТ≥25 кг/м² отличались более старшим возрастом и большими дозами инсулина (в абсолютном выражении, но не при пересчете на массу тела). При этом уровень гликированного гемоглобина A_{1c} (HbA_{1c}) был наибольшим у лиц с ожирением. Больные СД1 с ожирением также имели большую длительность заболевания. Лица с ИМТ 25–29,9 кг/м² и особенно с ИМТ>30 кг/м², имели более высокие уровни триглицеридов, холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), мочевой кислоты и С-реактивного белка, определенного высокочувствительным методом (вч-СРБ) по сравнению с больными с ИМТ<25 кг/м². Больные с ожирением показали более низкие уровни холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), чем пациенты двух других групп.

Таблица 1. Характеристика больных сахарным диабетом 1 типа с различным индексом массы тела

Параметр	Группы больных		
	ИМТ<25 кг/м ² (n=309)	ИМТ 25–29,9 кг/м ² (n=155)	ИМТ≥30 кг/м ² (n=83)
Пол (м/ж), n (%)	92/217 29,8%/70,2%	74/81 47,7%/52,3%***	41/42 49,4%/50,6%***
Возраст, годы	32 [25; 43]	41 [33; 53]***	41 [35; 56]***
ИМТ, кг/м ²	22,1 [20,3; 23,4]	27,1 [26,0; 28,4]***	32,0 [30,9; 33,3]***, ###
Окружность талии, см	76 [71; 81]	90 [84; 98]***	103 [97; 109]***, ###
Длительность СД1, годы	15 [9; 22]	15 [8; 24]	21 [14; 29]***, ###
Доза инсулина, Ед/сут	43 [32; 52]	52 [41; 67]***	66 [55; 86]***, ###
Доза инсулина, Ед/кг/сут	0,7 [0,54; 0,85]	0,64 [0,54; 0,84]	0,7 [0,6; 0,9]##
HbA _{1c} , %	8,0 [7,0; 9,3]	7,9 [7,2; 8,8]	8,4 [7,6; 9,4]#
Холестерин, ммоль/л	4,8 [4,1; 5,8]	5,2 [4,2; 5,8]	5,2 [4,5; 6,0]
ЛПВП-холестерин, ммоль/л	1,5 [1,3; 1,9]	1,5 [1,2; 1,7]*	1,3 [1,1; 1,5]***, ###
ЛПНП-холестерин, ммоль/л	2,9 [2,4; 3,5]	3,1 [2,5; 3,9]*	3,4 [2,7; 3,9]***
Триглицериды, ммоль/л	0,91 [0,67; 1,23]	1,06 [0,8; 1,57]***	1,36 [0,98; 1,74]***, ##
Мочевая кислота, мкмоль/л	233 [193; 290]	263 [217; 312]**	274 [238; 336]***, #
вчСРБ, нг/мл	1,0 [0,5; 2,0]	1,9 [1,0; 3,7]***	3,1 [1,8; 5,4]***, ###
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	92 [76; 105]	84 [71; 97]*	82 [73; 94]**
Альбумин/креатинин мочи, мг/ммоль	0,4 [0,3; 1,0]	0,5 [0,3; 1,1]	0,4 [0,2; 2,5]
С-пептид, нг/мл	0 [0; 0]	0 [0; 0,4]	0 [0; 0]
eGDR, мг/кг×мин	9,6 [7,3; 10,5]	6,0 [4,8; 8,7]***	4,0 [3,1; 5,4]***, ###

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; СД1 — сахарный диабет 1 типа; HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; ЛПВП — липопротеиды высокой плотности; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности; вчСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок; рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации; eGDR — расчетная скорость утилизации глюкозы (estimated glucose disposal rate).

*p<0,05, **p<0,005, ***p<0,001 при сравнении с лицами с ИМТ<25 кг/м²;

#p<0,05, ##p<0,005, ###p<0,001 при сравнении с лицами с ИМТ 25–29,9 кг/м²;

рСКФ рассчитана по формуле CKD-EPI (2012).

Расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) была значимо ниже у лиц с ИМТ ≥ 25 кг/м².

Чувствительность к инсулину, судя по значениям eGDR, снижалась по мере возрастания градации ИМТ (табл. 1). Значения eGDR отрицательно коррелировали с ИМТ ($r=-0,62$), суточной дозой инсулина ($r=-0,40$), уровнем HbA_{1c} ($r=-0,44$), триглицеридов ($r=-0,41$), мочевой кислоты ($r=-0,35$), вчСРБ ($r=-0,33$), отношением альбумин/креатинин мочи ($r=-0,23$), и положительно — с холестерином ЛПВП ($r=0,29$) и рСКФ ($r=0,27$, все $p<0,0001$).

Ассоциации избыточной массы тела и ожирения с сосудистыми осложнениями СД1

Избыточная масса тела у больных СД1 показала связь с ишемической болезнью сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточностью (ХСН), атеросклеротическим поражением нижних конечностей и хронической болезнью почек (ХБП) в логистическом регрессионном анализе (табл. 2). Однако в многофакторной модели, учитывающей пол, возраст, статус курения, длительность СД, HbA_{1c}, уровень холестерина и наличие артериальной гипертензии, независимое значение избыточной массы тела как фактора риска подтвердилось только в отношении ХСН.

Ожирение увеличивало вероятность ИБС, инфаркта миокарда в анамнезе, ХСН, атеросклероза нижних конечностей, синдрома диабетической стопы и ХБП (табл. 2). При учете других факторов риска в многофакторной модели ожирение сохраняло значимость как фактор риска ИБС, инфаркта миокарда и ХСН.

Уровень биомаркеров сосудистого ремоделирования у больных СД1 с различной массой тела

У больных СД1, в сравнении с лицами с нормальной толерантностью к глюкозе, выявлено значимое повышение уровня в сыворотке крови AGEs, эндотелина-1, молекул адгезии ICAM-1 и VCAM-1, IAP-1, ESM1, HO-1, белка GAS6 и TGF- β 1 (табл. 3). Уровни NOS3 и ADM не различались между пациентами и контролем, а уровень ITGB1 был снижен при СД1. Пациенты с избыточной массой тела при сравнении с больными с нормальным весом демонстрировали более высокие уровни ICAM-1, IAP-1, ITGB1 и TGF- β 1, а у больных с ожирением были повышены концентрации AGEs, IAP-1 и HO-1. Пациенты с ИМТ ≥ 25 кг/м² имели более высокие уровни IAP-1, ITGB1 и TGF- β 1, чем больные с ИМТ < 25 кг/м² ($p=0,0004$, $p=0,01$ и $p=0,03$ соответственно).

Выявлена положительная корреляция ИМТ с IAP-1 ($r=0,31$, $p=0,0003$). Окружность талии слабо коррелировала с IAP-1 и ITGB1 ($r=0,22$, $p=0,01$ и $r=0,21$, $p=0,02$ соответственно). Уровень HbA_{1c} коррелировал с AGEs и eGDR ($r=0,38$ и $r=-0,44$, $p<0,0001$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования свидетельствуют, что наличие ожирения у пациентов с СД1 независимо ассоциировано с ИБС, инфарктом миокарда и ХСН, а избыточная масса тела ассоциирована только с ХСН. Больные СД1 с ИМТ ≥ 25 кг/м² отличаются от пациентов с ИМТ < 25 кг/м²

Таблица 2. Избыточная масса тела и ожирение как факторы риска осложнений и ассоциированных заболеваний у больных сахарным диабетом 1 типа

Осложнение/ заболевание	ИМТ, кг/м ²	ОШ, 95% ДИ, p	Скорректированное ОШ, 95% ДИ, p ¹
ИБС	25–29,9	1,84 (1,09–3,11), $p=0,02$	0,9 (0,47–1,73), $p=0,76$
	≥ 30	3,33 (2,03–5,46), $p<0,001$	2,17 (1,2–3,92), $p=0,01$
Инфаркт миокарда	≥ 30	4,96 (1,65–14,93), $p=0,004$	4,09 (1,19–13,99), $p=0,03$
ХСН	25–29,9	1,96 (1,5–2,55), $p<0,001$	1,48 (1–2,18), $p=0,0497$
	≥ 30	2,61 (1,95–3,51), $p<0,001$	1,68 (1,08–2,61), $p=0,02$
Ишемический инсульт	25–30	1,17 (0,66–2,06), $p=0,59$	0,83 (0,44–1,56), $p=0,56$
	≥ 30	1,23 (0,63–2,42), $p=0,54$	0,73 (0,34–1,58), $p=0,43$
Атеросклероз артерий нижних конечностей	25–29,9	1,83 (1,4–2,38), $p<0,001$	0,77 (0,49–1,19), $p=0,23$
	≥ 30	1,53 (1,1–2,12), $p=0,01$	0,73 (0,47–1,15), $p=0,17$
Синдром диабетической стопы	25–29,9	1,07 (0,73–1,56), $p=0,73$	0,77 (0,49–1,19), $p=0,23$
	≥ 30	1,58 (1,09–2,31), $p=0,02$	0,92 (0,58–1,46), $p=0,73$
Диабетическая ретинопатия	25–29,9	1,13 (0,93–1,37), $p=0,23$	1,1 (0,85–1,41), $p=0,48$
	≥ 30	1,23 (0,96–1,58), $p=0,1$	0,89 (0,65–1,23), $p=0,49$
ХБП	25–29,9	1,2 (0,98–1,46), $p=0,08$	1,09 (0,85–1,39), $p=0,5$
	≥ 30	1,57 (1,19–2,06), $p=0,001$	1,11 (0,79–1,54), $p=0,55$

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ХБП — хроническая болезнь почек.

¹Модель, включающая возраст, пол, статус курения, длительность диабета, уровень HbA_{1c}, уровень общего холестерина, наличие артериальной гипертензии.

Результаты логистического регрессионного анализа приведены как «нескорректированные» и скорректированные отношения шансов (ОШ), границы 95% доверительного интервала (ДИ) и значения p. Ввиду небольшого числа пациентов, перенесших инфаркт миокарда, проведены сравнения между участниками исследования с ожирением и больными с ИМТ < 30 кг/м². Для остальных осложнений и ассоциированных состояний приведены результаты сравнений пациентов с избыточной массой тела, а также больных с ожирением, с пациентами с ИМТ < 25 кг/м².

Таблица 3. Концентрации биомаркеров сосудистого ремоделирования в сыворотке крови (пг/мл) у больных сахарным диабетом 1 типа с различным индексом массы тела и у лиц контрольной группы

Параметр	Контроль (n=30)	Группы больных		
		ИМТ<25 кг/м ² (n=66)	ИМТ 25–29,9 кг/м ² (n=42)	ИМТ≥30 кг/м ² (n=22)
AGEs	4337 [3425; 5385] [§]	5111 [4236; 6446] ^{***}	4430 [3873; 5928] [#]	4337 [3424; 5385] ^{****}
Эндотелин-1	2,1 [0,6; 4,4] ^{§§§}	24,7 [17,5; 35,6] ^{***}	13,3 [0; 30,6] ^{##}	21,8 [14,3; 34,5] ^{***}
NOS3	0,22 [0,21; 0,23]	0,23 [0,21; 0,24]	0,23 [0,22; 0,25] [*]	0,22 [0,22; 0,24]
ADM	84,6 [63,4; 104]	99 [60,5; 122]	84,9 [60,5; 126]	86,0 [63,3; 120]
ESM	0,17 [0,16; 0,18] [§]	0,17 [0,16; 0,2]	0,19 [0,17; 0,2] [*]	0,18 [0,17; 0,21] [*]
VCAM-1	13,7 [10,1; 14,8] ^{§§§}	17,6 [14,2; 20,5] ^{***}	19,5 [14,5; 25,6] ^{***}	17,4 [13; 19,9] ^{***}
ICAM-1	4095 [4060; 4840] ^{§§§}	4260 [4190; 4420] [*]	4910 [4250; 5030] ^{***, #}	4270 [4200; 4360]
IAP-1	2,5 [0,8; 3,9] ^{§§}	3,3 [1,7; 5,0]	4,5 [2,9; 6,9] ^{**, #}	5,1 [4,4; 7,0] ^{***, ##}
ITGb1	0,97 [0,94; 1,06] ^{§§§}	0,8 [0,74; 0,89] ^{***}	0,86 [0,81; 0,97] ^{***, ##}	0,86 [0,76; 0,88] ^{***}
HO-1	1,28 [1,18; 1,34] ^{§§§}	1,51 [1,34; 1,65]	1,38 [1,23; 1,62] [*]	1,66 [1,46; 1,76] ^{***, #}
GAS6	215 [101; 333] ^{§§§}	462 [336; 639] ^{***}	429 [337; 651] ^{***}	517 [355; 695] ^{***}
Декорин	20,2 [14; 23,8] [§]	22,5 [14,7; 36]	22,8 [17,4; 32,4] [*]	28,7 [18,8; 32,4] [*]
TGF-β1	27,3 [25,6; 30,5] [§]	28,7 [25,1; 33,2] ^{***}	31,9 [28,2; 34,8] ^{*, ##}	27,7 [26,8; 31,7] [#]

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; AGEs — поздние продукты гликирования (advanced glycation end-products); NOS3 — эндотелиальная NO-синтаза; ADM — адреномедуллин; ESM — молекула, специфичная для эндотелиальных клеток-1; VCAM-1 — сосудистая молекула адгезии-1 (vascular cell adhesion molecule 1); ICAM-1 — межклеточная молекула адгезии 1 (intercellular adhesion molecule 1); IAP-1 — интегрин-ассоциированный протеин-1; ITGb1 — субъединица интегринового рецептора (бета-1-интегрин); HO-1 — гемоксигеназа-1; GAS6 — белок GAS6 (growth arrest specific 6); TGF-β1 — трансформирующий фактор роста бета-1.

*p<0,05, **p<0,005, ***p<0,001 при сравнении с лицами контрольной группы;

*p<0,05, **p<0,005, ***p<0,001 при сравнении с лицами с ИМТ <25 кг/м²;

§p<0,05, §§p<0,005, §§§p<0,001 при сравнении с лицами с СД1 как единой группой.

большей выраженностью факторов сердечно-сосудистого риска, большей интенсивностью процессов неферментативного гликирования и воспаления низкой интенсивности.

Репрезентативность выборок

Выборка отражает характеристики взрослых пациентов с СД1 18–65 лет без тяжелых сопутствующих заболеваний. Большой объем выборки (547 человек) и относительно небольшой набор критериев исключения повышают репрезентативность выборки.

Сопоставление с другими публикациями

Увеличение распространенности избыточной массы тела и ожирения — глобальный тренд, который прослеживается как в общей популяции, так и среди больных СД1 [2]. Проведенное нами исследование показало значительную распространенность избыточной

массы тела и ожирения среди взрослых больных СД1 от 18 до 65 лет. При отсутствии специального отбора пациентов в исследование по ИМТ, распространенность избыточной массы тела составила 28,3%, ожирения — 15,2%. Тем не менее зафиксированный нами показатель распространенности ожирения ниже его общепопуляционных значений в России [12]. В США распространенность ожирения также остается заметно ниже среди взрослых людей с СД1 по сравнению с общей популяцией [13].

В нашей выборке, ИМТ≥25 кг/м² был ассоциирован с ИБС, ХСН, поражениями артерий нижних конечностей и ХБП. Учитывая заметные различия между группами с различными градациями массы тела по полу, возрасту, длительности СД, качеству гликемического контроля и другим факторам сердечно-сосудистого риска, эти факторы были учтены в моделях многофакторного логистического анализа. В результате избыточная масса

тела и ожирение показали независимую ассоциацию с ХСН, а ожирение, кроме того, оказалось независимым фактором риска ИБС и инфаркта миокарда. Анализ данных Шведского национального регистра диабета (26 125 пациентов, медиана наблюдения 10,9 лет) показал, что больные СД1 с ИМТ ≥ 25 кг/м² имеют более высокий риск сердечно-сосудистых катастроф, ХСН и более высокую смертность по сравнению с более «стройными» пациентами [14].

В нашем исследовании больные СД1 с ИМТ ≥ 25 кг/м² также показали наиболее неблагоприятный профиль факторов риска сосудистой патологии. В числе этих факторов — инсулинорезистентность (и необходимость применения более высоких доз инсулина), неудовлетворительный гликемический контроль (у больных с ожирением), более выраженная атерогенная дислипидемия, снижение функции почек.

Факторы риска могут реализовать свое неблагоприятное влияние на сосуды через ряд патофизиологических процессов, среди которых — активация гликирования, хроническое низкоинтенсивное воспаление, дисфункция эндотелия, гипоксия, нарушения ангиогенеза и другие [15]. В сыворотке крови у обследованных пациентов мы зафиксировали повышение целого ряда биомаркеров, характеризующих процессы гликирования (AGEs), воспаление низкой интенсивности (вЧСРБ, VCAM-1, ICAM-1, IAP-1), дисфункцию эндотелия (эндотелин-1, ESM), тканевую гипоксию (НО-1), ангиогенез (GAS6, декорин) и фиброгенез (TGF- β 1). Интересно, что при резком повышении уровня мощного вазоконстриктора эндотелина-1 больные СД не показали изменений концентраций вазодилататоров (NOS3, AND), что согласуется с концепцией дисфункции эндотелия при данном заболевании [16].

Больные с ИМТ ≥ 25 кг/м² имели повышенные концентрации вЧСРБ, IAP-1, ITGB1 и TGF- β 1 по сравнению с пациентами с меньшими значениями ИМТ. Кроме того, при ожирении фиксировался более высокий уровень AGEs. Это косвенно свидетельствует о большей интенсивности процессов низкоинтенсивного воспаления, фиброгенеза и неферментативного гликирования. Роль ожирения в развитии воспаления низкой интенсивности обсуждается в литературе. Установлено, что ассоциированное с ожирением воспаление ведет к дисфункции, гипоксии и фиброзу жировой ткани, сопровождается гиперпродукцией воспалительных медиаторов и изменениями ангиогенеза [17]. Наиболее вероятной причиной более высокого уровня AGEs, зафиксированного нами у больных ожирением, является более высокий уровень гликемии, хотя нельзя исключить также различия в поступлении экзогенных AGEs с пищей, влияние функции почек и других факторов. Известно, что взаимодействие AGEs со специфическими рецепторами (RAGE) активирует воспалительные сигнальные пути в сердечно-сосудистой системе, почках и других органах [18]. Предполагают также, что AGEs могут способствовать развитию ожирения, индуцируя воспалительные реакции в гипоталамусе и нарушая центральные механизмы регуляции аппетита [19]. В свою очередь, диета с низким содержанием AGEs способствует снижению ИМТ и улучшению функции жировой ткани при ожирении [20].

Клиническая значимость результатов

Результаты исследования свидетельствуют о достаточно высокой встречаемости повышенной массы тела (ИМТ > 25 кг/м²) среди пациентов с СД1. В данной группе избыточная масса тела и ожирение ассоциированы с инсулинорезистентностью и применением повышенных доз инсулина. У больных СД1 с избыточной массой тела/ожирением выше вероятность наличия ИБС, ХСН, атеросклероза артерий нижних конечностей и ХБП. В клинической практике следует учитывать, что пациенты с СД1, имеющие повышенный вес или ожирение, имеют более выраженные, по сравнению с пациентами с нормальной массой тела, факторы риска сосудистых осложнений, такие как инсулинорезистентность, дислипидемия, гиперурикемия, снижение функции почек. Следовательно, мероприятия, направленные на снижение массы тела, а также тщательный контроль факторов сердечно-сосудистого риска должны быть неотъемлемой частью стратегии управления заболеванием у этих больных.

Ограничения исследования

К числу ограничений нашего исследования относится одномоментный дизайн. Нами не принималась во внимание динамика массы тела, а также особенности состава тела пациентов. Чувствительность к инсулину была оценена косвенным методом, по eGDR. Относительно небольшое количество пациентов с избыточной массой тела и ожирением в когорте больных, у которых изучены биомаркеры, не позволяет исключить статистическую ошибку второго рода, когда фактические существующие различия могли быть не выявлены из-за малого числа наблюдений.

Направления дальнейших исследований

Роль избыточной массы тела и ожирения как факторов риска сосудистых поражений у больных СД1 нуждается в дальнейших исследованиях с проспективным дизайном и на больших выборках пациентов. Установление механизмов реализации неблагоприятных эффектов ожирения на сосудистую стенку, а также поиск более информативных биомаркеров сердечно-сосудистых осложнений у больных СД1 также заслуживают дальнейших усилий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты с СД1, имеющие избыточную массу тела и ожирение, отличаются от больных с нормальной массой тела рядом биохимических и клинических характеристик. В их числе — сниженная чувствительность к инсулину, большая потребность в экзогенном инсулине, более выраженные дислипидемия, низкоинтенсивное воспаление и неферментативное гликирование. У больных СД1 с ИМТ ≥ 25 кг/м² чаще регистрируются макрососудистые осложнения, ХСН и ХБП. Следовательно, поддержание нормальной массы тела у пациентов с СД1 является важной задачей в управлении заболеванием.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект 20-15-00057-П).

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

Участие авторов. Климонтов В.В. — концепция и дизайн исследования, анализ данных, написание текста; Юшин А.Ю. — сбор материала, анализ данных, написание текста; Семёнова Ю.Ф. — сбор материала,

формирование базы данных; Корбут А.И. — статистический анализ; Романов В.В. — исследование биомаркеров. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2022;65(12):1925-1966. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-022-05787-2>
2. Van der Schueren B, Ellis D, Faradji RN, et al. Obesity in people living with type 1 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(11):776-785. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00246-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00246-1)
3. Kueh MTW, Chew NWS, Al-Ozairi E, le Roux CW. The emergence of obesity in type 1 diabetes. *Int J Obes (Lond)*. 2024;48(3):289-301. doi: <https://doi.org/10.1038/s41366-023-01429-8>
4. 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: <https://doi.org/10.1186/s13098-021-00641-8>
5. GBD 2015 Obesity Collaborators; Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, et al. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med*. 2017;377(1):13-27. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1614362>
6. Koliaki C, Liatis S, Kokkinos A. Obesity and cardiovascular disease: revisiting an old relationship. *Metabolism*. 2019;92:98-107. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.10.011>
7. Мавлянова К.Р., Семёнова Ю.Ф., Орлов Н.Б., Климонтов В.В. Маркеры воспаления низкой интенсивности и уровни цитокинов в сыворотке крови у больных сахарным диабетом 1 типа: ассоциации со временем в диапазонах и вариабельностью уровня глюкозы // *Сахарный диабет*. — 2024. — Т. 27. — №3. — С. 214-223. [Mavlyanova KR, Semenova JF, Orlov NB, Klimontov VV. Markers of chronic low-grade inflammation and serum cytokine levels in patients with type 1 diabetes: associations with time in ranges and glucose variability. *Diabetes mellitus* 2024;27(3):214-223. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.14341/DM13159>
8. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Сахарный диабет 1 типа у взрослых // *Сахарный диабет*. — 2020. — Т.23. — Прил. 1S. — С. 42-114. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Diabetes mellitus type 1 in adults. *Diabetes mellitus*. 2020;23(1S):42-114. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.14341/DM12505>
9. Saik OV, Klimontov VV. Bioinformatic Reconstruction and Analysis of Gene Networks Related to Glucose Variability in Diabetes and Its Complications. *Int J Mol Sci*. 2020;21(22):8691. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21228691>
10. Saik OV, Klimontov VV. Hypoglycemia, Vascular Disease and Cognitive Dysfunction in Diabetes: Insights from Text Mining-Based Reconstruction and Bioinformatics Analysis of the Gene Networks. *Int J Mol Sci*. 2021;22(22):12419. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms222212419>
11. Song J, Ma R, Yin L. Associations between estimated glucose disposal rate and arterial stiffness and mortality among US adults with non-alcoholic fatty liver disease. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1398265. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1398265>
12. Алфёрова В.И., Мустафина С.В. Распространенность ожирения во взрослой популяции Российской Федерации (обзор литературы) // *Ожирение и метаболизм*. — 2022. — Т.19. — №1. — С. 96-105. [Alferova VI, Mustafina SV. The prevalence of obesity in the adult population of the Russian Federation (literature review). *Obesity and metabolism*. 2022;19(1):96-105. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.14341/omet12809>
13. Foster NC, Beck RW, Miller KM, et al. State of Type 1 Diabetes Management and Outcomes from the T1D Exchange in 2016-2018. *Diabetes Technol Ther*. 2019;21(2):66-72. doi: <https://doi.org/10.1089/dia.2018.0384>
14. Edqvist J, Rawshani A, Adiels M, et al. BMI, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes: Findings Against an Obesity Paradox. *Diabetes Care*. 2019;42(7):1297-1304. doi: <https://doi.org/10.2337/dc18-1446>
15. Осложнения сахарного диабета: лечение и профилактика / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. — М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2017. — 744 с. [Oslozhneniya saharnogo diabeta: lechenie i profilaktika. / Ed by Dedov I.I., Shestakova M.V. Moscow: Medicinskoe informacionnoe agentstvo; 2017. 744 p. (In Russ.)]
16. Yang DR, Wang MY, Zhang CL, Wang Y. Endothelial dysfunction in vascular complications of diabetes: a comprehensive review of mechanisms and implications. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1359255. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1359255>
17. Savulescu-Fiedler I, Mihalcea R, Dragosloveanu S, et al. The Interplay between Obesity and Inflammation. *Life (Basel)*. 2024;14(7):856. doi: <https://doi.org/10.3390/life14070856>
18. Zhou M, Zhang Y, Shi L, et al. Activation and modulation of the AGEs-RAGE axis: Implications for inflammatory pathologies and therapeutic interventions – A review. *Pharmacol Res*. 2024;206:107282. doi: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2024.107282>
19. Sergi D, Boulestin H, Campbell FM, Williams LM. The Role of Dietary Advanced Glycation End Products in Metabolic Dysfunction. *Mol Nutr Food Res*. 2021;65(1):e1900934. doi: <https://doi.org/10.1002/mnfr.201900934>
20. Sohoul M, Sharifi-Zahabi E, Lari A, et al. The impact of low advanced glycation end products diet on obesity and related hormones: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2020;10(1):22194. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-79216-y>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Климонтов Вадим Валерьевич**, д.м.н., профессор [Vadim V. Klimontov, MD, PhD, Professor]; адрес: Россия, 630060, Новосибирск, ул. Тимакова, 2 [address: 2 Timakov street, 630060 Novosibirsk, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5407-8722>; eLibrary SPIN: 1734-4030; Researcher ID: R-7689-2017; Scopus Author ID: 8295977000; e-mail: klimontov@mail.ru

Юшин Антон Юрьевич, м.н.с. [Anton Yu. Yushin, MD, junior researcher]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-6565-7466>; e-mail: antyush@yandex.ru

Семёнова Юлия Федоровна, к.м.н., н.с. [Julia F. Semenova, MD, PhD, researcher]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3118-0406>; Scopus Author ID: 55522435000; eLibrary SPIN: 9760-8801; e-mail: ekmxtyjr@yandex.ru

Корбут Антон Иванович, к.м.н., ст.н.с. [Anton I. Korbut, MD, PhD, senior research associate]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3502-5892>; Scopus Author ID: 57151138800; eLibrary SPIN: 6133-6018; e-mail: anton.korbut@gmail.com

Романов Вячеслав Витальевич, к.м.н., н.с. [Vyacheslav V. Romanov, MD, PhD, researcher];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1953-2536>; Scopus Author ID: 56810492000; eLibrary SPIN: 3553-5042;
e-mail: slavrom@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Климонтов В.В., Юшин А.Ю., Семёнова Ю.Ф., Корбут А.И., Романов В.В. Избыточная масса тела и ожирение у больных сахарным диабетом 1 типа: ассоциации с сосудистыми осложнениями и биомаркерами сосудистого ремоделирования // *Сахарный диабет*. — 2024. — Т. 27. — №6. — С. 528-535. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13209>

TO CITE THIS ARTICLE:

Klimontov VV, Yushin AY, Semenova JF, Korbut AI, Romanov VV. Overweight and obesity in patients with type 1 diabetes: associations with vascular complications and biomarkers of vascular remodeling. *Diabetes Mellitus*. 2024;27(6):528-535. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13209>