

ISSN 2072-0351 (Print)
ISSN 2072-0378 (Online)

Сахарный диабет

Diabetes mellitus

ТОМ 25
выпуск 2 (2022)

научно-практический
медицинский журнал



Эндокринологический
научный центр



РОССИЙСКАЯ
АССОЦИАЦИЯ
ЭНДОКРИНОЛОГОВ

<https://www.dia-endojournals.ru/>

УЧРЕДИТЕЛИ и ИЗДАТЕЛЬ:

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский
центр эндокринологии Минздрава России
ОО Российская ассоциация эндокринологов

«САХАРНЫЙ ДИАБЕТ»:

Научно-практический рецензируемый медицинский
журнал
Выходит 6 раз в год
Основан в 1998 году

ИНДЕКСАЦИЯ:

РИНЦ (Russian Science Citation Index)	WorldCat
SCOPUS	SocioNet
Web of Sciences (Emergence Sources Citation Index, Russian Science Citation Index)	Cyberleninka
Ulrich's Periodicals Directory	DOAJ
Google Scholar	BAK (Высшая аттестационная комиссия)
	EBSCO
	ResearchBib

Рекомендован ВАК

Импакт-фактор РИНЦ 2020

2,483*

*Первое место в России в разделе "Медицина
и здравоохранение" по двухлетнему импакт-фактору РИНЦ

КОНТАКТЫ РЕДАКЦИИ:

Адрес: 117036, Россия, Москва ул. Дм. Ульянова, 11
E-mail: journal@rae-org.ru
WEB: www.endojournals.ru
Телефон: +7 (495) 668-2079 доб.6004
Факс: +7 (499) 124-6203

Отпечатано в типографии:
ООО "Типография «Печатных Дел Мастер»
109518, г. Москва, 1-й Гривороновский пр-д, дом 4

Верстка А.И. Тюрина
Оформление А.И. Тюрина
Корректор Е.В. Селиверстова
Дизайн обложки А. Авдеева

Сдано в набор 10.04.2022 г.
Подписано в печать 24.05.2022 г.
Формат 60X90/8
Печать офсетная
Усл. печ. лист 8. Тираж 5000 экз.
Отпечатано с готовых диапозитивов

Зарегистрирован в Министерстве печати и информации РФ
Рег. № 018338 от 17.12.98 г.
Зарегистрирован в Федеральной службе по надзору
в сфере связи, информационных технологий и массовых
коммуникаций 04.09.2014 Свидетельство ПИ № ФС77-59254

ПОДПИСКА:

По каталогу «Пресса России»
в отделениях Почты России
и online <http://pressa-rf.ru>
T20795 – подписной индекс

ISSN 2072-0351 (Print)
ISSN 2072-0378 (Online)

Сахарный диабет

Том 25, №2

Март-Апрель

2022

ДВУХМЕСЯЧНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

ДЕДОВ И.И., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

ШЕСТАКОВА М.В., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва, Россия)

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

СМИРНОВА О.М., д.м.н., профессор (Москва, Россия)

ЗАВЕДУЮЩАЯ РЕДАКЦИЕЙ

ШАМХАЛОВА М.Ш., д.м.н. (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

АМЕТОВ А.С., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
АНЦИФЕРОВ М.Б., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
БАРАНОВ А.А., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва, Россия)
БАРДЫМОВА Т.П., д.м.н., профессор (Иркутск, Россия)
БЕРШТЕЙН Л.М., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург, Россия)
БОНДАРЬ И.А., д.м.н., профессор (Новосибирск, Россия)
ВАЛЕЕВА Ф.В., д.м.н., профессор (Казань, Россия)
ВОРОБЬЕВ С.В., д.м.н., профессор (Ростов-на-Дону, Россия)
ГАЛСТЯН Г.Р., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
ГУСЕВ Е.И., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва, Россия)
ДЕМИДОВА Т.Ю., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
ДОГАДИН С.А., д.м.н., профессор (Красноярск, Россия)
ЗАЛЕВСКАЯ А.Г., к.м.н., доцент (Санкт-Петербург, Россия)
КАРПОВ Р.С., д.м.н., профессор, академик РАН (Томск, Россия)
КАРПОВ Ю.А., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
КЛИМОНТОВ В.В. д.м.н., профессор (Новосибирск, Россия)
КУРАЕВА Т.Л., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
ЛИПАТОВ Д.В., д.м.н. (Москва, Россия)
МАЙОРОВ А.Ю., д.м.н., (Москва, Россия)
МЕЛЬНИЧЕНКО Г.А., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва, Россия)
МКРТУМЯН А.М., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
МОХОРТ Т.В., д.м.н., профессор (Минск, Беларусь)
НЕЛАЕВА А.А., д.м.н., профессор (Тюмень, Россия)
НОСИКОВ В.В., д.б.н., профессор (Москва, Россия)
ПАЛЬЦЕВ М.А., д.м.н., академик РАН (Москва, Россия)
ПЕТЕРКОВА В.А., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва, Россия)
ПЕТУНИНА Н.А., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
СТАРОСТИНА Е.Г., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
СУПЛОТОВА Л.А., д.м.н., профессор (Тюмень, Россия)
ХАИТОВ Р.М., д.м.н., академик РАН (Москва, Россия)
ХАЛИМОВ Ю.Ш., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург, Россия)
AVOGARO A., MD, PhD (Падуа, Италия)
BATTILINO TADEJ, MD, PhD (Любляна, Словения)
LEVIT Sh., M.D., PhD (Хадера, Израиль)
RASA I., MD, Lecturer (Рига, Латвия)

FOUNDERS & PUBLISHER

Endocrinology Research Centre,
Russian Association of Endocrinologists

INDEXATION

Web of Science
(Emergence Sources Citation Index, Russian
Science Citation Index)
SCOPUS
Ulrich's Periodicals Directory
Google Scholar
WorldCat
Socionet
Cyberleninka
DOAJ
EBSCO
ResearchBib

SCOPUS metrics	CiteScore 2020	1.90*
	SJR 2020	0.155
	SNIP 2020	0.468

*Q3 in "Internal Medicine" category

EDITORIAL CONTACT

Address: 11, Dmitriya Ul'yanova street, Moscow,
Russia, 117036

E-mail: journal@rae-org.ru

WEB: www.endojournals.ru

Phone: +7 (495) 668-2079 #6004

Fax: +7 (499) 124-6203

PRINTING HOUSE

LLC "Typography "Printing master"
Address: 4, 1st Grayvoronovskiy passage,
Moscow, Russia, 109518

SUBSCRIPTION

Print version should be subscribe via
"Press of Russia"
service online on <http://pressa-rf.ru>

T20795 - subscription index

PUBLICATION ETHICS

The journal is compliant with publication ethics standards by:

ICMJE – International Committee of Medical Journal Editors

WAME – World association of medical editors

COPE – Committee on publication ethics

ORI – The office of research integrity

CSE – Council of science editors

EASE – European Association of Science Editors

See journal's code of conduct:

<https://dia-endojournals.ru/dia/about/editorialPolicies#custom-1>

ISSN 2072-0351 (Print)
ISSN 2072-0378 (Online)

Diabetes Mellitus

Vol. 25 Issue 2 March-April 2022

BIMONTHLY PEER-REVIEW MEDICAL JOURNAL

EDITOR-in-CHIEF

DEDOV I.I., MD, PhD, Professor, Member of RAS* (Moscow, Russia)

DEPUTY EDITOR-in-CHIEF

SHESTAKOVA M.V., MD, PhD, Professor, Member of RAS* (Moscow, Russia)

SCIENCE EDITOR

SMIRNOVA O.M., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

MANAGING EDITOR

SHAMKHALOVA M.Sh., MD, PhD, (Moscow, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

AMETOV A.S., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

ANTSIFEROV M.B., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

AVOGARO A., MD, PhD, Professor (Padova, Italy)

BARANOV A.A., MD, PhD, Professor, Member of RAS* (Moscow, Russia)

BARDIMOVA T.P., MD, PhD, Professor (Irkutsk, Russia)

BATTELINO T., MD, PhD (Ljubljana, Slovenia)

BERSTEIN L.M., MD, PhD, Professor (Saint-Petersburg, Russia)

BONDAR I.A., MD, PhD, Professor (Novosibirsk, Russia)

DEMIDOVA T.Y., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

DOGADIN S.A., MD, PhD, Professor (Krasnoyarsk, Russia)

GALSTYAN G.R., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

GUSEV E.I., MD, PhD, Professor, Member of RAS* (Moscow, Russia)

KARPOV R.S., MD, PhD, Professor, Member of RAS* (Tomsk, Russia)

KARPOV Yu.A., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

KHAITOV R.M., MD, PhD, Member of RAS* (Moscow, Russia)

KHALIMOV Yu.Sh., MD, PhD, Professor (Saint-Petersburg, Russia)

KLIMONTOV V.V., MD, PhD, Professor (Novosibirsk, Russia)

KURAEVA T.L., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

LEVIT Sh., M.D., PhD (Hadera, Israel)

LIPATOV D.V., MD, PhD (Moscow, Russia)

MAYOROV A.Yu., MD, PhD (Moscow, Russia)

MEL'NICHENKO G.A., MD, PhD, Professor, Member of RAS* (Moscow, Russia)

MKRTUMYAN A.M., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

MOKHORT T.V., MD, PhD, Professor (Minsk, Belarus)

NELAEVA A.A., MD, PhD, Professor (Tyumen, Russia)

NOSIKOV V.V., Doctor in Biology, Professor (Moscow, Russia)

PALTSEV M.A., MD, PhD, Member of RAS* (Moscow, Russia)

PETERKOVA V.A., MD, PhD, Prof., Member of RAS* (Moscow, Russia)

PETUNINA N.A., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

RASA I., MD, Lecturer (Riga, Latvia)

STAROSTINA E.G., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

SUPLOTOVA L.A., MD, PhD, Professor (Tyumen, Russia)

VALEEVA F.V., MD, PhD, Professor (Kazan, Russia)

VOROBYEV S.V., MD, PhD, Professor (Rostov-on-Don, Russia)

ZALEVSKAYA A.G., MD, PhD, Associate Professor (Saint-Petersburg, Russia)

С О Д Е Р Ж А Н И Е T A B L E O F C O N T E N T S

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ		ORIGINAL STUDIES
Ю.Ф. Семёнова, В.В. Климонтов РЕФЕРЕНСНЫЕ ЗНАЧЕНИЯ СУТОЧНЫХ, ДНЕВНЫХ И НОЧНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ ГЛИКЕМИИ У ЛИЦ С НОРМАЛЬНОЙ ТОЛЕРАНТНОСТЬЮ К ГЛЮКОЗЕ	104	Semenova J.F., Klimontov V.V. REFERENCE VALUES OF 24-HOUR, DAY-TIME AND NOCTURNAL GLUCOSE VARIABILITY PARAMETERS IN SUBJECTS WITH NORMAL GLUCOSE TOLERANCE
М.Б. Анциферов, Н.А. Демидов, М.А. Балберова, Т.И. Сафронова, О.А. Мишра, С.Г. Магомедова ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ ИНСУЛИНА ГЛАРГИН 100 ЕД/МЛ И ЛИКСИСЕНАТИДА У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА В УСЛОВИЯХ РЕАЛЬНОЙ АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКИ: РЕТРОСПЕКТИВНОЕ КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ SOLO	112	Antsiferov M.B., Demidov N.A., Balberova M.A., Safronova T.I., Mishra O.A., Magomedova S.G. REAL WORLD EFFECTIVENESS OF FIXED COMBINATION OF GLARGINE 100 U/ML AND LIXISENATIDE THERAPY IN OUTPATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES: A RETROSPECTIVE COHORT STUDY SOLO
М.А. Даренская, Е.В. Чугунова, С.И. Колесников, Л.А. Гребенкина, Н.В. Семенова, О.А. Никитина, Л.И. Колесникова УРОВЕНЬ МАРКЕРОВ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ЛИПИДОВ И ДНК У МУЖЧИН С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА И РАЗНЫМ УРОВНЕМ АЛЬБУМИНУРИИ	120	Darenskaya M.A., Chugunova E.V., Kolesnikov S.I., Grebenkina L.A., Semenova N.V., Nikitina O.A., Kolesnikova L.I. MARKERS OF OXIDATIVE DAMAGE LIPIDS AND DNA IN MEN WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS AND DIFFERENT LEVELS OF ALBUMINURIA
А.Ю. Фальковская, В.Ф. Мордовин, А.Е. Сухарева, И.В. Зюбанова, М.А. Манукян, В.А. Личикаки, Е.И. Цой, А.М. Гусакова, Н.В. Дорожкина ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНАЯ ПАТОЛОГИЯ У БОЛЬНЫХ РЕЗИСТЕНТНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА	128	Falkovskaya A.Y., Mordovin V.F., Sukhareva A.E., Zybanova I.V., Manukyan M.A., Lichikaki V.A., Tsoi E.I., Gusakova A.M., Dorozhkina N.V. CEREBROVASCULAR DISORDERS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND RESISTANT HYPERTENSION
И.А. Бондарь, А.А. Демин, Д.В. Гражданкина САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА: ВЗАИМОСВЯЗЬ ИСХОДНЫХ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ И ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ С ОТДАЛЕННЫМИ НЕБЛАГОПРИЯТНЫМИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ СОБЫТИЯМИ	136	Bondar I.A., Demin A.A., Grazhdankina D.V. DIABETES MELLITUS TYPE 2: THE RELATIONSHIP OF BASELINE CLINICAL, LABORATORY AND ECHOCARDIOGRAPHIC PARAMETERS WITH LONG-TERM MAJOR ADVERSE CARDIOVASCULAR EVENTS
Е.А. Сечко, Т.Л. Кураева, Л.И. Зильберман, Д.Н. Лаптев, О.Б. Безлепкина, В.А. Петеркова НЕИММУННЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ У ДЕТЕЙ, ОБУСЛОВЛЕННЫЙ ГЕТЕРОЗИГОТНЫМИ МУТАЦИЯМИ В ГЕНЕ ГЛЮКОКИНАЗЫ (GSK-MODY): АНАЛИЗ ДАННЫХ 144 ПАЦИЕНТОВ	145	Sechko E.A., Kuraeva T.L., Zilberman L.I., Laptev D.N., Bezlepkina O.B., Peterkova V.A. NON-IMMUNE DIABETES MELLITUS IN CHILDREN DUE TO HETEROZYGOUS MUTATIONS IN THE GLUCOKINASE GENE (GCK-MODY): DATA OF 144 PATIENTS
Е.М. Романенкова, И.А. Еремина, Е.В. Титович, Е.А. Сечко, Л.В. Никанкина, В.А. Петеркова, О.Б. Безлепкина, Д.Н. Лаптев УРОВЕНЬ С-ПЕПТИДА И РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ПАНКРЕАТИЧЕСКИХ АУТОАНТИТЕЛ У ДЕТЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА ПРИ РАЗНОЙ ДЛИТЕЛЬНОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ	155	Romanenkova E.M., Eremina I.A., Titovich E.V., Sechko E.A., Nikankina L.V., Peterkova V.A., Bezlepkina O.B., Laptev D.N. C-PEPTIDE LEVELS AND THE PREVALENCE OF ISLETS AUTOANTIBODIES IN CHILDREN WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS WITH DIFFERENT DURATION OF THE DISEASE
И.В. Мисникова, Ю.А. Ковалева, В.А. Губкина, А.В. Древалъ МЕСТО ГЛИКЛАЗИДА МВ В СТРУКТУРЕ САХАРОСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ НА ПРИМЕРЕ РЕГИСТРА САХАРНОГО ДИАБЕТА МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ	166	Misnikova I.V., Kovaleva Y.A., Gubkina V.A., Dreval A.V. GLICLAZIDE MR IN THE STRUCTURE OF ANTIHYPERGLYCEMIC THERAPY ACCORDING TO THE DATA OF MOSCOW REGION DIABETES REGISTER
P. Wongrith, P. Thiraratasonthon, S. Kaewsawat, C. Ngoc Le COMPARISON OF SELF-MANAGEMENT BETWEEN GLYCEMIC CONTROLLED AND UNCONTROLLED TYPE 2 DIABETIC ELDERLY IN THAILAND: A QUALITATIVE STUDY	174	Wongrith P., Thiraratasonthon P., Kaewsawat S., Le C.N. COMPARISON OF SELF-MANAGEMENT BETWEEN GLYCEMIC CONTROLLED AND UNCONTROLLED TYPE 2 DIABETIC ELDERLY IN THAILAND: A QUALITATIVE STUDY
ОБЗОР		REVIEW
Т.Н. Сафонова, Е.С. Медведева ДИСФУНКЦИЯ МЕЙБОМИЕВЫХ ЖЕЛЕЗ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ	186	Safonova T.N., Medvedeva E.S. DYSFUNCTION OF THE MEIBOMIAN GLANDS IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ		CASE REPORT
Р.Х. Салимханов, М.И. Евлоева, А.С. Северина, М.Ш. Шамхалова, Н.П. Трубицына, Я.Г. Мойсюк СОЧЕТАННАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПОЧКИ И ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 1 ТИПА ПОСЛЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ПЕРИОДА ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ ТЕРАПИИ ГЕМОДИАЛИЗОМ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ	192	Salimkhanov R.K., Yevloyeva M.I., Severina A.S., Shamkhalova M.S., Trubitsyna N.P., Moysyuk Y.G. A SIMULTANEOUS PANCREAS-KIDNEY TRANSPLANTATION FOR TYPE 1 DIABETES MELLITUS AFTER A LONG-TERM OF RECEIVING HEMODIALYSIS RENAL REPLACEMENT THERAPY. CLINICAL CASE
НЕКРОЛОГ		OBITUARY
ПАМЯТИ ЭЛЬВИРЫ ПЕТРОВНЫ КАСАТКИНОЙ	199	IN MEMORY OF ELVIRA PETROVNA KASATKINA

РЕФЕРЕНСНЫЕ ЗНАЧЕНИЯ СУТОЧНЫХ, ДНЕВНЫХ И НОЧНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ ГЛИКЕМИИ У ЛИЦ С НОРМАЛЬНОЙ ТОЛЕРАНТНОСТЬЮ К ГЛЮКОЗЕ



© Ю.Ф. Семёнова, В.В. Климонтов*

НИИ клинической и экспериментальной лимфологии — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики» Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск

ОБОСНОВАНИЕ. Вариабельность уровня глюкозы (ВГ) признана фактором риска микрососудистых и макрососудистых осложнений сахарного диабета и гипогликемии. Для оценки ВГ предложен ряд индексов, однако общепринятые нормальные референсные значения этих индексов отсутствуют.

ЦЕЛЬ. Установить референсные значения суточных, дневных и ночных параметров ВГ по данным непрерывного мониторинга глюкозы (НМГ) у лиц молодого и среднего возраста с нормальной толерантностью к глюкозе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. У 50 человек, 20 мужчин и 30 женщин в возрасте от 22 до 56 лет, с нормальными показателями перорального глюкозотолерантного теста и гликированного гемоглобина A1c, проведен «слепой» 6–7-дневный НМГ. Параметры ВГ: стандартное отклонение (SD), коэффициент вариабельности (CV), среднюю амплитуду колебаний гликемии (MAGE), 2-часовой индекс длительного повышения гликемии (CONGA), индекс лабильности (LI), J-индекс, скорость изменений уровня глюкозы (MAG), M-value, индекс риска гипергликемии (HBGI), индекс риска гипогликемии (LBGI) рассчитывали для суточных записей, дневных (6.00–23.59) и ночных (0.00–5.59) ч.

РЕЗУЛЬТАТЫ. 95% доверительные интервалы для суточных записей составили: средний уровень глюкозы 5,2–6,6 ммоль/л, SD 0,5–1,3 ммоль/л, CV 9,1–23,2%, MAGE 1,2–3,2 ммоль/л, CONGA 4,3–5,9 ммоль/л, MAG 0,5–2,1 ммоль/л/ч, LI 0,1–1,3 (ммоль/л)²/ч, J-индекс 11,3–18,6 (ммоль/л)², M-value 0,4–4,4, HBGI 0,1–1,9, LBGI 0,3–3,2. Были установлены следующие дневные показатели: средний уровень глюкозы 5,3–6,7 ммоль/л, SD 0,5–1,4 ммоль/л, CV 8,7–24,5%, MAGE 1,2–3,4 ммоль/л, CONGA 4,3–5,9 ммоль/л, MAG 0,6–2,5 ммоль/л/ч, LI 0,2–1,6 (ммоль/л)²/ч, J-индекс 11,2–19,6 (ммоль/л)², M-value 0,2–3,8, HBGI 0,1–1,9, LBGI 0,3–3,0. Значения ночных показателей: средний уровень глюкозы 4,7–6,4 ммоль/л, SD 0,3–0,9 ммоль/л, CV 5,3–17,9%, MAGE 0,7–2,7 ммоль/л, CONGA 4,1–5,8 ммоль/л, MAG 0,3–1,8 ммоль/л/ч, LI 0,05–0,8 (ммоль/л)²/ч, J-индекс 8,5–17,5 (ммоль/л)², M-value 0,2–5,2, HBGI 0–0,9, LBGI 0,3–3,6.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Полученные референсные значения индексов ВГ целесообразно учитывать в научных исследованиях и в клинической практике при интерпретации результатов НМГ у лиц молодого и среднего возраста.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: вариабельность гликемии; непрерывный мониторинг глюкозы; толерантность к глюкозе; гипергликемия; гипогликемия; сахарный диабет

REFERENCE VALUES OF 24-HOUR, DAY-TIME AND NOCTURNAL GLUCOSE VARIABILITY PARAMETERS IN SUBJECTS WITH NORMAL GLUCOSE TOLERANCE

© Julia F. Semenova, Vadim V. Klimontov*

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: Glucose variability (GV) is recognized as a risk factor for microvascular and macrovascular complications of diabetes and hypoglycemia. A number of indices have been proposed to assess GV, but there are no generally accepted normal reference values for these indices.

AIM: To establish the reference values of 24-hour, day-time and nocturnal GV parameters derived from continuous glucose monitoring (CGM) data in young and middle-aged subjects with normal glucose tolerance.

MATERIALS AND METHODS: A blind 6–7-day CGM was performed in 50 subjects, 20 men and 30 women, aged from 22 to 56 years, with normal values of the oral glucose tolerance test and glycated hemoglobin A1c. GV parameters: Standard Deviation (SD), Coefficient of Variation (CV), Mean Amplitude of Glycemic Excursions (MAGE), 2-hour Continuous Overlapping Net Glycemic Action (CONGA), Lability Index (LI), J-index, Mean Absolute Glucose rate of change (MAG), M-value, High Blood Glucose Index (HBGI), Low Blood Glucose Index (LBGI) were calculated for 24-hour records, day-time (6.00–23.59) and night (0.00–5.59) hours.



RESULTS: 95% confidence intervals for 24-hour records were: mean glucose 5.2–6.6 mmol/L, SD 0.5–1.3 mmol/L, CV 9.1–23.2%, MAGE 1.2–3.2 mmol/L, CONGA 4.3–5.9 mmol/L, MAG 0.5–2.1 mmol $\times$ L⁻¹ $\times$ h⁻¹, LI 0.1–1.3 (mmol/L)² $\times$ h⁻¹, J-index 11.3–18.6 (mmol/L)², M-value 0.4–4.4, HBGI 0.1–1.9, LBGI 0.3–3.2. The following day-time values were estimated: mean glucose 5.3–6.7 mmol/L, SD 0.5–1.4 mmol/L, CV 8.7–24.5%, MAGE 1.2–3.4 mmol/L, CONGA 4.3–5.9 mmol/L, MAG 0.6–2.5 mmol $\times$ L⁻¹ $\times$ h⁻¹, LI 0.2–1.6 (mmol/L)² $\times$ h⁻¹, J-index 11.2–19.6 (mmol/L)², M-value 0.2–3.8, HBGI 0.1–1.9, LBGI 0.3–3.0. The values for nocturnal hours were: mean glucose 4.7–6.4 mmol/L, SD 0.3–0.9 mmol/L, CV 5.3–17.9%, MAGE 0.7–2.7 mmol/L, CONGA 4.1–5.8 mmol/L, MAG 0.3–1.8 mmol $\times$ L⁻¹ $\times$ h⁻¹, LI 0.05–0.8 (mmol/L)² $\times$ h⁻¹, J-index 8.5–17.5 (mmol/L)², M-value 0.2–5.2, HBGI 0–0.9, LBGI 0.3–3.6.

CONCLUSION: The obtained reference values of the GV indices should be taken into account in research and in clinical practice when interpreting the results of CGM in young and middle-aged people.

KEYWORDS: *glucose variability; continuous glucose monitoring; glucose tolerance; hyperglycemia; hypoglycemia; diabetes*

ОБОСНОВАНИЕ

Концепция вариабельности гликемии (ВГ) привлекает все большее внимание исследователей. Растущий объем данных свидетельствует, что высокая изменчивость уровня глюкозы при сахарном диабете (СД) вовлечена в патогенез ангиопатий [1] и может быть независимым фактором риска микрососудистых и макрососудистых осложнений [2, 3]. У больных СД, получающих инсулин, ВГ является предиктором эпизодов гипогликемии [4]. В связи с этим параметры ВГ все чаще используются для оценки качества контроля гликемии у больных СД как в научных исследованиях, так и в реальной клинической практике [5]. Возможности анализа ВГ значительно расширились в последние два десятилетия, с появлением технологий непрерывного мониторинга уровня глюкозы (НМГ). Современные клинические рекомендации по интерпретации данных НМГ включают параметры ВГ в число стандартных метрик гликемического контроля [6].

Несмотря на стремительно растущий объем информации о ВГ у больных СД, лишь немногие работы посвящены изучению феномена ВГ у здоровых людей. В нескольких исследованиях изучались параметры среднесуточной гликемии и ВГ по данным НМГ у лиц без СД [7–10]. Результаты этих исследований заметно отличались, что может объясняться как различиями в технологиях НМГ, так и особенностями обследованных. В исследовании N. Hill и соавт. [7] афроамериканцы показали более высокие значения ряда индексов ВГ, чем европеиды и азиаты. Это указывает на целесообразность изучения ВГ в различных популяциях. В России, насколько нам известно, опубликовано лишь одно исследование, посвященное анализу ВГ у лиц без СД [11].

В современных рекомендациях справедливо подчеркивается важность оценки параметров НМГ у больных СД в дневные и ночные часы [6]. Между тем референсные значения параметров ВГ в различное время суток у лиц с нормальной толерантностью к глюкозе не определены. Указанные положения послужили обоснованием для проведения нашего исследования.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Установить референсные значения суточных, дневных и ночных параметров ВГ по данным НМГ у лиц молодого и среднего возраста с нормальной толерантностью к глюкозе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Исследование выполнено в НИИКЭЛ — филиал ИЦиГ СО РАН (г. Новосибирск). Набор участников проводился в период с июня 2020 г. по май 2021 г.

Изучаемая популяция

В исследование включались мужчины и женщины, давшие письменное информированное согласие на участие в исследовании и соответствовавшие следующим критериям включения: 1) возраст от 18 до 65 лет; 2) европеоидное происхождение; 3) уровень гликированного гемоглобина A1c (HbA_{1c}) <6%; 4) нормальные показатели глюкозы натощак и через 2 ч после нагрузки глюкозой в пероральном глюкозотолерантном тесте (ПГТТ).

Критериями исключения являлись: 1) беременность; 2) ожирение: индекс массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м²; 3) профессиональные занятия спортом; 4) сопутствующие заболевания, способные оказать существенное влияние на уровень глюкозы: тяжелые инфекции, интоксикации в момент исследования или на протяжении предыдущих 3 мес, злокачественные новообразования, заболевания печени с печеночной недостаточностью, синдромы мальабсорбции, наследственные синдромы с нарушением обмена моно- и дисахаридов, выраженные нарушения функции почек (скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин/м²) и др.; 5) лечение глюкокортикоидами, цитостатиками, иммуносупрессантами, проведение антиретровирусной терапии в течение 3 мес или более перед исследованием; 6) наличие противопоказаний к проведению НМГ.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции

Выборка формировалась произвольным образом из числа сотрудников НИИКЭЛ — филиал ИЦиГ СО РАН.

Дизайн исследования: одноцентровое интервенционное одномоментное (поперечное) исследование на одной популяции.

Описание медицинского вмешательства

Всем потенциальным участникам исследования после подписания информированного согласия проводился сбор анамнеза, демографических и антропометрических данных. При соответствии критериям включения 1–2 и отсутствии критериев исключения выполняли ПГТТ с 75 г глюкозы, а также исследование уровня HbA_{1c} для оценки соответствия критериям включения 3 и 4. При нормальных результатах определения HbA_{1c} и ПГТТ проводили НМГ.

Методы

Уровень HbA_{1c} определяли иммунотурбидиметрическим методом на аппарате Beckman-Coulter AU-480 (Япония), с использованием тест-систем производителя аппарата. ПГТТ проводили в соответствии с рекомендациями ВОЗ. Результаты определения уровня HbA_{1c} и ПГТТ интерпретировали согласно «Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» [12].

«Слепой» (профессиональный) НМГ осуществляли с помощью системы для мониторингирования iPro2 и программного обеспечения CareLink® iPro (Medtronic, США). Длительность НМГ составляла 6–7 дней. Перед началом мониторинга участникам предоставляли инструкции по правилам калибровки и другим аспектам процедуры. Калибровка осуществлялась глюкометрами OneTouch® Verio®Pro+ и тест-полосками к этим глюкометрам. НМГ выполнялся на фоне привычного режима питания, физической активности и рабочего графика.

На основании данных НМГ проводили расчет следующих параметров: средний уровень глюкозы, стандартное отклонение (Standard Deviation, SD), коэффициент вариативности (Coefficient of Variation, CV), средняя амплитуда колебаний гликемии (Mean Amplitude of Glycemic Excursions, MAGE), 2-часовой индекс длительного повышения гликемии (Continuous Overlapping Net Glycemic Action, CONGA), индекс лабильности (Lability Index, LI), J-индекс, скорость изменений уровня глюкозы (Mean Absolute Glucose rate of change, MAG), M-value, индекс риска гипергликемии (High Blood Glucose Index, HBGI), индекс риска гипогликемии (Low Blood Glucose Index, LBGI). В данной панели индексов SD и CV отражают разброс значений уровня глюкозы, MAGE оценивает амплитуду колебаний, MAG — скорость изменения уровня глюкозы, LBGI и HBGI — риск чрезмерно высокого или низкого уровня глюкозы соответственно, CONGA, J-индекс, LI и M-value являются мерой и качества контроля гликемии, и ВГ [13]. Расчет параметров ВГ проводился с помощью калькулятора EasyGV v. 9.0, предложенного N. Hill и соавт. [7]. Время в целевом диапазоне (Time In Range: TIR; 3,9–10 ммоль/л), время в диапазоне выше целевого (Time Above Range: TAR; >10 ммоль/л), время в диапазоне ниже целевого (Time Below Range: TBR; <3,9 ммоль/л) определяли с помощью программы экспертного анализа данных НМГ CGMEX [14], в соответствии с рекомендациями международного консенсуса по анализу времени в диапазонах [15]. Все показатели рассчитывали для суточных записей, дневных (6.00–23.59) и ночных (0.00–5.59) ч.

Статистический анализ

Статистический анализ проведен с использованием программы STATISTICA 10 (StatSoftInc, 2011, США). Нормальность распределения проверяли с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Учитывая, что распределение большинства изученных признаков не соответствовало закону нормального распределения, при описании количественных признаков приводили медианы, 25-е и 75-е процентиля, а также минимальные и максимальные значения. При планировании исследования проведена оценка минимально необходимого размера выборки согласно ранее описанным принципам [16]. При расчете значениями минимально необходимого числа наблюдений использованы следующие параметры: допустимая погрешность $\alpha=10\%$, уровень надежности $1 - \beta=80\%$; размер и значение признака в генеральной совокупности не известны. Получено минимальное число наблюдений — 41 человек. Учитывая данные об эпидемиологии нарушений углеводного обмена в российской популяции [17], количество обследованных пациентов увеличено на 20%, итоговое количество обследованных больных составило 50 человек. Референсные значения индексов ВГ устанавливались непараметрическим методом путем расчета 95% доверительных интервалов (ДИ), согласно рекомендациям Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI) [18]. Взаимосвязь признаков изучали с помощью рангового корреляционного анализа Спирмена. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено Этическим комитетом НИИКЭЛ — филиал ИЦиГ СО РАН (протокол №158 от 01.06.2020).

РЕЗУЛЬТАТЫ

На этапе скрининга обследованы 56 человек, 6 из них не прошли на дальнейшие этапы исследования, так как не соответствовали критериям включения 3 или 4 (аномальный результат HbA_{1c} и/или ПГТТ). Таким образом, в окончательный анализ были включены 50 человек, 20 мужчин и 30 женщин. Клиническая характеристика участников исследования представлена в табл. 1.

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика обследованных

Параметр	Медиана (25; 75 перцентиль)	Min-Max
Возраст, годы	39 (31; 44)	20–56
ИМТ, кг/м ²	24,4 (21,6; 26,1)	18,3–29,8
Окружность талии/окружность бедер	0,8 (0,73; 0,87)	0,7–0,96
HbA_{1c} , %	5,36 (5,1; 5,5)	4,9–5,95
Глюкоза плазмы до нагрузки глюкозой, ммоль/л	5,5 (5,2; 5,7)	4,2–6,0
Глюкоза плазмы через 2 ч после нагрузки глюкозой, ммоль/л	5,9 (4,9; 6,7)	3,7–7,7

Медиана среднего уровня глюкозы в дневные часы составила 5,8 ммоль/л, в ночные часы — 5,5 ммоль/л, значения 95% ДИ — 5,3–6,7 и 4,7–6,4 ммоль/л соответственно. Медианы CV в дневные и ночные часы составили 12,7 и 10,5% соответственно, 95% ДИ — 8,7–24,5 и 5,3–17,9%. Медиана MAGE в дневные часы оказалась равной 1,76 ммоль/л, в ночные — 1,5 ммоль/л, 95% ДИ составили 1,2–3,4 и 0,7–2,7 ммоль/л соответственно. Среднесуточные, ночные и дневные значения уровня глюкозы и показателей ВГ представлены в табл. 2.

Достоверные различия между дневными и ночными параметрами показали: средний уровень глюкозы ($p<0,001$), SD ($p<0,001$), CV ($p<0,001$), MAGE ($p<0,001$), LI ($p<0,001$), J-индекс ($p<0,001$), MAG ($p<0,001$), M-value ($p=0,04$), HbG1 ($p<0,001$), LBG1 ($p=0,04$).

Медиана TIR в течение суток составила 99,2 (95% ДИ — 92,3–100)%. Кратковременные экскурсии глюкозы в диапазоне более 10 ммоль/л зафиксированы у 11 человек в дневные часы после еды; значения не превышали 13,9 ммоль/л. Эпизоды снижения уровня глюкозы

Таблица 2. Суточные, дневные и ночные значения параметров вариабельности глюкозы у лиц с нормальной толерантностью к глюкозе

Параметр	Медиана	95% ДИ
Суточные параметры		
Средний уровень глюкозы, ммоль/л	5,8	5,2–6,6
SD, ммоль/л	0,7	0,5–1,3
CV, %	12,7	9,1–23,2
MAGE, ммоль/л	1,8	1,2–3,2
CONGA, ммоль/л	5,1	4,3–5,9
MAG, ммоль/л/ч	0,8	0,5–2,1
LI, (ммоль/л) ² /ч	0,3	0,1–1,3
J-индекс, (ммоль/л) ²	13,7	11,3–18,6
M-value	1,0	0,4–4,4
HbG1	0,4	0,1–1,9
LBG1	0,9	0,3–3,2
Параметры в дневные часы		
Средний уровень глюкозы, ммоль/л	5,8	5,3–6,7
SD, ммоль/л	0,7	0,5–1,4
CV, %	12,7	8,7–24,5
MAGE, ммоль/л	1,76	1,2–3,4
CONGA, ммоль/л	5,1	4,3–5,9
MAG, ммоль/л/ч	0,9	0,6–2,5
LI, (ммоль/л) ² /ч	0,42	0,2–1,6
J-индекс, (ммоль/л) ²	14,1	11,2–19,6
M-value	0,9	0,2–3,8
HbG1	0,47	0,1–1,9
LBG1	0,87	0,3–3,0
Параметры в ночные часы		
Средний уровень глюкозы, ммоль/л	5,5	4,7–6,4
SD, ммоль/л	0,59	0,3–0,9
CV, %	10,5	5,3–17,9
MAGE, ммоль/л	1,5	0,73–2,7
CONGA, ммоль/л	4,9	4,1–5,8
MAG, ммоль/л/ч	0,67	0,3–1,8
LI, (ммоль/л) ² /ч	0,2	0,05–0,8
J-индекс, (ммоль/л) ²	11,6	8,5–17,5
M-value	1,3	0,2–5,2
HbG1	0,23	0,0–0,9
LBG1	1,4	0,3–3,6

Таблица 3. Суточные, дневные и ночные значения параметров времени в диапазонах у лиц с нормальной толерантностью к глюкозе

Параметр	Медиана	95% ДИ
Суточные параметры		
TIR, %	99,2	92,3–100
TAR, %	0	0–1,1
TBR, %	0	0–5,9
Параметры в дневные часы		
TIR, %	98,9	93,1–100
TAR, %	0	0–1,5
TBR, %	0	0–4,8
Параметры в ночные часы		
TIR, %	97,2	90,9–100
TAR, %	0	0
TBR, %	0	0–6,2

Примечание. Здесь и в таблице 4: TIR — время в целевом диапазоне; TAR — время в диапазоне выше целевого; TBR — время в диапазоне ниже целевого.

<3,9 ммоль/л зафиксированы у 20 человек, данные эпизоды были кратковременными и преимущественно регистрировались в ночное время, значения уровня глюкозы при этом не снижались ниже 3,0 ммоль/л. Суточные, дневные и ночные показатели TIR, TAR, TBR суммированы в табл. 3.

В корреляционном анализе суточные значения CONGA, J-индекса и M-value демонстрировали сильные положительные связи со среднесуточной гликемией (табл. 4). Напротив, CV, MAGE, MAG и LI не показали связей со средним уровнем глюкозы. Показатель TIR продемонстрировал слабые обратные корреляции с большинством индексов ВГ: SD, CV, MAGE, LBGI,

M-value, CONGA, HBGI и LI. Величина TAR положительно коррелировала с SD, CV, MAGE, HBGI, MAG, LI и J-индексом. Значение TBR наиболее тесно положительно коррелировало с LBGI и M-value ($r=0,7$; $p<0,0001$), более слабые корреляции выявлены с индексами SD, CV, MAGE, MAG и LI; отрицательная корреляция выявлена с CONGA.

ОБСУЖДЕНИЕ

В данном исследовании впервые определены суточные, дневные и ночные значения индексов ВГ у лиц с нормальной толерантностью к глюкозе. Для анализа

Таблица 4. Корреляции между средней гликемией, временем в диапазонах и суточными параметрами вариабельности глюкозы

Параметр	Средняя гликемия	TIR	TAR	TBR
SD	$r=0,2$ $p=0,2$	$r=-0,4$ $p=0,004$	$r=0,7$ $p<0,0001$	$r=0,4$ $p=0,007$
CV	$r=-0,04$ $p=0,8$	$r=-0,46$ $p=0,001$	$r=0,6$ $p<0,0001$	$r=0,5$ $p=0,0002$
MAGE	$r=0,1$ $p=0,5$	$r=-0,45$ $p=0,001$	$r=0,6$ $p<0,0001$	$r=0,3$ $p=0,03$
CONGA	$r=0,9$ $p<0,0001$	$r=0,3$ $p=0,03$	$r=-0,02$ $p=0,8$	$r=-0,5$ $p=0,0002$
MAG	$r=0,1$ $p=0,3$	$r=-0,14$ $p=0,3$	$r=0,5$ $p=0,0002$	$r=0,4$ $p=0,01$
LI	$r=0,1$ $p=0,4$	$r=-0,3$ $p=0,02$	$r=0,7$ $p<0,0001$	$r=0,3$ $p=0,03$
J-индекс	$r=0,8$ $p<0,0001$	$r=-0,1$ $p=0,4$	$r=0,6$ $p<0,0001$	$r=-0,03$ $p=0,8$
M-value	$r=-0,8$ $p<0,0001$	$r=-0,5$ $p=0,0002$	$r=0,2$ $p=0,2$	$r=0,7$ $p<0,0001$
HBGI	$r=0,3$ $p=0,06$	$r=-0,3$ $p=0,05$	$r=0,7$ $p<0,0001$	$r=0,2$ $p=0,2$
LBGI	$r=-0,7$ $p<0,0001$	$r=-0,5$ $p=0,0002$	$r=0,2$ $p=0,2$	$r=0,7$ $p<0,0001$

Примечание: r — коэффициенты ранговой корреляции Спирмена; p — достоверность коэффициентов корреляции.

ВГ были использованы данные НМГ — эталонного метода оценки колебаний гликемии. Как и следовало ожидать, полученные данные указывают на существенные различия в величине индексов ВГ в различное время суток с преобладанием дневных значений над ночными. Известно, что суточная ВГ формируется различными по своим характеристикам колебаниями уровня глюкозы. Среди них наиболее заметны постпрандиальные осцилляции, колебания, связанные с физической активностью, а также колебания, отражающие особенности циркадного ритма секреции гормонов, регулирующих углеводный обмен [14]. Вероятно, суточная динамика гликемии является более сложной, чем это представляется в настоящее время. Изучение волновой структуры суточной ВГ у здоровых людей и больных СД с помощью метода, известного как Empirical Mode Decomposition (EMD)*, показало наличие 5 типов колебаний уровня глюкозы в различных диапазонах частот с периодом от 0,5 до 12 ч. Колебания с периодом 9–12 ч в целом соответствовали циклу «сон-бодрствование», колебания с периодом 4–5 ч — постпрандиальным колебаниям; физиологическая природа колебаний с периодами около 2, 1 и 0,5 ч нуждается в дальнейших исследованиях [19].

Подобно другим исследованиям [20], у части обследованных лиц с нормальной толерантностью к глюкозе нами зафиксированы кратковременные выходы гликемической кривой за пределы «целевого»** диапазона (3,9–10 ммоль/л). При сопоставлении индексов ВГ с параметрами времени в диапазонах большинство индексов показали связи со значениями времени в диапазонах выше и ниже целевого. Следовательно, как и у больных СД [21], у лиц с нормальной толерантностью к глюкозе ВГ ассоциирована с гипо- и гипергликемией.

Репрезентативность выборки

При установлении нормальных количественных характеристик ВГ важно исключать субклинические нарушения углеводного обмена. Показано, что ВГ начинает увеличиваться уже на стадии «предиабета» у лиц с нарушенной гликемией натощак и нарушенной толерантностью к глюкозе [22]. В нашем исследовании нарушения обмена глюкозы исключались двойным способом: с помощью ПГТТ и по результатам исследования HbA_{1c}. Для исследования были отобраны лица молодого и среднего возраста, без ожирения и без хронических заболеваний, с легкой или умеренной физической активностью. Наличие строгих критериев включения/исключения позволило уменьшить гетерогенность выборки, однако могло ограничить репрезентативность результатов. Возможно, лица с ожирением, со сменным графиком работы, профессиональные спортсмены, пациенты с нарушениями функции печени, почек и другими хроническими забо-

леваниями могут иметь несколько отличные от полученных нами значения индексов ВГ.

Сопоставление с другими публикациями

Как уже отмечалось, параметры ВГ у лиц без СД были оценены в нескольких исследованиях [7–11]. Наиболее близкие значения средних величин суточного уровня глюкозы, SD и MAGE получены в исследовании M. Hanefeld и соавт. [9], близкие средние значения SD, CV и MAGE — в исследовании А.С. Судницыной и соавт. [11], хотя средний уровень «мониторной» глюкозы в этом исследовании был ниже и составил 5,0 ммоль/л. Диапазон референсных значений индексов ВГ в нашем исследовании оказался несколько шире, что может объясняться иной методикой установления референсных интервалов. Следует заметить, что лишь в 2 исследованиях [10, 11] нарушения углеводного обмена исключались в ходе ПГТТ, а не только по уровню глюкозы натощак. В отличие от цитируемых исследований, мы впервые оценивали не только среднесуточные, но и дневные и ночные значения индексов ВГ.

Ограничения исследования

Наше исследование имеет ряд ограничений. К их числу следует отнести набор участников в одном клиническом центре, относительно небольшую мощность и высокую селективность выборки, ограниченную длительность мониторинга. Исследование выполнено с применением одного вида НМГ и оборудования одного производителя. С учетом установленных критериев исключения, полученные нами результаты не применимы к детям, подросткам, беременным и лицам пожилого возраста.

Клиническая значимость результатов и направления дальнейших исследований

Полученные данные могут использоваться в дальнейших исследованиях феномена ВГ у здоровых, а также при интерпретации результатов НМГ и анализе ВГ у больных СД молодого и среднего возраста. В дальнейших исследованиях представляется перспективным изучение феномена ВГ в различных возрастных, расовых/этнических группах, у профессиональных спортсменов, а также у лиц с хроническими заболеваниями. Изучение влияния на ВГ различных видов диет, состава пищи, физической активности также заслуживает дальнейших исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные референсные значения индексов ВГ в течение суток, в дневные и ночные часы целесообразно учитывать в научных исследованиях и в клинической практике при интерпретации результатов НМГ у лиц молодого и среднего возраста.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект №20-15-00057).

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

* EMD — вычислительная процедура, в результате которой исходные данные раскладываются на эмпирические моды или внутренние колебания. Принцип метода: выделение флуктуаций различной размерности, без первичного допущения о длине цикла, линейности и стационарности сигнала.

** Понятно, что о «целевом» диапазоне у здоровых лиц можно говорить с известной мерой условности. Речь в данном случае идет о трансляции понятия «целевой диапазон», принятого в диабетологии, на здоровых лиц.

Участие авторов. Климонтов В.В. — концепция и дизайн исследования, анализ результатов, написание текста; Семенова Ю.Ф. — сбор материала, анализ результатов, написание текста. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую над-

лежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Благодарности. Авторы выражают признательность ст.н.с. лаборатории эндокринологии НИИКЭЛ — филиал ИЦиГ СО РАН А.И. Корбуту за помощь в статистической обработке материала.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Klimontov VV, Saik OV, Korbut AI. Glucose variability: How Does it Works? *Int J MolSci*. 2021;22(15):7783. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22157783>
- Sun B, Luo Z, Zhou J. Comprehensive elaboration of glycemic variability in diabetic macrovascular and microvascular complications. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1):9. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-020-01200-7>
- Климонтов В.В. Влияние вариабельности гликемии на риск развития сердечно-сосудистых осложнений при сахарном диабете // *Кардиология*. — 2018. — Т. 58. — №10. — С. 80-87. [Klimontov VV. Impact of Glycemic Variability on Cardiovascular Risk in Diabetes. *Kardiologiya*. 2018;58(10):80-87. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18087/Cardio.2018.10.10152>
- Zinman B, Marso SP, Poulter NR, et al. DEVOTE Study Group. Day-to-day fasting glycaemic variability in DEVOTE: associations with severe hypoglycaemia and cardiovascular outcomes (DEVOTE 2). *Diabetologia*. 2018;61(1):48-57. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4423-z>
- Анциферов М.Б., Галстян Г.Р., Зилов А.В., и др. Резолюция по итогам первой рабочей встречи научно-консультативного совета по вопросу «Актуальные проблемы вариабельности гликемии как нового критерия гликемического контроля и безопасности терапии сахарного диабета» // *Сахарный диабет*. — 2019. — Т. 22. — №3. — С. 281-288. [Antsiferov MB, Galstyan GR, Zilov AV, et al. Resolution on the results of the first working meeting of the scientific advisory board «Actual problems of glycemic variability as a new criterion of glycemic control and safety of diabetes therapy». *Diabetes mellitus*. 2019;22(3):281-288. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM10227>
- Danne T, Nimri R, Battelino T, et al. International Consensus On Use Of Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care*. 2017;40(12):1631-1640. doi: <https://doi.org/10.2337/Dc17-1600>
- Hill N, Nick S, Choudhary P, et al. Normal Reference Range For Mean Tissue Glucose And Glycemic Variability Derived From Continuous Glucose Monitoring For Subjects Without Diabetes In Different Ethnic Groups. *Diabetes Technol Ther*. 2011;13(9):921-928. doi: <https://doi.org/10.1089/Dia.2010.0247>
- Nomura K, Saitoh T, Kim GU, Yamanouchi T. Glycemic Profiles of Healthy Individuals with Low Fasting Plasma Glucose and HbA1c. *ISRN Endocrinol*. 2011;2011:435047. doi: <https://doi.org/10.5402/2011/435047>
- Hanefeld M, Sulk S, Helbig M, et al. Differences in Glycemic Variability Between Normoglycemic and Prediabetic Subjects. *J Diabetes Sci Technol*. 2014;8(2):286-290. doi: <https://doi.org/10.1177/1932296814522739>
- Zhou J, Li H, Ran X, et al. Establishment of normal reference ranges for glycemic variability in Chinese subjects using continuous glucose monitoring. *Med Sci Monit*. 2011;17(1):CR9-CR13. doi: <https://doi.org/10.12659/msm.881318>
- Судницына А.С., Суплотова Л.А., Романова Н.В., Сидоренко К.А. Референсные значения показателей вариабельности гликемии на основании данных профессионального непрерывного мониторингирования уровня глюкозы // *Медицинская наука и образование Урала*. — 2020. — Т. 21. — №4. — С. 41-46. [Sudnitsyna AS, Suplotova LA, Romanova NV, Sidorenko KA. Glycemic variability reference values based on professional continuous glucose monitoring data. *Medical Science and Education of the Urals*. 2020;21(4):41-46. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.36361/1814-8999-2020-21-4-41-46>
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом: Клинические рекомендации (Вып. 9) // *Сахарный диабет*. — 2019. — Т. 22. — №S1. — С. 1-144. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU, et al. Standards of specialized diabetes care. *Diabetes Mellitus*. 2019;22(S1):1-144 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM22S1>
- Климонтов В.В., Мякина Н.Е. *Вариабельность гликемии при сахарном диабете. Монография*. — Новосибирск: ИПЦНГУ; 2016. — 252 с. [Klimontov VV, Myakina NE. *Glucose variability in diabetes. A monograph*. Novosibirsk: IPC NGU; 2016. 252 p. (In Russ.)].
- Козинец Р.М., Климонтов В.В., Бериков В.Б., Семенова Ю.Ф. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ RU 2021616872 от 16.04.2021 г. Программа экспертного анализа данных непрерывного мониторинга глюкозы (CGMEX). [Certificate of registration of the computer program RU 2021616872 dated 04/16/2021. Kozinets RM, Klimontov VV, Berikov VB, Semenova YuF. Continuous Glucose Monitoring Expert Analysis Program (CGMEX). (In Russ.)]. Доступно по: <http://sites.icgbio.ru/intellectual-property/cgmex/> Ссылка активна на 20.07.2021.
- Battelino T, Danne T, Bergenstal R, et al. Clinical Targets For Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From The International Consensus On Time In Range. *Diabetes Care*. 2019;42(8):1593-1603. doi: <https://doi.org/10.2337/Dci19-0028>
- Койчубеков Б.К., Сорокина М.А., Мхитарян К.Э. Определение размера выборки при планировании научного исследования // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. — 2014. — № 4. — С. 71-74. [Koichubekov BK, Sorokina MA, Mkhitarian KE. Determination of the sample size in planning scientific research. // *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2014;4:71-74 (In Russ.)].
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) // *Сахарный диабет*. — 2016. — Т. 19. — №2. — С. 104-112. [Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Diabetes mellitus*. 2016;19(2):104-112. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM2004116-17>
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline. Third Edition CLSI document. 2008. C28-A3.
- Cui X, Abduljalil A, Manor BD, et al. Multi-scale glycemic variability: a link to gray matter atrophy and cognitive decline in type 2 diabetes. *PLoS One*. 2014;9(1): e86284. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0086284>
- Nomura K, Saitoh T, Kim GU, Yamanouchi T. Glycemic profiles of healthy individuals with low fasting plasma glucose and HbA1c. *ISRN Endocrinol*. 2011;2011:435047. doi: <https://doi.org/10.5402/2011/435047>
- Klimontov VV, Myakina NE. Glucose variability indices predict the episodes of nocturnal hypoglycemia in elderly type 2 diabetic patients treated with insulin. *Diabetes Metab. Syndr*. 2017;11(2):119-124. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2016.08.023>
- Wang C, Lv L, Yang Y, et al. Glucose fluctuations in subjects with normal glucose tolerance, impaired glucose regulation and newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;76(6):810-815. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04205.x>

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 Str., Novosibirsk, Russian Federation 630060]; 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

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

ЦИТИРОВАТЬ:

Семенова Ю.Ф., Климонтов В.В. Референсные значения суточных, дневных и ночных показателей вариабельности гликемии у лиц с нормальной толерантностью к глюкозе // *Сахарный диабет*. — 2022. — Т. 25. — №2. — С. 104-111. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12793>

TO CITE THIS ARTICLE:

Semenova JF, Klimontov VV. Reference values of 24-hour, day-time and nocturnal glucose variability parameters in subjects with normal glucose tolerance. *Diabetes Mellitus*. 2022;25(2):104-111. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12793>

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ ИНСУЛИНА ГЛАРГИН 100 ЕД/МЛ И ЛИКСИСЕНАТИДА У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА В УСЛОВИЯХ РЕАЛЬНОЙ АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКИ: РЕТРОСПЕКТИВНОЕ КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ SOLO



© М.Б. Анциферов¹, Н.А. Демидов^{2*}, М.А. Балберова³, Т.И. Сафронова⁴, О.А. Мишра⁵, С.Г. Магомедова⁶

¹Эндокринологический диспансер, Москва

²Городская больница г. Московский, Москва

³Больница «Кузнечики», Москва

⁴Городская поликлиника №12, Москва

⁵Городская поликлиника №5, Москва

⁶Городская поликлиника №134, Москва

АКТУАЛЬНОСТЬ. Эффективность и безопасность фиксированной комбинации (ФК) инсулина гларгин 100 Ед/мл и ликсисенатида для лечения пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) продемонстрирована в рамках обширной программы рандомизированных клинических исследований. Однако до сих пор отсутствовали данные о результатах применения препарата в реальной клинической практике в Российской Федерации.

ЦЕЛЬ. Описать исходные характеристики больных с СД2, которые начали получать ФК инсулина гларгин 100 Ед/мл и ликсисенатида в период с ноября 2018 г. по июль 2020 г., и оценить эффективность использования ФК инсулина гларгин 100 Ед/мл и ликсисенатида (Соликва СолоСтар®) на протяжении 6–12 мес терапии в условиях реальной амбулаторной практики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. SOLO — ретроспективное когортное исследование, проведенное на территории Российской Федерации, в Москве. В исследование включались взрослые (≥ 18 лет) пациенты с СД2, с уровнем $HbA_{1c} \geq 7\%$ при наличии доступной ретроспективной медицинской информации за период ≥ 180 дней до старта терапии ФК инсулина гларгин 100 Ед/мл и ликсисенатида и при наличии одного или более результата HbA_{1c} в течение 150–210 дней после начала терапии.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В исследование были включены 383 человека. Средний возраст составил $59,9 \pm 8,3$ года; ИМТ — $36,4 \pm 6,3$ кг/м²; доля пациентов с ИМТ ≥ 35 кг/м² — 52,2%. Начальный уровень HbA_{1c} — $9,14 \pm 1,08\%$. 65,0% пациентов исходно получали пероральные сахароснижающие препараты (ПССП); 31,3% — ПССП в сочетании с базальным инсулином (БИ), 1,0% — другую терапию (агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1, базис-болюсную инсулинотерапию, монотерапию базальным инсулином), без сахароснижающей терапии на момент индексного события находились 2,6% пациентов. Средний уровень HbA_{1c} через 6 мес терапии составил $7,78 \pm 0,80\%$, через 12 мес — $7,40 \pm 0,61\%$. Отмечено статистически значимое снижение массы тела ($101,62 \pm 20,64$ кг) на $1,96 \pm 4,03$ кг за 6 мес и на $3,13 \pm 4,71$ кг за 12 мес наблюдения ($p < 0,001$).

В течение 12 мес терапии у 4 пациентов (1,04%) были отмечены подтвержденные симптоматические гипогликемии (гликемия $\leq 3,9$ ммоль/л). Тяжелых гипогликемий не зарегистрировано.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. В реальной амбулаторной практике назначение ФК инсулина гларгин 100 Ед/мл и ликсисенатида пациентам с СД2, не достигшим целевых значений гликемического контроля на ПССП или ПССП в комбинации с БИ, приводило к улучшению показателей гликемического контроля и снижению массы тела, с низким риском гипогликемий.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: фиксированная комбинация инсулина гларгин 100 Ед/мл и ликсисенатида; сахарный диабет 2 типа; гларгин; ликсисенатид

REAL WORLD EFFECTIVENESS OF FIXED COMBINATION OF GLARGINE 100 U/ML AND LIXISENATIDE THERAPY IN OUTPATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES: A RETROSPECTIVE COHORT STUDY SOLO

© Mikhail B. Antsiferov¹, Nikolay A. Demidov^{2*}, Maria A. Balberova³, Tatyana I. Safronova⁴, Olga A. Mishra⁵, Saadat G. Magomedova⁶

¹Endocrinological dispensary, Moscow, Russia

²Hospital Moscovsky city, Moscow, Russia

³Hospital «Kusnechiki», Moscow, Russia

⁴City polyclinic number 12, Moscow, Russia

⁵City Polyclinic No. 5, Moscow, Russia

⁶City polyclinic No. 134, Moscow, Russia



BACKGROUND: The effectiveness and safety of a fixed combination of insulin glargine 100 ME/ml and lixisenatide for treatment of patients with type 2 diabetes (T2DM) has been demonstrated in randomized clinical trials, but there are still not enough data of its usage in real clinical practice.

AIM: To describe the baseline characteristics of patients with T2DM who started treatment with a fixed ratio combination of insulin glargine 100 ME/ml and lixisenatide in the period from November 2018 to July 2020, and to evaluate the effectiveness of using fixed combination of insulin glargine 100 ME/ml and lixisenatide in for 6–12 months of therapy in a real outpatient practice.

MATERIALS AND METHODS: SOLO was a retrospective cohort multicentre study conducted in Russia, Moscow. Adults (≥ 18 years) with T2DM and $HbA_{1c} \geq 7\%$ in case of availability of medical records during ≥ 180 days before and ≥ 1 HbA_{1c} level during 150–210 days after start of treatment with Soliqua SoloStar® were eligible.

RESULTS: A total of 383 people with T2DM were included. Baseline characteristics were the following (mean $\pm$ SD): age 59.9 $\pm$ 8.3 years; BMI 36.4 $\pm$ 6.3 kg/m²; proportion of patients with BMI ≥ 35 kg/m² — 52.2%; HbA_{1c} 9.14 $\pm$ 1.08%. 65% of patients received oral antidiabetic drugs (OAD) before start of treatment with fixed combination of insulin glargine 100 ME/ml and lixisenatide; 31.3% of patients were switched from combination of OAD with basal insulin, 1.04% of patients received other therapy (GLP-1 RA, basal-bolus insulin treatment, basal insulin monotherapy), and 2.61% of patients did not receive any hypoglycemic therapy. HbA_{1c} level was 7.78 $\pm$ 0.8% after 6 months of treatment and 7.4 $\pm$ 0.61% after 12 months. There was a significant decrease of body weight from the baseline value 101.62 $\pm$ 20.64 kg by 1.96 $\pm$ 4.03 kg at month 6 and by 3.13 $\pm$ 4.71 kg at month 12 ($p < 0.001$). Overall, 4 patients (1.04%) reported symptomatic hypoglycemia (glycemia ≤ 3.9 mmol/L); no episodes of severe hypoglycemia were registered.

CONCLUSION: In a real-life setting in Russia, initiation of a fixed combination of insulin glargine 100 ME/ml and lixisenatide in people with T2DM uncontrolled on OADs or combination of OADs with basal insulin resulted in an improved glycemic control and body weight change with low risk of hypoglycemia compared to baseline

KEYWORDS: fixed combination of insulin glargine 100 ME/ml and lixisenatide; type 2 diabetes; glargine; lixisenatide

АКТУАЛЬНОСТЬ

Достижение целей гликемического контроля играет ключевую роль в профилактике развития микро- и макрососудистых осложнений при сахарном диабете 2 типа (СД2). Согласно современным российским и международным рекомендациям, при недостижении индивидуальных целевых значений гликемического контроля необходима своевременная интенсификация терапии [1, 2]. В «Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» (10-е издание, 2021 г.) фиксированная комбинация (ФК) агониста рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (арГПП-1) и базального инсулина (БИ) рассматривается в качестве опции для интенсификации терапии у пациентов, не достигших целевых значений гликемического контроля как на терапии пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП), так и на ПССП в сочетании с БИ [3].

Учитывая прогрессирующее течение СД2, многим пациентам со временем требуется назначение инъекционной терапии. Нередко такая терапия начинается с БИ [4], который обеспечивает эффективное снижение уровня глюкозы плазмы натощак (ГПН). Однако сохраняющаяся постпрандиальная гипергликемия (ППГ) обуславливает недостижение целевого уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) [5]. При этом ФК арГПП-1 и БИ позволяют контролировать как ГПН, так и ППГ без увеличения риска развития побочных эффектов и массы тела. На сегодняшний день в РФ доступны ФК инсулина деглудек 100 Ед/мл с лираглутидом и инсулина гларгин 100 Ед/мл с ликсисенатидом (иГларЛикси). ФК иГларЛикси показана для использования как в монотерапии, так и в комбинации с метформином и/или препаратами из группы ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа при лечении взрослых пациентов с СД2 для улучшения показателей гликемического контроля. ФК арГПП-1 и БИ

подходят большинству пациентов с СД2 и могут повысить приверженность пациента терапии за счет удобного режима введения (1 раз в день) и дозирования.

Исследование SOLO — это ретроспективное когортное исследование, проведенное в Москве (РФ) с использованием данных больных СД2, которые начали получать терапию ФК иГларЛикси в период с ноября 2018 г. по июль 2020 г. для оценки эффективности ее использования на протяжении 6 и 12 мес в условиях реальной амбулаторной практики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

В ретроспективное когортное исследование реальной амбулаторной практики были включены пациенты с СД2, которые в период с ноября 2018 г. до июля 2020 г. начали получать ФК иГларЛикси (индексное событие). В исследовании были проанализированы медицинские данные пациентов, длительность приема иГларЛикси у которых составляла не менее 6 мес.

Основным критерием включения медицинской документации пациентов в исследование было наличие данных о непрерывном приеме иГларЛикси как минимум в течение 6 мес. При этом в амбулаторных картах пациентов должна была содержаться информация не менее чем за 180 дней (6 мес) до индексного события. Данные получали из медицинских карт и историй болезни пациентов. В рамках данного исследования не проводились вмешательства в принятые методы оказания медицинской помощи. Включение в исследование не влияло на терапию пациентов.

Исследуемые параметры: социально-демографические показатели (возраст, пол, расовая принадлежность), анамнез СД2, общий медицинский анамнез (данные о наличии сопутствующих заболеваний), уровень HbA_{1c} (методом высокоэффективной жидкостной хроматографии под

высоким давлением (метод HPLC), сертифицированным в соответствии с National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) или International Federation of Clinical Chemists (IFCC) и стандартизованным в соответствии с референсными значениями, принятыми в Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)), ГПН (глюкозооксидазным методом), масса тела, индекс массы тела (ИМТ), параметры терапии ФК и ГларЛикси (дата начала лечения, тип используемой шприц-ручки, доза и ее титрация, окончание терапии), другие препараты, применяемые в терапии СД2, терапия сопутствующих заболеваний, объемы получения медицинской помощи (количество амбулаторных приемов, госпитализации, вызовов скорой и неотложной помощи), эпизоды гипогликемии.

Полностью ретроспективный сбор основан на дате индексного события (даты начала терапии ФК и ГларЛикси в период набора пациентов). Дизайн исследования представлен на рис. 1.

Критерии включения в исследование: СД2, возраст ≥ 18 лет; терапия ФК и ГларЛикси, начатая в период с ноября 2018 г. по июль 2020 г.; наличие доступной ретроспективной медицинской информации за период ≥ 180 дней до старта терапии ФК и ГларЛикси; уровень $\text{HbA}_{1c} \geq 7\%$ в течение 90 дней до и/или в течение 14 дней после начала терапии ФК и ГларЛикси; наличие одного или более результатов HbA_{1c} в течение 150–210 дней после старта указанной терапии (6 ± 1 мес).

Критерии исключения: ранее проводимая терапия ФК инсулина деглудек 100 Ед/мл с лираглутидом или и ГларЛикси; СД1 или другие формы диабета (кроме СД2); госпитальный сахарный диабет.

Определение размеров популяции исследования

Расчет размера выборки проводился с учетом основной цели исследования, которая состоит в оценке динамики уровня HbA_{1c} через 6 мес после назначения ФК и ГларЛикси в сравнении с исходным показателем. Расчет основан на двустороннем 95% доверительном интервале (ДИ) для изменения среднего (рассчитанного методом наименьших квадратов) HbA_{1c} между исходным значением и показателем, полученным через 6 мес (или

в любой определенный момент). Размер выборки составил 383 пациента при предположительном стандартном отклонении, равном 2, для изменения HbA_{1c} в сравнении с исходным показателем, а также точности (ширины 95% ДИ), равной 0,2.

Первичная и дополнительные конечные точки

Первичная конечная точка: динамика уровня HbA_{1c} и ГПН через 6 мес после старта терапии ФК и ГларЛикси.

Вторичные конечные точки в исследовании: динамика уровня HbA_{1c} и ГПН через 12 мес после старта терапии; время до достижения контроля гликемии ($\text{HbA}_{1c} < 7\%$, снижение уровня $\text{HbA}_{1c} \geq 1\%$); динамика массы тела через 6 и 12 мес; особенности титрации дозы ФК и ГларЛикси и использование других ПССП; данные об обращении за медицинской помощью и эпизодах гипогликемии.

Оценка безопасности проводимой терапии включала учет всех эпизодов гипогликемии, внесенных в электронную историю болезни. Проводился анализ зафиксированных симптоматических гипогликемий (уровень глюкозы крови $\leq 3,9$ ммоль/л), а также тяжелых гипогликемий.

Статистический анализ

Категориальные признаки представлены в виде числа случаев (n) и частот (%). Непрерывные переменные представлены с использованием средних значений, стандартного отклонения (СО), медианы, квартилей и диапазонов значений. Выполнены статистические тесты — парный и непарный t-тесты. Для оценки эпизодов гипогликемии и получения медицинской помощи применены модели счетных данных. Статистический анализ выполнен с использованием R: языка и среды программирования для статистических расчетов (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>) версии 4.0.2. Порогом статистической значимости различий считается значение $p < 0,05$.

В статистический анализ включены следующие популяции пациентов: основной анализ данных основан на полной популяции анализа (Full Analysis Set, FAS); анализ популяции (Per protocol) — пациенты, не имеющие отклонений от критериев включения.

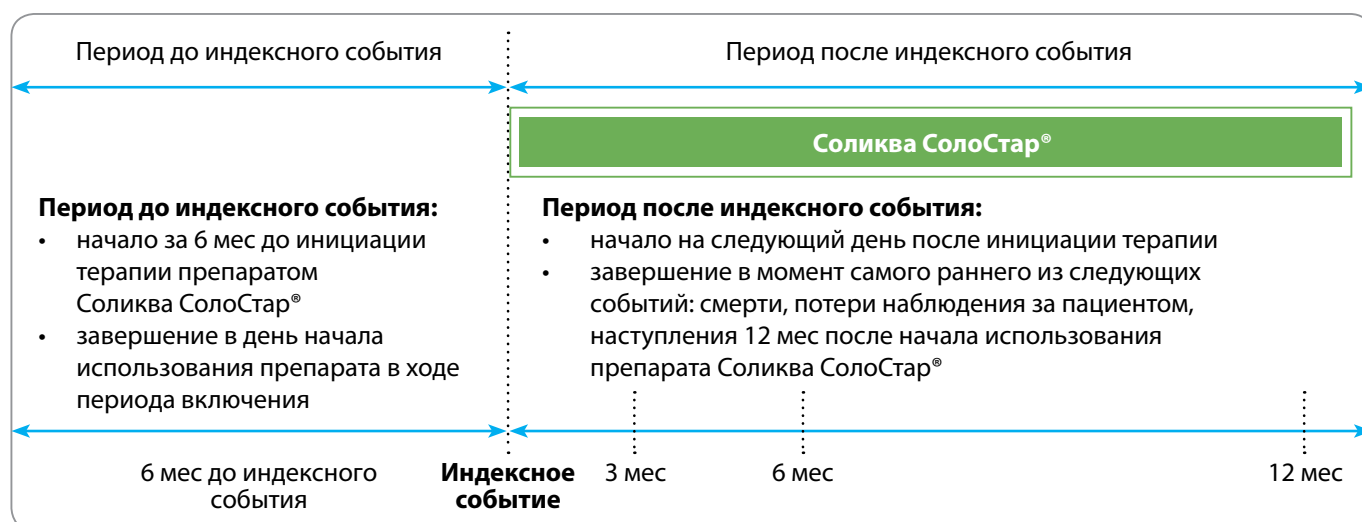


Рисунок 1. Дизайн исследования.

Индексное событие — начало терапии ФК и ГларЛикси.

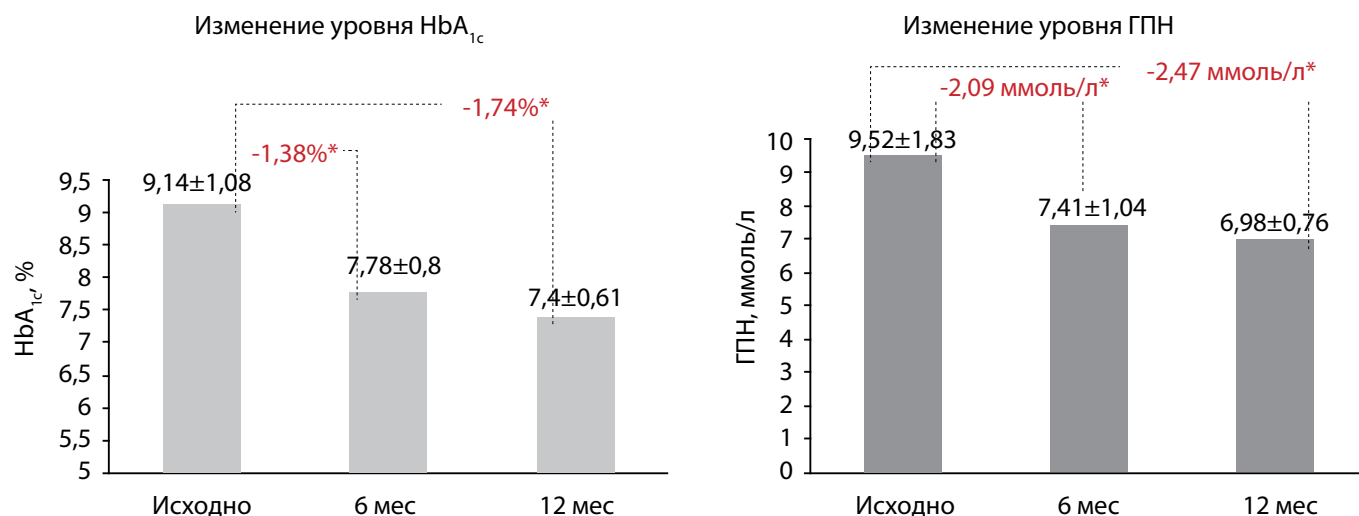


Рисунок 2. Уровни гликированного гемоглобина и глюкозы плазмы натощак исходно, через 6 и 12 мес терапии.

Примечание. * $p < 0,001$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

В исследование включены 383 пациента с СД2 (Full Analysis Set). Популяция пациентов, не имеющих отклонений от критериев включения (Per protocol), составила 361 чел. У 22 чел. (5,74%) выявлены отклонения от протокола исследования: у 7 чел. (1,8%) отсутствовали данные об уровне HbA_{1c} в течение 90 дней до и/или 14 дней после начала терапии ФК иГларЛикси; у 15 чел. (3,9%) отсутствовали данные об уровне HbA_{1c} в течение 150–210 дней с момента индексного события.

Средний возраст пациентов составил 59,9±8,3 года. Соотношение пациентов моложе и старше 65 лет составило 72,3/27,7%, мужчин и женщин 32,6/67,4%. Из сопутствующих заболеваний и осложнений СД на момент включения у 70,8% пациентов имелся подтвержденный диагноз артериальной гипертензии, у 37,9% — дислипидемии, у 33,2% — диабетической нефропатии, у 73,9% — нейропатии, у 6,3% — хронической сердечной недостаточности. Медиана длительности СД2 составила 10 лет, средний ИМТ — 36,4±6,3 кг/м², доля пациентов с ИМТ≥35 кг/м² — 52,2%, средний уровень HbA_{1c} при включении в исследование — 9,14%, доля пациентов с HbA_{1c}≥9% — 47,8%.

Большинство пациентов (249 чел., 65,0%) первично получали ПССП. Средний ИМТ в данной группе составил 36,46±6,43 кг/м², средний возраст 59,67±8,3 года, средняя продолжительность заболевания 107,47±67,48 мес. Средний уровень HbA_{1c} в этой группе исходно составлял 9,15±1,16%. ПССП в сочетании с базальным инсулином получали 31,3% (120) пациентов, средний исходный уровень HbA_{1c} в этой группе составлял 9,13±0,95%. Средний ИМТ в данной группе составил 36,05±6,28 кг/м², средний возраст — 60,20±8,42 года, средняя продолжительность заболевания СД2 — 146,75±87,06 мес. Другие виды терапии получали 4 (1%) пациента: 2 пациента находились на базисно-болюсной терапии, 1 пациент — на терапии инсулином гларгин 300 Ед/мл, 1 пациент — на терапии арГПП-1 в сочетании с производными сульфонилмочевины и метформином. Средний исходный уровень HbA_{1c}

в этой группе составлял 8,55±1,08%. Без терапии на момент назначения ФК иГларЛикси находились 10 (2,6%) пациентов со средним исходным HbA_{1c} 9,53±0,57%.

Первичная конечная точка: эффективность терапии ФК инсулина гларгин 100 Ед/мл и ликсисенатида

Средние уровни HbA_{1c} и ГПН у пациентов с СД2 на момент включения в исследование составили 9,14±1,08% и 9,52±1,83 ммоль/л соответственно. Через 6 мес терапии отмечено статистически значимое снижение обоих показателей. Среднее снижение HbA_{1c} от исходного составило 1,38 и 1,74% через 6 и 12 мес соответственно. Среднее снижение ГПН — 2,09 и 2,47 ммоль/л через 6 и 12 мес. Данные представлены на рис. 2.

В общей популяции пациентов через 12 мес терапии 18,3% больных достигли уровня HbA_{1c}<7,0%, 55,6% — уровня HbA_{1c}<7,5%. Также через 12 мес снижение уровня HbA_{1c}≥1,0% отмечено у 85%, на ≥1,5% — у 61% пациентов.

При анализе динамики HbA_{1c} после старта терапии было продемонстрировано его снижение в группе пациентов на ПССП на 1,47 и 1,82% через 6 и 12 мес соответственно ($p < 0,001$ для обоих значений). В группе пациентов, исходно получавших ПССП+БИ, уровень HbA_{1c} снизился в среднем на 1,2 и 1,59% через 6 и 12 мес соответственно.

Динамика массы тела

На протяжении исследования отмечено статистически значимое снижение массы тела от исходных значений (101,62±20,64 кг) на 2,0 кг за 6 мес и на 3,1 кг за 12 мес терапии ($p < 0,001$). На момент индексного события медиана массы тела составила 98,00 [87,00–112,00] кг, спустя 6 мес — 96,00 [87,00–110,00] кг, спустя 12 мес — 95,00 [85,00–110,00] кг. Также была проанализирована динамика массы тела в зависимости от исходной сахароснижающей терапии. Снижение массы тела в группе исходной терапии ПССП составило 1,72 (–2,25; –1,19) кг и 2,95 (–3,57; –2,33) кг через 6 и 12 мес наблюдения соответственно, в группе исходной терапии ПССП+БИ — 2,23 (–3,0; –1,46) кг и 3,26 (–4,17; –2,36) кг через 6 и 12 мес наблюдения соответственно.

Динамика доз препарата

Медиана стартовой дозы препарата составила 20 Ед [10; 30], медиана поддерживающей дозы — 40 Ед [32; 46], длительность периода титрации (медиана) — 131 день [100; 184]. Шприц-ручку 10–40 использовали 269 (70,2%) пациентов, шприц-ручку 30–60 — 113 (29,5%). Большинство пациентов — 244 (63,7%) вводили препарат перед завтраком.

В группе пациентов на терапии ПССП медиана стартовой дозы ФК иГларЛикси 14 [10;30] Ед, в группе пациентов, исходно получавших ПССП+БИ, — 25 [10; 30] Ед. Поддерживающие дозы были сходными в обеих группах: 40 [30; 44] и 42 [36;52] Ед в сутки соответственно.

Гипогликемии

В медицинской документации 4 (1,04%) пациентов были зафиксированы подтвержденные симптоматические гипогликемии (уровень гликемии $\leq 3,9$ ммоль/л) на фоне терапии иГларЛикси. Тяжелых гипогликемий зарегистрировано не было (рис. 3).

Частота гипогликемий также оценена в зависимости от проводимой сахароснижающей терапии. В группе исходной терапии ПССП эпизоды гипогликемии до индексного события зафиксированы у 22 (8,84%) пациентов, после начала терапии иГларЛикси эпизоды легкой гипогликемии были зарегистрированы у 2 пациентов (0,8%). В группе исходной терапии ПССП+БИ эпизоды гипогликемии до индексного события были зарегистрированы у 17 (14,17%) пациентов, после старта терапии ФК иГларЛикси — у 2 (1,7%) пациентов. В группах пациентов, не получавших лечения или находившихся на другой сахароснижающей терапии до индексного события, 1 (25%) и 4 (40%) пациента испытывали гипогликемию. После ин-

дексного события в этих группах гипогликемии не отмечалось (0%).

Обращение за медицинской помощью

Были изучены данные об обращении пациентов за медицинской помощью (амбулаторно или стационарно). Амбулаторно пациенты обращались в 91,1% в первые 6 мес терапии и в 92,2% случаев — с 6-го по 12-й месяцы терапии. В подавляющем большинстве случаев (89,0 и 90,3% соответственно) это были обращения к эндокринологу. В 21,7 и 21,1% случаев в первые и последующие 6 мес терапии — обращения к врачу общей практики. Наиболее часто пациенты обращались для коррекции сахароснижающей терапии (85,6% в первые 6 мес и 81,22% — с 7-го по 12-й месяцы наблюдения).

ОБСУЖДЕНИЕ

Эффективность и безопасность ФК иГларЛикси были продемонстрированы в рамках обширной программы клинических исследований, а также в ряде объединенных анализов результатов рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) LixiLan-O, LixiLan-L, LixiLan-G и Solimix [6, 7]. В проведенных исследованиях ФК иГларЛикси показала более высокую сахароснижающую эффективность по сравнению с БИ (инсулин гларгин), арГПП-1 (ликсисенатидом), смешанным инсулином (двухфазный аспарт 30) в отношении снижения уровня HbA_{1c} . Кроме того, отмечено положительное влияние на массу тела и отсутствие дополнительного риска развития гипогликемии [8]. На основании данных РКИ было

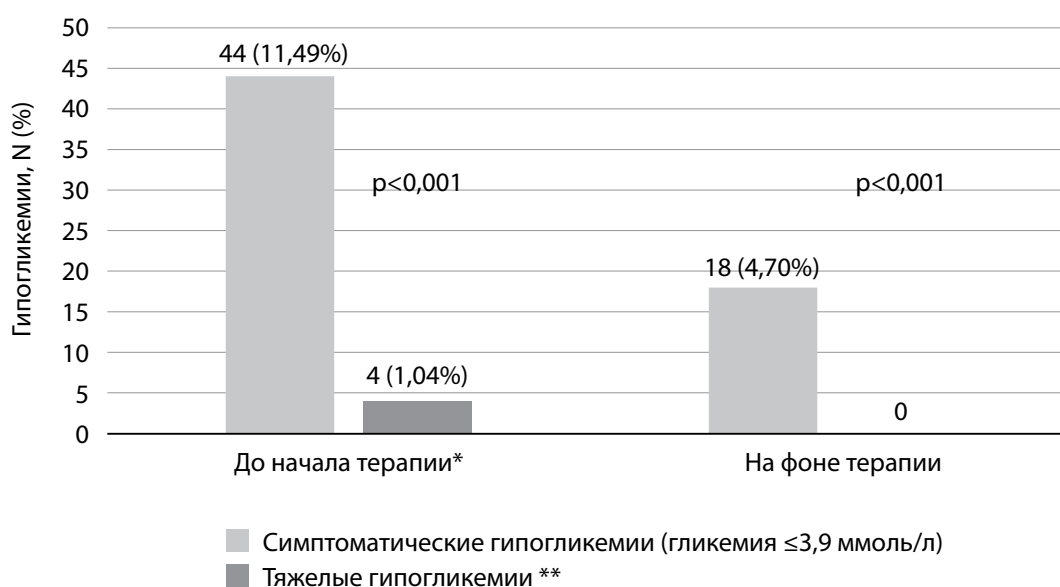


Рисунок 3. Количество пациентов с подтвержденными гипогликемиями на протяжении исследования.

Примечание. n (%) = количество и процент пациентов, у которых развился как минимум один эпизод гипогликемии.

* Период до начала терапии — период начинается за 180 дней до назначения ФК инсулина гларгин 100 Ед/мл и ликсисенатида и заканчивается в момент инициации терапии; период после начала терапии — период начинается на следующий день после инициации терапии ФК инсулина гларгин 100 Ед/мл и ликсисенатида и завершается при наступлении самого раннего из следующих событий: смерти, потери наблюдения за пациентом или истечения 12 мес после начала получения ФК инсулина гларгин 100 Ед/мл и ликсисенатида.

** Тяжелая гипогликемия регистрируется при выявлении уровня глюкозы в плазме крови < 3 ммоль/л, или гипогликемия привела к госпитализации/обращению за скорой и/или неотложной медицинской помощью.

продемонстрировано, что перевод на терапию ФК иГларЛикси приводил к улучшению показателей гликемического контроля у пациентов, не достигших целевых значений на терапии арГПП-1 и/или ПССП либо ПССП в сочетании с БИ [9].

Выбор ретроспективного дизайна исследования SOLO обусловлен потребностью в получении данных реальной практики оказания амбулаторной медицинской помощи. Выбранный дизайн соответствует основной цели исследования, поскольку информация об исходных характеристиках пациентов и ключевых конечных точках доступна для получения из первичной медицинской документации.

В нашем исследовании продемонстрировано статистически значимое улучшение показателей гликемического контроля (HbA_{1c} и ГПН) после перевода на терапию (либо добавления к терапии) ФК иГларЛикси. При этом основное улучшение гликемического контроля произошло в первые 6 мес терапии [медиана периода титрации дозы препарата составила 131 день (19 нед)]. За период титрации дозировка ФК иГларЛикси была увеличена в среднем в 2 раза: стартовая доза 20 [10; 30], поддерживающая доза — 40 [32; 46] Ед. Важно отметить, что в исследовании Lixilan-L доза препарата 41,4 Ед была достигнута уже к 12-й неделе терапии. Данный факт закономерно отражает отличия процесса титрации, осуществляемого в рамках РКИ и в реальной клинической практике.

Отдельно была проанализирована динамика уровня HbA_{1c} после старта терапии ФК иГларЛикси в группах пациентов, исходно получавших разную сахароснижающую терапию. В группе пациентов, исходно получавших ПССП, среднее снижение HbA_{1c} превышало снижение уровня HbA_{1c} в группе ПССП+БИ. Также в группе исходной терапии ПССП медиана стартовой дозы ФК иГларЛикси была закономерно меньше, чем в группе ПССП+БИ. При этом к окончанию периода титрации дозы ФК иГларЛикси в обеих группах были сходными.

Более выраженное улучшение показателей гликемического контроля в группе пациентов на исходной терапии ПССП ожидаемо, т.к. пациентам сразу назначается комбинированный препарат, воздействующий на разные звенья патогенеза СД2 и влияющий одновременно на уровень ГПН и ППГ.

Современные подходы к инициации инъекционной терапии СД2 предполагают выбор из нескольких опций. Это могут быть старт с БИ, арГПП-1 или их фиксированной комбинации, базис-болюсная инсулинотерапия либо смешанный инсулин. Наиболее простыми и часто используемыми вариантами старта инъекционной терапии являются использование базального инсулина или арГПП-1. Вместе с тем, по данным реальной клинической практики, менее 25% пациентов с СД2 достигают уровня $HbA_{1c} < 7\%$ в течение 12 мес с момента инициации терапии базальным инсулином или арГПП-1, имея исходный уровень $HbA_{1c} \geq 9\%$ [10].

Обращает на себя внимание, что в группе пациентов, исходно получавших ПССП и БИ, была также отмечена выраженная динамика снижения уровня HbA_{1c} . Высокий исходный уровень HbA_{1c} в данной группе мог быть обусловлен недостаточной дозой БИ вследствие его не-

эффективно проведенной титрации. Это является часто встречающейся проблемой инсулинотерапии в реальной клинической практике. Подтверждением служит тот факт, что стартовая доза ФК иГларЛикси составила всего 25 единиц препарата и в процессе титрации была увеличена до 42 единиц.

С другой стороны, достижение целевых значений ГПН с помощью титрации дозы БИ не гарантирует достижения целевых значений HbA_{1c} , так как рост дозы БИ существенно не влияет на контроль ППГ. Пациенты с высоким уровнем ППГ при хорошем контроле ГПН могут быть целевой группой для назначения ФК арГПП1 и БИ. Так, в *post hoc* анализе исследования Lixilan-L было показано, что у пациентов с уровнем $HbA_{1c} \geq 7,0\%$ и ГПН менее 7,8 ммоль/л на фоне БИ перевод на ФК иГларЛикси сопровождался значимым улучшением гликемического контроля [11]. При этом назначение ФК иГларЛикси, по данным исследований Lixilan-O и Lixilan-L, обеспечивает улучшение параметров вариабельности гликемии (глюкозы плазмы по данным самоконтроля, индексов риска гипергликемии и гипогликемии, площади под кривой гликемии по данным самоконтроля, средней амплитуды колебаний гликемии) в сравнении с исходными значениями. Это происходило без увеличения риска гипогликемии [12].

Поскольку препарат ФК иГларЛикси представляет комбинацию арГПП-1 и БИ, то в зоне особого интереса находится динамика массы тела. В проведенном исследовании на фоне терапии ФК иГларЛикси отмечено статистически значимое снижение массы тела в сравнении с исходными значениями: на 2,0 кг за 6 мес и 3,1 кг за 12 мес терапии. При этом в группе пациентов, изначально получавших ПССП, снижение массы тела было менее выраженным, чем в группе пациентов, исходно получавших БИ и ПССП.

В исследование вошли небольшое количество пациентов, исходно не получавших сахароснижающую терапию ($n=10$). Исходный уровень HbA_{1c} в этой группе был достаточно высоким и составлял $9,53 \pm 0,57\%$. Для этих пациентов назначение ФК иГларЛикси было стартом сахароснижающей терапии. Масса тела у этих пациентов снизилась в среднем на 3,5 и 5,25 кг через 6 и 12 мес соответственно.

Таким образом, снижение массы тела отмечено во всех группах терапии. Более выраженной динамика была в группах пациентов, исходно не получавших сахароснижающих препаратов или переведенных с терапии ПССП и БИ.

К вторичным конечным точкам исследования относилась также оценка безопасности терапии, в частности риск гипогликемических состояний, который фиксировали ретроспективно из медицинской документации за период 6 мес до старта терапии ФК иГларЛикси, а также в течение первых и последующих 6 мес после старта терапии. За 12 мес наблюдения было отмечено 4 подтвержденных симптоматических гипогликемии (уровень гликемии $\leq 3,9$ ммоль/л). Тяжелых гипогликемий зарегистрировано не было. Вероятно, снижение частоты гипогликемических состояний при переводе на терапию иГларЛикси обусловлено отменой препаратов сульфонилмочевины.

Зафиксированы несколько случаев госпитализации (9 (2,3%) и 7 (1,8%) за первые 6 и последующие 6 мес терапии препаратом), все случаи госпитализации были плановыми.

Следует отметить, что ретроспективный дизайн исследования не дает возможности всесторонней оценки частоты гипогликемических состояний. Кроме того, определенный интерес могло бы представлять изучение вариабельности гликемии в процессе терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В реальной амбулаторной практике назначение ФК иГларЛикси пациентам с СД2, не достигшим целевых значений гликемического контроля на ПССП или ПССП в комбинации с БИ, приводило к улучшению показателей гликемического контроля и снижению массы тела. При этом отмечался низкий риск гипогликемий в сравнении с исходным уровнем.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Информация о конфликте интересов

М.Б. Анциферов входил в состав экспертных советов, организованных компаниями Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Novo Nordisk, Sanofi, Takeda, Lifescan, Novartis, MSD, Astellas, Merck, Abbott, AstraZeneca; участвовал в клинических исследованиях компаний Boehringer Ingelheim, AstraZeneca, Novartis, MSD, Takeda, «Герофарм», Bristol-Mayers Squibb; выступал в качестве председателя мероприятий в рамках конферен-

ций, съездов, конгрессов, организованных при участии компаний Eli Lilly, AstraZeneca, Novartis, Novo Nordisk, MSD, Sanofi, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Abbott, Lifescan, Ascensia, Roche, Astellas, Takeda, Mersk, Ipsen, Stada, Promomed.

Н.А. Демидов входил в состав экспертных советов, организованных Boehringer Ingelheim, Novo Nordisk, Sanofi, Novartis, AstraZeneca и читал лекции для компаний: Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Novo Nordisk, Sanofi, Novartis, AstraZeneca, «Герофарм», MSD, Abbot, Medtronic, «Элта».

Сафронова Татьяна Ильдаровна сотрудничала как лектор с компаниями Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Novo Nordisk, Sanofi.

Балберова Мария Александровна, Магомедова Саадат Гаджиевна, Мишра Ольга Александровна сообщили об отсутствии конфликта интересов.

Информация о финансировании. Исследование спонсировалось компанией Sanofi, Париж, Франция. Спонсор принимал участие в разработке протокола. Первый черновой вариант рукописи был подготовлен ООО «Лиганд Ресерч» при поддержке компании Sanofi.

Участие авторов. Анциферов М.Б. — главный исследователь SOLO, участвовал в создании концепции и планировании исследования, также осуществлял редактирование и финальное утверждение рукописи; Демидов Н.А. — создание концепции и планирование исследования, редактирование и финальное утверждение рукописи; Балберова М.А. — сбор данных, редактирование и финальное утверждение рукописи; Сафронова Т.И. — сбор данных, редактирование и финальное утверждение рукописи; Мишра О.А. — сбор данных, редактирование и финальное утверждение рукописи; Магомедова Саадат Гаджиевна — сбор данных, редактирование и финальное утверждение рукописи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes — 2021. *Diabetes Care*. 2021;44(S1):S111-S124. doi: <https://doi.org/10.2337/dc21-S009>
- Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2018;41(12):2669-2701. doi: <https://doi.org/10.2337/dci18-0033>
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (10-й выпуск) // *Сахарный диабет*. — 2021. — 24 (S1). [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Standards of specialized diabetes care. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(S1) (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12802>
- Khunti K, Giorgino F, Berard L, et al. The importance of the initial period of basal insulin titration in people with diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22(5):722-733. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13946>
- Arnolds S, Kuglin B, Kapitza C, Heise T. How pharmacokinetic and pharmacodynamic principles pave the way for optimal basal insulin therapy in type 2 diabetes. *Int J Clin Pract*. 2010;64(10):1415-1424. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2010.02470.x>
- Lixisenatide and iGlarLixi (insulin glargine/lixisenatide fixed-ratio combination) for the treatment of type2 diabetes mellitus [Internet]. Food and Drug Administration. 2016 [cited 2020 Oct 29]. Available from: <https://www.fda.gov/media/97767/download>
- Rosenstock J, Emral R, Sauque-Reyna L, et al. Advancing Therapy in Suboptimally Controlled Basal Insulin-Treated Type 2 Diabetes: Clinical Outcomes With iGlarLixi Versus Premix BIA30 in the SoliMix Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care*. 2021;44(10):2361-2370. doi: <https://doi.org/10.2337/dc21-0393>
- Aroda VR, Rosenstock J, Wysham C, et al. Efficacy and Safety of LixiLan, a Titratable Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine Plus Lixisenatide in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Basal Insulin and Metformin: The LixiLan-L Randomized Trial. *Diabetes Care*. 2016;39(11):1972-1280. doi: <https://doi.org/10.2337/dc16-1495>
- Blonde L, Rosenstock J, Del Prato S, et al. Switching to iGlarLixi Versus Continuing Daily or Weekly GLP-1 RA in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled by GLP-1 RA and Oral Antihyperglycemic Therapy: The LixiLan-G Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care*. 2019;42(11):2108-2116. doi: <https://doi.org/10.2337/dc19-1357>
- Peng XV, McCrimmon RJ, Shepherd L, et al. Glycemic control following GLP-1 RA or basal insulin initiation in real-world practice: a retrospective, observational, longitudinal cohort study. *Diabetes Ther*. 2020;11(11):2629-2645. doi: <https://doi.org/10.1007/s13300-020-00905-y>
- Morea N, Retnakaran R, Vidal J, et al. iGlarLixi effectively reduces residual hyperglycaemia in patients with type 2 diabetes on basal insulin: A post hoc analysis from the LixiLan-L study. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22(9):1683-1689. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.14077>
- Aronson R, Umpierrez G, Stager W, Kovatchev B. Insulin glargine/lixisenatide fixed-ratio combination improves glycaemic variability and control without increasing hypoglycaemia. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(3):726-731. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13580>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Демидов Николай Александрович**, к.м.н., врач-эндокринолог [**Nikolay A. Demidov**, MD, PhD]; адрес: 108811, г. Московский, мкр. 3, стр 7 [address: 7 bld., 3 microdistr., Moscovsky city, Moscow, 108811, Russian Federation]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8289-0032>; eLibrary SPIN: 7715-4508; e-mail: nicolay13@mail.ru

Анциферов Михаил Борисович, д.м.н., профессор [Mikhail B. Antsiferov, MD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9944-2997>; eLibrary SPIN: 1035-4773; e-mail: antsiferov@rambler.ru

Балберова Мария Александровна, врач-эндокринолог [Maria A. Balberova, endocrinologist]; e-mail: maria_balberova@mail.ru

Сафронова Татьяна Ильдаровна, врач-эндокринолог [Tatyana I. Safronova, endocrinologist]; e-mail: tatiaildarovna@mail.ru

Мишра Ольга Александровна, врач-эндокринолог [Olga A. Mishra, endocrinologist]; e-mail: endogp5@mail.ru

Магомедова Саадат Гаджиевна, врач-эндокринолог [Saadat G. Magomedova, endocrinologist]; e-mail: saadat27@bk.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Анциферов М.Б., Демидов Н.А., Балберова М.А., Сафронова Т.И., Мишра О.А., Магомедова С.Г. Эффективность использования фиксированной комбинации инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в условиях реальной амбулаторной практики: ретроспективное когортное исследование SOLO // *Сахарный диабет*. — 2022. — Т. 25. — №2. — С. 112-119. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12809>

TO CITE THIS ARTICLE:

Antsiferov AB, Demidov NA, Balberova MA, Safronova TI, Mishra OA, Magomedova SG. Real World Effectiveness of fixed combination of glargine 100 U/ml and lixisenatide therapy in outpatients with Type 2 Diabetes: A Retrospective Cohort Study SOLO. *Diabetes Mellitus*. 2022;25(2):112-119. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12809>

УРОВЕНЬ МАРКЕРОВ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ЛИПИДОВ И ДНК У МУЖЧИН С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА И РАЗНЫМ УРОВНЕМ АЛЬБУМИНУРИИ



© М.А. Даренская*, Е.В. Чугунова, С.И. Колесников, Л.А. Гребенкина, Н.В. Семенова, О.А. Никитина, Л.И. Колесникова

Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, Иркутск

ОБОСНОВАНИЕ. Диабетическая нефропатия (ДН) — специфическое поражение почек, которым страдают до 40% пациентов с сахарным диабетом 1 типа (СД1). До сих пор имеется недостаточно знаний об активности реакций окислительного стресса у больных СД1 с разным уровнем альбуминурии.

ЦЕЛЬ. Оценить у мужчин с СД1 и разными уровнями альбуминурии уровни показателей окислительного повреждения липидов, ДНК и антиоксидантной защиты.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Исследование проводилось в течение 2018–2019 гг. В основную группу были включены 56 мужчин репродуктивного возраста с СД1, разделенных на 2 группы: 24 пациента с альбуминурией уровня А1 (группа А1) и 32 пациента с альбуминурией уровня А2 (группа А2). Контрольную группу составили 28 здоровых мужчин. Произведена оценка содержания показателей окислительного стресса, а также активности различных звеньев системы антиоксидантной защиты. Использованы спектрофотометрические, флуориметрические и иммуноферментные методы исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ. У пациентов группы А1 в сравнении с контролем отмечались более высокие значения медианы первичных — диеновых конъюгатов, вторичных — кетодиенов и сопряженных триенов, конечных — шиффовых оснований продуктов липопероксидации и 8-гидрокси-2'-деоксигуанозина в сравнении с контролем. Подобные изменения были выявлены также у пациентов группы А2. Межгрупповые различия касались повышенных значений медианы вторичных продуктов перекисного окисления, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой, и 8-гидрокси-2'-деоксигуанозина у пациентов группы А2 в сравнении с группой А1. Активность системы антиоксидантной защиты в группе А1 относительно контроля характеризовалась повышенными значениями медиан глутатионпероксидазы, восстановленного и окисленного глутатионов и ретинола. У пациентов группы А2 в сравнении с контролем отмечались более высокие значения медиан глутатионпероксидазы, восстановленного и окисленного глутатионов. Корреляционный анализ в группе А1 показал наличие тесных взаимосвязей длительности заболевания с продуктами липопероксидации, уровня гликированного гемоглобина с 8-гидрокси-2'-деоксигуанозином. В группе А2 отмечались зависимости показателей соотношения альбумин/креатинин с длительностью заболевания и скорости клубочковой фильтрации с уровнем креатинина.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. У мужчин с СД1 вне зависимости от уровня альбуминурии отмечаются более высокие значения параметров окислительного повреждения липидов и ДНК, а также наличие тесных взаимосвязей этих показателей с длительностью заболевания, что может быть использовано для разработки потенциальных стратегий профилактики и ранней терапии ДН.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 1 типа; мужчины; нефропатия; окислительный стресс; 8-гидрокси-2'-деоксигуанозин

MARKERS OF OXIDATIVE DAMAGE LIPIDS AND DNA IN MEN WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS AND DIFFERENT LEVELS OF ALBUMINURIA

© Marina A. Darenskaya*, Elena V. Chugunova, Sergei I. Kolesnikov, Lyudmila A. Grebenkina, Natalja V. Semenova, Olga A. Nikitina, Lyubov I. Kolesnikova

Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russia

BACKGROUND: Diabetic nephropathy is a specific kidney damage that affects up to 40% of type 1 diabetes mellitus patients. There is still insufficient knowledge about oxidative stress at the different levels of albuminuria.

AIM: To assess the indicators of oxidative damage to lipids, DNA and antioxidant defense in men with type 1 diabetes mellitus and albuminuria different levels.

MATERIALS AND METHODS: The study was conducted during 2018–2019. The main group included 56 men of reproductive age with type 1 diabetes mellitus (T1DM) divided into 2 groups: 24 patients with albuminuria level A1 (group A1) and 32 patients with albuminuria level A2 (group A2). The control group consisted of 28 healthy men. The oxidative stress indicators content, as well as the activity of antioxidant defense system various links was evaluated. Spectrophotometric, fluorimetric and enzyme immunoassay methods were used.



RESULTS: In patients of the A1 group there were higher values of the median of primary — conjugated dienes, secondary — ketodienes and conjugated trienes, final — Schiff bases products and 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in comparison with the control. Similar changes in patients of the A2 group were found. Intergroup differences related to increased median values of TBARs and 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in patients of the A2 group compared with A1 group. The activity of the antioxidant defense system in A1 group relative to the control by increased values of the glutathione peroxidase, reduced glutathione, oxidized glutathione median, and retinol was characterized. A2 group had higher values of glutathione peroxidase, reduced glutathione and oxidized glutathione medians in comparison with controls. Correlation analysis in A1 group showed the relationships between the duration of the disease and the products of lipid peroxidation, glycated hemoglobin with 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine. In A2 group, there was a relationship between the albumin/creatinine ratio and the duration of the disease, glomerular filtration rate and creatinine level.

CONCLUSION: In men with T1DM, regardless of the albuminuria level, there are higher values of the oxidative damage lipids and DNA parameters, as well as the presence of close relationships between these parameters and the duration of the disease, which can be used to develop potential strategies for the prevention and early therapy of diabetic nephropathy.

KEYWORDS: *type 1 diabetes mellitus; men; nephropathy; oxidative stress; 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine*

ОБОСНОВАНИЕ

В настоящее время во всех странах мира отмечается стремительный рост заболеваемости сахарным диабетом (СД), который принимает характер глобальной пандемии. Данные Международной диабетической ассоциации свидетельствуют о том, что примерно 483 млн человек взрослого населения мира страдают СД и, согласно прогнозам, данная цифра к 2035 г. может возрасти почти вдвое [1]. Российская Федерация (РФ) входит в число стран-лидеров по СД. Истинная распространенность СД в РФ ориентировочно в 3–4 раза выше официальной (9–10 млн человек) [2]. Число больных СД 1 типа (СД1) в РФ составляет более 250 000 человек [3]. Наиболее опасными проявлениями СД являются хронические сосудистые осложнения, которые являются причинами ранней инвалидизации и смертности пациентов [4]. Диабетическая нефропатия (ДН) — специфическое поражение почек, которым страдают от 25 до 40% пациентов с СД [5]. При ДН в тканях почек последовательно происходит ряд структурно-функциональных событий, включающих альбуминурию, гломерулярное рубцевание, тубулоинтерстициальный фиброз, прогрессирующее снижение функциональной активности почек вплоть до терминальной почечной недостаточности [6].

В связи с этим раннее обнаружение потенциально обратимых повреждений в почках является наиболее актуальной проблемой [7]. Основным методом диагностики ДН в настоящее время считается определение уровня соотношения альбумин/креатинин [5]. Однако установлено, что изменения в тканях почек у пациентов с СД имеют место уже в условиях нормальной экскреции альбумина с мочой, а повышение значений данного соотношения указывает на наличие склероза в 20–25% нефронов [8, 9]. К моменту же возникновения протеинурии 50–70% ренальной массы, как правило, подвергается склерозированию [9]. Все это диктует необходимость изучения патогенетических механизмов ранних почечных повреждений, течения и прогнозирования ДН.

Однозначно признано, что митохондриальная дисфункция способствует развитию и прогрессированию ДН [10, 11]. Митохондрии, как известно, являются основными поставщиками активных форм кислорода (АФК), повышенное накопление которых приводит к развитию

реакций окислительного стресса (ОС) [12]. В настоящее время определены основные молекулярные механизмы, ассоциированные с реакциями ОС при СД, которые связаны с метаболизмом глюкозы и липидов [13]. Это гликолитический путь, усиленное образование конечных продуктов гликозилирования, гексозаминовый путь, активация протеинкиназы C, полиоловый путь и деактивация сигнального пути инсулина [14, 15]. Взаимодействие АФК с клеточными компонентами — липидами, белками и ДНК в конечном итоге приводит к их модификации, и данные изменения могут сохраняться в течение длительного времени, даже после нормализации уровня глюкозы в крови [4, 16, 17]. Данный феномен лежит в основе так называемого механизма «метаболической памяти», основу которого составляют продукты окислительного повреждения [18]. Последние накапливаются и сохраняются в сосудах в течение длительного временного периода, что в совокупности с дополнительными патогенетическими механизмами повреждения почек приводит к развитию серьезных дисрегуляторных процессов [17]. В настоящее время доказано, что характер метаболических реакций при СД зависит от многих факторов, в том числе возраста и пола пациентов [12]. Лица молодого репродуктивного возраста, в частности мужчины, страдающие СД1, могут являться объектами более пристального внимания специалистов также по причине негативного влияния данного заболевания на репродуктивное здоровье [19]. До настоящего времени недостаточно знаний об активности реакций ОС у мужчин в зависимости от уровня альбуминурии.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель исследования — оценить у мужчин с СД1 и разными уровнями альбуминурии уровни показателей окислительного повреждения липидов, ДНК и антиоксидантной защиты.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» Минобрнауки РФ, ГБУЗ «Иркутская ордена “Знак Почета” областная клиниче-

ская больница», кафедра эндокринологии ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» (г. Иркутск).

Время исследования. Ноябрь 2018 — декабрь 2019.

Исследуемые популяции

Исучались две популяции — пациенты с СД1 и здоровые.

Популяция «пациенты с СД1»

Критерии включения: мужской пол, возраст 18–40 лет, информированное согласие пациента на участие в исследовании, проживание на территории Иркутской области, верифицированный диагноз СД1, расчетный уровень скорости клубочковой фильтрации (СКФ) ≥ 60 мл/мин/1,73 м².

Критерии исключения: СД 2-го типа/другие типы сахарного диабета, наличие тяжелых осложнений СД (протеинурии, почечной недостаточности, макрососудистых осложнений), наличие других эндокринных заболеваний, наличие выраженной сопутствующей соматической патологии, первичные поражения почек (инфекционные, сосудистые, токсические, иммуновоспалительные, опухолевые).

Популяция «здоровые»

Критерии включения: мужской пол, возраст 18–40 лет, нормальные показатели толерантности к глюкозе, отсутствие наследственной предрасположенности к СД.

Критерии исключения: наличие на момент обследования острых или обострение хронических заболеваний.

Выборки пациентов групп А1 и А2 из популяции «пациенты с СД1» были сформированы путем сплошного включения наблюдений в соответствии с новой классификацией [20].

Дизайн исследования

Многоцентровое наблюдательное одномоментное двухвыборочное сравнительное контролируемое нерандомизированное неослепленное исследование.

Описание медицинского вмешательства (для интервенционных исследований)

Забор крови у всех участников исследования осуществляли утром натощак из локтевой вены в объеме 10 мл однократно.

Методы

При обследовании пациентов была проведена комплексная оценка клинических и лабораторных данных. Уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) определялся на анализаторе D-10 (фирма BIO-RAD, США) с использованием жидкостной ионообменной высокоэффективной хроматографии. Глюкоза капиллярной крови определялась с помощью глюкозооксидазного метода. Анализировался гликемический профиль (глюкоза крови натощак, постпрандиальный уровень глюкозы — через 2 ч после еды). Использованы методы оценки ранних повреждений почек (расчет СКФ, определение содержания альбумина, соотношения креатинина и альбумина в моче). Содержание альбумина и соотношение

альбумина к креатинину в моче определялись на биохимическом анализаторе SYNCHRON CX9 PRO (фирма Beckman Coulter, США) иммунотурбидиметрическим методом. СКФ рассчитывалась по формуле CKD-EPI (мл/мин/1,73 м²). В качестве материала для исследования показателей ОС использовали плазму, сыворотку и гемолизат эритроцитов. Интенсивность параметров перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивали по содержанию первичных продуктов — диеновых конъюгатов (ДК), вторичных — кетодиенов и сопряженных триенов (КД и СТ), конечных — шиффовых оснований (ШО) в плазме крови по методу И.А. Волчегорского (1989) [21]. Содержание вторичных продуктов ПОЛ, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-АП), в плазме крови определяли флуориметрически по методу В.Б. Гаврилова и соавт. (1987) [22]. Концентрацию показателя деструкции ДНК — 8-гидрокси-2'-деоксигуанозина (8-OHdG) в сыворотке крови измеряли с помощью коммерческого набора Assay Designs' DNA Damage ELISA Kit (США). О состоянии системы антиоксидантной защиты (АОЗ) судили по общей антиокислительной активности (АОА), активности супероксиддисмутазы (СОД) в сыворотке крови (с помощью коммерческих наборов фирмы Randox (Великобритания)), активности глутатионпероксидазы (ГПО) в эритроцитах (гемолизате) (с помощью коммерческого набора фирмы Randox (Великобритания)), а также по содержанию отдельных компонентов: α -токоферола и ретинола в плазме крови по методу Р.Ч. Черняускене и соавт. (1984) [23], восстановленного и окисленного глутатиона (GSH и GSSG) в эритроцитах (гемолизате) (метод Hisin P.J., Hilf R., 1976) [24]. Измерения проводили на спектрофлуориметре Shimadzu RF-1501 (Япония), спектрофотометре Shimadzu RF-1650 (Япония). Иммуноферментный анализ осуществляли на микропланшетном ридере MultiSkan ELX808 (Biotek, США).

Данная работа выполнена с использованием оборудования ЦКП «Центр разработки прогрессивных персонализированных технологий здоровья» ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ, Иркутск.

Статистический анализ

Для анализа полученных данных использовали статистический пакет — STATISTICA 6.1 Stat-Soft Inc, США. Для определения близости к нормальному закону распределения количественных признаков использовали визуально-графический метод и критерии согласия Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса и Шапиро–Уилка. Проверка равенства генеральных дисперсий осуществлялась с помощью критерия Фишера (F-test). Приводили описательные статистики: медиану (Me), 25-й и 75-й процентиля (Q25–Q75). При анализе межгрупповых различий для независимых выборок использовали непараметрический критерий Манна–Уитни. Для проведения корреляционного анализа использовался метод Спирмена. Критический уровень значимости принимался равным 5% (0,05).

Расчет размера выборки не выполнялся.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено Комитетом по биомедицинской этике при ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ (Выписка из протокола заседания № 8.2 от 2.11.2018). Всеми пациентами было подписано информированное согласие.

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика пациентов с сахарным диабетом 1 типа

Параметры	Контрольная группа (n=28)	Группа А1 (n=24)	Группа А2 (n=32)
Возраст, годы	29,5 (25–34)	28 (21–33,5)	30 (27–35)
Длительность СД1, годы	-	7,5 (3–11)	7,28 (3–11)
HbA _{1c} , %	-	10,75 (8,75–11,75)	11,1 (9,3–13,4)
Среднесуточная гликемия, ммоль/л	-	10,3 (8,85–12,45)	12,3 (10,3–14,8)*
Альбумин/креатинин, мг/ммоль	0,94 (0,55–1,1)	1,15 (0,3–1,6)	5,8 (3,8–8,9)*, **
Креатинин, мкмоль/л	100,9 (87,95–107,55)	80 (70–90)*	80 (80–90)*
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	87 (78,5–105)	114 (100–122)*	99 (89–116)**

Примечание. * — статистически значимые различия с контрольной группой ($p < 0,05$); ** — статистически значимые различия между группами А1 и А2 ($p < 0,05$); СД1 — сахарный диабет 1-го типа; А1 — уровень альбуминурии 1; А2 — уровень альбуминурии 2; рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации; HbA_{1c} — гликированный гемоглобин. Данные представлены как Ме (Q25–Q75).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Обследованы 56 мужчин молодого репродуктивного возраста с СД1 с неудовлетворительным гликемическим профилем, разделенных в зависимости от уровня альбуминурии на 2 группы: 24 пациента с уровнем А1 (группа А1) и 32 пациента с уровнем А2 (группа А2). Клинико-биохимическая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Согласно полученным данным, в группе А1 зафиксированы более низкие значения медианы креатинина ($p < 0,0001$) и более высокие — медианы рСКФ ($p < 0,0001$). Группа А2 отличалась от контрольных значений также более низкими значениями медианы креатинина ($p < 0,0001$). Кроме того, в данной группе отмечались

более высокие значения соотношения альбумин/креатинин как относительно контроля ($p < 0,0001$), так и относительно группы А1 ($p < 0,0001$). Также в группе А2 относительно группы А1 регистрировался более низкий уровень медианы рСКФ ($p = 0,024$). В отношении остальных показателей статистически значимых различий в исследуемых группах выявлено не было ($p > 0,05$).

В табл. 2 представлены результаты оценки интенсивности ОС, а также активности различных звеньев системы АОЗ у пациентов с СД1. Обнаружено, что у пациентов группы А1 в сравнении с контролем отмечается более высокий уровень медианы первичных — ДК ($p < 0,0001$), вторичных — КД и СТ ($p < 0,0001$) и конечных — ШО ($p = 0,041$) продуктов ПОЛ. Медиану ТБК-АП в данной группе отличали более низкие значения относительно

Таблица 2. Показатели окислительного стресса и системы антиоксидантной защиты у пациентов с сахарным диабетом 1 типа

Параметры	Контрольная группа (n=28)	Группа А1 (n=24)	Группа А2 (n=32)
ДК, мкмоль/л	1,1 (0,87–1,54)	2,56 (1,93–3,64)*	3,04 (2,1–3,22)*
КД и СТ, усл. ед.	0,29 (0,17–0,38)	0,96 (0,7–1,12)*	0,84 (0,61–1,1)*
ТБК-активные продукты, мкмоль/л	1,69 (1,28–2,02)	1,19 (0,98–1,82)*	1,35 (0,87–1,41)*, **
ШО, мкмоль/л	0,015 (0,01–0,28)	0,03 (0,021–0,059)*	0,052 (0,034–0,067)*, **
8-OHdG, нг/мл	15,73 (10,77–18,62)	17,42 (14,35–24,13)*	25,07 (22,51–28,45)*, **
Общая антиокислительная активность, усл. ед.	1,23 (1,15–1,33)	1,21 (1,07–1,34)	1,27 (1,12–1,38)
Активность СОД, усл. ед.	204,85 (199,56–210,37)	202,73 (201,22–207,1)	205,33 (201,23–210,16)
Активность ГПО, усл. ед.	2222,5 (1944,5–2492)	2598 (2369,5–3132)*	2907 (2541–3196)*
α-Токоферол, мкмоль/л	13,84 (11,16–17,94)	13,46 (12,74–15,09)	13,94 (13,19–15,07)
Ретинол, мкмоль/л	0,41 (0,36–0,45)	0,72 (0,43–0,96)*	0,47 (0,4–0,68)**
GSH, ммоль/л	2,47 (1,72–2,66)	2,57 (2,3–4,24)*	3,4 (2,42–4,06)*
GSSG, ммоль/л	1,77 (1,47–1,83)	2,08 (2,03–2,63)*	2,39 (2,3–2,73)*

Примечание. * — статистически значимые различия с контрольной группой ($p < 0,05$); ** — статистически значимые различия между группами А1 и А2 ($p < 0,05$); А1 — уровень альбуминурии 1; А2 — уровень альбуминурии 2, ГПО — глутатионпероксидаза; ДК — диеновые конъюгаты; КД и СТ — кетодиены и сопряженные триены; СД1 — сахарный диабет 1-го типа; СОД — супероксиддисмутаза; ТБК-активные продукты — продукты, реагирующие с тиобарбитуровой кислотой; ШО — шиффовы основания; GSH — восстановленный глутатион; GSSG — окисленный глутатион; 8-OHdG — 8-гидрокси-2'-деоксигуанозин. Данные представлены как Ме (Q25–Q75).

контрольных значений ($p < 0,001$). Подобные изменения были зафиксированы и в группе A2: более высокая медиана ДК ($p < 0,0001$), КД и СТ ($p < 0,0001$), ШО ($p = 0,039$) и более низкая медиана ТБК-АП ($p = 0,014$) по сравнению с контролем. Также были зарегистрированы различия между группами A1 и A2 по показателю ТБК-АП, медиана которого отличалась более высокими значениями в группе A2 ($p = 0,045$). Показатель окислительной деструкции ДНК — 8-OHdG характеризовался более высокими значениями в обеих клинических группах: у пациентов группы A1 ($p = 0,048$) и A2 ($p < 0,0001$) относительно контроля. При этом в группе A2 данный показатель отличался более высокими значениями относительно группы A1 ($p = 0,002$).

Активность параметров системы АОЗ у больных СД1 выражалась различиями в ряде параметров, таких как ГПО, ретинол, восстановленная и окисленная формы глутатиона. Так, были зарегистрированы высокие значения медианы активности ГПО как в группе A1 ($p = 0,018$), так и в группе A2 ($p < 0,0001$), а также повышенные значения медианы GSH ($p < 0,0001$ и $p = 0,0003$) и GSSG ($p < 0,0001$ и $p < 0,0001$) соответственно. Медиана ретинола отличалась более высокими значениями в группе A1 ($p < 0,0001$) относительно контроля и более низкими в группе A2 ($p = 0,026$) относительно значений группы A1. В отношении остальных показателей статистически значимых различий зафиксировано не было ($p > 0,05$).

Корреляционный анализ, проведенный в группе A1, показал наличие значимых взаимосвязей длительности заболевания с продуктами ПОЛ — ДК ($r = 0,52$; $p = 0,049$), ТБК-АП ($r = 0,55$; $p = 0,035$), ШО ($r = 0,65$; $p = 0,009$), HbA_{1c} с показателем деструкции ДНК — 8-OHdG ($r = 0,55$; $p = 0,032$), рСКФ имела тесную обратную корреляцию с креатинином ($r = -0,79$; $p = 0,0001$). Группа A2 характеризовалась значимыми взаимосвязями длительности заболевания и соотношения альбумин/креатинин ($r = 0,47$; $p = 0,018$), показателя рСКФ с уровнем креатинина в крови ($r = -0,44$; $p = 0,027$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Репрезентативность выборок

Набор участников исследования проводился только в ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» Минобрнауки РФ и ГБУЗ «Иркутская орден «Знак Почета» областная клиническая больница».

Сопоставление с другими публикациями

Клинико-биохимическая характеристика исследуемых групп показала снижение уровня креатинина, а также повышение значений соотношения альбумин/креатинин и рСКФ в группах A1 и A2. В настоящее время нет однозначных взглядов относительно показателей, с высокой точностью описывающих почечную дисфункцию. Общепринятый подход предполагает оценку уровня экскреции альбумина с мочой (характеризует проницаемость почечного фильтра) и СКФ (характеризует фильтрационную функцию почек) [9]. В нашем исследовании уровень соотношения альбумин/креатинин значимо увеличивался в группе A2, что обусловлено высокими значениями альбумина и сниженными — креатинина в данной группе больных.

Показатели ОС обнаруживали практически однонаправленные изменения в обеих клинических группах. Так, значения продуктов ПОЛ увеличивались почти на всех этапах процесса липопероксидации, за исключением ТБК-АП. Убедительно доказано, что ОС является объединяющим фактором основных путей, участвующих в развитии и прогрессировании диабетических осложнений [25, 26]. В отношении ДН обоснованными считаются множественные пути, приводящие к производству АФК [27]. Избыточные количества АФК модулируют активность протеинкиназы C, митоген-активируемых протеинкиназ, различных цитокинов и факторов транскрипции, которые в конечном итоге вызывают повышенную экспрессию генов внеклеточного матрикса с прогрессированием заболевания вплоть до фиброза и терминальной стадии почечной недостаточности [28].

Активация ренин-ангиотензиновой системы при ДН способствует еще большему повреждению почечной ткани, вызванному АФК. Последние, обладая высокой реактогенной способностью, зачастую вступают в реакции с полиненасыщенными жирными кислотами, основными компонентами мембранных фосфолипидов, возникают новые цепи окисления, а в зонах наибольшей активности липопероксидации возникают каналы пассивной проницаемости для различных ионов и воды [16].

В избыточном количестве большинство продуктов ПОЛ являются высокотоксичными и оказывают повреждающее действие на структурные компоненты клетки: липопротеиды, белки, ферменты и нуклеиновые кислоты [29]. Так, гидроперекиси липидов способны ингибировать синтез ДНК, индуцировать апоптотические процессы, подавлять пролиферацию, созревание и рост клеток, вызывать мутационные изменения [29, 30]. Дальнейшими продуктами процесса ПОЛ являются альдегиды и кетоны, важная роль которых заключается в синтезе простагландинов и ряда стероидов. В результате взаимодействия диальдегидов со свободными группами мембранных соединений образуются конечные продукты ПОЛ (ШО), накопление которых дестабилизирует мембраны и способствует деструкции клеток [29].

Возрастание уровня токсичных продуктов ПОЛ, как правило, свидетельствует о быстром вовлечении процессов ПОЛ в патогенетические механизмы развивающихся структурно-функциональных нарушений в клетках органов и тканей.

В данном исследовании установлено увеличение токсичных продуктов — ШО в группе A1, причем более интенсивное в группе A2, что может служить неблагоприятным признаком развития заболевания. Полученные данные согласуются с ранее проведенными исследованиями, свидетельствующими о росте значений продуктов ПОЛ с увеличением интенсивности экскреции альбумина с мочой [6, 14, 15].

Нами было обнаружено значительное увеличение показателя деструкции ДНК — 8-OHdG в группах A1 и A2 относительно контрольных значений. В настоящее время известно, что окисление ДНК связано с широким спектром повреждений, включая клеточное старение и апоптоз [31]. 8-OHdG является модифицированным нуклеозидным основанием, побочным продуктом повреждения ДНК. Установлена тесная взаимосвязь между концентрацией 8-OHdG и хроническими заболеваниями

почек или терминальной почечной недостаточностью по сравнению со здоровыми людьми в общей популяции [15]. В отношении больных с СД1 получены данные, свидетельствующие о сильных и независимых ассоциациях высоких концентраций 8-OHdG в плазме с уровнем альбуминурии и рСКФ на исходном уровне, а также о риске развития терминальной почечной недостаточности в двух проспективных когортах участников с СД1, наблюдавшихся в течение 6 лет [31]. Эти данные указывают на возможность потенциального использования определения 8-OHdG в плазме в качестве биомаркера прогрессирования заболевания почек у лиц с СД1. Данные экспериментальных исследований также подтвердили, что повышенная продукция митохондриальной ДНК в эндотелиальных клетках клубочков и повышенная секреция с мочой 8-OHdG ответственны за ранние повреждения эндотелия [15, 32]. Проведение биопсии почек у больных СД и прогрессирующим заболеванием почек показало сходные результаты [31]. Таким образом, повышение уровня 8-OHdG в крови пациентов группы А1 может служить маркером неблагоприятного течения СД, в условиях же А2 данный показатель может служить отражением потенциальной роли окислительных повреждений ДНК в развитии ДН.

Указанные изменения, как правило, возникают тогда, когда система АОЗ не способна нейтрализовать токсическое действие АФК. В нашем исследовании не было установлено различий в уровне показателей общей АОА, α -токоферола и активности СОД у пациентов обеих групп с СД1. Однако отмечались более высокие значения активности ГПО, а также восстановленной и окисленной фракций глутатиона в группах А1 и А2 относительно контроля. ГПО обнаруживается в цитозоле и митохондриях, осуществляет разложение гидроперекисей, а также утилизирует большую часть перекисей фосфолипидов и жирных кислот посредством окисления глутатиона [33]. GSH является ключевым внутриклеточным антиоксидантом, участвует в биохимических превращениях витаминов и других соединений, регуляции тиол-дисульфидного равновесия и синтеза нуклеиновых кислот, обмену эйкозаноидов и др. [34]. Одной из важнейших его функций считается способность к перестройке дикарбонильных соединений в гидрокислоты, то есть детоксицирующая функция [34, 35]. В целом в литературе отмечаются противоречивые данные об активности антиоксидантных ферментов у пациентов с СД1, активность которых зависела от уровня гликемического контроля, продолжительности заболевания, сопутствующих осложнений и т.д. [33, 35].

Проведенный корреляционный анализ в группе А1 показал наличие взаимосвязи длительности заболевания с продуктами липопероксидации, что отражает роль данных компонентов в повреждении почечных структур, усиливающимся с течением заболевания. Показатель гликирования — HbA_{1c} находился в тесной связи с 8-OHdG, что указывает на значимость гипергликемии в механизмах повреждения ДНК и также подтверждается результатами других исследований [31]. Группа А2 характеризовалась значимыми взаимосвязями длительности заболевания с основными диагностическими маркерами почечных повреждений. Имеются литературные данные,

подтверждающие взаимосвязь указанных показателей между собой [36].

Клиническая значимость результатов

Полученные результаты могут вносить определенный вклад в профилактику ДН у мужчин — пациентов с СД1.

Ограничения исследования

Настоящее исследование выполнено на небольшой когорте пациентов без длительного периода наблюдения.

Направления дальнейших исследований

В дальнейшем наиболее целесообразными представляются расширение спектра исследуемых показателей ОС, исследование их взаимосвязей с показателями почечного повреждения, а также выявление наиболее значимых показателей, которые позволят разработать мероприятия по профилактике прогрессирования почечных повреждений у больных с СД1.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Можно констатировать, что у мужчин с СД1 вне зависимости от уровня альбуминурии регистрируются окислительные повреждения основных структурных компонентов клетки — липидов и ДНК. Данные нарушения касаются и стадии А1, когда ярко выраженных изменений функционирования почечных структур еще не происходит. Это подтверждает мнение о том, что даже на ранних стадиях заболевания создаются условия для активизации синтеза АФК и прогрессирования диабетических осложнений, что может быть использовано для разработки потенциальных стратегий профилактики и терапии развития ДН.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено в рамках государственной бюджетной темы ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» «Патофизиологические механизмы и генетико-метаболические предикторы сохранения репродуктивного здоровья и долголетия в различных возрастных, гендерных и этнических группах» № 121022500180-6.

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

Участие авторов. Даренская М.А. — концепция и дизайн исследования, статистическая обработка и анализ результатов, написание и редактирование текста; Чугунова Е.В. — обследование пациентов, сбор и обработка клиничко-лабораторных данных, анализ статистических данных, написание текста; Колесников С.И. — концепция и дизайн исследования, анализ результатов, написание и окончательное редактирование текста; Гребенкина Л.А. — сбор и обработка клиничко-лабораторных данных; Семенова Н.В. — анализ результатов, сбор и обработка клиничко-лабораторных данных; Никитина О.А. — получение, сбор и обработка клиничко-лабораторных данных; Колесникова Л.И. — концепция и дизайн исследования, анализ результатов, написание и редактирование текста. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- International Diabetes Atlas, 2019.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Вилулова О.К., и др. 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. — Т. 21. — №3. — С. 144-159. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Diabetes mellitus in the Russian Federation: prevalence, morbidity, mortality, parameters of carbohydrate metabolism and the structure of hypoglycemic therapy according to the Federal Register of Diabetes Mellitus, status 2017. *Diabetes mellitus*. 2018;21(3):144-159. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM9686>
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Сахарный диабет 1 типа у взрослых // *Сахарный диабет*. — 2020. — Т. 23. — №51. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU, et al. Type 1 diabetes mellitus in adults // *Diabetes mellitus*. 2020;23(51). (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM2351>
- Paul S, Ali A, Katara R. Molecular complexities underlying the vascular complications of diabetes mellitus – A comprehensive review. *J Diabetes Complications*. 2020;34(8):107613. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2020.107613>
- Selby NM, Taal MW. An updated overview of diabetic nephropathy: Diagnosis, prognosis, treatment goals and latest guidelines. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2020;22:3-15. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.14007>
- Sagoo MK, Gnudi L. Diabetic nephropathy: an overview. *Diabetic Nephropathy*. 2020;3-7. doi: https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9841-8_1
- Щукина А.А., Бобкова И.Н., Шестакова М.В., и др. Экскреция с мочой маркеров повреждения подоцитов у больных сахарным диабетом // *Терапевтический архив*. — 2015. — Т. 87. — №10. — С. 62-66. [Shchukina AA, Bobkova IN, Shestakova MV, et al. Urinary excretion of markers of podocyte damage in patients with diabetes. *Therapeutic archive*. 2015;87(10):62-66. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17116/terarkh2015871062-66>
- Шестакова М.В., Шамхалова М.Ш., Ярек-Мартынова И.Я., и др. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек: достижения, нерешенные проблемы и перспективы лечения // *Сахарный диабет*. — 2011. — Т. 14. — №1. — С. 81-88. [Shestakova MV, Shamkhalova MSh, Yarek-Martynova IYa, et al. Diabetes mellitus and chronic kidney disease: achievements, unresolved problems and treatment prospects. *Diabetes mellitus*. 2011;14(1):81-88. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-6254>
- Шестакова М.В. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек: возможности прогнозирования, ранней диагностики и нефропротекции в XXI веке // *Терапевтический архив*. — 2016. — Т. 88. — № 6. — С. 84-88. [Shestakova MV. Diabetes mellitus and chronic kidney disease: possibilities of prediction, early diagnosis and nephroprotection in the XXI century. *Therapeutic archive*. 2016;88(6):84-88. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17116/terarkh201688684-88>
- Yang S, Han Y, Liu J, et al. Mitochondria: a novel therapeutic target in diabetic nephropathy. *Current medicinal chemistry*. 2017;24(29):3185-3202. doi: <https://doi.org/10.2174/0929867324666170509121003>
- Saxena S, Mathur A, Kakkar P. Critical role of mitochondrial dysfunction and impaired mitophagy in diabetic nephropathy. *Journal of cellular physiology*. 2019;234(11):19223-19236. doi: <https://doi.org/10.1002/jcp.28712>
- Колесникова Л.И., Даренская М.А., Колесников С.И. Свободнорадикальное окисление: взгляд патофизиолога // *Бюллетень сибирской медицины*. — 2017. — Т. 16. — №4. — С. 16-29. [Kolesnikova LI, Darenskaya MA, Kolesnikov SI. Free radical oxidation: a pathophysiological's view. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2017;16(4):16-29. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2017-4-16-29>
- Yaribeygi H, Sathyapalan T, Atkin SL, Sahebkar A. Molecular Mechanisms Linking Oxidative Stress and Diabetes Mellitus. *Oxid Med Cell Longev*. 2020;2020:1-13. doi: <https://doi.org/10.1155/2020/8609213>
- Lassén E, Daehn IS. Molecular Mechanisms in Early Diabetic Kidney Disease: Glomerular Endothelial Cell Dysfunction. *Int J Mol Sci*. 2020;21(24):9456. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21249456>
- Vodošek Hojs N, Bevc S, Ekart R, et al. Oxidative stress markers in chronic kidney disease with emphasis on diabetic nephropathy. *Antioxidants*. 2020;9(10):925. doi: <https://doi.org/10.3390/antiox9100925>
- Turpin C, Catan A, Guerin-Dubourg A, et al. Enhanced oxidative stress and damage in glycated erythrocytes. *PLoS One*. 2020;15(7):e0235335. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0235335>
- Ларина И.И., Северина А.С., Шамхалова М.Ш., и др. Осложнения хронической болезни почек у пациентов с сахарным диабетом 1 типа после сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы-потенциальная роль окислительного стресса и конечных продуктов гликирования // *Сахарный диабет*. — 2019. — Т. 22. — №5. — С. 405-416. [Larina II, Severina AS, Shamkhalova M Sh, et al. Complications of chronic kidney disease in patients with type 1 diabetes mellitus after combined kidney and pancreas transplantation — the potential role of oxidative stress and end glycation products. *Diabetes mellitus*. 2019;22(5):405-416. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM10312>
- Черников А.А., Северина А.С., Шамхалова М.Ш., Шестакова М.В. Роль механизмов «метаболической памяти» в развитии и прогрессировании сосудистых осложнений сахарного диабета // *Сахарный диабет*. — 2017. — Т. 20. — №2. — С. 126-134. [Chernikov AA, Severina AS, Shamkhalova MSh, Shestakova MV. The role of metabolic memory mechanisms in the development and progression of vascular complications of diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2017;20(2):126-134. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/7674>
- Григорян О.Р., Андреева Е.Н., Дедов И.И. Персонализированный подход к проблеме репродуктивного здоровья при эндокринопатиях // *Терапевтический архив*. — 2018. — Т. 90. — № 4. — С. 81-84. [Grigoryan OR, Andreeva EN, Dedov II. Personalized strategies in reproductive medicine for patients with endocrine disorders. // *Therapeutic archive*. 2018;90(4):81-84. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.26442/terarkh201890481-84>
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом: Клинические рекомендации (Вып. 9) // *Сахарный диабет*. — 2019. — Т. 22. — №51. — С. 1-144. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU, et al. Standards of specialized diabetes care. *Diabetes Mellitus*. 2019;22(51):1-144 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM22151>
- Волчегорский И.А., Налимов А.Г., Яровинский Б.Г., и др. Сопоставление различных подходов к определению продуктов перекисного окисления липидов в гептан-изопропанольных экстрактах крови // *Вопросы медицинской химии*. — 1989. — Т. 35. — №1. — С. 127-131. [Volchegorskiy IA, Nalimov AG, Yarovinskiy BG, et al. Comparison of different approaches to the determination of lipid peroxidation products in heptane-isopropanol extracts of blood. *Questions of medicinal chemistry*. 1989;35(1):127-131. (In Russ.)].
- Гаврилов В.Б., Гаврилова А.Р., Мажуль Л.М. Анализ методов определения продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови по тесту с тиобарбитуровой кислотой // *Вопросы медицинской химии*. — 1987. — Т. 33. — №1. — С. 118-122. [Gavrilov VB, Gavrilova AR, Mazhul LM. Analysis of methods for determining the products of lipid peroxidation in blood serum by the test with thiobarbituric acid. *Questions of medicinal chemistry*. 1987;33(1):118-122. (In Russ.)].
- Черняускене Р.Ч., Варшкявичене З.З., Грибаускас П.С. Одновременное определение концентраций витаминов Е и А в сыворотке крови // *Лабораторное дело*. — 1984. — № 6. — С. 362-365. [Chernyauskene RCh, Varskevichene ZZ, Grybauskas PS. Simultaneous determination of the concentrations of vitamins E and A in blood serum. *Laboratorное дело*. 1984;6:362-365. (In Russ.)].
- Hisin PJ, Hilf R. Fluorometric method for determination of oxidized and reduced glutathione in tissues. *Anal. Biochem*. 1976;74:214-226.
- Kolesnikova LI, Shemyakina NA, Namokonov EV, et al. Some parameters of carbonyl and oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus and macroangiopathy of the lower extremities. *Diabetes Technol. Therapeutics*. 2019;21(51):46.
- Kolesnikova LI, Vlasov BY, Kolesnikov SI, et al. Intensity of oxidative stress in Mongoloid and Caucasian patients with type 1 diabetes mellitus. *Bull. Exp. Biol*. 2016;161(6):767-769. doi: <https://doi.org/10.1007/s10517-016-3505-0>

27. Victor P, Umapathy D, George L, et al. Crosstalk between endoplasmic reticulum stress and oxidative stress in the progression of diabetic nephropathy. *Cell Stress and Chaperones*. 2021;26(2):311-321. doi: <https://doi.org/10.1007/s12192-020-01176-z>
28. Charlton A, Garzarella J, Jandeleit-Dahm KA, et al. Oxidative stress and inflammation in renal and cardiovascular complications of diabetes. *Biology*. 2021;10(1):18. doi: <https://doi.org/10.3390/biology10010018>
29. Sies H, Jones DP. Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2020;21(7):363-383. doi: <https://doi.org/10.1038/s41580-020-0230-3>
30. Даренская М.А., Колесникова Л.И., Колесников С.И. Окислительный стресс: патогенетическая роль в развитии сахарного диабета и его осложнений, терапевтические подходы к коррекции // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. — 2021. — Т. 171. — №2. — С. 136-149. [Darenskaya MA, Kolesnikova LI, Kolesnikov SI. Oxidative stress: pathogenetic role in the development of diabetes mellitus and its complications, therapeutic approaches to correction. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2021;171(2):136-149. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.47056/0365-9615-2021-171-2-136-149>
31. Sanchez M, Roussel R, Hadjadj S, et al. Plasma concentrations of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine and risk of kidney disease and death in individuals with type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2018;61:977-984. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4510-1>
32. Qi H, Casalena G, Shi S, et al. Glomerular endothelial mitochondrial dysfunction is essential and characteristic of diabetic kidney disease susceptibility. *Diabetes*. 2017;66:763-778. doi: <https://doi.org/10.2337/db16-0695>
33. Чистякова О.В., Сухов И.Б., Шпаков А.О. Роль окислительного стресса и антиоксидантных ферментов в развитии сахарного диабета // *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. — 2017. — Т. 103. — №9. — С. 987-1003. [Chistyakova OV, Sukhov IB, Shpakov AO. The role of oxidative stress and antioxidant enzymes in the development of diabetes mellitus. *I.M. Sechenov Physiological Journal*. 2017;103(9):987-1003. (In Russ.)].
34. Marí M, de Gregorio E, de Dios C, et al. Mitochondrial glutathione: recent insights and role in disease. *Antioxidants*. 2021;9(10):909. doi: <https://doi.org/10.3390/antiox9100909>
35. Silvagno F, Vernone A, Pescarmona GP. The role of glutathione in protecting against the severe inflammatory response triggered by COVID-19. *Antioxidants*. 2020;9(7):624. doi: <https://doi.org/10.3390/antiox9070624>
36. Bebu I, Braffett BH, Schade D, et al. An observational study of the equivalence of age and duration of diabetes to glycemic control relative to the risk of complications in the combined cohorts of the DCCT/EDIC study. *Diabetes care*. 2020;43(10):2478-2484. doi: <https://doi.org/10.2337/dc20-0226>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Даренская Марина Александровна**, д.б.н. [Marina A. Darenskaya, PhD in Biology]; адрес: Россия, 664003, Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16 [address: 16 Timiryazeva street, 664003, Irkutsk, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3255-2013>; Researcher ID: O-4490-2015; Scopus Author ID: 55453341400; eLibrary SPIN: 3327-4213; e-mail: marina_darenskaya@inbox.ru

Чугунова Елена Владимировна [Elena V. Chugunova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2546-6320>; eLibrary SPIN: 9598-2823; e-mail: e.v_chugunova@mail.ru

Колесников Сергей Иванович, д.м.н., профессор, академик РАН [Sergey I. Kolesnikov, MD, PhD, Professor, Member of the RAS]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2124-6328>; eLibrary SPIN: 1752-6695; e-mail: sikolesnikov1@rambler.ru

Гребенкина Людмила Анатольевна, д.б.н. [Lyudmila A. Grebenkina, PhD in Biology]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1263-5527>; eLibrary SPIN: 6194-5785; e-mail: greblud@mail.ru

Семенова Наталья Викторовна, д.б.н. [Natalja V. Semenova, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6512-1335>; eLibrary SPIN: 6606-0160; e-mail: natkor_84@mail.ru

Никитина Ольга Андреевна, к.б.н. [Olga A. Nikitina, PhD in Biology]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1926-9694>; eLibrary SPIN: 1799-4973; e-mail: olga_tolpygina@mail.ru

Колесникова Любовь Ильинична, д.м.н., профессор, академик РАН [Lyubov I. Kolesnikova, MD, PhD, Professor, Member of the RAS]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3354-2992>; eLibrary SPIN: 1584-0281; e-mail: kolesnikova20121@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Даренская М.А., Чугунова Е.В., Колесников С.И., Гребенкина Л.А., Семенова Н.В., Никитина О.А., Колесникова Л.И. Уровень маркеров окислительного повреждения липидов и ДНК у мужчин с сахарным диабетом 1 типа и разным уровнем альбуминурии // *Сахарный диабет*. — 2022. — Т. 25. — №2. — С. 120-127. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12765>

TO CITE THIS ARTICLE:

Darenskaya MA, Chugunova EV, Kolesnikov SI, Grebenkina LA, Semenova NV, Nikitina OA, Kolesnikova LI. Markers of oxidative damage lipids and DNA in men with type 1 diabetes mellitus and different levels of albuminuria. *Diabetes Mellitus*. 2022;25(2):120-127. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12765>

ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНАЯ ПАТОЛОГИЯ У БОЛЬНЫХ РЕЗИСТЕНТНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА



© А.Ю. Фальковская*, В.Ф. Мордовин, А.Е. Сухарева, И.В. Зюбанова, М.А. Манукян, В.А. Личикаки, Е.И. Цой, А.М. Гусакова, Н.В. Дорожкина

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск

ОБОСНОВАНИЕ. Сахарный диабет (СД) и артериальная гипертензия (АГ) относятся к независимым детерминантам риска мозгового инсульта, а их сочетание многократно повышает частоту церебральных осложнений. Выявление факторов, связанных с развитием доклинических повреждений головного мозга, может изменить терапевтическую стратегию предупреждения развития мозговых катастроф. Тем не менее, данных по этому вопросу для больных СД в сочетании с резистентной АГ (РАГ) по-прежнему недостаточно.

ЦЕЛЬ. Изучить характер церебрососудистых изменений по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга у больных СД 2 типа (СД2) в сочетании с РАГ и выявить факторы, вовлеченные в их развитие.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В одноцентровое наблюдательное одномоментное одновыборочное неконтролируемое исследование включены 46 больных СД2 с РАГ. Анализировали данные МРТ головного мозга (1,5 Тесла) с измерениями индекса Эванса (ИЭ), общеклинические и лабораторные показатели (глюкоза, инсулин, С-пептид, лептин, резистин, альдостерон, высокочувствительный С-реактивный белок (вЧСРБ), фактор некроза опухоли альфа (ФНО-альфа), инсулиноподобный фактор роста-1 (ИПФР-1)), офисное и среднесуточное артериальное давление (АД), периферическую и церебральную вазореактивность (тест с гипервентиляцией и задержкой дыхания).

РЕЗУЛЬТАТЫ. Наиболее частыми МРТ-изменениями были расширения желудочков (45%) и субарахноидальных пространств (65%), повреждения белого вещества (ПБВ) фокального характера (52%) и в перивентрикулярной области (ПВО) (89%). Выявлены множественные прямые корреляционные взаимосвязи показателей углеводного обмена (гликированный гемоглобин, глюкоза, инсулин, С-пептид) со степенью ПБВ в ПВО, плотностью МРТ-сигнала от базальных ядер и значениями ИЭ. Уровни адипокинов имели прямую связь с поперечным размером хиазмальной цистерны и значениями ИЭ (для резистина), а также с плотностью МРТ-сигнала от базальных ядер и с увеличением ИЭ (для лептина). Увеличение значений ИЭ было дополнительно взаимосвязано с возрастанием уровня ИПФР-1. Уровень альдостерона коррелировал с поперечным размером III желудочка. Повышение концентраций ФНО-α и вЧСРБ сопровождалось увеличением плотности МРТ-сигнала в ПВО. Нарушение цереброваскулярной реактивности было связано с повышением плотности МРТ-сигнала в ПВО и выраженностью косвенных признаков атрофии головного мозга (увеличение ИЭ, расширение цистерн, боковых желудочков). Снижение периферической вазореактивности ассоциировалось с увеличением значений ИЭ и расширением III желудочка. Прямых корреляционных связей выраженности структурных изменений головного мозга с показателями АД не обнаружено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Для сочетания СД2 с РАГ характерна высокая частота повреждения белого вещества и расширения ликворных пространств, выраженность которых коррелирует с тяжестью метаболических, нейрогормональных и гемодинамических расстройств в отсутствие прямой связи со степенью повышения АД.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет; резистентная артериальная гипертензия; МРТ головного мозга; церебрососудистая патология, цитокины, адипокины, вазореактивность

CEREBROVASCULAR DISORDERS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND RESISTANT HYPERTENSION

© Alla Yu. Falkovskaya*, Victor F. Mordovin, Anna E. Sukhareva, Irina V. Zyubanova, Musheg A. Manukyan, Valeriya A. Lichikaki, Ekaterina I. Tsoi, Anna M. Gusakova, Natalya V. Dorozhkina

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

BACKGROUND: Diabetes mellitus (DM) and hypertension are risk factors for cerebral stroke, which are exacerbated by the combination of these diseases. Identifying the factors involved in the development of subclinical brain damage could change the therapeutic strategy for protecting the brain.



AIM: to study severity of MRI-sings of brain damage and to identify factors associated with their development in patients with type 2 diabetes and RHTN.

MATERIALS AND METHODS: 46 patients with type 2 DM and RHTN were included in a single-center observational uncontrolled study. Patients underwent brain MRI (1.5 Tesla) with calculation of Evans's index (EI), clinical and lab examinations (HbA_{1c}, glucose, insulin, C-peptide, leptin, resistin, TNF- α , hsCRP, blood aldosterone, insulin-like growth factor-1 (IGF-1)), measurement of the office and ambulatory blood pressure (BP), assessment of peripheral and cerebral vasoreactivity (test with hyperventilation and breath holding).

RESULTS: The most frequent MR brain changes were white matter lesions (WML) in periventricular region (PVR) (89%), focal WML (52%) and expansion both of the ventricles (45%) and subarachnoid spaces (65%). Multiple direct correlations were revealed between parameters of carbohydrate metabolism with the degree of WML in PVR and the density of the MR-signal in the basal nucleus (BN), as well as with EI. Adipokines had a direct relationship with the size of the chiasmatic cistern and IE (for resistin), as well as with the density of the MR signal from the BN and IE (for leptin), that was also directly related to the IGF-1 level. The aldosterone level positively correlated with the size of III ventricle. An increase in TNF- α and hsCRP was accompanied by an increase in the density of the MR-signal in the PVR. Impairment of cerebrovascular reactivity is associated with an increase in the density of the MR-signal in PVR and with indirect signs of cerebral atrophy (increase in EI, the size of cisterns and lateral ventricles). Impairment of peripheral vasoreactivity had direct relationship with EI and the expansion of the III ventricle. There were no direct correlations between the severity of MR-sings of brain damage and BP levels.

CONCLUSION: The combination of type 2 DM with RHTN is characterized by a high frequency of WML and liquorodynamics disturbances, which related with metabolic, neurohormonal and hemodynamic factors in the absence of a direct relationship with the degree of BP increase.

KEYWORDS: *diabetes mellitus; resistant hypertension; brain MRI; cerebrovascular disease, cytokines, adipokines, vasoreactivity*

ОБОСНОВАНИЕ

Острые нарушения мозгового кровообращения занимают 2-е место среди всех причин смерти больных сахарным диабетом (СД) [1] и влекут за собой колоссальные экономические потери [2]. По данным метаанализа 102 проспективных исследований, включавшего 689 782 пациента, наличие СД 2 типа (СД2) ассоциировано с повышением риска ишемического инсульта в 2,27 раза, геморрагического — в 1,5 раза, неклассифицированного — в 1,84 раза [3]. До 80% больных СД страдают артериальной гипертензией (АГ) [4], что сопровождается двукратным возрастанием частоты мозговых катастроф [5].

Современные возможности магнитно-резонансной томографии (МРТ) позволили визуализировать ранние доклинические изменения органов-мишеней [6], включая церебрососудистые повреждения [7], которые предшествуют развитию мозговых инсультов и деменции и являются наиболее перспективными с точки зрения терапевтических вмешательств и влияния на прогноз. К таковым относятся повреждения белого вещества (ПБВ), немые ишемические очаги (лакунарные инфаркты и фокальные ПБВ), микрокровоизлияния и атрофия головного мозга [8].

Немаловажно, что для АГ и СД2 характерно развитие нарушений ликвородинамики в виде увеличения объемов желудочков мозга и субарахноидальных пространств. Подобные ликвородинамические расстройства могут вызывать компрессию тканей головного мозга избыточным количеством жидкости и его атрофию. С другой стороны, расширение ликворных пространств может носить заместительный характер вследствие первичной утраты вещества головного мозга, что позволяет считать их косвенным признаком церебральной атрофии [9].

У больных с сочетанием АГ и СД2 наиболее значимой причиной возникновения патологии головного мозга счи-

тается прогрессирующее ухудшение его кровоснабжения. Ограниченность анастомозов и коллатералей, питающих кортикальные и перивентрикулярные области (ПВО), обуславливает особую уязвимость этих регионов к снижению мозгового кровотока на фоне макро- и микроциркуляторных нарушений, а также к перепадам артериального давления (АД). Дополнительное значение в повышении риска церебральных осложнений у данной категории больных имеет развитие нейродегенерации, вызванной гипергликемией, гиперинсулинемией, а также ятрогенной гипогликемией и нарушением тканевой утилизации глюкозы [10].

Следует отметить, что накопленные к настоящему времени данные о ранних структурно-функциональных изменениях головного мозга относятся к общей группе больных с СД2 в сочетании с АГ, без учета тяжести последней. Тем не менее, данные о характере МРТ-признаков церебральных повреждений и факторах, связанных с их прогрессированием в селективной группе больных СД2 с резистентными формами АГ (РАГ), до сих пор отсутствуют. Вместе с тем, учитывая неуклонное увеличение распространенности СД2 и АГ [1, 11], выявление этих факторов представляется весьма актуальным, поскольку может стать основой таргетной терапии.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить характер церебрососудистых изменений по данным МРТ головного мозга у больных СД2 в сочетании с РАГ и выявить факторы, вовлеченные в их развитие.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия.

Время исследования. Набор данных проводили в отделении артериальных гипертензий с марта 2010 г. по декабрь 2018 г.

Исследуемая популяция: больные СД2 в сочетании с РАГ. Критерии включения: 1) лица обоего пола от 18 до 80 лет; 2) РАГ; 3) СД2; 3) подписанное информированное согласие. Критерии исключения: 1) псевдорезистентность; 2) вторичная АГ; 3) СД 1 типа; 4) уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) $>10\%$; 5) расчетная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) <30 мл/мин/1,73 м²; 6) беременность; 7) перенесенные менее года назад острые сосудистые осложнения; 8) нестабильная стенокардия; 9) хроническая сердечная недостаточность выше II функционального класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA); 10) тяжелые сопутствующие заболевания; 11) прием препаратов, влияющих на уровень АД (нестероидных противовоспалительных средств, симпатомиметиков, пероральных контрацептивов и др.).

Дизайн исследования: одноцентровое наблюдательное одномоментное одновыборочное неконтролируемое исследование.

Методы

Диагноз РАГ подтверждали на основании сохранения АД более 140/90 мм рт. ст., несмотря на прием 3 и более антигипертензивных препаратов, включая диуретик, после исключения псевдорезистентности и вторичных форм АГ, кроме синдрома обструктивного апноэ сна. Для выявления вторичных форм АГ в соответствии со стандартами медицинской практики выполняли комплексное лабораторно-инструментальное обследование с оценкой нейроэндокринного профиля (альдостерон, ренин, кортизол плазмы, тиреоидная панель, метанефрины и норметанефрины суточной мочи) и данных визуализирующих методов исследования (МРТ, ультразвуковое сканирование) сосудов (аорта, почечные артерии), почек, надпочечников.

Всем пациентам проводили МРТ головного мозга (аппарат Titan Vantage, Toshiba Medical 1,5 Тесла), толщина срезов — 3–5 мм. Исследование выполняли в трех плоскостях: аксиальной, сагитальной и фронтальной. Использовали T1- и T2-режимы с импульсной последовательностью Spin-Echo. Параметры T1-взвешенных изображений в аксиальной и сагитальной плоскостях: TR=450 мс, TE=15 мс, угол $\alpha=70^\circ$. Параметры T2-изображений в аксиальной плоскости: TR=6000 мс, TE=117 мс. По данным МРТ выявляли признаки внутричерепной гипертензии, нарушения ликвородинамики и участки цереброваскулярной ишемии (фокальные повреждения белого вещества и лакунарные инфаркты). К признакам внутричерепной гипертензии относили ПБВ в ПВО и расширение борозд больших полушарий головного мозга. Состояние ликвородинамики оценивали на основании измерения поперечных размеров тел, передних и задних рогов боковых желудочков, тела третьего желудочка и субарахноидального пространства фронтальных, парietальных и окципитальных областей в аксиальной плоскости в T2-режиме. Нормальными считали ширину боковых желудочков не более 1,5 см, а поперечного размера субарахноидальных пространств — не более 0,25 см. Для оценки утраты вещества головного мозга

рассчитывали индекс Эванса (ИЭ) (отношение расстояния между самыми латеральными участками передних рогов к максимальному расстоянию между внутренними пластинками костей черепа) [9]. Критерием атрофии головного мозга считали увеличение ИЭ $\geq 0,30$ [9]. К фокальным ПБВ головного мозга относили очаги гиперинтенсивности в режиме T2 без снижения интенсивности МРТ-сигнала в T1-изображениях (по типу локального отека при увеличении проницаемости сосудистой стенки) размерами от 3 до 15 мм. К лакунарным инфарктам относили очаговые изменения вещества головного мозга с гиперинтенсивным МРТ-сигналом в T2-режиме и гипоинтенсивным в T1 — признаки кистозной трансформации мозгового вещества размерами от 5 до 15 мм. Для выявления распространенности очагов ПБВ исследовали следующие области мозга: I — субкортикальная область (мозжечок, подкорковое белое вещество, кора); II — область базальных ганглиев (базальные ганглии, внутренняя капсула, таламус); III — область ствола мозга (продолговатый мозг, мост, ножки мозга). Дополнительно измеряли плотность МРТ-сигнала в проекции базальных ядер (головка хвостатого ядра, таламус и скорлупа с двух сторон). В зону измерения не включали лакунарные инфаркты, если таковые имели место быть. Распространенность и выраженность ПБВ в ПВО оценивали согласно пятиступенчатой классификации перивентрикулярного гиперинтенсивного сигнала, предложенной Н. Fukuda и М. Kitani в 1995 г. Первую степень диагностировали при наличии «колпаков» только на передних рогах латеральных желудочков на уровне базальных ядер; 2-ю — при распространении «колпаков» на оба передних и задних рога боковых желудочков или нерегулярном перивентрикулярном гиперинтенсивном сигнале в пределах внутренней (медиальной) половины белого вещества на уровне тел боковых желудочков; 3-й степени соответствовало распространение сигнала на другую половину белого вещества в любом регионе; 4-й — распространение на всю область белого вещества.

Лабораторные тесты включали определение уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c} ; ионообменный способ, наборы BIOCON, Germany); базального и постпрандиального уровней глюкозы (глюкозооксидантный метод), инсулина и С-пептида в сыворотке крови («Монобайд Инк», США); лептина, резистина крови (наборы Mediagnost, Германия); высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ; наборы Biomerica, Германия); инсулиноподобного фактора роста 1 (ИПФР-1; наборы IGF-1 ELISA Kit, Immunodiagnostic Systems Ltd (IDS Ltd), Германия); альдостерона крови (наборы DBC, Канада); фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α ; специализированные тест-системы фирмы «Вектор-Бест», Новосибирск). Количественное определение биохимических показателей осуществлялось методом иммуноферментного анализа согласно инструкциям производителей.

Офисное АД измеряли аускультативно-осциллометрическим методом по стандартной методике Н.С. Короткова; для суточного мониторингирования АД использовали систему автоматического измерения ABPM-04 (Meditech, Венгрия).

Оценку церебрального кровотока проводили по данным транскраниальной доплерографии средних мозговых артерий (СМА) по стандартной методике в режиме

транскраниального сканирования через темпоральный доступ (ультразвуковая диагностическая система экспертного класса, темпоральный датчик 2,5–4 мГц). Для определения вазореактивности СМА использовали пробу с задержкой дыхания и гипервентиляцией (30 с). Во время гиперкапнической пробы пациентов просили задерживать дыхание в течение 30 с или максимально долго при неспособности выдержать 30 с полностью (минимум 20 с). Скорости кровотока регистрировали сразу после окончания теста. Индекс гиперкапнии, или коэффициент реактивности на гиперкапническую нагрузку (K(+)), отражающий резерв вазодилатации, рассчитывали как отношение изменения пиковой скорости кровотока в ответ на задержку дыхания к исходному значению, выраженное в процентах. Коэффициент реактивности на гипоканию (K(-)), характеризующий резерв вазоконстрикции, вычисляли как отношение изменения пиковой скорости кровотока в ответ на гипервентиляцию к исходному значению, выраженному в процентах. Вазореактивность плечевой артерии (эндотелий-зависимую вазодилатацию) определяли по данным пробы с реактивной гиперемией, предложенной D. Celermajer и соавт. в 1992 г. Приверженность к лечению оценивали со слов пациента.

Статистический анализ

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием пакета программ Statistica 10.0 for

Windows. Согласие с нормальным законом распределения признаков проверяли с помощью критерия Шапиро–Уилка. Непрерывные переменные при нормальном распределении представлены в виде средней величины и стандартного отклонения ($M \pm SD$) при отсутствии нормального распределения — в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q25; Q75 — 25-й и 75-й процентиля). Категориальные переменные отражены количественно и в процентном отношении. Применяли коэффициент парных корреляций Пирсона. Критическим уровнем значимости p считали 0,05.

Этическая экспертиза

Исследование было одобрено комитетом по биоэтической этике НИИ кардиологии Томского НИМЦ (выписка из протокола № 139 от 18.11.2015).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование были включены 46 больных СД2 в сочетании с РАГ, клиническая характеристика которых представлена в табл. 1. Следует отметить, что окклюзирующее поражение сонных артерий в данной группе отсутствовало, частота фибрилляции предсердий как возможной причины тромбоэмболических осложнений была невысока (16%), и все эти пациенты принимали оральные антикоагулянты.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов ($M \pm SD$, Me (Q25; Q75), n (%))

Показатели	$n=46$
Возраст, годы	60,3 $\pm$ 7,9
Пол (ж)	27 (59)
Известная продолжительность АГ, годы	22 (15; 33)
Известная продолжительность СД, годы	10 (5; 14)
Индекс массы тела, кг/м ²	34,9 $\pm$ 6,1
Ишемическая болезнь сердца	28 (62)
Мозговой инсульт в анамнезе	7 (15)
Гипертрофия левого желудочка	43 (95)
Фибрилляция предсердий	5 (16)
Абдоминальное ожирение	38 (82)
Атеросклероз каротидных артерий	35 (78)
Средняя степень стеноза сонных артерий, %	20 (15; 30)
Офисное АД (систолическое/диастолическое), мм рт.ст.	169,0 $\pm$ 16,4/89,0 $\pm$ 14,7
Гликемия натощак, ммоль/л	8,9 $\pm$ 2,7
HbA _{1c} , %	7,4 $\pm$ 1,3
рСКФ (формула CKD-EPI), мл/мин/1,73 м ²	72,2 $\pm$ 21,8
Частота приема статинов, %	100
Количество антигипертензивных препаратов, n	4,4 $\pm$ 1
Бета-блокаторы	78
Ингибиторы АПФ/сартаны	98
Диуретики	95
Антагонисты кальция	63

Примечание. АГ — артериальная гипертензия; HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; АД — артериальное давление; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; АПФ — ангиотензинпревращающий фермент.

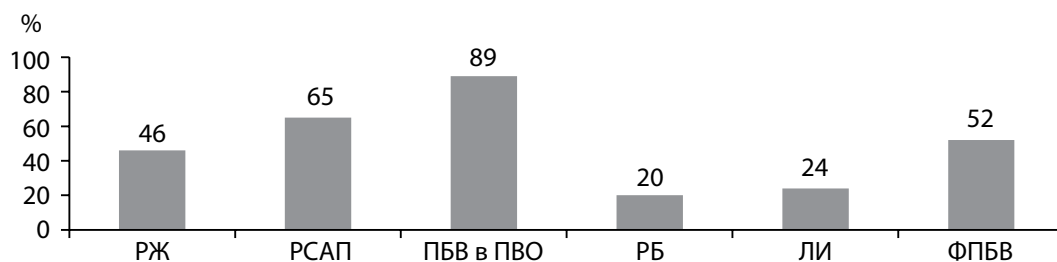


Рисунок 1. Частота встречаемости МРТ-признаков цереброваскулярных изменений у больных резистентной артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа.

Примечание. РЖ — расширение желудочков; РСАП — расширение субарахноидальных пространств; ПБВ в ПВО — повреждение белого вещества в перивентрикулярной области; РБ — расширение борозд; ЛИ — лакунарные инфаркты; ФПБВ — фокальные повреждения белого вещества.

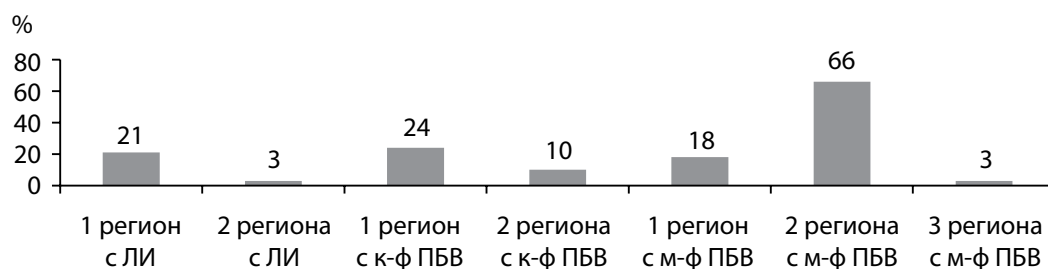


Рисунок 2. Частота лакун и фокальных повреждений белого вещества головного мозга в зависимости от количества занимаемых ими регионов.

Примечание. ЛИ — лакунарные инфаркты; ПБВ — повреждения белого вещества; к-ф — крупнофокальные; м-ф — мелкофокальные.

Сахароснижающая терапия у 70% пациентов включала метформин, его комбинацию с инсулином использовали 16% больных, частота приема препаратов сульфонилмочевины, так же как и диетотерапии, составила 7%. Статины принимали все обследованные пациенты.

Частота церебральных повреждений по данным МРТ отражена на рис. 1, согласно которому преобладающими изменениями были ПБВ в перивентрикулярной зоне. У более половины больных было документировано наличие фокальных ПБВ и расширение субарахноидальных пространств.

Лакунарные инфаркты и крупнофокальные ПБВ занимали, как правило, 1 регион, тогда как мелкофокальные повреждения носили более распространенный характер и в большинстве случаев выявлялись одновременно в двух регионах (рис. 2).

Частота увеличения ИЭ, являющегося признаком церебральной атрофии, составила 36,4%.

Для оценки связи МРТ-признаков церебральных повреждений с клиническими и лабораторно-инструментальными данными был проведен корреляционный анализ. Установлено, что повышение плотности МРТ-сигнала от базальных ядер было взаимосвязано с метаболическими нарушениями — увеличением кон-

центрации в крови лептина, постпрандиальных уровней глюкозы, инсулина и С-пептида, базальной инсулинемией (табл. 2).

Увеличение средней плотности МРТ-сигнала в ПВО ассоциировалось с ростом концентрации ФНО- α ($r=0,55$; $p=0,011$) и недостаточным ответом кровотока в СМА на гиперкапнию ($r=-0,66$; $p=0,021$), а повышение максимальной его плотности коррелировало с увеличением уровня $v\text{чСРБ}$ ($r=0,64$; $p=0,045$). Степень выраженности ПБВ в ПВО напрямую зависела от уровней базальной гликемии ($r=0,35$; $p=0,020$) и HbA_{1c} ($r=0,37$; $p=0,041$).

Для МРТ-признаков нарушения ликвородинамики также были характерны связи с уровнями биохимических маркеров и со снижением вазореактивности. Так, поперечный размер хиазмальной цистерны имел прямую связь с концентрацией резистина крови ($r=0,43$; $p=0,030$), а поперечный размер III желудочка — со значениями альдостерона ($r=0,51$; $p=0,013$). Увеличение поперечного размера III желудочка, кроме того, было взаимосвязано с нарушением периферической вазореактивности ($r=-0,60$; $p=0,014$). Расширение хиазмальной цистерны ассоциировалось с недостаточной реакцией кровотока СМА на гиперкапнию ($r=-0,66$; $p=0,026$) и с избыточным ответом на гипервентиляцию ($r=0,67$; $p=0,042$).

Таблица 2. Корреляционные взаимосвязи плотности МРТ-сигнала в области базальных ядер с лабораторными показателями

Лабораторные показатели	Головка хвостатого ядра	Скорлупа	Таламус
Постпрандиальная гликемия	$r=0,48$; $p=0,030$	$r=0,48$; $p=0,025$	$r=0,46$; $p=0,040$
Базальный инсулин	$r=0,52$; $p=0,007$	$r=0,52$; $p=0,007$	$r=0,48$; $p=0,012$
Постпрандиальный инсулин	$r=0,53$; $p=0,014$	$r=0,54$; $p=0,011$	$r=0,52$; $p=0,017$
Постпрандиальный С-пептид	$r=0,47$; $p=0,031$	$r=0,49$; $p=0,023$	$r=0,46$; $p=0,037$
Лептин	$r=0,41$; $p=0,020$	$r=0,40$; $p=0,027$	$r=0,36$; $p=0,048$

Таблица 3. Значимые корреляционные взаимосвязи индекса Эванса с клинико-инструментальными и лабораторными показателями

Показатели	ИЭ
HbA _{1c}	r=0,58; p=0,030
ИПФР-1	r=0,89; p=0,015
Резистин	r=0,58; p=0,030
Коэффициент гиперкапнии СМА	r=-0,65; p=0,030
Эндотелий-зависимая вазодилатация плечевой артерии	r=-0,77; p=0,002
Пиковая линейная скорость кровотока СМА	r=0,83; p=0,010
Средняя линейная скорость кровотока СМА	r=0,84; p=0,001

Увеличение линейных размеров тела и рогов боковых желудочков (БЖ), а также длины квадригеминальной цистерны мозга (КЦ) коррелировало с недостаточной реакцией СМА на гиперкапнию ($r=-0,64$; $p=0,025$ для тела БЖ; $r=-0,60$; $p=0,039$ для рогов БЖ; $r=-0,61$; $p=0,045$ для КЦ).

Значения ИЭ напрямую коррелировали с комплексом метаболических маркеров, снижением периферической и церебральной вазореактивности (в тесте с гиперкапнией), а также с увеличением исходной скорости кровотока по СМА (табл. 3).

Корреляционных взаимосвязей выраженности структурных изменений головного мозга с показателями АД, клинико-демографическими данными выявлено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая характеристика обследованных нами больных отражает типичный фенотип пациента с СД2 в сочетании с РАГ, для которого характерны средний возраст более 60 лет, длительное течение АГ, высокая частота ожирения и периферического атеросклероза [12], что в определенной степени позволяет экстраполировать полученные нами результаты на целевую популяцию.

Наше исследование стало одним из первых, оценивших характер церебрососудистой патологии у селективной группы больных СД2 в сочетании с тяжелыми формами АГ. Согласно полученным результатам, частота МРТ-признаков церебральных повреждений у данной категории пациентов оказалась достаточно высокой. В большей степени это касается ПБВ в ПВО, которые, согласно накопленным данным, тесно связаны с риском мозгового инсульта и когнитивными нарушениями [8]. Расширения ликворных пространств определялись более чем у половины обследованных пациентов. Обращало на себя внимание и то, что почти у трети больных, согласно значениям ИЭ, имели место косвенные признаки атрофии головного мозга.

Нами впервые были изучены связи МРТ-признаков повреждений головного мозга с лабораторно-инструментальными показателями у больных СД2 в сочетании с РАГ. О сложном и комплексном механизме формирования структурных церебральных изменений свидетельствует отсутствие прямой связи повреждений мозговой ткани с уровнем АД, продолжительностью СД и АГ, а также иными клинико-демографическими данными. Вместе с тем выраженность ПБВ и значений ИЭ напрямую зависела от состояния углеводного обмена. Ранее A. Schneider и соавт. также документировали ассоциацию ПБВ с уровнем HbA_{1c} [13]. В работе N. Ogata и соавт.

была описана корреляция глобальной мозговой атрофии и ПБВ с уровнем постпрандиальной гликемии [14]. Негативное влияние гипергликемии на мозговую ткань связывают с образованием супероксидных анионов и свободных радикалов, а также накоплением конечных продуктов гликирования [10].

Рост постпрандиальных уровней глюкозы, инсулина и С-пептида, а также базальной инсулинемии в нашем исследовании был взаимосвязан с повышением плотности МРТ-сигнала от базальных ядер, отвечающих за планирование и осуществление сложных двигательных программ, когнитивные функции и формирование эмоций.

Установленная нами связь расширения III желудочка мозга с уровнем альдостерона может быть следствием участия последнего в оксидативном стрессе и ускоренном сосудистом старении [15], которые сопровождаются атрофией мозговой ткани. Кроме того, по сообщениям R. Climie и соавт. [16], одним из факторов развития церебральной атрофии у больных СД2 является абдоминальное ожирение, что может быть обусловлено адипокиновым дисбалансом и стимуляцией лептином альдостероновых рецепторов [17], большей степенью инсулинорезистентности, а также повышенным образованием конечных продуктов гликирования. Эту гипотезу подтверждают выявленные нами взаимосвязи интенсивности МРТ-сигнала в области базальных ядер с уровнем лептина, а также корреляция ИЭ с плазменной концентрацией резистина.

Микрососудистая патология и эндотелиальная дисфункция являются одними из ведущих звеньев патогенеза цереброваскулярных осложнений [10, 18] вследствие развития атеросклероза и его атеротромботических осложнений. Дополнительное значение имеют повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера с утратой иммунологической толерантности к тканям мозга и проникновение в них цитотоксических субстанций, вызывающих нейрональное повреждение и нейродегенерацию [18]. По данным нашей работы, нарушение периферической и церебральной вазореактивности ассоциировалось с косвенными признаками утраты вещества головного мозга в виде увеличения ИЭ, расширения III желудочка и повышения интенсивности МРТ-сигнала в ПВО.

В настоящее время особо значимую роль в церебральном повреждении придают хроническому низкоинтенсивному воспалению [17]. Согласно нашим результатам, повышение уровней ФНО- α и vCРБ сопровождалось возрастанием интенсивности МРТ-сигнала в ПВО. Негативное влияние ФНО- α на ткани головного мозга связывают с его способностью вызывать вазоконстрикцию

и редукцию мозгового кровотока, а также нарушать тканевую гомеостаз и целостность гематоэнцефалического барьера [19].

Что касается выявленной нами связи увеличения ИЭ с ускорением мозгового кровотока, можно предположить, что эти гемодинамические изменения служат отражением механизма отрицательной обратной связи и направлены на улучшение мозговой перфузии.

Отсутствие прямой связи церебральных повреждений с уровнем АД у больных РАГ в сочетании с СД2 может быть обусловлено прежде всего тем, что метаболические нарушения при СД2 существенно изменяют патофизиологию церебральных осложнений [10]. Вполне вероятно, что при длительном течении АГ выраженность повреждения головного мозга определяется уже не столько уровнем АД, сколько теми изменениями гемодинамики, которые сопутствуют АГ и усугубляются наличием СД2. Так, негативное влияние повышенной гемодинамической нагрузки на стенку питающих мозг артерий в отношении тканей головного мозга может реализоваться через эндотелиальную дисфункцию и ее тромботические осложнения, разрежение сосудистого русла, развитие атеросклероза, а также повышение сосудистой жесткости, усиливающей гидродинамическое воздействие пульсирующего кровотока на микрососудистое русло церебральных артерий [15].

Клиническая значимость результатов

Наши данные позволили выявить факторы, связанные с выраженностью МРТ-признаков церебрального повреждения, которые могут в перспективе стать основой таргетной терапии.

Ограничения исследования: небольшой размер выборки, оценка приверженности к лечению по данным опроса.

Направления дальнейших исследований

В дальнейшем изучении нуждается возможность замедления прогрессирования церебральных осложнений или их обратного развития под воздействием противовоспалительной и метаболической терапии. Перспективным лечебным направлением для больных резистентной

АГ может стать использование инвазивных вмешательств. Это в большей степени касается ренальной денервации, для которой доказано наличие противовоспалительных и нейромодулирующих эффектов [20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, для сочетания СД2 с РАГ характерна высокая частота ПБВ и расширения ликворных пространств, выраженность которых коррелирует с тяжестью метаболических, нейрогормональных и гемодинамических расстройств в отсутствие прямой связи со степенью повышения АД.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Исследование выполнено за счет средств Гос. задания НИИК Томского НИМЦ, гос. регистрация: АААА-А15-115123110026-3 от 31.12.2015.

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

Участие авторов. Фальковская А.Ю. — концепция и дизайн исследования; сбор и обработка материалов; анализ полученных данных, написание текста; Мордовин В.Ф. — концепция и дизайн исследования, консультативная помощь, проверка критически важного интеллектуального содержания; Сухарева А.Е. — сбор и обработка материалов МРТ головного мозга, проверка критически важного интеллектуального содержания; Зюбанова И.В. — сбор и обработка материалов, проверка критически важного интеллектуального содержания; Манукян М.А. — сбор и обработка материалов, проверка критически важного интеллектуального содержания; Гусакова А.М. — сбор и обработка материалов лабораторных тестов, проверка критически важного интеллектуального содержания; Цой Е.И. — обработка материалов, проверка критически важного интеллектуального содержания; Дорожкина Н.В. — сбор и обработка материалов лабораторных тестов, проверка критически важного интеллектуального содержания. 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. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Атлас регистра сахарного диабета Российской Федерации. Статус 2018 г. // *Сахарный диабет*. — 2019. — Т. 22. — №25. — С. 4-61. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Atlas of Diabetes Register in Russian Federation, status 2018. *Diabetes mellitus*. 2019;22(25):4-61. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12208>
2. Дедов И.И., Калашникова М.Ф., Белоусов Д.Ю., и др. Анализ стоимости болезни сахарного диабета 2 типа в Российской Федерации: результаты Российского многоцентрового наблюдательного фармакоэпидемиологического исследования ФОРСАЙТ-СД2 // *Сахарный диабет*. — 2017. — Т. 20. — №6. — С. 403-419. [Dedov II, Kalashnikova MF, Belousov DY, et al. Cost-of-Illness Analysis of Type 2 Diabetes Mellitus in the Russian Federation: Results from Russian multicenter observational pharmacoepidemiologic study of diabetes care for patients with type 2 diabetes mellitus (FORSAIT-T2DM). *Diabetes mellitus*. 2017;20(6):403-419. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM9278>
3. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010;375(9733):2215-2222. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60484-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60484-9)
4. Colosia AD, Palencia R, Khan S. Prevalence of hypertension and obesity in patients with type 2 diabetes mellitus in observational studies: a systematic literature review. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2013;6:327-338. doi: <https://doi.org/10.2147/DMSO.S51325>
5. Zhang Y, Jiang X, Bo J, et al. Risk of stroke and coronary heart disease among various levels of blood pressure in diabetic and nondiabetic Chinese patients. *Journal of Hypertension*. 2018;36(1):93-100. doi: <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001528>
6. Рюмшина Н.И., Баев А.Е., Фальковская А.Ю. и др. МРТ сосудистой стенки с парамагнитным контрастным усилением в оценке терапевтического воздействия радиочастотной абляции симпатических сплетений почечных артерий при лечении резистентной артериальной гипертензии // *Медицинская визуализация*. — 2019. — №1. — С. 56-64. [Ryumshina NI, Baev A, Falkovskaya AY, et al. MRI with paramagnetic contrast enhancement of the arterial vascular wall in follow-up control of therapeutic effect in resistant arterial hypertension treated with radiofrequency ablation of sympathetic plexus of the renal arteries. *Medical Visualization*. 2019;(1):56-64. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.24835/1607-0763-2019-1-56-64>

7. Усов В.Ю., Ярошевский С.П., Тлюняева А.М., и др. Сочетанное применение количественной обработки Т2-взвешенных изображений и МРТ-кортикометрии у пациентов с атеросклерозом сонных артерий для прогнозирования церебральных осложнений инвазивных и хирургических вмешательств // *Лучевая диагностика и терапия*. — 2018. — №4. — С. 48-56. [Usov WYu, Yaroshevsky SP, Tlyuniaeva AM, et al. Quantitative processing of T2-weighted cerebral MRI concomitant with thin-slice cortex measurements in patients with severe carotid atherosclerosis for prognosis of cerebral complications after invasive cardiovascular interventions. *Diagnostic radiology and radiotherapy*. 2018;4:48-56. (In Russ.)). doi: <https://doi.org/10.22328/2079-5343-2018-4-48-56>
8. DeBette S, Schilling S, Duperron MG, et al. Clinical significance of magnetic resonance imaging markers of vascular brain injury: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurology*. 2019;76(1):81-94. doi: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.3122>
9. Гребенников Д.А., Ситников Е.В., Ананьев В.К. Дифференциальная диагностика гидроцефалии и атрофии головного мозга // *Здравоохранение Дальнего Востока*. — 2017. — Т. 72. — №2. — С. 51-54. [Grebennikov DA, Sitnikov EV, Ananyev VK. Differential diagnosis of brain atrophy and hydrocephalus. *Public health of the Far East*. 2017;72(2):51-54. (In Russ.)].
10. Petrie JR, Guzik TJ, Touyz RM. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: clinical insights and vascular mechanisms. *Canadian Journal of Cardiology*. 2018;34(5):575-584. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2017.12.005>
11. Zhou B, Carrillo-Larco RM, Danaei G, et al. Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *The Lancet*. 2021;398(10304):957-980. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01330-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01330-1)
12. Mohammad A, Abujbara M, Alshraideh J, et al. The Prevalence of Resistant Hypertension Among Type 2 Diabetic Patients Attending the National Center for Diabetes, Endocrinology, and Genetics. *Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2017;7(5):153-158. doi: <https://doi.org/10.14740/jem448e>
13. Schneider ALC, Selvin E, Sharrett AR, et al. Diabetes, prediabetes, and brain volumes and subclinical cerebrovascular disease on MRI: the atherosclerosis risk in communities neurocognitive study (ARIC-NCS). *Diabetes Care*. 2017;40:1514-1521. doi: <https://doi.org/10.2337/dc17-1185>
14. Ogama N, Sakurai T, Kawashima S, et al. Postprandial hyperglycemia is associated with white matter hyperintensity and brain atrophy in older patients with type 2 diabetes mellitus. *Front. Aging Neurosci*. 2018;10:273. doi: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00273>
15. Sun Z. Aging, arterial stiffness, and hypertension. *Hypertension*. 2015;(65):252-256. doi: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03617>
16. Climie RE, Moran C, Callisaya M, et al. Abdominal Obesity and Brain Atrophy in Type 2 Diabetes Mellitus. *PLoS One*. 2015;10(11):e0142589. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0142589>
17. Guzik TJ, Touyz RM. Oxidative stress, inflammation, and vascular aging in hypertension. *Hypertension*. 2017;70(4):660-667. doi: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.07802>
18. Cuadrado-Godia E, Dwivedi P, Sharma S, et al. Cerebral small vessel disease: a review focusing on pathophysiology, biomarkers, and machine learning strategies. *Journal of Stroke*. 2018;20(3):302. doi: <https://doi.org/10.5853/jos.2017.02922>
19. Ni Y, Teng T, Li R, et al. TNF- α alters occludin and cerebral endothelial permeability: Role of p38MAPK. *PLoS One*. 2017;12(2):e0170346. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170346>
20. Зюбанова И.В., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., и др. Возможные механизмы отдаленных кардиальных эффектов ренальной денервации // *Артериальная гипертензия*. — 2019. — Т. 25. — №4. — С. 423-432. [Zyubanova IV, Mordovin VF, Pekarskiy SE, et al. Possible mechanisms of renal denervation long-term cardiac effects. *Arterial Hypertension*. 2019;25(4):423-432. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2019-25-4-423-432>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Фальковская Алла Юрьевна**, к.м.н. [Alla Yu. Falkovskaya, MD, PhD]; адрес: Россия, 634012, Томск, ул. Киевская, д. 111а [address: 111a, Kievskaya st., 634012 Tomsk, Russian Federation]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5638-3034>; eLibrary SPIN: 1418-2726; e-mail: alla@cardio-tomsk.ru

Мордовин Виктор Федорович, д.м.н., профессор [Victor F. Mordovin, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2238-4573>; eLibrary SPIN: 4948-0425, e-mail: mordovin@cardio-tomsk.ru

Сухарева Анна Евгеньевна, к.м.н. [Anna E. Sukhareva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4807-3762>;

eLibrary SPIN: 7914-3111; e-mail: doctor-anyuta@mail.ru

Зюбанова Ирина Владимировна, к.м.н. [Irina V. Zyubanova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6995-9875>;

eLibrary SPIN: 9032-8376; e-mail: ziv@cardio-tomsk.ru

Манукян Мушег Айкович, аспирант [Musheg A. Manukyan, MD, PhD student];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3577-1895>; eLibrary SPIN: 3993-1733; e-mail: manukyan.musheg@yandex.ru

Личикаки Валерия Анатольевна, к.м.н. [Valerya A. Lichikaki, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4066-869X>;

eLibrary SPIN: 6551-7304; e-mail: manankovalera@mail.ru

Цой Екатерина Игоревна, к.м.н. [Ekaterina I. Tsoy, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9857-4368>;

eLibrary SPIN: 5739-0105; e-mail: tsoy@cardio-tomsk.ru

Гусакова Анна Михайловна, к.ф.н. [Anna M. Gusakova, PhD in Pharmacy];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3147-3025>; eLibrary SPIN: 6513-2800; e-mail: anna@cardio-tomsk.ru

Дорожкина Наталья Викторовна [Natalya V. Dorozhkina, laboratory assistant]; e-mail: dorojckina.nataliya.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., Сухарева А.Е., Зюбанова И.В., Манукян М.А., Личикаки В.А., Цой Е.И., Гусакова А.М., Дорожкина Н.В. Цереbroваскулярная патология у больных резистентной артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа // *Сахарный диабет*. — 2022. — Т. 25. — №2. — С. 128-135. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12779>

TO CITE THIS ARTICLE:

Falkovskaya AYU, Mordovin VF, Sukhareva AE, Zyubanova IV, Manukyan MA, Lichikaki VA, Tsoi EI, Gusakova AM, Dorozhkina NV. Cerebrovascular disorders in patients with type 2 diabetes mellitus and resistant hypertension. *Diabetes Mellitus*. 2022;25(2):128-135. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12779>

Директор ФГБУ НМИЦ эндокринологии –
член-корр. РАН Мокрышева Наталья Георгиевна

Основные направления деятельности Института:
диагностика, лечение и профилактика сахарного диабета

Преимущества лечения в Институте диабета
ФГБУ НМИЦ эндокринологии

Принцип системного обследования и лечения / комплексная
помощь всех специалистов в области диабетологии и смежных
специальностей

Принцип максимальной органопroteкции / максимально
эффективные методы лечения при минимальной травматизации

Принцип непрерывного наблюдения / возможность
пожизненного амбулаторного наблюдения и профилактической
помощи в условиях НМИЦ эндокринологии

Отдел прогнозирования и инноваций диабета

- Обучение пациентов, врачей, медицинских сестер принципам
управления сахарным диабетом и его осложнениями
- Обучение принципам помповой инсулинотерапии
(в том числе беременных с сахарным диабетом)
- Наблюдение психотерапевта и психосоциальная реабилитация

Отделение эпидемиологии и регистра сахарного диабета

- Организационно-методическое сопровождение мониторинга
сахарного диабета на территории Российской Федерации
- Информационно-аналитическая база данных всех
клинических сведений о пациентах с сахарным диабетом в РФ
- Изучение ключевых демографических показателей
(распространенности, заболеваемости, смертности)
у пациентов с сахарным диабетом
- Программы обследования пациентов с сахарным диабетом
в регионах РФ в мобильном лечебно-диагностическом модуле
«Диабет-центр»

Отделение диабетической ретинопатии и офтальмохирургии

- Лазерная коагуляция сетчатки
(90–95% эффективности при своевременном обращении)
- Хирургическое лечение катаракты методом
факоэмульсификации хрусталика с имплантацией
современных моделей
эластичных интраокулярных линз
- Операции при глаукоме



Действуем

ДИАБЕТА

и его осложнений с использованием
высокотехнологичных методов медицинской
помощи

Директор института диабета –
д.м.н., проф., акад. РАН
Шестакова Марина Владимировна



Отдел кардиологии и сосудистой хирургии

- Современная диагностика сердечно-сосудистой патологии, включая коронарографию
- Интервенционные методы лечения (баллонная ангиопластика со стентированием коронарных артерий)
- Программа клинико-диспансерного наблюдения и лечения больных с прогрессирующей сердечной недостаточностью



Отделение диабетической стопы

- Консервативное лечение ран стопы и голеней, профилактика ампутаций (90-95% эффективности при своевременном обращении)
- Хирургическое закрытие и пластика длительно не заживающих ран стопы
- Внутрисосудистое восстановление кровотока по артериям нижних конечностей
- Консультация врача-ортопеда с изготовлением индивидуальных стелек и обуви, подиатрический уход за кожей стопы



Отделение диабетической болезни почек и посттрансплантационной реабилитации

- Определение генетического риска, ранняя диагностика диабетической нефропатии и других заболеваний почек
- Профилактика прогрессирования диабетической нефропатии
- Заместительная почечная терапия (хронический гемодиализ)
- Посттрансплантационная реабилитация

на опережение!

117036, Москва,
ул. Дмитрия Ульянова, 11
м. Академическая
+7495 500-00-90
www.endocrincentr.ru

Эндокринологическая помощь в домашних условиях



ФГБУ НМИЦ эндокринологии – уникальный ведущий в Российской Федерации и странах СНГ современный лечебно-диагностический и научно-исследовательский комплекс эндокринологического профиля

Центр аккумулирует самые современные научные достижения отечественных и зарубежных специалистов в области эндокринологии, проводит экспертный анализ научных достижений и координирует работу региональных эндокринологических – диабетологических центров

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии предлагает услуги по предоставлению медицинской помощи на дому врача-эндокринолога

Консультации оказывают специалисты в области диагностики и лечения заболеваний щитовидной железы, сахарного диабета, синдрома диабетической стопы, а также детские эндокринологи. В домашних условиях пациентам выполняются УЗИ щитовидной железы, УЗДГ артерий нижних конечностей, ЭКГ и необходимые лабораторные исследования.

Консультации на дому проводят специалисты, имеющие степени **доктора медицинских наук, кандидата медицинских наук**, а также врачи высшей категории.



В домашних условиях пациентам проводятся:

- лабораторная **диагностика нарушений углеводного обмена** (включая гликозилированный гемоглобин – HbA_{1c});
- **коррекция таблетированной сахароснижающей терапии** и инсулинотерапии;
- **лечение трофических язв** различной природы, в том числе при развитии синдрома диабетической стопы;
- терапия **диабетической остеоартропатии** (стопы Шарко) с наложением индивидуальной разгрузочной гипсовой повязки;
- **диагностика и лечение заболеваний щитовидной железы**, включая ультразвуковое и гормональные исследования;
- **консультирование** по всему спектру **эндокринной патологии** (заболеваний гипопифиза, надпочечников, половых желез) и др.

Вызов врача на дом возможен по Москве и Московской области ежедневно с 8.30 до 16.00, кроме субботы и воскресенья.

Оформить заявку и уточнить стоимость консультации можно **по телефону:**

8 (916) 996-74-60 или 8 (499) 500-00-90.

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА: ВЗАИМОСВЯЗЬ ИСХОДНЫХ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ И ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ С ОТДАЛЕННЫМИ НЕБЛАГОПРИЯТНЫМИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ СОБЫТИЯМИ



© И.А. Бондарь, А.А. Демин, Д.В. Гражданкина*

Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск

ОБОСНОВАНИЕ. Сахарный диабет 2 типа (СД2) увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Актуальным является поиск факторов, взаимосвязанных с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (НССС) у больных СД2 за длительный период наблюдения.

ЦЕЛЬ. Выявить взаимосвязь клинико-лабораторных и эхокардиографических (ЭхоКГ) показателей с развитием отдаленных НССС при СД2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. 94 больным СД2 (средний возраст — $55,3 \pm 5,5$ года, 65% женщин) без проявлений умеренной и тяжелой хронической сердечной недостаточности (ХСН), нарушенной функции почек, тяжелой соматической патологии проводили клинико-лабораторное и ЭхоКГ-обследование, тест 6-минутной ходьбы (ТШХ), определяли уровень N-концевого пропептида натрийуретического гормона В-типа (NT-проBNP) в плазме крови. Измеряли вариабельность гликемии натошак и в течение суток, рассчитывая стандартное отклонение (SD) и коэффициент вариации (CV) не менее 3 значений глюкозы крови за 3 дня. Анализ НССС (смерть от любых причин, инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, декомпенсация ХСН, реваскуляризация миокарда по экстренным показаниям) проводили через $8,8 \pm 0,72$ года ($n=88$). Больных СД2 разделили на 2 группы — без НССС (1-я группа, $n=54$) и с НССС (2-я группа, $n=34$). Поиск предикторов отдаленных НССС осуществляли с помощью метода логистической регрессии.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Исходно 2-я группа отличалась от 1-й группы большей длительностью СД2, большей частотой стабильной ишемической болезни сердца — СИБС (55,9% vs 27,8%, $p=0,008$), альбуминурии >30 мг/сут (66,7% vs 37,3%, $p=0,008$), начальных проявлений ХСН (67,8% vs 21,8%, $p=0,001$), большей вариабельностью гликемии натошак ($SD 2,07$ ммоль/л vs $1,2$ ммоль/л, $p=0,003$) и в течение суток ($SD 2,3$ ммоль/л vs $1,6$ ммоль/л, $p=0,001$, CV 28,2% vs 18,8%, $p=0,001$), большими значениями уровня NT-проBNP (46,9 пг/мл vs 24,2 пг/мл, $p=0,012$), большими размерами левого предсердия (4,4 см vs 4,1 см, $p=0,039$), меньшей дистанцией ТШХ (390 м vs 410 м, $p=0,04$). Методом логистической регрессии выявлены признаки, наиболее взаимосвязанные с отдаленными НССС у больных СД2: CV гликемии в течение дня ($p=0,0012$), размер левого предсердия ($p=0,02$) и начальные проявления ХСН ($p=0,03$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. У больных СД2 развитие отдаленных НССС ассоциировано с такими факторами, как повышение вариабельности гликемии, уровня NT-проBNP, увеличение размера левого предсердия, снижение толерантности к физической нагрузке. По данным логистической регрессии, наиболее значимыми показателями, ассоциированными с неблагоприятными исходами, являются увеличение CV гликемии в течение дня, увеличение размера левого предсердия, наличие начальных проявлений ХСН.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: неблагоприятные сердечно-сосудистые события; сахарный диабет 2 типа; вариабельность гликемии; левое предсердие; хроническая сердечная недостаточность; начальные симптомы

DIABETES MELLITUS TYPE 2: THE RELATIONSHIP OF BASELINE CLINICAL, LABORATORY AND ECHOCARDIOGRAPHIC PARAMETERS WITH LONG-TERM MAJOR ADVERSE CARDIOVASCULAR EVENTS

© Irina A. Bondar, Alexandr A. Demin, Darya V. Grazhdankina*

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

BACKGROUND: Type 2 diabetes mellitus (T2DM) increases the risk of developing cardiovascular disease. The search for factors interrelated with the development of major adverse cardiovascular events (MACE) in patients with T2DM over a long period of observation is urgent.

AIM: To reveal the relationship of clinical, laboratory and echocardiographic parameters with the development of long-term MACE in T2DM.

MATERIALS AND METHODS: 94 patients with T2DM (mean age — $55,3 \pm 5,5$ years, 65% of women) without manifestations of moderate and severe chronic heart failure (CHF), impaired renal function, severe somatic pathology underwent a complete



clinical and laboratory examination. Echocardiography and 6-minute walk test (6mwt) were performed. The plasma level of the N-terminal propeptide of natriuretic hormone B-type (NT-proBNP) was determined. The variability of fasting blood glucose and intraday glycemic variability were measured by calculating the standard deviation (SD) and the coefficient of variation (CV) of at least 3 blood glucose values for 3 days. Analysis of MACE (death from any cause, myocardial infarction, stroke, decompensation of CHF, myocardial revascularization for emergency indications) was performed after $8,8 \pm 0,72$ years ($n=88$). Patients with T2DM were divided into 2 groups — without MACE (group 1, $n=54$) and with MACE (group 2, $n=34$). The search for predictors of long-term MACE in T2DM was carried out using the method of logistic regression.

RESULTS: Initially, group 2 differed from group 1 in a longer duration of T2DM, a higher incidence of stable coronary heart disease (55,9% vs 27,8%, $p = 0,008$), a higher presence of albuminuria >30 mg/day (66,7% vs 37,3%, $p=0,008$), a higher presence of initial symptoms of CHF (67,8% vs 21,8%, $p=0,001$), greater fasting glucose variability (SD 2,07 mmol/l vs 1,2 mmol/l, $p=0,003$), greater intraday glucose variability (SD 2,3 mmol/l vs 1,6 mmol/l, $p=0,001$, CV 28,2% vs 18,8%, $p=0,001$), higher levels of NT-proBNP (46,9 pg/ml vs 24,2 pg/ml, $p=0,012$), larger left atrial size (4,4 cm vs 4,1 cm, $p=0,039$), shorter 6mwt distance. The logistic regression method revealed the parameters that are most interconnected with long-term MACE in T2DM: intraday glycemic CV ($p=0,0012$), left atrial size ($p=0,02$) and initial manifestations of CHF ($p=0,03$).

CONCLUSION: The development of long-term MACE in T2DM is associated with an increase in glycemic variability, an increase in NT-proBNP level, an increase in the left atrial size, and a decrease in exercise tolerance. According to logistic regression data, the most significant indicators associated with adverse outcomes are an increase in intraday glycemic CV, an increase in the left atrial size, and the presence of initial symptoms of CHF.

KEYWORDS: major adverse cardiovascular events; type 2 diabetes mellitus; glycemic variability; left atrium; chronic heart failure; initial symptoms

ОБОСНОВАНИЕ

Распространенность сахарного диабета 2 типа (СД2) неуклонно прогрессирует во всем мире. Данные Государственного регистра больных сахарным диабетом в Российской Федерации (РФ) от 01.01.2021 г. показали, что на диспансерном учете состоят более 4,4 млн больных СД2. В структуре смертности больных СД2 в РФ преобладают такие причины, как хроническая сердечная недостаточность (ХСН), острые сердечно-сосудистые события, нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, которые составляют 52% всех причин смерти [1]. По результатам крупного национального эпидемиологического исследования NATION, проведенного в России, более 50% случаев СД2 оказались не диагностированы, что еще более увеличивает риск развития сосудистых осложнений диабета [2].

Длительность СД2, наличие стабильной ишемической болезни сердца (ИБС) и альбуминурии повышают риск неблагоприятных исходов [3]. Имеются данные, что длительность диабета влияет на снижение выживаемости больных не только пожилого, но и трудоспособного возраста в постинфарктном периоде [4]. На сегодняшний день в литературе широко обсуждаются такие предикторы сердечно-сосудистых катастроф при СД, как увеличение вариабельности гликемии, тяжелые гипогликемии, наличие инсулинорезистентности [5–7]. Представляет интерес изучение прогностического значения N-концевого пропептида натрийуретического гормона В-типа (NT-проBNP) — современного диагностического биомаркера ХСН, так как было выявлено, что его повышение ассоциировано с неблагоприятными исходами у больных СД2 [3, 8]. Но исследования, рассматривающие влияние перечисленных факторов на развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (НССС) у больных СД2, показали противоречивые результаты. Обсуждается существование разных фенотипов СД2 (инсулинопенический, классический,

гиперинсулинемический), определяющих различную частоту микро- и макрососудистых осложнений [9]. Поэтому на сегодняшний день актуален поиск факторов, взаимосвязанных с развитием НССС у больных СД2 среднего возраста высокого и очень высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), что позволит усовершенствовать диагностические и лечебные подходы к данной категории пациентов.

Целью настоящего исследования явилось выявление взаимосвязи клинико-лабораторных и эхокардиографических показателей с развитием отдаленных НССС при СД2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн работы

Проведено одноцентровое проспективное сравнительное исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения в исследование: больные СД2 с факторами риска ССЗ (артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия, ожирение), наличие или отсутствие ИБС/хронического коронарного синдрома (ИБС/ХКС), острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) и заболевания артерий нижних конечностей (ЗАНК) в анамнезе, возраст от 40 до 65 лет.

Критерии исключения: ХСН с пониженной или умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) согласно новой фенотипической классификации ХСН Европейского общества кардиологов, клинические проявления умеренной или тяжелой ХСН, хроническая болезнь почек 3–5 стадий, постоянная форма фибрилляции предсердий, заболевания легких с дыхательной недостаточностью, наличие других тяжелых соматических заболеваний, перенесенный острый инфаркт миокарда или ОНМК в течение 6 мес до включения в исследование.

Условия проведения

Набор больных СД2 в исследование проходил на базе эндокринологического и кардиологического отделений ГБУЗ НСО «ГНОКБ» г. Новосибирска с сентября 2009 г. по июль 2011 г. Повторное клиническое обследование больных СД2 проводили в период с февраля 2019 г. по февраль 2020 г. При невозможности больного приехать на обследование сбор анамнеза по структурированному протоколу проводили по телефону. При отсутствии связи по телефону по оставшимся адресам были разосланы письма с просьбой сообщить о своем состоянии здоровья или приехать на консультацию к врачу-исследователю. Летальные исходы и их причина были выявлены в Федеральном регистре больных сахарным диабетом. О 6 пациентах информация отсутствовала. Таким образом, удалось найти информацию о 88 больных СД2, 43 из которых смогли приехать на повторное обследование на базу ГБУЗ НСО «ГНОКБ».

Продолжительность исследования

Первичное обследование больных проводили в период с сентября 2009 г. по июль 2011 г. Оценка исходов проводили в период с февраля 2019 г. по февраль 2020 г. Средняя длительность между первым и повторным обследованием составила $8,8 \pm 0,72$ года.

Методы

В стандартное клиническое обследование больных входили сбор жалоб и анамнеза, объективный осмотр, а также осмотр офтальмолога и невролога для диагностики ретинопатии и периферической нейропатии. Согласно Российским клиническим рекомендациям по ХСН (2020 г.), к начальным проявлениям сердечной недостаточности относили наличие симптомов сердечной дисфункции (одышки, утомляемости, учащенного сердцебиения) при привычной физической нагрузке. Наличие АГ, СИБС устанавливали в соответствии с текущими клиническими рекомендациями Российского кардиологического общества (2020 г.), наличие ЗАНК — в соответствии с национальными рекомендациями по диагностике и лечению заболеваний артерий нижних конечностей (2019 г.). Диагностику автономной нейропатии проводили с помощью ортостатической пробы, пробы Вальсальвы и с измерением вариации ЧСС при медленном глубоком дыхании при записи ЭКГ. Состояние углеводного обмена оценивали по уровням глюкозы капиллярной крови натощак и через 2 ч после еды, гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) — методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на автоматическом анализаторе D-10 фирмы BIO-RAD с помощью наборов той же фирмы. Липиды плазмы крови определяли количественным методом с помощью колориметрического фотометрического теста на анализаторе Beckman Coulter серии AU480. Функцию почек оценивали при расчете скорости клубочковой фильтрации (pCKF) с использованием формулы CKD-EPI (Levey A.S. et al., 2009). Суточную альбуминурию определяли количественным иммунотурбидиметрическим методом на биохимическом анализаторе OLIMPUS-640. Уровень C-пептида и инсулина определяли методом иммуноферментного анализа на аппарате BIO-RAD model 680 с помощью наборов DRG-C-peptide и DRG-insulin. Инсулинорезистентность оценивали по индексу HOMA-IR. Вариабельность глике-

мии натощак рассчитывали с помощью вычисления стандартного отклонения (SD) и коэффициента вариации (CV) 3 последовательных измерений глюкозы утром до завтрака. Оценку суточной вариабельности гликемии проводили с помощью расчета SD и CV 3–4 измерений глюкозы в течение дня. Выраженность и частоту гипогликемий оценивали при сборе анамнеза. Рецидивирующие легкие гипогликемии определяли как проявление типичных симптомов, купирующихся приемом легкоусвояемых углеводов, возникающих как минимум 1 раз в месяц. Гипогликемии, требующие помощи другого лица для купирования, расценивали как тяжелые.

Для определения толерантности больных к физической нагрузке проводили тест 6-минутной ходьбы (ТШХ) по заранее размеченному коридору. Если больной останавливался в ходе проведения теста из-за ухудшения состояния, то эта пауза включалась в намеченное время.

ЭхоКГ проводили с помощью аппарата Siemens Sonoline G50 в М-модальном и двухмерном режимах в стандартных ЭхоКГ-позициях с использованием импульсной и постоянно-волновой доплерографии и цветного доплеровского картирования. Систолическую функцию ЛЖ оценивали по ФВ ЛЖ с использованием метода Simpson. Для определения диастолической функции ЛЖ измеряли максимальную скорость кровотока раннего диастолического наполнения (Е), максимальную скорость кровотока во время систолы предсердий (А), отношение Е/А, время изоволюметрического расслабления (IVRT), время замедления кровотока раннего диастолического наполнения ЛЖ (DT). Массу миокарда ЛЖ индексировали на площадь поверхности тела пациента, индекс массы миокарда ЛЖ более 95 г/м^2 у женщин и более 115 г/м^2 у мужчин расценивали как гипертрофию ЛЖ.

Концентрацию NT-проBNP определяли в клинико-диагностической лаборатории ФГБУ ННИИТ Минздрава России методом ферментного иммунохемилюминесцентного анализа на анализаторе Immulait 2000 Siemens с применением реактивов той же фирмы. Образцы крови забирали утром натощак, центрифугировали при температуре $+4^\circ\text{C}$ и замораживали при температуре -70°C . При уровне NT-проBNP $>125 \text{ пг/мл}$ предполагали наличие ХСН.

Основной исход исследования

К НССС относили смерть от любых причин, инфаркт миокарда, ОНМК, госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН, реваскуляризацию миокарда по экстренным показаниям.

Статистический анализ

Статистический анализ данных выполняли в центре «Биостатистика» с помощью пакетов SAS 9.4, STATISTICA 13 и SPSS-26. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Проверку нормальности распределения количественных признаков проводили с использованием критерия Шапиро–Уилка. Количественные данные представлены в виде медианы и квартилей (Me, 25–75% квартиль) с учетом небольшого объема выборки. Категориальные признаки представлены в виде процентов. Проверку гипотез о равенстве групповых средних и дисперсий всех количественных признаков проводили с помощью параметрических и непараметрических методов, включающих дисперсионный анализ, критерий

Краскела–Уоллиса и Ван дер Вердена. Исследование взаимосвязи между парами дискретных качественных признаков проводили с использованием анализа парных таблиц сопряженности. С помощью метода логистической регрессии анализировали взаимосвязь подмножества количественных и качественных признаков с наличием или отсутствием отдаленных НССС у больных СД2 с пошаговым алгоритмом включения предикторов. На основании построения уравнений логистической регрессии производили отбор моделей с наибольшей практической значимостью и предсказательной ценностью.

Этическая экспертиза

Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол №18 от 19.11.2009 г.). Все больные подписали информированное согласие на участие в исследовании.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

На первоначальном этапе обследованы 94 больных СД2, средний возраст которых составил $55,3 \pm 5,5$ года, из них 33 мужчины (35%) и 61 женщина (65%). Все больные имели АГ, избыток массы тела или ожирение, 37 человек (39,4%) — СИБС, 9 (9,6%) — ЗАНК, 6 (6,4%) — перенесенное ОНМК в анамнезе. Через $8,8 \pm 0,72$ года НССС произошли у 34 из 88 больных СД2 (6 человек были исключены из анализа в связи с отсутствием данных). 5 человек перенесли инфаркт миокарда, 9 — экстренную реваскуляризацию в связи с нестабильной стенокардией, 4 — ОНМК, 4 — госпитализации в связи с декомпенсированной ХСН. Заре-

гистрировано 12 летальных исходов; причиной 10 из них являлись ССЗ. Первоначальные клинико-лабораторные и ЭхоКГ-результаты обследования пациентов с СД2 были разделены на 2 группы в зависимости от исхода через $8,8 \pm 0,72$ года. 1-ю группу составили больные СД2 с отсутствием НССС ($n=54$); 2-ю группу — больные СД2 с НССС ($n=34$).

Основные результаты исследования

1-я и 2-я группы были сопоставимы по возрасту и полу, семейному анамнезу СД2, исходной частоте встречаемости ретинопатии, автономной и периферической нейропатии, ЗАНК и ОНМК (табл. 1). По сравнению с больными 1-й группы среди больных 2-й группы чаще встречалась СИБС, а также проявления ХСН в виде одышки при физической нагрузке, что объективно подтверждалось более низкими показателями ТШХ ($410 [380; 450]$ м vs $390 [375; 410]$ м; $p=0,040$). Длительность СД2 и АГ была выше во 2-й группе больных. Большинство больных 1 и 2-й групп имели АГ 3-й степени. Пациенты с СД2 1 и 2-й групп не отличались по степени ожирения. Лечение СД2 было сходным в обеих группах. Монотерапию инсулином получали 11,1 и 14,7% человек 1 и 2-й групп соответственно ($p=0,620$); инсулин в сочетании с метформином — 42,6 и 52,9% ($p=0,344$); монотерапию метформином — 14,8 и 14,7% больных ($p=0,989$); препараты сульфонилмочевины в сочетании с метформином — 31,5 и 17,6% человек ($p=0,151$). Не обнаружено отличий по суточной дозе инсулина между группами ($0,4 [0,4; 0,45]$ Ед/кг массы тела vs $0,4 [0,2; 0,5]$ Ед/кг массы тела; $p=0,761$). По сравнению с 1-й группой гипогликемии чаще встречались во 2-й группе больных СД2 (29,6% vs 64,7%; $p=0,001$). Все участники исследования принимали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

Таблица 1. Исходные клинические показатели больных сахарным диабетом 2 типа с отсутствием и наличием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий

Показатель	Больные СД2 без НССС ($n=54$), 1-я группа	Больные СД2 с НССС ($n=34$), 2-я группа	p
Возраст, лет	54 [51; 57]	56,5 [52; 61]	0,093
Женский пол, n (%)	35 (64,8)	21 (61,7)	0,772
СИБС, n (%)	15 (27,8)	19 (55,9)	0,008
ОНМК в анамнезе, n (%)	4 (7,1)	4 (11,8)	0,488
ЗАНК, n (%)	2 (3,7)	5 (14,7)	0,063
Автономная нейропатия, n (%)	28 (52,2)	23 (67,6)	0,144
Периферическая полинейропатия, n (%)	30 (55,6)	21 (61,8)	0,565
Диабетическая ретинопатия, n (%)	13 (24,1)	10 (29,4)	0,579
Длительность СД2 более 10 лет, n (%)	13 (24,1)	18 (52,9)	0,022
Длительность АГ, лет	10 [4; 20]	14 [10; 23]	0,026
АГ 3-й степени, n (%)	43 (79,6)	31 (91,2)	0,149
Степень ожирения 0/I/II/III, n (%)	4 (25,9)/19 (35,2)/13 (24,1)/8 (14,8)	5 (14,7)/15 (44,1)/6 (17,6)/8 (23,6)	0,404
Начальные проявления ХСН, n (%)	15 (27,8)	21 (61,8)	0,001
ТШХ, м	410 [380; 450]	390 [375; 410]	0,040
Гипогликемии, n (%)	16 (29,6)	22 (64,7)	0,001
Семейный анамнез СД2, n (%)	28 (51,8)	17 (50)	0,960

или антагонисты рецепторов ангиотензина II. Тиазидовые или тиазидоподобные диуретики назначали 64,8 и 50% больным 1 и 2-й групп соответственно ($p=0,308$), антагонисты кальция — 24,1 и 35,3% ($p=0,255$), β -адреноблокаторы — 55,6 и 76,5% ($p=0,067$). По сравнению с 1-й группой больные 2-й группы исходно чаще принимали статины (25,9% vs 55,9%; $p=0,004$), что, возможно, связано с преобладанием среди них пациентов с СИБС и большей приверженностью к лечению.

В табл. 2 представлены исходные лабораторные показатели 1 и 2-й групп больных СД2. Группы не отличались по медиане гликемии натощак и постпрандиальной гликемии, среднему уровню HbA_{1c} . Около половины пациентов 1 и 2-й групп имели показатели гликемии натощак $>7,5$ ммоль/л. Выраженная декомпенсация углеводного обмена по уровню HbA_{1c} наблюдалась в 57,4% случаев в 1-й группе и в 70,5% случаев во 2-й группе ($p=0,214$). В 1-й группе больных отмечались меньшие значения SD и CV гликемии как натощак, так и в течение суток по сравнению со 2-й группой. Не выявлено различия между группами по уровню С-пептида, инсулина натощак. Инсулинорезистентность, рассчитанная по индексу HOMA-IR, была у 68,5% пациентов 1-й группы и у 73,5% пациентов 2-й группы ($p=0,537$). Больные 1 и 2-й групп не отличались по показателям липидного обмена, креатинина и рСКФ. Альбуминурия >30 мг/сут реже встречалась в 1-й группе (37,3% vs 66,7%; $p=0,008$).

Исходный уровень NT-проBNP >125 пг/мл имели 15 из 94 больных СД2 (16%). 5 (9,3%) из них вошли в 1-ю группу, 10 (29,4%) — во 2-ю ($p=0,043$). У больных 1-й группы медиана NT-проBNP была ниже, чем у больных 2-й группы (24,2 пг/мл vs 46,9 пг/мл; $p=0,012$).

При сравнительном анализе показателей ЭхоКГ больные СД2 1 и 2-й групп оказались сопоставимы по исходной ФВ ЛЖ (71 [67; 75] vs 67,5 [63; 71]; $p=0,182$).

Отношение Е/А составило 0,8 [0,7; 0,9] в 1-й группе и 0,8 [0,7; 1,05] во 2-й группе ($p=0,212$), DT — 196 [172; 236] мс и 202 [170; 226] мс соответственно ($p=0,532$), IVRT — 92 [84; 100] мс и 92 [76; 104] мс соответственно ($p=0,534$). Наблюдалась высокая частота исходного нарушения диастолического наполнения ЛЖ в обеих группах (75,9 и 88,2% соответственно; $p=0,154$). Гипертрофия ЛЖ исходно встречалась у 33,3% больных 1-й группы и у 38,2% больных 2-й группы ($p=0,639$) — индекс массы миокарда ЛЖ составил 94,8 [81; 108,7] г/м² и 96,5 [85,1; 113,3] г/м² соответственно ($p=0,421$). Переднезадний размер левого предсердия (ЛП) был меньше у больных 1-й группы по сравнению с больными 2-й группы (4,1 [3,9; 4,4] см vs 4,4 [4; 5] см; $p=0,039$).

В табл. 3 представлены результаты логистической регрессии по одному предиктору для групп больных СД2 с наличием и отсутствием НССС. Наибольший процент верного предсказания отдаленных НССС у больных СД2 имели такие исходные показатели, как CV гликемии

Таблица 2. Исходные лабораторные показатели больных сахарным диабетом 2 типа в зависимости от наличия или отсутствия неблагоприятных сердечно-сосудистых событий

Показатель	Больные СД2 без НССС (n=54), 1-я группа	Больные СД2 с НССС (n=34), 2-я группа	p
Гликемия натощак, ммоль/л	7,8 [6,2; 9]	7,5 [6,9; 9,4]	0,518
Постпрандиальная гликемия, ммоль/л	8,5 [6,6; 10]	9,1 [8; 10,5]	0,112
HbA_{1c} , %	9,2 [7,9; 11,1]	10,4 [8,6; 11,7]	0,132
$HbA_{1c} > 9\%$, n (%)	31 (57,4)	24 (70,5)	0,214
SD гликемии натощак, ммоль/л	1,2 [0,9; 1,8]	2,07 [1,2; 2,6]	0,003
CV гликемии натощак, %	16,8 [9,5; 24,6]	22,2 [13,8; 29,1]	0,027
SD гликемии в течение суток, ммоль/л	1,6 [1,1; 1,9]	2,3 [1,7; 2,8]	0,001
CV гликемии в течение суток, %	18,8 [13,8; 22,7]	28,2 [20,7; 32,3]	0,001
С-пептид, нг/мл	2,5 [1,6; 3,6]	1,9 [1,5; 2,9]	0,278
Инсулин, мЕД/мл	13,2 [8,7; 19,7]	15,3 [7; 17,1]	0,428
HOMA-IR $> 2,77$, n (%)	37 (68,5)	25 (73,5)	0,537
NT-проBNP, пг/мл	24,2 [20; 54,2]	46,9 [20,6; 113]	0,012
NT-проBNP > 125 пг/мл, n (%)	5 (9,3)	10 (29,4)	0,043
Общий холестерин, ммоль/л	5,5 [4,3; 6,5]	5 [4,6; 5,6]	0,369
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,1 [2,2; 3,7]	2,8 [2,5; 3,3]	0,438
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,9 [0,7; 1,1]	0,9 [0,7; 1]	0,316
Триглицериды, ммоль/л	1,9 [1,3; 3]	1,6 [1,2; 2,9]	0,516
Креатинин, мкмоль/л	80,5 [70,4; 93]	78 [70; 94]	0,859
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	76 [69; 85]	75,5 [67; 83]	0,564
Мочевая кислота, мкмоль/л	306 [258; 350]	320 [285; 384]	0,309
Альбуминурия > 30 мг/сут, %	37,3	66,7	0,008

Примечания: ХС ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности; ХС ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности.

Таблица 3. Результаты логистической регрессии по одному предиктору

Признак	Статистика Вальда Хи-квадрат	Стандартизованный коэффициент регрессии	Процент верного предсказания	p
Наличие СИБС	6,71	-0,32	40,4	0,009
Начальные симптомы ХСН	9,49	-0,41	44,6	0,002
Альбуминурия >30 мг/сут	6,69	-0,33	41,8	0,012
Длительность СД2	5,35	-0,33	61,8	0,002
Размер аорты	4,67	-0,27	57,8	0,032
Размер ЛП	7,16	-0,36	63,5	0,007
NT-проBNP	4,98	-0,39	60,6	0,022
ТШХ	3,81	0,29	61,2	0,051
SD гликемии натощак	10,2	-0,44	71	0,001
CV гликемии натощак	6,3	-0,32	66,1	0,013
CV гликемии в течение дня	12,2	-0,52	76,7	0,005

в течение дня, SD гликемии натощак, размер ЛП, длительность СД2, пройденная дистанция во время ТШХ и уровень NT-проBNP. Но каждый отдельно взятый предиктор имел невысокую предсказательную ценность (менее 80%).

При включении в уравнение логистической регрессии всех факторов, представленных в табл. 3, была выявлена следующая комбинация признаков, определяющая наличие или отсутствие отдаленных НССС у больных СД2: размер ЛП, CV гликемии в течение дня и начальные проявления ХСН (табл. 4). Процент верного предсказания составил 87,8%, коэффициент D-3омера — 0,756, тест согласия Хосмера-Лемешева — $\chi^2=6,49$, $p=0,59$.

Стандартизованные коэффициенты регрессии предикторов, включенных в уравнение, примерно равны, что говорит об их одинаковом вкладе в прогнозирование отдаленного риска НССС у больных СД2.

Вероятность развития отдаленных НССС у больных СД2 возможно оценить с помощью формул:

$$P=e^Z/(1+e^Z),$$

где e — основание натурального логарифма ($e=2,7183$);

$$Z=\beta_0+\beta_1 X_1+\beta_2 X_2+\beta_3 X_3,$$

где β_0 — свободный член уравнения (10,8); X_1 — CV гликемии в течение дня; $\beta_1 = (-0,11)$; X_2 — размер ЛП (в см); $\beta_2 = (-1,36)$; X_3 — начальные проявления ХСН (значение 1 — отсутствие начальных проявлений ХСН, значение 2 — наличие начальных проявлений ХСН); $\beta_3 = -1,35$.

Риск развития отдаленных НССС у больных СД2 уменьшается по мере увеличения значения P . Подста-

вив результаты указанных показателей пациента с СД2 в формулу, возможно прогнозирование риска НССС в отдаленном периоде с вероятностью 87,8%.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

В представленном исследовании показана взаимосвязь отдаленных НССС (смерть от всех причин, инфаркт миокарда, ОНМК, экстренная реваскуляризация и декомпенсация ХСН) у больных СД2 среднего возраста с такими исходными факторами, как длительность СД2 более 10 лет, наличие СИБС, альбуминурии >30 мг/сут, увеличение вариабельности гликемии натощак и в течение суток, более высокие значения уровня NT-проBNP, размера ЛП и снижение показателей ТШХ, отражающего толерантность к физической нагрузке. По результатам логистической регрессии наиболее значимыми факторами, ассоциированными с отдаленными НССС при СД2, оказались CV гликемии в течение дня, размер ЛП и начальные проявления ХСН.

Обсуждение основного результата исследования

Влияние длительности СД2 на увеличение риска макроваскулярных осложнений и смерти показано в крупных исследованиях [10]. Mohammedi K. и соавт. выявили, что исходное наличие микрососудистых (макроальбуминурия, пролиферативная ретинопатия, лазерная фотокоагуляция сетчатки или макулярный отек) или

Таблица 4. Параметры логистической регрессии для прогнозирования развития отдаленных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных сахарным диабетом 2 типа

Параметры	Коэффициенты регрессии	Статистика Вальда хи- квадрат	p	Стандартизо- ванные коэффи- циенты регрессии
Свободный член уравнения	10,8	13,8	0,0002	
CV гликемии в течение дня	-0,11	10,5	0,0012	-0,62
Размер ЛП	-1,36	5,2	0,02	-0,42
Начальные проявления ХСН	-1,35	4,6	0,03	-0,36

макрососудистых (СИБС, ОНМК или транзиторная ишемическая атака, реваскуляризация артерий нижних конечностей или ампутации пальцев нижних конечностей в связи с ЗАНК) осложнений диабета, и в особенности их сочетание, взаимосвязаны с развитием НССС при СД2 за 10 лет наблюдения [11]. Buyadaa O. и соавт. на примере 10 185 больных СД2 — участников клинического исследования ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) показали, что риск смерти «от всех причин» и риск НССС (смерть от ССЗ, инфаркт миокарда, ОНМК) выше в 2,38 и в 2,37 раза соответственно у больных СД2 с альбуминурией более 30 мг/сут, чем у больных с нормоальбуминурией за период наблюдения 8,8 года [12]. Таким образом, представленные нами данные оказались сопоставимы с результатами ранее проведенных исследований и подтвердили ассоциацию таких хорошо известных факторов, как длительность диабета, наличие СИБС, альбуминурии >30 мг/сут с развитием НССС при СД2 за период наблюдения $8,8 \pm 0,72$ года.

На сегодняшний день имеются существенные данные о взаимосвязи между тяжелой гипогликемией, возникающей при СД2, и НССС или смертью [6]. В крупном проспективном когортном исследовании, включившем 18 589 больных СД2 из Гонконга, которые относились к объединенному регистру диабета в Азии (Joint Asia Diabetes Evaluation Registry), показано, что рецидивирующая гипогликемия легкой степени не является прогностическим фактором ССЗ или смерти от любых причин. Но определена взаимосвязь легкой гипогликемии с увеличением НССС у больных СД2, находившихся на инсулинотерапии, а также у больных СД2 с уровнем рСКФ <60 мл/мин/м². Авторы исследования отметили, что рецидивирующая легкая гипогликемия может иметь прогностическое значение для больных СД2, более уязвимых к развитию сердечно-сосудистых катастроф [13]. В представленной нами работе выявлена взаимосвязь отдаленных НССС с исходным ощущением гипогликемии больными СД2 чаще 1 раза в месяц.

В настоящее время появляются новые данные, свидетельствующие о влиянии повышенной вариабельности гликемии на развитие НССС вследствие усиления окислительного стресса и эндотелиальной дисфункции. Гипогликемии являются одним из аспектов вариабельности гликемии [14]. Cardoso C.R.L. и соавт. изучали влияние долгосрочной вариабельности уровня HbA_{1c} и гликемии натощак (SD и CV) на развитие отдаленных микро- и макроваскулярных осложнений и смерти (медиана периода наблюдения — 9,3 года) у 654 больных СД2, определяя указанные параметры не менее 3 раз в год в течение 2 лет. Было показано, что вариабельность гликемии натощак и уровня HbA_{1c} за 24 мес являются лучшими предикторами отдаленных макроваскулярных осложнений и смерти «от любых причин» по сравнению со средними показателями HbA_{1c} [5]. В исследовании DEVOTE 2 обнаружена ассоциация высокой вариабельности гликемии натощак с увеличением риска тяжелых гипогликемий в 2,7 раза, общей смертности — в 1,4 раза, НССС — в 1,2 раза. Но после корректировки на исходный или последний измеренный уровень HbA_{1c} взаимосвязь между изменчивостью гликемии и НССС отсутствовала [15]. Представленные

нами данные показали ассоциацию повышения вариабельности гликемии при СД2 с развитием отдаленных НССС, наиболее выраженную по показателю CV глюкозы крови в течение суток.

Метаанализ 46 наблюдательных исследований, изучавших взаимосвязь уровня HbA_{1c} с НССС, показал, что данный параметр является надежным фактором риска общей и сердечно-сосудистой летальности у больных СД2. Уровень HbA_{1c} $>8\%$ увеличивал риск смерти от любых причин при СД2 [16]. В работе Bots S.H. и соавт., включившей 1096 больных СД2 с установленными ССЗ, повышение HbA_{1c} также было ассоциировано с увеличением риска смерти от любых причин, но не риска НССС [17]. В проведенном нами исследовании не обнаружено ассоциации между исходным уровнем HbA_{1c} и развитием отдаленных НССС, что может быть связано с небольшим размером выборки. Поэтому представленные данные требуют дальнейшего изучения.

Гиперинсулинемия и инсулинорезистентность являются важными звеньями патогенеза СД2. В литературе обсуждается влияние различных маркеров и индексов инсулинорезистентности на развитие макроваскулярных осложнений и смерти. Сваровская А.В. и соавт. установили, что индекс HOMA-IR является одним из предикторов неблагоприятного прогноза у больных СИБС, перенесших чрескожное коронарное вмешательство, за период наблюдения 14,5 мес. Около половины данной выборки больных имели СД2 [18]. Противоположные результаты продемонстрированы в субанализе крупного интервенционного исследования AleCardio, где отсутствовала ассоциация индекса HOMA-IR с развитием НССС у больных СД2 с недавно перенесенным острым коронарным синдромом за период наблюдения около 2 лет [7]. В нашем исследовании большая часть больных СД2 обеих групп имели инсулинорезистентность, рассчитанную с использованием индекса HOMA-IR, но взаимосвязи данного показателя с развитием отдаленных НССС не было выявлено.

Известно, что уровень NT-проBNP >125 пг/мл является прогностическим фактором развития отдаленных НССС при СД2 без установленных ССЗ [8]. Malachias M.V.B. и соавт. показали, что у больных СД2 с наличием ССЗ и/или персистирующей микро- либо макроальбуминурией при уровне рСКФ >30 мл/мин/м² повышение NT-проBNP ассоциировано с развитием сердечно-сосудистых катастроф за период наблюдения 2,6 года; при этом средние исходные показатели биомаркера превышали 1000 пг/мл в группе больных с НССС (смерть от ССЗ, инфаркт миокарда, ОНМК, госпитализация в связи с декомпенсацией ХСН), а также в группе больных с летальным исходом «от любых причин» [3]. В проведенном нами исследовании впервые обнаружено, что не только уровень NT-проBNP >125 пг/мл, но и нахождение биомаркера в пределах высоких референсных значений может быть взаимосвязано с развитием НССС у больных СД2 среднего возраста.

В представленном исследовании впервые обнаружена взаимосвязь снижения показателей ТШХ с развитием НССС у больных СД2 при отсутствии клинических проявлений умеренной и тяжелой ХСН. В рутинной клинической практике ТШХ применяется для оценки функционального статуса и эффективности проводимого

лечения больных, госпитализированных в связи с декомпенсацией ХСН. Данные наблюдательных исследований показали, что уменьшение дистанции, пройденной во время ТШХ, является фактором неблагоприятного прогноза при установленной ХСН с пониженной, умеренно сниженной и сохранной ФВ ЛЖ [19]. Полученные нами результаты показали, что оценка функционального статуса больных СД2 с помощью ТШХ может иметь прогностическое значение для развития отдаленных НССС.

В настоящем исследовании выявлена взаимосвязь увеличения размера ЛП с развитием отдаленных НССС при СД2. При отсутствии фибрилляции предсердий расширение ЛП может развиваться в ответ на повышение давления наполнения ЛЖ и отражает наличие диастолической дисфункции ЛЖ. Данные литературы свидетельствуют о том, что увеличение размера и объема ЛП ассоциировано с неблагоприятным прогнозом при СД2 [20].

Клиническая значимость полученных результатов исследования заключается в необходимости раннего и комплексного обследования больных СД2 с акцентами на изменчивость гликемии натощак и в течение дня, наличие гипогликемических состояний, измерение NT-проBNP в плазме крови, проведение ТШХ для оценки толерантности к физической нагрузке и ЭхоКГ-исследование. Выявление высокого риска НССС у больных СД2 на основании данных обследования позволит скорректировать получаемую терапию, что актуально в связи с появлением новых классов антигипергликемических препаратов с доказанным влиянием на сердечно-сосудистые исходы.

Ограничения исследования

Измерение гликемии натощак и постпрандиальной гликемии, а также оценку вариабельности уровня глюкозы крови натощак и в течение суток проводили в условиях стационара, что может не соответствовать показателям самоконтроля в домашних условиях. Определение вариабельности гликемии не проводили с помощью непрерывного мониторингирования глюкозы. Ощущения гипогликемии могли возникать не у всех больных СД2 ввиду наличия автономной нейропатии. На показатели индекса НОМА-IR могла повлиять инсулинотерапия, которую получали часть больных СД2. Отсутствие ассо-

циации между отдаленными НССС и параметрами углеводного обмена могло быть обусловлено небольшим размером выборки. Поэтому необходимы дальнейшие исследования в данном направлении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У больных СД2 развитие отдаленных НССС ассоциировано с такими факторами, как повышение вариабельности гликемии, уровня NT-проBNP, увеличение размера левого предсердия, снижение толерантности к физической нагрузке. По данным логистической регрессии, наиболее значимыми показателями, ассоциированными с неблагоприятными исходами, являются увеличение CV гликемии в течение дня, увеличение размера левого предсердия, наличие начальных проявлений ХСН. Полученные данные дополняют учет известных факторов риска сердечно-сосудистых катастроф: длительность СД2, наличие СИБС, альбуминурии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа проведена за счет бюджетных средств организаций.

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

Участие авторов. Бондарь И.А. — концепция и дизайн исследования, написание и финальная подготовка текста; Демин А.А. — концепция и дизайн исследования, финальная подготовка текста; Гражданкина Д.В. — сбор и обработка материалов, анализ полученных данных, написание текста. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

Благодарности. Авторы выражают благодарность Иванову С.В., к.м.н., врачу функциональной диагностики ГБУЗ НСО «ГНОКБ» — за проведение эхокардиографического исследования, Пантелеевой Т.В., врачу клинко-диагностической лаборатории ФГБУ ННИИТ Минздрава России — за определение N-концевого пропептида натрийуретического гормона В-типа, Леонову В.П., к.т.н., руководителю центра «Биостатистика» — за проведение статистического анализа полученных данных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинко-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021 // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24. — №3. — С. 204-221. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal diabetes register data of 01.01.2021. *Diabetes mellitus*. 2021;24(3):204-221. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12759>
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) // *Сахарный диабет*. — 2016. — Т. 19. — №2. — С. 104-112. [Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Diabetes mellitus*. 2016;19(2):104-112. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM2004116-17>
- Malachias MVB, Jhund PS, Claggett BL, et al. NT-proBNP by Itself Predicts Death and Cardiovascular Events in High-Risk Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(19):e017462. doi: <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.017462>
- Гарганеева А.А., Кузнецова Е.А., Борель К.Н., и др. Сахарный диабет 2 типа и острый инфаркт миокарда: прогностические варианты взаимодействия у пациентов разных возрастных групп // *Сахарный диабет*. — 2018. — Т. 21. — №2. — С. 105-112. [Garganeeva AA, Kuzheleva EA, Borel KN, et al. Diabetes mellitus type 2 and acute myocardial infarction: prognostic options for interaction in patients of different age groups. *Diabetes mellitus*. 2018;21(2):105-112. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM8828>
- Cardoso CRL, Leite NC, Moram CBM, Salles GF. Long-term visit-to-visit glycemic variability as predictor of micro- and macrovascular complications in patients with type 2 diabetes: The Rio de Janeiro Type 2 Diabetes Cohort Study. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):33. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0677-0>
- International Hypoglycaemia Study Group. Hypoglycaemia, cardiovascular disease, and mortality in diabetes: epidemiology, pathogenesis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(5):385-396. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30315-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30315-2)

7. Ståhl BE, Nozza A, Schrieks IC, et al. Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance and Survival in Patients With Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(7):2522-2533. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2017-02772>
8. Gori M, Gupta DK, Claggett B, et al. Natriuretic Peptide and High-Sensitivity Troponin for Cardiovascular Risk Prediction in Diabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Diabetes Care.* 2016;39(5):677-85. doi: <https://doi.org/10.2337/dc15-1760>.
9. Шабельникова О.Ю., Бондарь И.А. Клинические особенности фенотипических вариантов сахарного диабета 2 типа // *Сибирский научный медицинский журнал.* — 2020. — Т. 40. — №1. — С. 96-103. [Shabelnikova OYu, Bondar IA. Clinical features of type 2 diabetes different phenotypes. *Siberian Scientific Medical Journal.* 2020;40(1):96-103. (In Russ.)). doi: <https://doi.org/10.15372/SSMJ20200113>.
10. Verma S, Bain SC, Monk Fries T, et al. Duration of diabetes and cardiorenal efficacy of liraglutide and semaglutide: A post hoc analysis of the LEADER and SUSTAIN 6 clinical trials. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21(7):1745-1751. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13698>.
11. Mohammadi K, Woodward M, Marre M, et al. Comparative effects of microvascular and macrovascular disease on the risk of major outcomes in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2017;16(1):95. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-017-0574-y>.
12. Buyadaa O, Magliano DJ, Salim A, et al. Risk of Rapid Kidney Function Decline, All-Cause Mortality, and Major Cardiovascular Events in Nonalbuminuric Chronic Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2020;43(1):122-129. doi: <https://doi.org/10.2337/dc19-1438>.
13. Luk AOY, Ho TST, Lau ESH, et al. Association of self-reported recurrent mild hypoglycemia with incident cardiovascular disease and all-cause mortality in patients with type 2 diabetes: Prospective analysis of the Joint Asia Diabetes Evaluation Registry. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(45):e5183. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000005183>.
14. Климонтов В.В. Влияние вариабельности гликемии на риск развития сердечно-сосудистых осложнений при сахарном диабете // *Кардиология.* — 2018. — Т. 58. — №10. — С. 80-87. [Klimontov VV. Impact of Glycemic Variability on Cardiovascular Risk in Diabetes. *Kardiologiya.* 2018;58(10):80-87. (In Russ.)). doi: <https://doi.org/10.18087/kardiologiya.2018.10.10152>.
15. Zinman B, Marso SP, Poulter NR, et al. DEVOTE Study Group. Day-to-day fasting glycaemic variability in DEVOTE: associations with severe hypoglycaemia and cardiovascular outcomes (DEVOTE 2). *Diabetologia.* 2018;61(1):48-57. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4423-z>.
16. Cavero-Redondo I, Peleteiro B, Álvarez-Bueno C, et al. Glycated haemoglobin A1c as a risk factor of cardiovascular outcomes and all-cause mortality in diabetic and non-diabetic populations: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2017;7(7):e015949. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-015949>.
17. Bots SH, van der Graaf Y, Nathoe HM, et al. SMART Study Group. The influence of baseline risk on the relation between HbA1c and risk for new cardiovascular events and mortality in patients with type 2 diabetes and symptomatic cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol.* 2016;15(1):101. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-016-0418-1>.
18. Сваровская А.В., Кужелева Е.А., Аржаник А.А., и др. Предикторы развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ишемической болезнью сердца, перенесших чрескожное коронарное вмешательство // *Российский кардиологический журнал.* — 2020. — Т. 25. — №6. — С. 95-101. [Svarovskaya AV, Kuzheleva EA, Arzhanik AA, et al. Predictors of adverse cardiovascular events in patients with coronary artery disease after percutaneous coronary intervention. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(6):3938. (In Russ.)). doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3938>.
19. Fuentes-Abolafio JJ, Stubbs B, Pérez-Belmonte LM, et al. Physical functional performance and prognosis in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2020;20(1):512. doi: <https://doi.org/10.1186/s12872-020-01725-5>.
20. Tadic M, Cuspidi C. Left atrial function in diabetes: does it help? *Acta Diabetol.* 2021;58(2):131-137. doi: <https://doi.org/10.1007/s00592-020-01557>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Гражданкина Дарья Владимировна**, ассистент [Darya V. Grazhdankina, MD, assistant]; адрес: Россия, г. Новосибирск, 630091, ул. Красный проспект, д. 52 [address: 52 Krasny prospect, 630091 Novosibirsk, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6219-1426>; e-Library SPIN: 3453-6655; e-mail: graghdankina@rambler.ru

Бондарь Ирина Аркадьевна, д.м.н., профессор [Irina A. Bondar, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4641-3874>; eLibrary SPIN: 6633-8947; e-mail: ibondar2008@gmail.com
Демин Александр Аристархович, д.м.н., профессор [Alexandr A. Demin, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1052-1451>; eLibrary SPIN: 2262-0224; e-mail: alexdemmin896@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Бондарь И.А., Демин А.А., Гражданкина Д.В. Сахарный диабет 2 типа: взаимосвязь исходных клинико-лабораторных и эхокардиографических показателей с отдаленными неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями // *Сахарный диабет.* — 2022. — Т. 25. — №2. — С. 134-144. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12823>

TO CITE THIS ARTICLE:

Bondar IA, Demin AA, Grazhdankina DV. Diabetes mellitus type 2: the relationship of baseline clinical, laboratory and echocardiographic parameters with long-term major adverse cardiovascular events. *Diabetes Mellitus.* 2022;25(2):134-144. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12823>

НЕИММУННЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ У ДЕТЕЙ, ОБУСЛОВЛЕННЫЙ ГЕТЕРОЗИГОТНЫМИ МУТАЦИЯМИ В ГЕНЕ ГЛЮКОКИНАЗЫ (GCK-MODY): АНАЛИЗ ДАННЫХ 144 ПАЦИЕНТОВ



© Е.А. Сечко*, Т.Л. Кураева, Л.И. Зильберман, Д.Н. Лаптев, О.Б. Безлепкина, В.А. Петеркова

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

ОБОСНОВАНИЕ. Моногенный сахарный диабет (МСД) — это редкая форма сахарного диабета (СД), причиной которого является наличие одной или более мутаций в одном из генов, приводящих к дисфункции β -клеток поджелудочной железы. Несмотря на достаточную известность наиболее распространенных подтипов MODY, случаи МСД остаются недиагностированными и классифицируются как СД 1 и 2 типов.

ЦЕЛЬ. Изучить клинические, лабораторные характеристики, а также возрастные особенности GCK-MODY у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Изучаемая популяция — пациенты с GCK-MODY в возрасте до 18 лет. Диагноз подтвержден результатом молекулярно-генетического исследования — выявление гетерозиготной мутации в гене GCK.

РЕЗУЛЬТАТЫ. MODY-GCK верифицирован у 144 пациентов (131 пробанда и 13 сибсов) в возрасте до 18 лет. В 80,2% случаев ($n=105$) были выявлены миссенс-мутации. В 59,6% случаев мутации выявлены однократно. Наиболее часто встречались миссенс-мутации p.G261R ($n=7$) и p.G258C ($n=6$).

Возраст диагностики нарушений углеводного обмена составил 7,6 года [4,0; 11,2]. В 72,2% случаев нарушения углеводного обмена были диагностированы случайно, в 16,7% — обследование проведено по поводу отягощенной наследственности по СД, в 11,1% — отмечались клинические симптомы СД. Гликемия натощак при диагностике составила 6,8 ммоль/л [6,4; 7,3], уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) — 6,4% [6,1; 6,7]. При обследовании уровень гликемии натощак соответствовал нормальным значениям у 16,4% пациентов, нарушенной гликемии натощак — у 57,8%, диабетическим значениям — 25,8%. На 120-й минуте при проведении орального глюкозотолерантного теста у 62,3% пациентов уровень гликемии соответствовал нарушенной толерантности к глюкозе, у 18,9% — диабетическим значениям, у 11,7% пациентов — нормальным показателям гликемии. Выявлена умеренная положительная корреляция между возрастом обследования и уровнями гликемии натощак ($r=0,347$; $p<0,01$), С-пептида ($r=0,656$; $p<0,001$) и инсулина ($r=0,531$; $p<0,001$). Инсулинорезистентность (ИР) по индексу HOMA выявлена у 21 пациента (14,5%), экзогенно-конституциональное ожирение — у 6 пациентов (4,2%). У 9 пациентов (6,25%) выявлено умеренное повышение титра специфических панкреатических антител (АТ). Наличие ИР, ожирения, АТ не оказывало влияния на уровень HbA_{1c} . В 92,3% случаев компенсации углеводного обмена удалось достичь на фоне диеты, в 4,2% был назначен инсулин, 2,1% — метформин, 1,4% — препараты сульфонилмочевины.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. У детей нарушения углеводного обмена при GCK-MODY диагностируются чаще всего случайно, асимптоматически в любом возрасте, в том числе с рождения, характеризуются сочетанием нарушения гликемии натощак и нарушения толерантности к глюкозе и, как правило, не требуют назначения сахароснижающей терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ген GCK; моногенный сахарный диабет; MODY; гипергликемия у детей; сахарный диабет у детей и подростков

NON-IMMUNE DIABETES MELLITUS IN CHILDREN DUE TO HETEROZYGOUS MUTATIONS IN THE GLUCOKINASE GENE (GCK-MODY): DATA OF 144 PATIENTS

© Elena A. Sechko*, Tamara L. Kuraeva, Lyubov I. Zilberman, Dmitry N. Laptev, Olga B. Bezlepina, Valentina A. Peterkova

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

BACKGROUND: Monogenic diabetes mellitus (MDM) is a rare form of diabetes mellitus (DM) which caused by one or more mutations in one of the genes that cause pancreatic β -cell dysfunction. Despite the sufficient knowledge of the most common subtypes of MODY, cases of MDM are undiagnosed and classified as type 1 diabetes mellitus and type 2 diabetes mellitus.

AIM: To study the clinical, laboratory characteristics, as well as age-related features of GCK-MODY in children.

MATERIALS AND METHODS: The studied population is patients with GCK-MODY under the age of 18 years. The diagnosis was confirmed by genetic test, a heterozygous mutation was identified in the GCK gene.

RESULTS: MODY-GCK was verified in 144 patients (131 probands and 13 siblings) under the age of 18 years. Missense mutations were detected in 80.2% ($n=105$). Mutation was detected in one case in 59.6%. The most common missense mutations were p.G261R ($n=7$) and p.G258C ($n=6$). The age of diagnosis of carbohydrate metabolism disorders was 7.6 years [4.0; 11.2]. In 72.2% carbohydrate metabolism disorders were diagnosed accidentally, in 16.7% the examination was provided due to a family history of diabetes, 11.1% had clinical symptoms of diabetes. Fasting glycemia at diagnosis was 6.8 mmol/l [6.4; 7.3], HbA_{1c} — 6.4% [6.1; 6.7]. At examination, the level of fasting glycemia corresponded to normal values in 16.4% of patients, impaired fasting glycemia — in 57.8%, diabetic — in 25.8%. In 62.3% of patients was impaired glucose tolerance, in 18.9% — to diabetic values, and in 11.7% of patients — to a normal level at 120 minutes during the oral glucose tolerance test. A moderate positive correlation was found between the age of examination and the levels of fasting glycemia ($r=0.347$, $p<0.01$), C-peptide ($r=0.656$, $p<0.001$), and insulin



($r=0.531$, $p<0.001$). Insulin resistance (IR) (HOMA index) was detected in 21 patients (14.5%), obesity — in 6 patients (4.2%). In 9 patients (6.25%) was revealed a moderate increase in the titer of specific pancreatic antibodies (AT). The presence of IR, obesity, AT did not affect the level of HbA_{1c}. In 92.3% diet was prescribed, in 4.2% insulin was prescribed, 2.1% — metformin, 1.4% — sulfonylureas.

CONCLUSION: In children, disorders of carbohydrate metabolism in GCK-MODY are diagnosed accidentally, asymptotically at any age from birth, and are characterized by a combination of impaired fasting glycemia and impaired glucose tolerance and, as a rule, do not require antihyperglycemic therapy.

KEYWORDS: GCK gene; monogenic diabetes mellitus; MODY; hyperglycemia in children; diabetes mellitus in children and adolescents

ОБОСНОВАНИЕ

Моногенный сахарный диабет (МСД) — это редкая форма сахарного диабета (СД), причиной которого является наличие одной или более мутаций в одном из генов, приводящих к дисфункции β -клеток поджелудочной железы. Частота МСД достоверно не известна, по данным различных исследований, в детском возрасте его частота составляет 1–6% [1]. Наиболее распространенными формами МСД являются MODY (акроним названия maturity-onset diabetes of the young — диабет взрослого типа у молодых лиц). Термин MODY ввели R.B. Tattersall, S.S. Fajans в 1974–1975 гг., наблюдая 23 семьи с наследственной формой СД, в том числе семью Rinke-Wiegand, известную как семья RW, родословная которой состоит из более чем 360 членов семьи, при этом СД выявлен у 72 человек в 5 поколениях. В последующем в этой семье была выявлена гетерозиготная мутация в гене *HNF4A* Q268X [2, 3]. Первоначально каждому подтипу MODY присваивался порядковый номер согласно очередности открытия генов: MODY1 — при гетерозиготной мутации в гене *HNF4A*, MODY2 — при мутациях в гене *GCK* и т.д. Известно 14 генов, приводящих к MODY [1]. В настоящее время от данной классификации постепенно отказываются, указывая в диагнозе непосредственно название гена: *HNF4A-MODY*, *GCK-MODY* и т.д.

Основные критерии, позволяющие заподозрить MODY: отягощенная наследственность по аутосомно-доминантному типу, отсутствие потребности или небольшая потребность в инсулине, отсутствие ожирения и инсулинорезистентности, а также отсутствие аутоантител (АТ), характерных для СД 1 типа (СД1) [1]. Золотым стандартом диагностики MODY является выявление гетерозиготных мутаций в соответствующих генах. По данным большинства авторов, в детском возрасте наиболее часто встречается GCK-MODY (MODY2), обусловленный инактивирующими гетерозиготными мутациями в гене глюкокиназы. Так, в Италии выявлено, что доля MODY среди всех форм СД у детей составляет 4,74%, причем преобладает GCK-MODY, который был верифицирован в 84,7% случаев MODY [4]. По данным W. Fendler, на долю GCK-MODY приходится 83% всех случаев MODY [5]. В исследовании A. Chakera et al. выявлена более высокая распространенность GCK-MODY — 1 на 1000 населения [6]. В России GCK-MODY встречается в 57,6–77,5% всех случаев MODY в детском возрасте [7–9].

Фермент глюкокиназа катализирует первую реакцию гликолитического метаболического пути — фосфорилирование глюкозы. Таким образом, глюкокиназа является связующим звеном между уровнем гликемии и началом секреции инсулина [10]. В настоящее время известно 679 мутаций в гене *GCK*, которые ассоциированы с фенотипом MODY (<http://www.hgmd.cf.ac.uk>). Не выявлено взаимосвязи между типом мутации, расположением мутации и степенью нарушения углеводного обмена [11].

Для GCK-MODY характерна доброкачественная, не прогрессирующая гипергликемия натощак, не требующая назначения сахароснижающей терапии [12]. Для сахарного диабета GCK-MODY также не характерно развитие микро- и макрососудистых осложнений. Приблизительно у 50% детей, у которых случайно выявлена гипергликемия, диагностирован GCK-MODY [13].

Несмотря на достаточную известность наиболее распространенных подтипов MODY, случаи моногенного диабета остаются недоисследованными и классифицируются как СД1 и СД2 типа (СД2). По данным исследования, проведенного в рамках SEARCH, в 94% случаев среди подростков и детей наиболее распространенные формы МСД диагностировались как СД1 и СД2, и в 76% случаев данные пациенты получали терапию, которая была им не показана [14]. Все это свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения клинических характеристик GCK-MODY, что будет способствовать совершенствованию дифференциальных различных форм СД и выявлению новых случаев МСД.

Диагноз GCK-MODY позволяет прогнозировать течение заболевания, проводить генетическое консультирование родственников пациента, а также отменить получаемую пациентом сахароснижающую терапию, в том числе инсулин, что снижает инвазивность терапии, повышает качество жизни пациентов, а также снижает затраты на лечение.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить клинические, лабораторные характеристики, а также возрастные особенности GCK-MODY у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Исследование проведено в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, в детском отделении сахарного диабета.

Время исследования. Исследование проводилось с сентября 2013 г. по декабрь 2020 г.

Изучаемые популяции (одна или несколько)

Изучаемая популяция — пациенты с GCK-MODY в возрасте до 18 лет.

Критерием включения в исследование являлось выявление гетерозиготной мутации в гене *GCK*. Критериями направления на молекулярно-генетическое исследование были возраст менее 18 лет, отсутствие или небольшая потребность в инсулине (менее 0,5 Ед/кг/сут), сохранная секреция инсулина и С-пептида, отсутствие специфических панкреатических аутоантител в анамнезе и/или отягощенный семейный анамнез по СД.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции (или нескольких выборок из нескольких изучаемых популяций)

Выборка формировалась сплошным методом — в исследование включены пациенты с диагнозом GCK-MODY, который был установлен при выявлении гетерозиготных мутаций в гене *GCK* (131 пробанд и 13 сибсов).

Дизайн исследования

Исследование одноцентровое наблюдательное одномоментное одновыборочное.

Методы

Молекулярно-генетическое исследование проводилось методом прямого секвенирования экзонов 1а, 2–10 и примыкающих участков интронов гена *GCK* или методом NGS [15]. Определялись АТ к цитоплазматическим структурам β -клеток (ICA), глутаматдекарбоксилазе (GADA), тирозинфосфатазе (IA-2) и антиинсулиновые АТ (IAA), АТ к транспортеру цинка 8 (ZnT8 Ab). Изучение клинических характеристик включало: анализ жалоб, анамнеза, семейного анамнеза, оценку антропометрических показателей. ИМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$) рассчитывался как отношение массы тела (кг) к квадрату длины тела (м^2), оценивался по нормативам ВОЗ для конкретного возраста и пола и был представлен в виде числа стандартных отклонений от среднего (SDS — standard deviation score). За диагностический критерий ожирения был принят $\text{SDS ИМТ} > 2,0$ (ВОЗ, 2007).

Были изучены клиничко-лабораторные характеристики обследованных пациентов: уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), уровни глюкозы, С-пептида, инсулина. Оценка состояния углеводного обмена, секреции инсулина и С-пептида проводилась при проведении стандартного орального глюкозотолерантного теста (ОГТТ). Для оценки инсулинорезистентности (ИР) рассчитан индекс НОМА-IR (homeostasis model assessment) по формуле:

$$(\text{ИРИО} \times \text{ГлО}) / 22,5,$$

где ИРИ — иммунореактивный инсулин, $\text{мкЕд}/\text{мл}$; Гл — глюкоза, $\text{ммоль}/\text{л}$.

ИР диагностировалась при значении индекса $\text{НОМА} > 3,2$.

Статистический анализ

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 26.0 (США). Данные представлены в виде медианы значения и интерквартильного размаха (Ме [25; 75 перцентиль]). Для сравнения двух независимых выборок по количественным признакам использовался критерий Манна-Уитни, по качественным признакам — критерий хи-квадрат (χ^2). Для анализа связи двух признаков использовался анализ ранговой корреляции по Спирмену. Критический уровень значимости различий принимался при $p < 0,05$.

Этическая экспертиза

Протокол исследования был одобрен на заседании локального этического комитета ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (протокол №7 от 24.04.2019 г.).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Молекулярно-генетическое исследование гена *GCK* была проведено 312 пациентам, диагноз MODY-GCK верифицирован у 144 пациентов (131 пробанда и 13 сибсов) в возрасте до 18 лет (46,1% случаев). Соотношение девочек к мальчикам 1:1,25.

При одноплодной беременности при сроке гестации 38–41 нед длина тела при рождении составила 51,5 см [–0,51; 1,24] (SDS 0,62 [–0,51; 1,24]), масса тела — 3145 г [2800; 3453] (SDS –0,63 [–1,7; 0,1]).

Особенности диагностики нарушений углеводного обмена (табл. 1). Медиана возраста диагностики нарушений углеводного обмена составила 7,6 года [4,0; 11,2]. Нарушения углеводного обмена в 72,2% были диагностированы случайно ($n=104$), в 16,7% ($n=24$) — обследование проведено по поводу отягощенной наследственности по СД, в 11,1% ($n=13$) — отмечались клинические

Таблица 1. Клиничко-лабораторная характеристика пациентов с GCK-MODY при диагностике нарушений углеводного обмена

Клиничко-лабораторный показатель	Значение
Соотношение полов, ж : м	1:1,25
Возраст диагностики, лет	7,6 [4,0; 11,2]
Гликемия натощак при диагностике, $\text{ммоль}/\text{л}$	6,8 [6,4; 7,3]
HbA_{1c} при диагностике, %	6,4% [6,1; 6,7]
Отягощенная наследственность, %:	
нарушения углеводного обмена у родителей	79,4
нарушения углеводного обмена в 3 поколениях	50,4
Характер диагностики, %:	
случайная	72,2
обследование по поводу отягощенной наследственности	16,7
клинические проявления СД	11,1
Терапия, %:	
диета	90,9
инсулин	4,2
метформин	4,2
препараты сульфонилмочевины	0,7

Таблица 2. Клинико-лабораторная характеристика пациентов с GCK-MODY при верификации диагноза

Клинико-лабораторный показатель	Значение
Возраст обследования, лет	10,3 [7,4; 15,0]
Длительность заболевания, лет	1,9 [0,7; 3,7]
HbA _{1c} , %	6,5 [6,2; 6,7]
ИМТ, кг/м ²	17,8 [15,4; 20,3]
SDS ИМТ	0 [-0,6; 0,7]
Частота ожирения, %	4,2
Частота инсулинорезистентности, %	14,5

симптомы СД (полидипсия (n=13), полиурия (n=10), снижение массы тела на 1–3 кг (n=6), глюкозурия (n=4), кетонурия (n=4)). Медиана уровня гликемии натощак при диагностике составила 6,8 ммоль/л [6,4; 7,3], HbA_{1c} — 6,4% [6,1; 6,7].

Особенности диагностики GCK-MODY до 6 мес жизни. У 9 пациентов (6,25%) нарушения углеводного обмена были диагностированы в возрасте до 6 мес, медиана возраста диагностики составила 0,3 года [0,1; 0,5], минимальный возраст диагностики — 2 дня жизни, то есть GCK-MODY может входить в структуру неонатального СД. У большинства пациентов (n=8) нарушения углеводного обмена выявлены случайно при рутинном обследовании. Один пациент обследован в связи с выявленной глюкозурией. Показатели углеводного обмена не различались у пациентов при диагностике до 6 мес жизни и старше (n=136): гликемия — 6,8 ммоль/л [6,4; 7,0] и 6,8 ммоль/л [6,4; 7,3] соответственно, уровень HbA_{1c} — 6,4% [5,7; 6,9] и 6,4% [6,1; 6,7]. Сахароснижающая терапия не была назначена ни одному пациенту.

Данные обследования при молекулярно-генетической верификации GCK-MODY (табл. 2). Возраст на момент молекулярно-генетической верификации диагноза составил 10,3 года [7,4; 15,0], длительность заболевания — 1,9 года [0,7; 3,7]. ИМТ 17,8 кг/м² [15,4; 20,3], SDS ИМТ 0 [-0,6; 0,7]. Уровень HbA_{1c} 6,5% [6,2; 6,7]. Диа-

гностический уровень HbA_{1c} определялся у 50,5% пациентов. При проведении ОГТТ (n=85) уровень гликемии натощак составил 6,5 ммоль/л [6,1; 7,0], на 60-й минуте — 10,5 ммоль/л [8,9; 12,2], на 120-й минуте — 9,1 ммоль/л [8,0; 10,3].

Уровень гликемии натощак соответствовал нормальным значениям у 16,4% пациентов, нарушенной гликемии натощак (НГН) — у 57,8%, диабетическим значениям — 25,8%. На 120-й минуте при проведении ОГТТ у 62,3% пациентов уровень гликемии соответствовал нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ), у 18,9% — диабетическим значениям, у 11,7% пациентов на 120-й минуте определялся нормальный уровень гликемии. У 77,1% пациентов хотя бы один из показателей (гликемии натощак, стимулированного уровня гликемии на 120-й минуте в ходе ОГТТ, уровень HbA_{1c}) достигал диабетических значений. Выявлена умеренная положительная корреляция между уровнем гликемии натощак и возрастом пациентов при обследовании ($r=0,347$; $p<0,01$) (рис. 1). Уровень HbA_{1c} не зависел от возраста обследования ($r=0,208$; $p>0,05$).

Уровень С-пептида натощак составил 1,5 нг/мл [1,0; 1,9], на 60-й минуте — 5,3 нг/мл [4,1; 7,1], на 120-й минуте — 4,9 нг/мл [3,7; 6,7]. Уровень инсулина натощак 6,2 мкЕд/мл [3,6; 9,0], на 60-й минуте — 38,2 мкЕд/мл [23,1; 54,1], на 120-й минуте — 30,2 мкЕд/мл [17,0; 48,2].

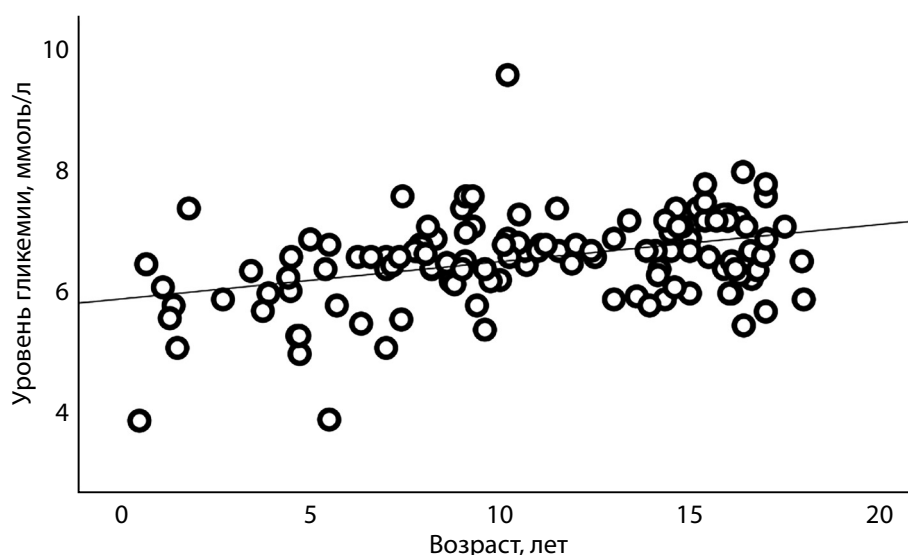


Рисунок 1. Корреляционная взаимосвязь между возрастом обследования и уровнем гликемии натощак у детей с GCK-MODY.

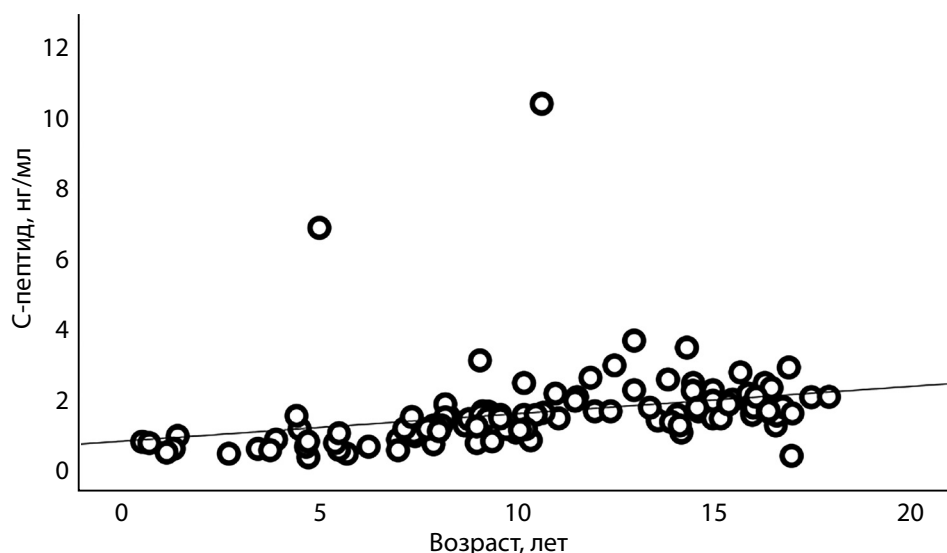


Рисунок 2. Корреляционная взаимосвязь между возрастом обследования и уровнем С-пептида натощак у детей с GCK-MODY.

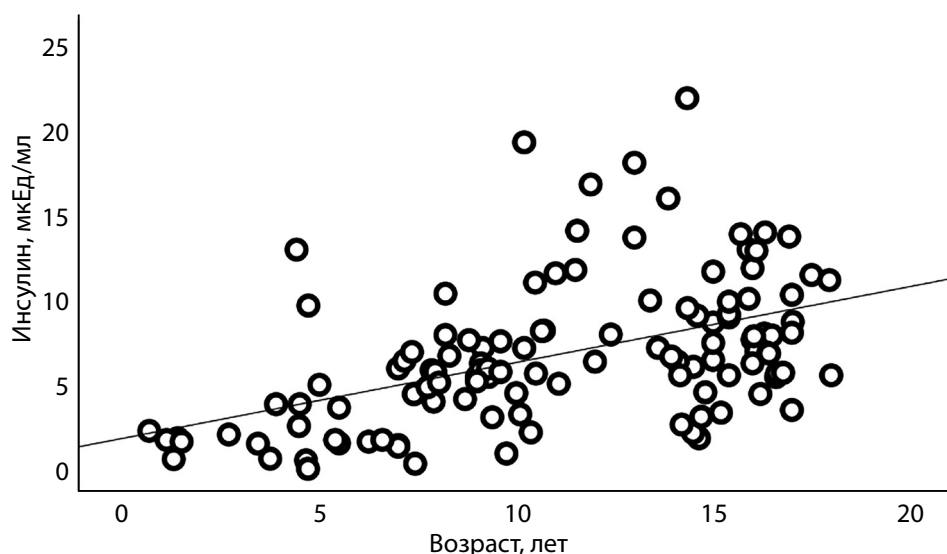


Рисунок 3. Корреляционная взаимосвязь между возрастом обследования и уровнем инсулина натощак у детей с GCK-MODY.

Выявлена умеренная положительная корреляция между возрастом обследования и уровнями С-пептида ($r=0,656$; $p<0,001$) (рис. 2) и инсулина ($r=0,531$; $p<0,001$) (рис. 3).

ИР по индексу НОМА выявлена у 21 пациента (14,5%) — медиана индекса НОМА 1,8 [1,1; 2,8] при норме менее 3,2. Пациенты с выявленной ИР были старше пациентов без ИР — 14 лет [11,5; 16,1] против 9,9 года [7,2; 15,0], $p>0,05$. SDS ИМТ достоверно не отличалось 0,5 [-0,5; 1,2] и -0,2 [-0,8; 0,6], $p>0,05$. Показатели углеводного обмена в 2 группах не различались: уровень HbA_{1c} составлял 6,5% [6,3; 6,9] и 6,4% [6,2; 6,7], глюкоза натощак — 6,7 ммоль/л [6,4; 7,3] и 6,5 ммоль/л [6,0; 6,9], на 120-й минуте при ОГТТ — 9,0 ммоль/л [7,3; 10,8] и 9,2 ммоль/л [8,2; 10,4] у пациентов с ИР и без ИР соответственно. Экзогенно-конституциональное ожирение отмечалось у 6 пациентов (4,2%). SDS ИМТ не коррелировало с возрастом диагностики ($r=0,19$; $p>0,05$) и уровнем HbA_{1c} ($r=-0,11$; $p>0,05$).

Терапия GCK-MODY. При диагностике нарушений углеводного обмена в 91% случаев рекомендована диета ($n=131$), в 4,2% ($n=6$) был назначен инсулин в дозе 0,05–0,4 еД/кг/сут, в 4,2% — метформин ($n=6$)

в дозе 500–2500 мг/сут, в одном случае — глибенкламид 1,75 мг/сут. До молекулярно-генетической верификации диагноза MODY 15,4% пациентов получали сахароснижающую терапию: 7,7% — инсулин ($n=11$), 5,6% — метформин ($n=8$), 2,1% — препараты сульфонилмочевины. Диагностика GCK-MODY позволила снизить долю пациентов, получающих сахароснижающую терапию, до 7,7%: 4,2% ($n=6$) — получали инсулин, 2,1% ($n=3$) — метформин, 1,4% ($n=2$) — препараты сульфонилмочевины.

Наследственный анамнез. Наследственность по СДотягощена у 88,5% пробандов ($n=116$), в том числе в 3 поколениях — у 50,4% ($n=66$). Нарушения углеводного обмена были выявлены у 79,4% ($n=104$) родителей пробандов (59,7% — у матери ($n=62$), 40,3% — у отца ($n=42$)), из них СД диагностирован у 40,3% ($n=42$), гестационный СД — у 18,2% ($n=19$), НГН и НТГ — у 33,6% ($n=35$). В 8 случаях нарушения углеводного обмена у одного из родителей были выявлены при активном обследовании в связи с подозрением на наследственную форму СД у ребенка. Возраст диагностики нарушений углеводного обмена у родителей составил 31 год [27,0; 38,0]. В большинстве

случаев родители пробандов с нарушениями углеводного обмена (76,9%, n=80) сахароснижающую терапию не получали. В 20,2% (n=21) родители пробандов получали пероральные сахароснижающие препараты (ПССП), в 2,9% (n=3) — инсулин.

Исследование специфических панкреатических аутоантител. У 9 пациентов определялись АТ в невысоком титре (табл. 3): у 8 пациентов определялось повышение одного типа АТ, у одной пациентки выявлено повышение двух типов АТ (ZnT8a и GAD). Не выявлено связи между наличием антител и уровнем HbA_{1c} (6,6% [6,5; 6,7] у пациентов с АТ и 6,5% [6,3; 6,7], p>0,05) при одинаковой длительности заболевания (2,0 года [1,1; 3,7] у пациентов с АТ и 2,0 года [0,7; 3,7] у пациентов без АТ, p>0,05). Пациенты с повышением титра АТ в терапии не нуждались.

Молекулярно-генетическое исследование. У пробандов в большинстве случаев были выявлены миссенс-мутации — 80,2% (n=105), в 7,6% (n=10) — делеции и инсерции со сдвигом рамки считывания, в 6,8% (n=9) —

нонсенс-мутации, в 5,3% (n=7) — мутации в интроне. В 59,6% мутации выявлены однократно. Мутации, выявленные у нескольких неродственных пробандов, представлены в табл. 4. У одной пациентки выявлено две мутации в гене GCK — ранее описанная p.M462I [16] и не описанная p.410F.

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании проанализирована большая группа пациентов в возрасте до 18 лет с GCK-MODY — 144 человека. Как известно, в детском возрасте GCK-MODY (MODY2) является наиболее распространенным подтипом MODY: в Польше на долю GCK-MODY приходится 83% случаев моногенного СД в детском возрасте, в Италии — 84,7%, в Германии и Австрии — 62% [4, 5]. В РФ, по данным различных исследований, также отмечается преобладание GCK-MODY [7–9]. Причиной персистирующей гипергликемии натошак у детей в 50% являются мутации в гене глюкокиназы [13]. По данным исследования

Таблица 3. Специфические панкреатические антитела у детей с MODY-GCK

Вид АТ	Титр АТ, Ед/мл	Норма	Число (%) АТ+	Число обследованных пациентов
IA2	27–28	0–10	3	74
IAA	14–21	0–10	3	94
GAD	10	0–10	1	112
ZnT8a	18,4–20	0–15	2	20
ICA	20	0–10	1	103

Таблица 4. Частые мутации в гене GCK у пробандов

Мутация	Тип мутации	Описана/не описана	Количество пробандов
p.R36W	Миссенс	[17]	3
p.G44S	Миссенс	[18]	4
p.G72R	Миссенс	[19]	3
p.F150Y	Миссенс	[20]	5
p.A188T	Миссенс	[21]	2
p.R191W	Миссенс	[22]	4
p.T206M	Миссенс	[23]	2
p.E256K	Миссенс	[24]	4
p.G258C	Миссенс	[25]	6
p.G261R	Миссенс	[26]	7
p.E265K	Миссенс	[27]	2
p.Y273N	Миссенс	Не описана	2
p.L324P	Миссенс	[28]	2
p.C372X	Нонсенс	Не описана	2
p.S383L	Миссенс	[29]	3
int6+2T>G	Мутация в интроне	Не описана	2

A. Chakera и соавт., проведенном у женщин с гестационным СД, распространенность GCK-MODY составляет 1:1000 [6].

Ген глюкокиназы локализован на 12 хромосоме и состоит из 12 экзонов, кодирует 465 аминокислот, экспрессируется в поджелудочной железе, печени, головном мозге, эндокринных клетках ЖКТ [30]. Глюкокиназа играет важнейшую роль в регуляции секреции инсулина, она является связующим звеном между уровнем гликемии и началом секреции инсулина, поэтому ее называют сенсором глюкозы в β -клетках поджелудочной железы. Регуляция секреции инсулина осуществляется благодаря его кинетике — скорость фосфорилирования глюкозы изменяется пропорционально ее концентрации в крови [10].

Мутации в гене GCK ассоциированы с двумя фенотипами СД. Перманентный неонатальный СД развивается при гомозиготных или компаундных гетерозиготных инактивирующих мутациях в гене GCK [31]. При инактивирующих гетерозиготных мутациях наблюдается фенотип GCK-MODY. При инактивирующих гетерозиготных мутациях в гене GCK фосфорилирование глюкозы и, следовательно, секреция инсулина происходят при более высоких показателях гликемии. Также у пациентов с GCK-MODY отмечаются снижение продукции гликогена в печени и усиленный глюконеогенез после еды. При проведении эугликемического клэмпса отмечено снижение супрессии глюконеогенеза в печени при физиологической концентрации инсулина [32]. Таким образом, гомеостаз глюкозы осуществляется при более высоких значениях гликемии, хотя регуляция секреции инсулина не нарушена, что клинически проявляется в виде стабильной гипергликемии. Клиническое течение GCK-MODY — наиболее мягкое из всех подтипов MODY и в связи с наибольшей распространенностью определяет отношение к MODY как легкой форме диабете.

В нашем исследовании нарушения углеводного обмена у детей с GCK-MODY в 88,9% носили асимптоматический характер и были диагностированы случайно или при обследовании в связи с отягощенной наследственностью по СД. Лишь у 13 пациентов отмечались клинические симптомы СД. В том числе у 4 пациентов поводом для исследования углеводного обмена послужила выявленная кетонурия, при обследовании гликемия составляла 5,6–9,0 ммоль/л, уровень HbA_{1c} — 5,3–6,8%. В то же время кетоацидоз не характерен для MODY, более того, он является критерием исключения MODY [1]. Мы не нашли в доступной литературе описания случаев кетонурии или кетоацидоза при GCK-MODY, вероятно, кетонурия у детей в нашем исследовании не обусловлена нарушениями углеводного обмена, а является проявлением ацетонемического синдрома у детей. Тем не менее наличие кетонурии при мягкой гипергликемии не должно быть основанием для исключения MODY. Глюкозурия не характерна для GCK-MODY, но была выявлена у 4 детей при диагностике нарушений углеводного обмена, при обследовании гликемия составляла 6,6–8,0 ммоль/л, уровень HbA_{1c} — 5,9–6,7%. Глюкозурия в других исследованиях также выявлена в 6,5% случаев [33].

Возраст диагностики нарушений углеводного обмена варьировал в широком диапазоне — от 2 дней жизни до 16,5 года. У 9 пациентов (6,25%) дебют нару-

шений углеводного обмена был в возрасте до 6 мес, таким образом, MODY-GCK может входить в структуру неонатального СД. Однако даже при столь ранней диагностике нарушения углеводного обмена носили асимптоматический характер и не требовали назначения сахароснижающей терапии. A. Hughes et al. описали три клинических случая неонатальной гипергликемии, обусловленной гетерозиготными мутациями в гене GCK. И.И. Дедов и соавт. также описали три случая диагностики GCK-MODY в возрасте до 6 мес. Во всех случаях гипергликемия была выявлена случайно в возрасте от 1 сут жизни до 6 мес, сахароснижающая терапия не назначалась [34, 35]. Таким образом, по возрасту диагностики нарушений углеводного обмена GCK-MODY может классифицироваться как неонатальный СД, однако данные нарушения имеют доброкачественный характер и не требуют назначения инсулина.

Для GCK-MODY характерен достаточно специфический фенотип — гипергликемия натощак в сочетании с НТГ на 120-й минуте при проведении ОГТТ. В нашем исследовании у детей в 83,6% случаев были выявлены НГН или диабетический уровень гликемии натощак. При проведении ОГТТ у 62,3% пациентов была выявлена НТГ. У 22,9% детей с мутацией в гене GCK ни один из показателей углеводного обмена не достигал диагностических критериев СД. При изучении GCK-MODY среди взрослых лиц отмечается прогрессирование уровня HbA_{1c} по мере увеличения возраста (0,2 ммоль/моль в год), которое, однако, оказалось сопоставимо ($p=0,06$) с прогрессированием уровня HbA_{1c} в группе контроля (здоровые члены семей) [36]. Нами выявлена умеренная положительная корреляция между уровнем гликемии натощак и возрастом пациентов, однако не выявлено повышения уровня HbA_{1c} с увеличением возраста обследования. Таким образом, нельзя однозначно говорить об отсутствии прогрессирования нарушений углеводного обмена в детском возрасте при GCK-MODY.

В нашем исследовании экзогенно-конституциональное ожирение было выявлено у 4,2% детей, что сопоставимо ($p>0,05$) с данными мультицентрового исследования (Астрахань, Екатеринбург, Красноярск, Самара, Санкт-Петербург) по изучению частоты ожирения среди детского населения, в котором распространенность ожирения составила 5,7% [37]. Для MODY ожирение не характерно, однако с наблюдающимся распространением ожирения в детском возрасте любая форма СД может сочетаться с ожирением, приводя к гипердиагностике СД2 у детей. В исследовании TODAY у 4,5% детей с СД2 диагностирован MODY, из них у 31,8% — GCK-MODY [38]. По данным исследований SEARCH, TODAY у детей с ожирением при отсутствии АТ необходимо проведение молекулярно-генетического исследования для исключения GCK-MODY [14, 38].

Вопрос ИР при GCK также остается открытым. Ожирение и ассоциированная с ожирением ИР обсуждаются в качестве фактора более ранней диагностики всех типов СД, в том числе и MODY [39, 40]. Мы не получили данных о более ранней диагностике нарушений углеводного обмена у пациентов с GCK-MODY с ИР по сравнению с пациентами без ИР. Наличие ИР у пациентов не оказывало влияния на показатели углеводного обмена. Однако

пациенты с ИР были значимо старше пациентов без ИР, также была выявлена положительная корреляция между возрастом обследования и индексом HOMA. Более низкая чувствительность к инсулину при GCK-MODY у детей в возрасте 13–18 лет по сравнению с допубертатными детьми и лицами старше 18 лет выявлена в исследовании K. Clément. Авторы объясняют сниженную чувствительность к инсулину пубертатной ИР [41]. Эти данные позволяют предполагать, что в развитие ИР у детей с мутацией в гене *GCK* наибольший вклад вносит пубертатная ИР, которая отмечается у детей с нормальной массой тела и без нарушений углеводного обмена [42].

Высокая концентрация СД в семье (отягощенный анамнез по СД в 3 поколениях) является одним из ключевых критериев, позволяющих заподозрить моногенную форму заболевания. Однако в нашем исследовании только у 50,4% пробандов наследственность была отягощена в 3 поколениях, что, вероятнее всего, обусловлено недостаточной осведомленностью пациентов о состоянии здоровья родственников 2-й степени родства, а также в связи с мягкостью клинических проявлений GCK-MODY. У 8 родителей нарушения углеводного обмена были выявлены активно в связи с подозрением на наличие моногенной формы СД у ребенка. У 21,6% родителей нарушений углеводного обмена не установлено. Это может быть обусловлено недостаточной информированностью о состоянии здоровья одного из родителей по социальным причинам (развод, смерть одного из родителей и т.д.). Аутосомно-доминантное наследование не будет также прослеживаться при мутациях *de novo*. В исследовании в двух национальных центрах Словакии и Чехии проведено молекулярно-генетическое исследование генов *GCK*, *HNF1a*, *HNF4a* у 150 пробандов без АТ, выраженного ожирения и отягощенной наследственности. В изучаемой когорте пациентов диагноз MODY был подтвержден в 39% случаев (58 пробандов), в том числе GCK-MODY — в 29,3% (44 пробандов), из них в 18 случаях имелось бессимптомное носительство мутации родителей, в 6 случаях — мутации *de novo* [43].

GCK-MODY — это неиммунная форма СД, однако в нашем исследовании мы не исключали пациентов с повышением титра АТ при наличии у них отягощенной наследственности по СД, что позволило выявить мутации в гене *GCK* у 9 пациентов с АТ. АТ определялись в невысоком титре, превышающем верхнюю границу нормы не более чем в 2 раза. Наличие АТ не оказывало влияния на течение заболевания — сахароснижающая терапия не была назначена ни одному пациенту, уровень HbA_{1c} при одинаковой длительности заболевания был сопоставим с уровнем HbA_{1c} у пациентов без АТ. Однако требуется дальнейшее наблюдение за пациентами с GCK-MODY с АТ для оценки влияния наличия АТ на прогрессирование нарушений углеводного обмена.

В гене *GCK* не выявлено частых мутаций, в основном мутации (59%) встречаются в одной семье каждая [16]. В нашем исследовании также в большинстве случаев (59,6%) мутации встречались однократно. Наиболее часто встречались миссенс-мутации p.G261R и p.G258C, выявленные у 7 и 6 неродственных пробандов соответственно.

Во многих исследованиях показано, что пациентам с GCK-MODY для компенсации углеводного обмена

достаточно диетотерапии, за исключением случаев гестационного СД, обусловленного мутациями в гене *GCK*, когда показана терапия инсулином при риске макросомии плода [44]. Более того, показано, что сахароснижающая терапия при GCK-MODY не приводит к улучшению показателей углеводного обмена. Предполагается, что отсутствие эффективности терапии тесно связано с особенностями регуляции углеводного обмена при GCK-MODY, который осуществляется на более высоких показателях гликемии, чем у здоровых людей. Сниженный синтез гликогена в печени, повышенный глюконеогенез после еды, а также ранний контррегуляторный ответ на гипогликемию противодействуют сахароснижающему эффекту от лечения, кроме того, введение экзогенного инсулина приводит к снижению секреции собственного инсулина. В исследовании A. Stride и соавт. не было выявлено разницы между уровнем HbA_{1c} у пациентов, получающих сахароснижающую терапию (6,5%) и диетотерапию (6,4%). При отмене сахароснижающей терапии (инсулин и ПССП) через 3 мес уровень HbA_{1c} не повышался [12]. Таким образом, пациентам с GCK-MODY не показана терапия инсулином или ПССП [1, 32]. Если пациент получает сахароснижающую терапию при выявлении гетерозиготных мутаций в гене *GCK*, возможна отмена сахароснижающей терапии, в том числе инсулина [12]. В нашем исследовании верификация диагноза позволила снизить долю пациентов, получающих терапию, с 15,4 до 7,7%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У детей нарушения углеводного обмена при GCK-MODY диагностируются чаще всего случайно, асимптоматически в любом возрасте, в том числе с рождения, характеризуются сочетанием НГН и НТГ и, как правило, не требуют назначения сахароснижающей терапии. Основными догенетическими критериями диагностики MODY являются: возраст диагностики СД 10–45 лет, отягощенная наследственность по аутосомно-доминантному типу, отсутствие потребности или небольшая потребность в инсулине при длительности заболевания (3 года и более), отсутствие ожирения и ИР, отсутствие повышения АТ. Однако анализ собственных данных и литературы показал, что не всегда GCK-MODY соответствует всем критериям MODY. При мутациях *de novo*, асимптоматическом течении нарушений углеводного обмена или низкой осведомленности о состоянии здоровья родственников может отсутствовать положительный семейный анамнез по СД. Ожирение при GCK-MODY может встречаться с популяционной частотой. У детей с GCK-MODY отмечается пубертатная ИР, встречающаяся и у здоровых детей. Нарушения углеводного обмена при GCK носят неиммунный характер, однако при выявлении персистирующей гипергликемии натощак у детей с невысоким титром одного или двух типов специфических панкреатических АТ при отягощенной наследственности по СД необходимо также проводить исследование гена *GCK*. Данный подход к диагностике GCK-MODY приведет к более частому выявлению новых случаев заболевания.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено в рамках государственного задания «Персонализированный подход к прогнозированию развития и дифференциальной диагностике сахарного диабета 1 типа у детей и подростков», регистрационный номер АААА-А20-120012190131-9.

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

Участие авторов. Сечко Е.А. — концепция, получение, анализ данных, интерпретация результатов, написание статьи; Кураева Т.Л. — концепция, получение, анализ данных, интерпрета-

ция результатов, написание статьи; Зильберман Л.И. — концепция, внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи; Лаптев Д.Н. — концепция, внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи; Безлепкина О.Б. — концепция, внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи; Петеркова В.А. — концепция, внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи. 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

- Hattersley AT, Greeley SAW, Polak M, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(S27):47-63. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12772>
- Tattersall RB, Fajans SS. A difference between the inheritance of classical juvenile-onset and maturity-onset type diabetes of young people. *Diabetes*. 1975;24(1):44-53. doi: <https://doi.org/10.2337/diab.24.1.44>
- Yamagata K, Furuta H, Oda N, et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-4a gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY1). *Nature*. 1996;384:458-460. doi: <https://doi.org/10.1038/384458a0>
- Mozzillo E, Salzano G, Barbetti F, et al. Survey on etiological diagnosis of diabetes in 1244 Italian diabetic children and adolescents: impact of access to genetic testing. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015;107(3):e15-e18. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2015.01.003>
- Fendler W, Borowiec M, Baranowska-Jazwiecka A, et al. Prevalence of monogenic diabetes amongst Polish children after a nationwide genetic screening campaign. *Diabetologia*. 2012;55(10):2631-2635. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-012-2621-2>
- Chakera AJ, Spyer G, Vincent N, et al. The 0.1% of the population with glucokinase monogenic diabetes can be recognized by clinical characteristics in pregnancy: the Atlantic Diabetes in Pregnancy cohort. *Diabetes Care*. 2014;37(5):1230-1236. doi: <https://doi.org/10.2337/dc13-2248>
- Кураева Т.Л., Сечко Е.А., Зильберман Л.И., и др. Молекулярно-генетические и клинические варианты MODY2 и MODY3 у детей в России // *Проблемы эндокринологии*. — 2015. — Т. 61. — №5. — С. 14-25. [Kuraeva TL, Sechko EA, Zilberman LI, et al. Molecular genetic and clinical variants MODY2 and MODY3 in children in Russia. *Problems of Endocrinology*. 2015;61(5):14-25. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl201561514-25>
- Зубкова Н.А., Гюева О.А., Тихонович Ю.В., и др. Клиническая и молекулярно-генетическая характеристика случаев MODY1-3 в Российской Федерации, выявленных по результатам NGS // *Проблемы эндокринологии*. — 2017. — Т. 63. — №6. — С. 369-378. [Zubkova NA, Gueva OA, Tikhonovich YuV, et al. Clinical and molecular genetic characteristics of MODY1—3 cases in the Russian Federation as shown by NGS. *Problems of Endocrinology*. 2017;63(6):369-378. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl2017636369-378>
- Glotov OS, Serebryakova EA, Turkunova ME, et al. Whole-exome sequencing in Russian children with non-type 1 diabetes mellitus reveals a wide spectrum of genetic variants in MODY-related and unrelated genes. *Mol Med Rep*. 2019;20(6):4905-4914. doi: <https://doi.org/10.3892/mmr.2019.10751>
- Matschinsky FM. Regulation of pancreatic beta-cell glucokinase: from basics to therapeutics. *Diabetes*. 2002;51(S3):S394-S404. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.51.2007.s394>
- Stride A, Vaxillaire M, Tuomi T, et al. The genetic abnormality in the beta cell determines the response to an oral glucose load. *Diabetologia*. 2002;45(3):427-435. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-001-0770-9>
- Stride A, Shields B, Gill-Carey O, et al. Cross-sectional and longitudinal studies suggest pharmacological treatment used in patients with glucokinase mutations does not alter glycaemia. *Diabetologia*. 2014;57(1):54-56. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-013-3075-x>
- Feigerlová E, Pruhová S, Dittertová L, et al. Aetiological heterogeneity of asymptomatic hyperglycaemia in children and adolescents. *Eur J Pediatr*. 2006;165(7):446-452. doi: <https://doi.org/10.1007/s00431-006-0106-3>
- Pihoker C, Gilliam LK, Ellard S, et al. Prevalence, characteristics and clinical diagnosis of maturity onset diabetes of the young due to mutations in HNF1A, HNF4A, and glucokinase: results from the SEARCH for Diabetes in Youth. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(10):4055-4062. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1279>
- Гюева О.А., Колодкина А.А., Васильев Е.В., и др. Наследственный вариант сахарного диабета, обусловленного дефектом гена NEUROD1 (MODY6): первое описание в России // *Проблемы Эндокринологии*. — 2016. — Т. 62. — №3. — С. 16-20. [Gueva OA, Kolodkina AA, Vasilyev EV, et al. Hereditary variant of diabetes mellitus caused by a defect of the NEUROD1 gene (MODY6): the first description in Russia. *Problems of Endocrinology*. 2016;62(3):16-20. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl201662316-20>
- Osbak KK, Colclough K, Saint-Martin C, et al. Update on mutations in glucokinase (GCK), which cause maturity-onset diabetes of the young, permanent neonatal diabetes, and hyperinsulinemic hypoglycemia. *Hum Mutat*. 2009;30(11):1512-1526. doi: <https://doi.org/10.1002/humu.21110>
- Hager J, Blanché H, Sun F, et al. Six mutations in the glucokinase gene identified in MODY by using a nonradioactive sensitive screening technique. *Diabetes*. 1994;43(5):730-733. doi: <https://doi.org/10.2337/diab.43.5.730>
- Gagnoli C, Cockburn BN, Chiamonte F, et al. Early-onset Type II diabetes mellitus in Italian families due to mutations in the genes encoding hepatic nuclear factor 1 alpha and glucokinase. *Diabetologia*. 2001;44(10):1326-1329. doi: <https://doi.org/10.1007/s001250100644>
- Lehto M, Wipemo C, Ivarsson SA, et al. High frequency of mutations in MODY and mitochondrial genes in Scandinavian patients with familial early-onset diabetes. *Diabetologia*. 1999;42(9):1131-1137. doi: <https://doi.org/10.1007/s001250051281>
- Lorini R, Klersy C, d'Annunzio G, et al. Maturity-onset diabetes of the young in children with incidental hyperglycemia: a multicenter Italian study of 172 families. *Diabetes Care*. 2009;32(10):1864-1866. doi: <https://doi.org/10.2337/dc08-2018>
- Takeda J, Gidh-Jain M, Xu LZ, et al. Structure/function studies of human beta-cell glucokinase. Enzymatic properties of a sequence polymorphism, mutations associated with diabetes, and other site-directed mutants. *J Biol Chem*. 1993;268(20):15200-15204.
- Ellard S, Beards F, Allen LJ, et al. A high prevalence of glucokinase mutations in gestational diabetic subjects selected by clinical criteria. *Diabetologia*. 2000;43(2):250-253. doi: <https://doi.org/10.1007/s001250050038>
- Bertini C, Maioli M, Fresu P, et al. A new missense mutation in the glucokinase gene in an Italian Mody family. *Diabetologia*. 1996;39(11):1413-1414.
- Gidh-Jain M, Takeda J, Xu LZ, et al. Glucokinase mutations associated with non-insulin-dependent (type 2) diabetes mellitus have decreased enzymatic activity: implications for structure/function relationships. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993;90(5):1932-1936. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.90.5.1932>
- Mantovani V, Salardi S, Cerreta V, et al. Identification of eight novel glucokinase mutations in Italian children with maturity-onset diabetes of the young. *Hum Mutat*. 2003;22(4):338. doi: <https://doi.org/10.1002/humu.9179>
- Velho G, Blanché H, Vaxillaire M, et al. Identification of 14 new glucokinase mutations and description of the clinical profile of 42 MODY-2 families. *Diabetologia*. 1997;40(2):217-224. doi: <https://doi.org/10.1007/s001250050666>

27. Galán M, Vincent O, Roncero I, et al. Effects of novel maturity-onset diabetes of the young (MODY)-associated mutations on glucokinase activity and protein stability. *Biochem J*. 2006;393(Pt1):389-396. doi: <https://doi.org/10.1042/BJ20051137>
28. McKinney JL, Cao H, Robinson JF, et al. Spectrum of HNF1A and GCK mutations in Canadian families with maturity-onset diabetes of the young (MODY). *Clin Invest Med*. 2004;27(3):135-141.
29. Barrio R, Bellanné-Chantelot C, Moreno JC, et al. Nine novel mutations in maturity-onset diabetes of the young (MODY) candidate genes in 22 Spanish families. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(6):2532-2539. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.87.6.8530>
30. Jetton TL, Liang Y, Pettepher CC, et al. Analysis of upstream glucokinase promoter activity in transgenic mice and identification of glucokinase in rare neuroendocrine cells in the brain and gut. *J Biol Chem*. 1994;269(5):3641-3654. doi: [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(17\)41910-7](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(17)41910-7)
31. Njølstad PR, Søvik O, Cuesta-Muñoz A, et al. Neonatal diabetes mellitus due to complete glucokinase deficiency. *N Engl J Med*. 2001;344(21):1588-1592. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM200105243442104>
32. Velho G, Petersen KF, Perseghin G, et al. Impaired hepatic glycogen synthesis in glucokinase-deficient (MODY-2) subjects. *J Clin Invest*. 1996;98(8):1755-1761. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI118974>
33. Овсянникова А.К., Шахтштейнер Е.В., Иванощук Д.Е., и др. Течение сахарного диабета взрослого типа у молодых лиц старше 18 лет, обусловленного мутацией гена глюкокиназы (GCK-MODY): данные проспективного наблюдения // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24. — №2. — С. 133-140. [Ovsyannikova OK, Shakhshneider EV, Ivanoshchuk DE, et al. GCK-MODY diabetes course in persons over 18 years of age: prospective observation. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(2):133-140. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.14341/DM12319>
34. Hughes AE, De Franco E, Globa E, et al. Identification of GCK-maturity-onset diabetes of the young in cases of neonatal hyperglycemia: A case series and review of clinical features. *Pediatr Diabetes*. 2021;22(6):876-881. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.13239>
35. Дедов И.И., Зубкова Н.А., Арбатская Н.Ю., и др. MODY2: клинические и молекулярно-генетические характеристики 13 случаев заболевания. Первое описание MODY в России // *Проблемы Эндокринологии*. — 2009. — Т. 55. — №3. — С. 3-7. [Dedov II, Zubkova NA, Arbatskaya NY, et al. MODY2: clinical and molecular genetic characteristics of 13 cases of the disease. The first description of MODY in Russia. *Problems of Endocrinology*. 2009;55(3):3-7. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.14341/prob120095533-7>
36. Steele AM, Wensley KJ, Ellard S, et al. Use of HbA1c in the identification of patients with hyperglycaemia caused by a glucokinase mutation: observational case control studies. *PLoS One*. 2013;8(6):e65326. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0065326>
37. Тутельян В.А., Батуринов А.К., Конь И.Я., и др. Распространенность ожирения и избыточной массы тела среди детского населения РФ: мультицентровое исследование // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2014. — Т. 93. — №5. — С. 28-31. [Tut'yan VA, Baturin AK, Kon'lya, et al. Rasprostranennost' ozhireniya i izbytochnoi massy tela sredi detskogo naseleniya RF: mul'titsentrovoye issledovanie. *Pediatrics*. 2014;93(5):28-31 (In Russ.).]
38. Kleinberger JW, Copeland KC, Gandica RG, et al. Monogenic diabetes in overweight and obese youth diagnosed with type 2 diabetes: the TODAY clinical trial. *Genet Med*. 2018;20(6):583-590. doi: <https://doi.org/10.1038/gim.2017.150>
39. Lehto M, Tuomi T, Mahtani MM, et al. Characterization of the MODY3 phenotype. Early-onset diabetes caused by an insulin secretion defect. *J Clin Invest*. 1997;99(4):582-591. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI119199>
40. Wilkin TJ. The accelerator hypothesis: weight gain as the missing link between Type I and Type II diabetes. *Diabetologia*. 2001;44(7):914-922. doi: <https://doi.org/10.1007/s001250100548>
41. Clément K, Pueyo ME, Vaxillaire M, et al. Assessment of insulin sensitivity in glucokinase-deficient subjects. *Diabetologia*. 1996;39(1):82-90. doi: <https://doi.org/10.1007/BF00400417>
42. Gungor N, Saad R, Janosky J, Arslanian S. Validation of surrogate estimates of insulin sensitivity and insulin secretion in children and adolescents. *J Pediatr*. 2004;144(1):47-55. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2003.09.045>
43. Stanik J, Dusatkova P, Cinek O, et al. De novo mutations of GCK, HNF1A and HNF4A may be more frequent in MODY than previously assumed. *Diabetologia*. 2014;57(3):480-484. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-013-3119-2>
44. Spyer G, Macleod KM, Shepherd M, et al. Pregnancy outcome in patients with raised blood glucose due to a heterozygous glucokinase gene mutation. *Diabet Med*. 2009;26(1):14-18. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2008.02622.x>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*Сечко Елена Александровна, к.м.н. [Elena A. Sechko, MD, PhD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, Moscow 117036, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8181-5572>; eLibrary SPIN: 4608-5650; e-mail: elena.sechko@bk.ru

Кураева Тамара Леонидовна, д.м.н., проф. [Tamara L. Kuraeva, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4950-3920>; eLibrary SPIN: 8206-0406; e-mail: diabetkuraeva@mail.ru

Зильберман Любовь Иосифовна, к.м.н. [Lubov I. Zilberman, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0316-8314>;

eLibrary SPIN: 4488-7724; e-mail: zilbermanl@yandex.ru

Лаптев Дмитрий Никитич, д.м.н. [Dmitry N. Laptev, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4316-8546>;

eLibrary SPIN: 2419-4019; e-mail: laptevdn@ya.ru

Безлепкина Ольга Борисовна, д.м.н., проф. [Olga B. Bezlepkina, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9621-5732>; eLibrary SPIN: 3884-0945; e-mail: Olgabezlepkina@mail.ru

Петеркова Валентина Александровна, д.м.н., профессор, академик РАН [Valentina A. Peterkova, PhD,

Professor, Academician of RAS]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5507-4627>; eLibrary SPIN: 4009-2463;

e-mail: peterkovava@hotmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Сечко Е.А., Кураева Т.Л., Зильберман Л.И., Лаптев Д.Н., Безлепкина О.Б., Петеркова В.А. Неиммунный сахарный диабет у детей, обусловленный гетерозиготными мутациями в гене глюкокиназы (GCK-MODY): анализ данных 144 пациентов // *Сахарный диабет*. — 2022. — Т. 25. — №2. — С. 145-154. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12819>

TO CITE THIS ARTICLE:

Sechko EA, Kuraeva TL, Zilberman LI, Laptev DN, Bezlepkina OB, Peterkova VA. Non-immune diabetes mellitus in children due to heterozygous mutations in the glucokinase gene (GCK-MODY): data of 144 patients. *Diabetes Mellitus*. 2022;25(2):145-154. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12819>

УРОВЕНЬ С-ПЕПТИДА И РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ПАНКРЕАТИЧЕСКИХ АУТОАНТИТЕЛ У ДЕТЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА ПРИ РАЗНОЙ ДЛИТЕЛЬНОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ



© Е.М. Романенкова*, И.А. Еремина, Е.В. Титович, Е.А. Сечко, Л.В. Никанкина, В.А. Петеркова, О.Б. Безлепкина, Д.Н. Лаптев

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

ОБОСНОВАНИЕ. Сахарный диабет 1 типа (СД1) характеризуется развитием абсолютной недостаточности инсулина, однако у некоторых пациентов остаточная секреция инсулина может сохраняться длительное время. Оценка уровня С-пептида полезна для дифференциальной диагностики типа СД в сложных случаях, может использоваться для оценки резерва поджелудочной железы как в клинической практике, так и в клинических исследованиях.

ЦЕЛЬ. Оценить уровень С-пептида и распространенность панкреатических аутоантител (Ат) у детей с СД1 при разной длительности заболевания и выявить факторы, ассоциированные с сохранной секрецией С-пептида.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Одноцентровое одномоментное исследование, включающее данные 703 детей с СД1, госпитализированных в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» в 2016–2020 гг., у которых исследовался уровень С-пептида и выявлен положительный титр одного или более специфических Ат (к транспортеру цинка (ZnT8), тирозинфосфатазе (IA-2), глутаматдекарбоксилазе (GAD), цитоплазматическим структурам β -клеток (ICA), антиинсулиновым Ат (IAA)). Пациенты были распределены на 3 группы по длительности СД1: 1-я — <1 года, 2-я — от 1 до 5 лет, 3-я — >5 лет.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Медиана уровня С-пептида натощак в 1-й группе составила 0,6 нг/мл [0,27; 1,09]; во 2-й — 0,2 нг/мл [0,01; 0,8]; в 3-й — 0,01 нг/мл [0,01; 0,037]. Сохранная секреция С-пептида (>0,6 нг/мл) определялась в 1-й группе в 51,4%, во 2-й — в 31,4%, в 3-й — в 11,4% случаев. У пациентов с ожирением чаще определялся уровень С-пептида выше 1,1 нг/мл в первый год заболевания (65,2%) и при длительности 1–5 лет (35,7%) по сравнению с детьми с нормальным (18,5 и 14,5%) и избыточным весом (15,7 и 19%), $p < 0,01$. Выявлена отрицательная зависимость между уровнем С-пептида и длительностью СД1 ($r = -0,489$; $p = 0,000$), суточной дозой инсулина ($r = -0,637$; $p = 0,000$); положительная ассоциация выявлена с возрастом диагностики СД1 ($r = 0,547$; $p = 0,000$). Частота выявления одного вида Ат в общей группе составила 29,5%, 2 видов — 33,6%, 3 и более — 36,9%. Распространенность IA-2, ZnT8 снижалась с увеличением длительности заболевания ($p < 0,05$ и $p < 0,01$), а частота выявления ICA увеличивалась ($p < 0,01$). Ассоциации между видом, количеством, титром Ат и уровнем С-пептида, длительностью СД1 и возрастом манифестации заболевания не получено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Уровень С-пептида у детей с СД1 в первые 5 лет от манифестации значимо выше при более старшем возрасте диагностики заболевания СД и наличии ожирения. Частота выявления IA-2, ZnT8 снижается с увеличением длительности заболевания СД1, а частота выявления ICA увеличивается. Не выявлено ассоциации между уровнем С-пептида и видом, количеством и титром Ат.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 1 типа; С-пептид; аутоантитела

C-PEPTIDE LEVELS AND THE PREVALENCE OF ISLETS AUTOANTIBODIES IN CHILDREN WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS WITH DIFFERENT DURATION OF THE DISEASE

© Elizaveta M. Romanenkova*, Irina A. Eremina, Elena V. Titovich, Elena A. Sechko, Larisa V. Nikankina, Valentina A. Peterkova, Olga B. Bezlepina, Dmitry N. Laptev

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

BACKGROUND: Type 1 diabetes mellitus (T1DM) is characterized by the development of absolute insulin deficiency. In some patients residual insulin secretion may persist for a long time. C-peptide is a widely used to measure the pancreatic beta cells function, in clinical practice and in research studies.

AIM: To assess C-peptide levels and presence of islets autoantibodies (Ab) in children with different duration of T1DM and to identify factors associated with the preserved secretion.

MATERIALS AND METHODS: Single-center cross-sectional study including data from 703 cases of children with T1DM, examined in the Endocrinology Research Center in 2016–2020, who was underwent a study of C-peptide levels and was positive for one or more islets antibodies (ZnT8, IA-2, GAD, ICA, IAA). There were 3 groups of patients: 1st — T1DM duration < 1 year, 2nd — from 1 to 5 years, 3rd — > 5 years.



RESULTS: The median of the fasting C-peptide level in the 1st group was 0.6 ng/ml [0.27; 1.09]; in the 2nd group — 0.2 ng/ml [0.01; 0.8]; in the 3rd group — 0.01 ng/ml [0.01; 0.037]. The preserved secretion of C-peptide (> 0.6 ng/ml) was determined in 51.4% in the 1st group, in 31.4% — in the 2nd group and in 11.4% in the 3rd group. In patients with obesity during the first year from the T1DM diagnosis C-peptide levels above 1.1 ng/ml was determined significantly more often (65.2%), as well as at the period of 1 to 5 years of the disease (35.7%), compared with children with normal BMI (18.5% and 14.5%, respectively) or overweight (15.7% and 19%, respectively), $p < 0.01$. A negative correlation was found between C-peptide levels and the duration of T1DM ($r = -0.489$, $p = 0.000$), the daily dose of insulin ($r = -0.637$, $p = 0.000$), a positive association was found with the age of diagnosis of T1DM ($r = 0.547$, $p = 0.000$). The frequency of the presence of one type of islets autoantibodies in all groups was 29.5%, 2 types — 33.6%, 3 and more types — 36.9%. The titer of IA-2, ZnT8 decreased with the disease duration ($p < 0.05$ and $p < 0.01$, respectively), while the titer of ICA increased ($p < 0.01$). No associations between the types, number, antibodies titer and C-peptide levels, age of disease manifestation were found.

CONCLUSION: C-peptide levels in children with T1DM in groups with older age at diagnosis and with obesity is significantly higher for the first 5 years of the disease. The study have shown the titer of IA-2, ZnT8 is decreasing with the disease duration, in turn, the frequency of detection of ICA increases. No association between C-peptide levels and the type, number and titer of antibodies were found.

KEYWORDS: type 1 diabetes; C-peptide; autoantibodies

ОБОСНОВАНИЕ

Измерение уровня С-пептида используется для оценки секреции эндогенного инсулина у пациентов с сахарным диабетом 1 типа (СД1). Несмотря на то что СД1 характеризуется развитием абсолютной недостаточности инсулина, у некоторых пациентов остаточная секреция инсулина может сохраняться достаточно длительное время [1], оказывая влияние на течение СД1. Клинические эффекты заключаются в снижении частоты легкой и тяжелой гипогликемии, развития микрососудистых осложнений, снижении суточной дозы инсулина, частоты диабетического кетоацидоза и смерти от него [2–4]. Анализ взаимосвязи показателей непрерывного мониторинга глюкозы с остаточной функцией β -клеток продемонстрировал отрицательную корреляцию между уровнем С-пептида натощак и вариабельностью гликемии, частотой гипогликемий [5]. Стимулированный уровень С-пептида $> 0,6$ нг/мл указывает на клинически значимую остаточную секрецию, способствующую контролю гликемии [6, 7].

Оценка уровня С-пептида может быть полезна для уточнения типа СД в сложных клинических ситуациях, что, в свою очередь, определит выбор тактики лечения пациента [8]. Увеличение распространенности ожирения среди детей привело к повышению частоты диагностики и СД1 на фоне этой патологии [9], что может затруднять верификацию типа диабета. У большинства детей с СД1 абсолютный дефицит инсулина развивается в течение первых 2–3 лет после постановки диагноза, в то время как при СД 2 типа (СД2) секреция инсулина сохраняется в течение более длительного времени [8], хоть и менее продолжительного по сравнению со взрослыми пациентами. У детей с СД1, развившимся на фоне ожирения, зачастую потребность в инсулинотерапии возникает не сразу или наблюдается длительная фаза ремиссии СД1 по аналогии с латентным аутоиммунным сахарным диабетом взрослых (LADA), и им может быть ошибочно установлен диагноз СД2 [10]. Положительный титр специфических панкреатических аутоантител (Ат) не характерен для детей с СД2 и моногенными формами диабета. Описание динамики уровня С-пептида у детей с СД1, частоты выявления остаточной секреции С-пептида и ее уровня, оценка распространенности разных видов пан-

креатических Ат в зависимости от длительности СД1 улучшат дифференциальную диагностику подтипов СД.

Кроме того, исследование уровня С-пептида может использоваться для оценки резерва поджелудочной железы как в клинической практике, так и в клинических исследованиях применения новых лекарственных препаратов, замедляющих прогрессирование заболевания на ранних стадиях.

В большинстве исследований, проведенных к настоящему времени, секреция С-пептида, уровень панкреатических Ат оценивались в начальный период СД1. И только в некоторых исследованиях изучена динамика уровней С-пептида и Ат на протяжении заболевания [11–14].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить уровень С-пептида и распространенность панкреатических Ат у детей с СД1 при разной длительности заболевания и выявить факторы, ассоциированные с сохранной секрецией С-пептида.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Обследование и лечение пациентов проводились в детском отделении сахарного диабета ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Время исследования. В исследование включены данные из историй болезни пациентов, проходивших стационарное обследование с января 2016 г. по декабрь 2020 г.

Изучаемые популяции

Проанализированы клинико-лабораторные данные из историй болезни 1641 ребенка с СД. Отобраны данные 703 детей с СД1, которым проводилось исследование уровня С-пептида и у которых выявлен положительный титр одного или более панкреатических Ат (к транспортеру цинка (ZnT8), тирозинфосфатазе (IA-2), глутаматдекарбоксилазе (GAD), цитоплазматическим структурам β -клеток (ICA), антиинсулиновые Ат (IAA)). Пациенты были распределены на 3 группы в зависимости от длительности СД1: 1-я группа — длительность менее 1 года, 2-я группа — от 1 года до 5 лет, 3-я группа — более 5 лет.

Анализ в подгруппах

Для оценки влияния возраста диагностики СД1 на течение заболевания пациенты были дополнительно разделены на 3 группы: с возрастом диагностики СД1 до 7 лет, от 7 до 12 лет, старше 12 лет.

Для анализа влияния избыточного веса и ожирения на течение СД1 пациенты были дополнительно разделены на 3 группы: с SDS (числом стандартных отклонений от среднего) индекса массы тела (ИМТ) <1, SDS ИМТ от 1 до 2, SDS ИМТ >2.

Дизайн исследования

Одноцентровое одномоментное исследование.

Методы

Общеклинические данные включали показатели возраста диагностики СД1, антропометрические показатели (SDS ИМТ (число стандартных отклонений от среднего ИМТ для конкретного возраста и пола)). Диагностическим критерием избыточной массы тела считали SDS ИМТ >1,0; ожирения — >2,0.

Гликированный гемоглобин (HbA_{1c}) определялся методом жидкостной ионообменной хроматографии на анализаторе Diastat (BioRad, США). Уровень С-пептида оценивался методом усиленной хемилюминесценции на анализаторе COBAS 6000 фирмы Roche Diagnostics (Швейцария). Референсные значения С-пептида — 1,1–1,4 нг/мл. Уровень С-пептида ниже 0,2 нг/мл оценивался как низкая, от 0,2 до 0,6 нг/мл — как остаточная, выше 0,6 нг/мл — сохранная секреция С-пептида.

Стимулированная секреция С-пептида оценивалась в ходе пробы со стандартным жидким завтраком: уровень С-пептида исследовался через 60 и 120 мин после приема специализированного питания Clinutren Junior, Nestlé Health Science (1 ккал/мл; 65% углеводов, 20% жиров и 15% белка) из расчета 6 мл препарата на 1 кг веса, но не более 360 мл.

Иммунологическое исследование: количественное определение Ат к ICA, GAD и IAA проводилось с помощью иммуноферментных наборов Isletest-ICA, GADA, IAA фирмы Biomerica, Ат IA-2 — наборов Medizym фирмы Medipan MGBH, Ат к ZnT8 — иммуноферментных наборов Zinc Transporter 8 Autoantibody Human ELISA фирмы BioVendor.

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Обработка и анализ статистических данных проводились в программах Statistica 8.0 (StatSoft, США), MS Excel 2010 (Microsoft, США). Количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха Me (25–75 перцентиль); качественные данные — в виде абсолютных значений (n) и/или частот (%). Различия между количественными признаками оценивалось с помощью критерия Краскела–Уоллиса (при сравнении 3 и более выборок) и Манна–Уитни (при сравнении двух выборок). В случае множественных сравнений использовалась поправка Бонферрони. Различия между качественными признаками оценивалось с помощью точного критерия Фишера. Значение p менее 0,05 считалось статистически значимым. Взаимосвязь между двумя показателями оценивалась с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен локальным комитетом по этике ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (выписка из протокола №17 от 23.10.2019). Все родители и официальные опекуны пациентов подписывали информированное согласие до включения в исследование.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинико-лабораторная характеристика пациентов представлена в табл. 1. Медиана длительности заболевания в 1-й группе составила 0,5 года [0,3; 0,8]; во 2-й группе — 2,2 года [1,4; 3,1]; в 3-й группе — 7,5 года [5,6; 8,7].

Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха: Me [Q1; Q3].

Возраст на момент диагностики был сопоставим в 1-й и 2-й группах и статистически значимо ниже в 3-й группе детей. Медиана SDS ИМТ, а также процентное соотношение детей, имеющих избыточный вес или ожирение, во всех 3 группах не отличались. Уровень HbA_{1c} был значимо ($p=0,001$) выше при длительности заболевания более 5 лет. Рост уровня HbA_{1c} с увеличением длительности заболевания отмечался у пациентов обоих полов и статистически значимо не отличался между мальчиками и девочками во всех выделенных группах

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика пациентов с сахарным диабетом 1 типа, включенных в исследование

	Все пациенты	1-я группа: длительность СД1<1 года	2-я группа: длительность СД1 1–5 лет	3-я группа: длительность СД1>5 лет
Количество пациентов, n	703	245	335	123
Соотношение полов, м:ж	1:1,1	1:1,1	1,05:1	1:1,3
Возраст на момент диагностики, лет	8,2 [4,6; 11,4]	8,3 [4,7; 12,2]	9,1 [5,4; 11,9]	6,0 [3,2; 8,7]
Возраст на момент обследования, лет	11,3 [7,3; 14,6]	8,8 [5,2; 12,8]	11,5 [7,5; 14,4]	14,5 [11,4; 16,3]
SDS ИМТ (SD)	0,2 [-0,6; 1,0]	-0,01 [-0,8; 0,9]	0,3 [-0,5; 1,0]	0,3 [-0,4; 1,2]
Дети с SDS ИМТ>1, %	25,4	23,7	25,7	26,8
HbA_{1c} , %	7,4 [6,5; 8,6]	7,1 [6,4; 8,7]	7,3 [6,5; 8,6]	7,9 [7,2; 9,0]
Суточная доза инсулина, Ед/кг/сут	0,76 [0,5; 0,98]	0,6 [0,37; 0,84]	0,81 [0,56; 0,99]	0,9 [0,73; 1,13]

Примечания. SDS ИМТ — SDS индекса массы тела.

(рис. 1, см. табл. 1). Процент пациентов с уровнем HbA_{1c} более 7% также повышался с увеличением длительности заболевания: 52,65% при длительности СД1 менее 1 года, 57,3% — от 1 до 5 лет, 77,2% — более 5 лет.

Суточная доза инсулина (на момент выписки из стационара) у детей с СД1 повышалась с увеличением длительности заболевания ($r=0,33$; $p<0,001$). Отмечена тенденция к более высокой суточной дозе инсулина у девочек по сравнению с мальчиками, однако статистически значимых различий не выявлено (рис. 2).

Динамика уровня С-пептида у детей с СД1

Как известно, с увеличением длительности СД1 уровень С-пептида снижается. Среди обследованных нами пациентов медиана уровня С-пептида при длительности СД1 менее 1 года составила 0,6 нг/мл [0,27; 1,09]; при длительности от 1 года до 5 лет — 0,2 нг/мл [0,01; 0,8]; при длительности более 5 лет уровень был крайне низким — 0,01 нг/мл [0,01; 0,037]. Статистически значимых различий в уровне С-пептида в зависимости от пола не получено (рис. 3).

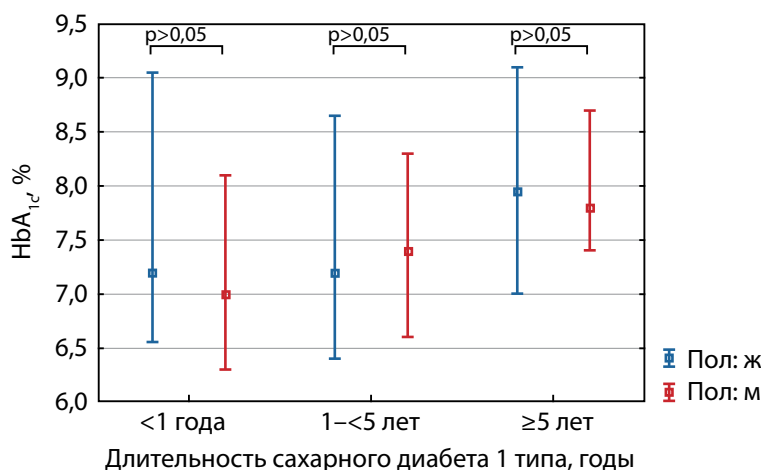


Рисунок 1. Уровень гликированного гемоглобина у детей с сахарным диабетом 1 типа в зависимости от длительности заболевания и пола.

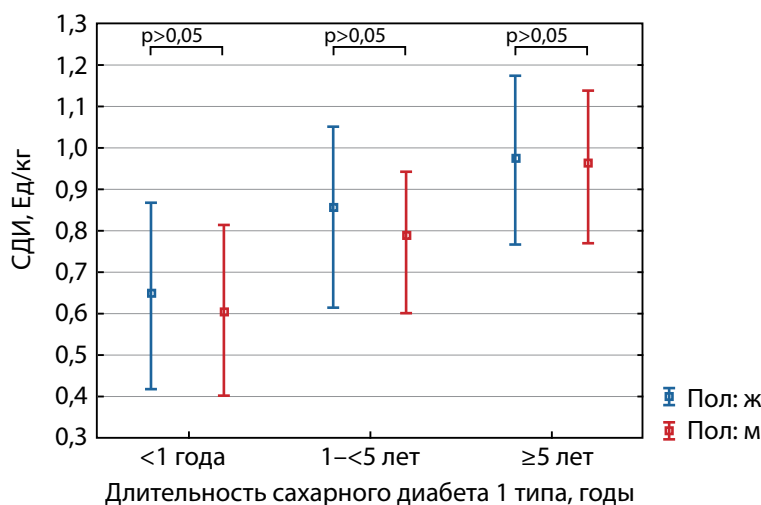


Рисунок 2. Суточная доза инсулина (СДИ) у детей с сахарным диабетом 1 типа в зависимости от длительности заболевания и пола.

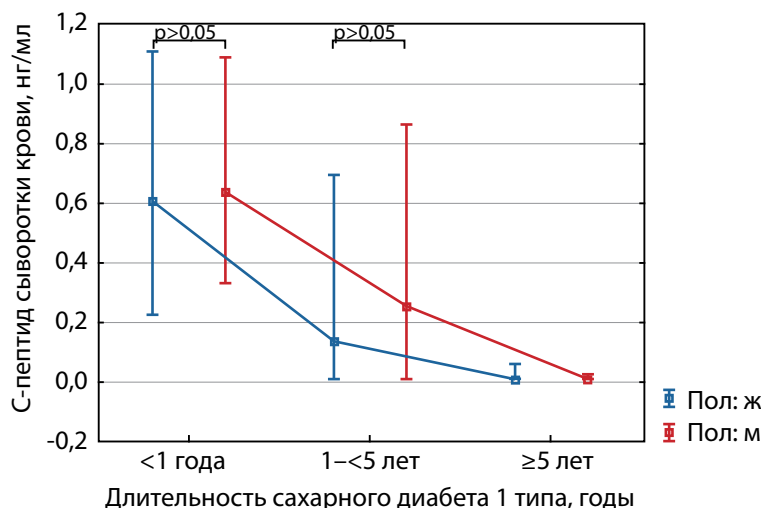


Рисунок 3. Уровень С-пептида натощак у детей с сахарным диабетом 1 типа при разной длительности заболевания в зависимости от пола.

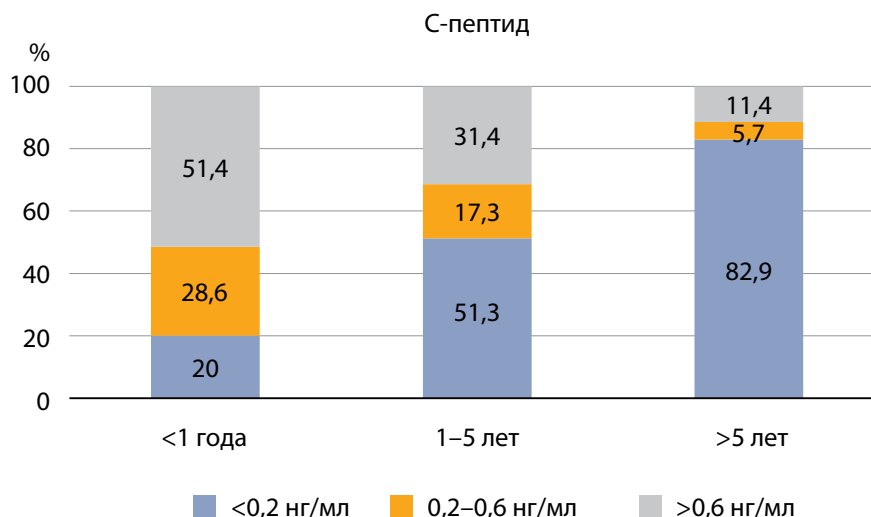


Рисунок 4. Частота сохранной, остаточной и низкой секреции С-пептида у детей с сахарным диабетом 1 типа при разной длительности заболевания.

Сохранная секреция С-пептида при длительности СД1 до 1 года определялась в 51,4%, от 1 до 5 лет — в 31,4%, более 5 лет — в 11,4% случаев ($p < 0,01$; рис. 4).

У 146 пациентов с определяемым базальным уровнем С-пептида (более 0,1 нг/мл) исследованы стимулированные уровни С-пептида в ходе пробы со стандартным жидким завтраком (табл. 2). Несмотря на то что уровень С-пептида натошак статистически значимо снижался с увеличением длительности СД1, значимых различий в стимулированных уровнях С-пептида между группами не получено.

Влияние возраста диагностики СД1 на секрецию С-пептида

При длительности СД1 до 1 года базальный уровень С-пептида был значимо ниже при диагностике заболевания в более раннем возрасте: до 7 лет — 0,33 нг/мл [0,09; 0,56], от 7 до 12 лет — 0,71 нг/мл [0,44; 1,16], старше 12 лет — 1,12 нг/мл [0,79; 1,75] (табл. 3). При длительности заболевания от 1 года до 5 лет сохранялась та же зависи-

мость с более низким уровнем С-пептида при меньшем возрасте дебюта СД1: при диагностике СД1 в возрасте младше 7 лет секреция С-пептида при данной длительности заболевания практически не определялась, у пациентов с началом СД1 от 7 до 12 лет отмечалась остаточная секреция С-пептида, при манифестации заболевания в возрасте старше 12 лет базальная секреция С-пептида зачастую оставалась сохранной. При длительности заболевания более 5 лет уровень С-пептида был крайне низким вне зависимости от возраста манифестации СД. Корреляционный анализ выявил отрицательную ассоциацию между уровнем С-пептида и длительностью СД1 ($r = -0,489$; $p = 0,001$), положительную ассоциацию с возрастом манифестации СД1 ($r = 0,547$; $p = 0,000$).

Наличие собственной секреции инсулина у пациентов с СД1 влияет на величину потребности в экзогенном инсулине. Среди обследованных пациентов, дебют СД1 у которых пришелся на возраст старше 12 лет, при длительности заболевания менее 5 лет суточная доза инсулина была статистически значимо ниже по сравнению

Таблица 2. Уровень С-пептида в ходе пробы со стандартным жидким завтраком у детей с сахарным диабетом 1 типа с определяемым базальным уровнем С-пептида

	1-я группа ДД <1 года	2-я группа ДД 1–5 лет	3-я группа ДД >5 лет	P_{1-2}	P_{2-3}	P_{1-3}
Число пациентов, n	69	77	20			
С-пептид 0 мин, нг/мл	1,29 [0,8; 1,99]	1,04 [0,58; 1,91]	0,88 [0,1; 1,52]	<0,001	<0,001	<0,001
С-пептид 60 мин, нг/мл	3,27 [2,17; 4,89]	2,76 [1,46; 5,5]	2,38 [0,25; 4,22]	0,13	0,39	0,13
С-пептид 120 мин, нг/мл	3,1 [1,63; 5,09]	2,9 [1,29; 5,02]	1,9 [0,44; 3,61]	0,57	0,13	0,07

Примечания. ДД – длительность диабета. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха: Ме [Q1; Q3]. Сравнение групп проводилось с использованием критерия Манна–Уитни. Уровень статистической значимости рассчитан с учетом поправки Бонферрони $p = 0,018$. Полужирным выделены статистически значимые различия.

Таблица 3. Характеристика детей с сахарным диабетом 1 типа в зависимости от возраста диагностики заболевания

Длительность СД1, лет	Возраст диагностики СД1			P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃
	<1	1.	2.			
		<7 лет	7–12 лет			
		>12 лет				
Число пациентов, n	<1	102	78			
	1–5	127	129			
	>5	74	46			
С-пептид, нг/мл	<1	0,33 [0,09; 0,56]	0,71 [0,44; 1,16]	1,12 [0,79; 1,75]	<0,001	<0,001
	1–5	0,01 [0,01; 0,13]	0,32 [0,04; 0,9]	0,91 [0,25; 1,75]	<0,001	<0,001
	>5	0,01 [0,01; 0,01]	0,01 [0,01; 0,2]	0,01 [0,01; 0,06]	0,008	0,55
HbA _{1c} , %	<1	7,3 [6,4; 8,8]	7,1 [6,5; 7,9]	6,75 [6,25; 9,15]	0,22	0,3
	1–5	7,2 [6,4; 8,1]	7,45 [6,7; 8,7]	7,4 [6,3; 9,3]	0,04	0,98
	>5	7,7 [7,2; 8,6]	8,15 [7,2; 9,7]	9,6 [7,4; 9,8]	0,06	0,24
СДИ, Ед/кг	<1	0,72 [0,43; 0,93]	0,52 [0,33; 0,77]	0,45 [0,27; 0,68]	<0,001	<0,001
	1–5	0,86 [0,67; 1,03]	0,83 [0,57; 1,04]	0,51 [0,35; 0,83]	0,18	<0,001
	>5	0,96 [0,77; 1,2]	0,86 [0,69; 0,99]	0,97 [0,46; 1,45]	0,07	0,82

Примечания. СДИ — суточная доза инсулина. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха: Ме [Q1; Q3]. Сравнение групп проводилось с использованием критерия Манна–Уитни. Уровень статистической значимости рассчитан с учетом поправки Бонферрони $p=0,018$. Полужирным выделены статистически значимые различия.

с теми, кто заболел в возрасте младше 7 лет (см. табл. 3). При длительности заболевания более 5 лет различий в суточной дозе инсулина не получено. Корреляционный анализ подтверждает обратную зависимость между секрецией С-пептида и суточной дозой инсулина ($r=-0,637$; $p=0,000$).

Влияние избыточного веса и ожирения на секрецию С-пептида

У пациентов с ожирением (SDS IMT >2) определялись значимо более высокие уровни тощачового С-пептида как

в первый год заболевания, так и при длительности СД1 от 1 года до 5 лет (табл. 4). Значимых различий в уровнях С-пептида у детей с нормальным (SDS IMT <1) и избыточным весом (SDS IMT 1–2) не получено (табл. 4). Кроме того, в первые 5 лет заболевания у пациентов с ожирением значимо чаще ($p<0,01$) встречался соответствующий норме уровень С-пептида (в соответствии с референсными значениями лаборатории — более 1,1 нг/мл) (рис. 5). У всех пациентов, вне зависимости от ИМТ, отмечено снижение уровня С-пептида до низких и неопределяемых значений при длительности СД1 более 5 лет.

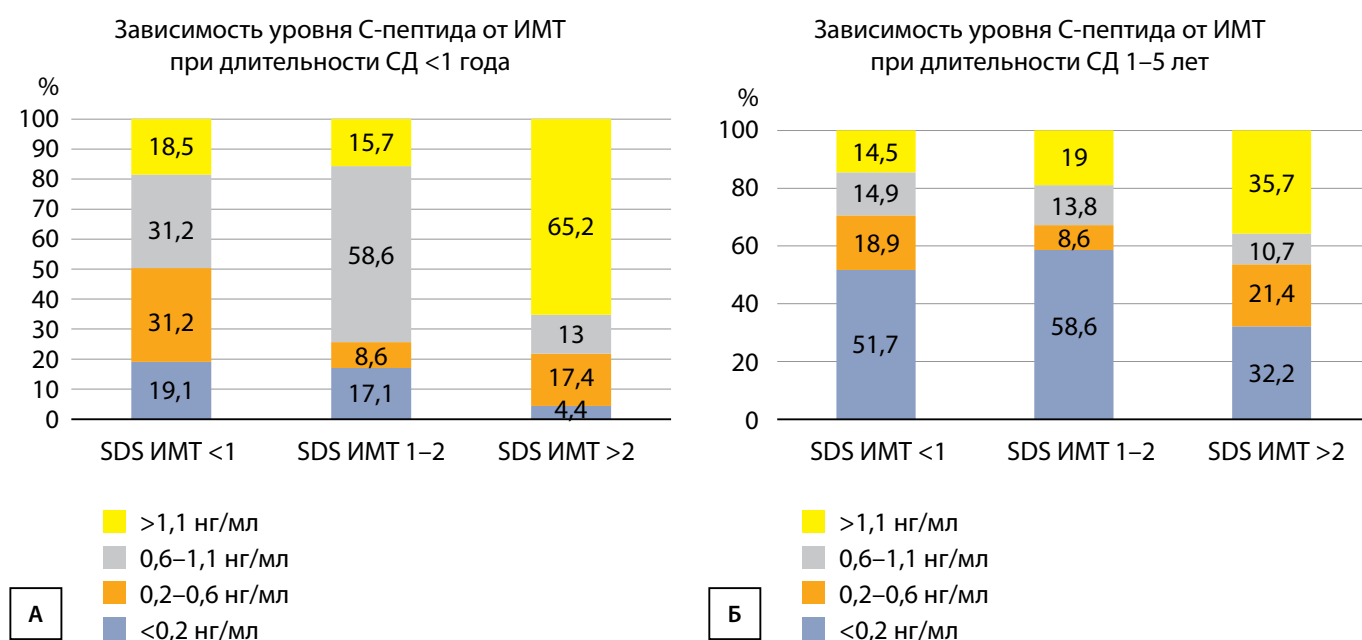


Рисунок 5. Частота низкой (<0,2 нг/мл), остаточной (0,2–0,6 нг/мл), сохранной (0,6–1,1 нг/мл) и нормальной (>1,1 нг/мл) секреции С-пептида у детей с сахарным диабетом 1 типа при разной длительности заболевания в зависимости от наличия избыточного веса/ожирения.

А — при длительности СД менее 1 года. Б — при длительности заболевания от 1 до 5 лет.

Таблица 4. Характеристика детей с сахарным диабетом 1 типа в зависимости от наличия избыточного веса и ожирения

	Длительность СД1, лет	SDS ИМТ			P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃
		1. <1	2. 1–2	3. >2			
Число пациентов, n	<1	187	35	23			
	1–5	249	58	28			
	>5	90	23	10			
С-пептид, нг/ мл	<1	0,58 [0,26; 0,97]	0,59 [0,04; 1,29]	2,01 [0,62; 3,17]	0,95	<0,001	<0,001
	1–5	0,175 [0,01; 0,175]	0,066 [0,01; 0,92]	0,49 [0,061; 1,57]	0,43	0,01	0,01
	>5	0,01 [0,01; 0,019]	0,01 [0,01; 0,049]	0,01 [0,01; 0,06]	0,83	0,86	0,73
HbA _{1c} , %	<1	7,1 [6,4; 8,4]	7,1 [6,6; 9,5]	7,2 [6,3; 9,1]	0,65	0,7	0,94
	1–5	7,2 [6,4; 8,4]	7,5 [6,6; 8,6]	7,6 [6,85; 9,95]	0,45	0,44	0,16
	>5	7,8 [7,0; 8,8]	8,1 [7,3; 9,2]	8,75 [7,7; 9,8]	0,33	0,26	0,04
СДИ, Ед/кг	<1	0,6 [0,39; 0,86]	0,71 [0,35; 0,92]	0,39 [1,14; 0,61]	0,54	0,005	0,002
	1–5	0,56 [0,36; 0,82]	0,82 [0,65; 0,98]	0,71 [0,44; 0,93]	0,47	0,1	0,2
	>5	0,91 [0,76; 1,1]	0,9 [0,65; 1,2]	0,92 [0,74; 1,14]	0,9	1,0	0,74

Примечания. SDS ИМТ — SDS индекса массы тела. СДИ — суточная доза инсулина. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха: Me [Q1; Q3]. Сравнение групп проводилось с использованием критерия Манна–Уитни. Уровень статистической значимости рассчитан с учетом поправки Бонферрони $p=0,018$. Полужирным выделены статистически значимые различия.

Статистически значимых различий в уровне HbA_{1c} между пациентами с нормальным и избыточным весом/ожирением не получено (табл. 4). Суточная доза инсулина у пациентов с ожирением была ниже при любой длительности заболевания, однако значимые различия с пациентами без ожирения получены только при длительности СД1 менее 1 года ($p<0,01$) (см. табл. 4).

Иммунологические маркеры СД1.

В общей группе пациентов частота выявления только 1 вида специфических Ат составила 29,5%, 2 видов —

33,6%, 3 и более видов — 36,9% (рис. 6). У пациентов с повышенным титром только одного вида Ат наиболее часто выявлялись ZnT8 (в 42,3%) и IA-2 (в 39%) (рис. 7).

При длительности СД1 менее 1 года статистически значимо чаще выявлялось повышение одного вида Ат, чем при большей длительности заболевания ($p<0,05$) (рис. 8). А частота выявления 3 и более видов Ат была статистически значимо выше при длительности СД1 более 1 года ($p<0,05$). Корреляционный анализ не выявил зависимости количества видов Ат от длительности СД1, возраста дебюта заболевания и SDS ИМТ.

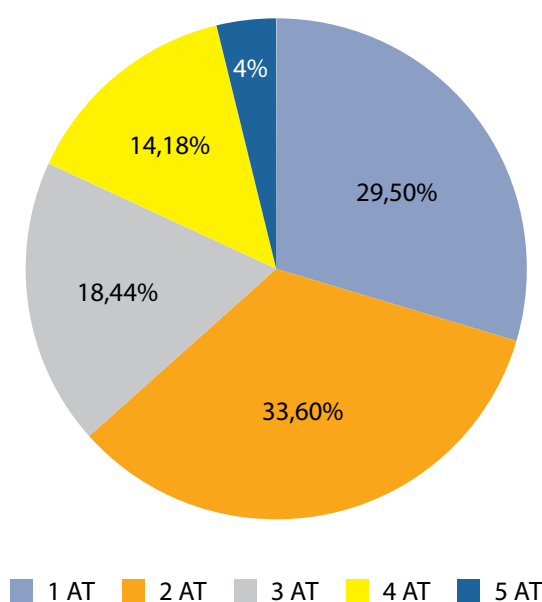


Рисунок 6. Частота выявления 1 и более видов специфических панкреатических аутоантител у детей с сахарным диабетом 1 типа с положительным титром аутоантител.

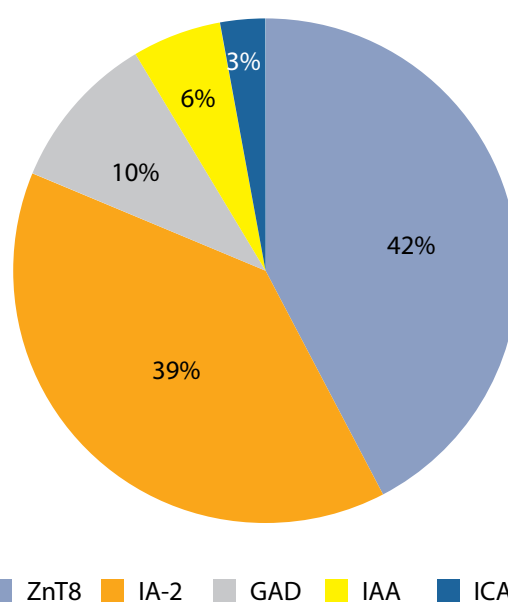


Рисунок 7. Частота выявления различных видов аутоантител у пациентов, серопозитивных только по одному виду аутоантител.

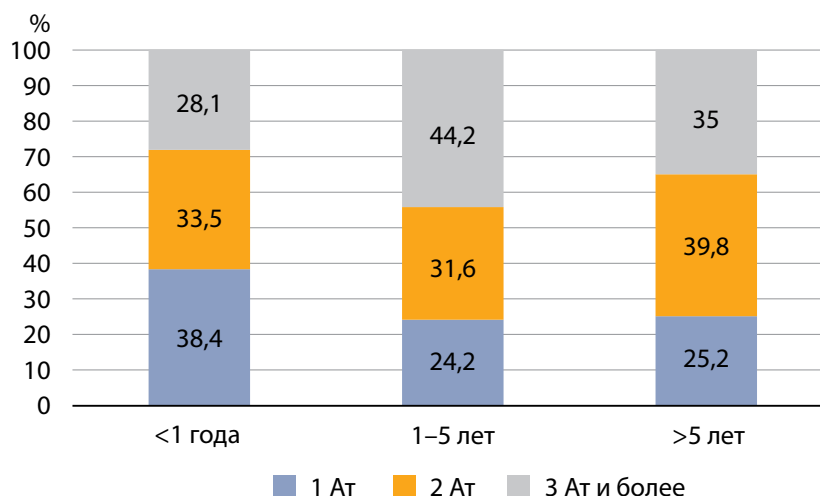


Рисунок 8. Частота выявления 1 и более видов специфических панкреатических аутоантител у детей с сахарным диабетом 1 типа при разной длительности заболевания.

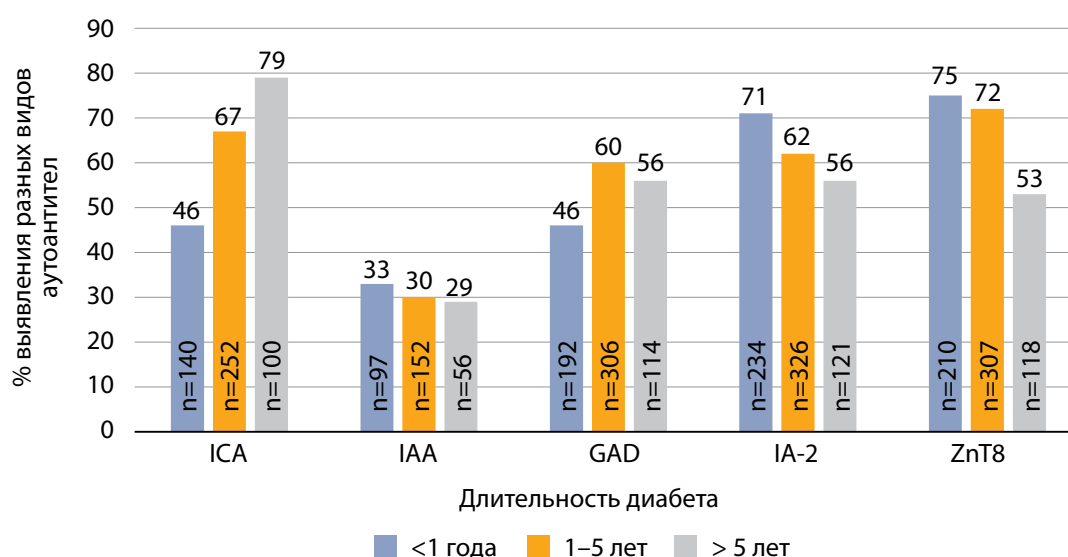


Рисунок 9. Частота выявления разных видов аутоантител при разной длительности сахарного диабета 1 типа у детей.

При анализе процента выявления различных видов Ат у детей при разной длительности заболевания (рис. 9) установлено, что при длительности СД1 менее 1 года чаще всего встречаются IA-2 и ZnT8. При длительности СД1 более 5 лет чаще всего обнаруживались ICA. В наименьшем проценте случаев обнаруживали IAA при любой длительности СД1. Частота выявления IA-2, ZnT8 снижалась с увеличением длительности заболевания ($p<0,05$ и $p<0,01$ соответственно), в то время как частота выявления ICA увеличивалась ($p<0,01$). Распространенность IAA и GAD значимо не отличалась при разной длительности СД1.

В нашем исследовании установлено, что IAA на первом году заболевания выявляются с сопоставимой частотой (30–40%) в группах с разным возрастом дебюта СД1 (рис. 10), а при длительности заболевания более 1 года статистически значимо чаще обнаруживались у детей с манифестацией СД1 ранее 7 лет ($p<0,01$). IA-2 статистически значимо реже определялись при любой длительности заболевания у детей с диагностикой СД1 до 7 лет ($p<0,05$). Частота выявления ICA увеличивалась с увеличением длительности СД1 при любом возрасте диагностики ($p<0,05$).

Ассоциации между видом, титром Ат и уровнем С-пептида, длительностью СД1, возрастом манифестации заболевания и SDS ИМТ не выявлено.

ОБСУЖДЕНИЕ

В классическом понимании СД1 характеризуется антитело-ассоциированным разрушением β -клеток, приводящим к абсолютной недостаточности инсулина. Однако у большого числа пациентов С-пептид может определяться спустя долгое время после постановки диагноза. В нашем исследовании, проанализировавшем данные 703 детей с СД1, у 48,7% пациентов уровень С-пептида натощак был выше 0,2 нг/мл при длительности СД1 от 1 года до 5 лет, а при длительности более 5 лет — у 17,1%. Частота выявления остаточной и сохранной секреции С-пептида зависит от возраста диагностики СД1. В нашем исследовании в группе детей с возрастом диагностики СД1 менее 7 лет у большинства пациентов через 1 год от начала заболевания уровень С-пептида натощак был крайне низким. В то время как у детей с манифестацией заболевания в возрасте старше 12 лет при длительности СД1 от 1 года до 5 лет зачастую

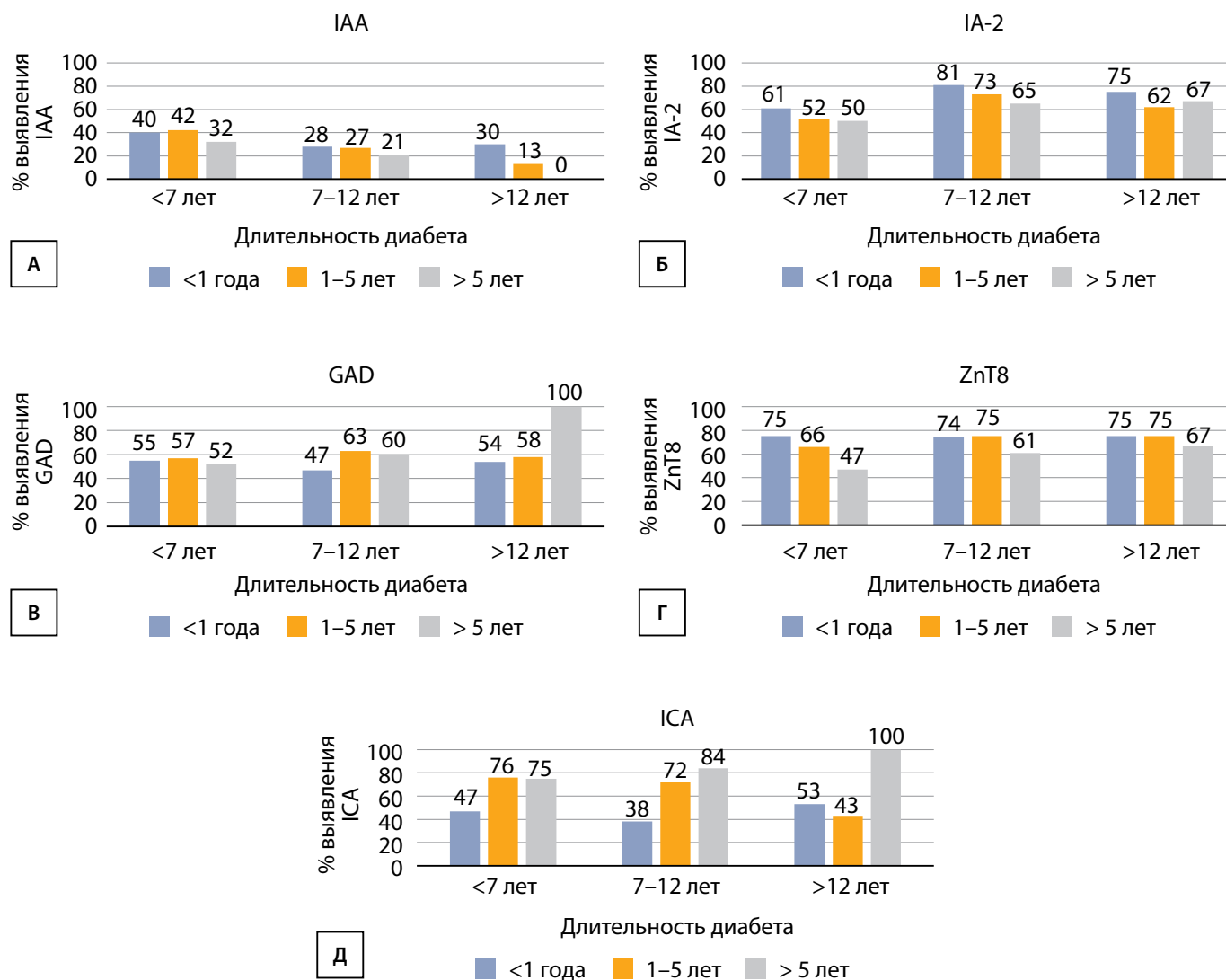


Рисунок 10. Распространенность панкреатических аутоантител у детей с разной длительностью СД1 в зависимости от возраста манифестации заболевания: А — аутоантитела к инсулину (IAA), Б — аутоантитела к тирозинфосфатазе (IA-2), В — аутоантитела к глутаматдекарбоксилазе (GAD), Г — аутоантитела к транспортеру цинка 8 (ZnT8), Д — аутоантитела к островковым клеткам (ICA).

определяется не только остаточная, но и сохранная секреция С-пептида (более 0,6 нг/мл).

Полученные данные согласуются с результатами других исследований. По данным А.К. Davis и соавт., у пациентов с СД1, возникшим в детском возрасте, определяемый уровень С-пептида не натошак (более 0,051 нг/мл) через 3–5 лет после постановки диагноза наблюдался в 46%, у 6% пациентов при длительности СД1 более 40 лет [12]. Вероятность выявления определяемого уровня С-пептида повышалась на 6% с каждым увеличением возраста диагностики СД1 на 1 год в случае сопоставимой длительности заболевания.

Частота остаточной секреции С-пептида при большой длительности СД1 (более 50 лет) проанализирована также среди пациентов с СД, награжденных медалью Джослина: у 64,4% пациентов выявлен остаточный уровень С-пептида не натошак (0,09–0,6 нг/мл), у 2,6% — сохраненный уровень (более 0,6 нг/мл) [15]. Стоит отметить, что СД1 в данной когорте пациентов был диагностирован в детском возрасте (возраст диагностики СД1 $11 \pm 6,5$ года).

В нашей работе у пациентов с ожирением значимо чаще определялся сохраненный уровень С-пептида в пер-

вые 5 лет после постановки диагноза СД1, что было продемонстрировано и другими исследователями [11, 16]. При длительности заболевания менее 1 года это приводило к значимо более низкой потребности в инсулине. Несмотря на медленное истощение секреторной функции β -клеток у пациентов с ожирением, значимых различий в уровне HbA_{1c} у пациентов с нормальным и избыточным весом не получено. Сохранная секреция уровня С-пептида у детей с СД1 и ожирением может быть причиной ошибочной диагностики у них СД 2 типа.

В работе J.W. Hwang и соавт. проанализированы факторы, ассоциированные с сохраненным уровнем С-пептида натошак (более 0,6 нг/мл) у 34 детей в течение 3 лет наблюдения. Выявлена положительная корреляция между уровнем С-пептида и возрастом диагностики СД1 и ИМТ. Ассоциации с выраженностью кетоацидоза в дебюте заболевания, наличием Ат и уровнем HbA_{1c} не наблюдалось [13]. Полученные данные согласуются с результатами The Diabetes Control and Complications Trial [7].

Вопрос о том, ускоряют ли наличие ожирения и сопутствующая ему инсулинорезистентность прогрессирование дефицита инсулина или время начала СД1, до сих пор остается спорным. Нами не выявлено ассоциации

между SDS IMT и возрастом начала СД1, как и в исследованиях ряда других авторов [11, 16]. Однако есть исследования, в которых показана роль ожирения у детей в более раннем развитии СД1 [17, 18].

Полученные нами данные об уровне С-пептида при разной длительности СД1 свидетельствуют о том, что выявление остаточной и даже сохранной секреции С-пептида при СД без анализа других показателей (уровня панкреатических Ат, остроты манифестации, длительности заболевания, наследственной отягощенности, результатов молекулярно-генетического исследования в ряде случаев) не может исключать СД1 при проведении дифференциальной диагностики.

По литературным данным, положительный титр одного и более видов Ат выявляется у 65–90% детей при длительности СД1 5–10 лет и у 50% пациентов при длительности заболевания более 10 лет [14, 19, 20]. Среди пациентов с СД, награжденных медалью Джослина, у 29,5% определялись положительные титры IA-2 или GAD [15]. В нашей работе пациенты с отрицательным титром Ат заведомо не включались в исследование.

В результате анализа данных установлено, что наиболее часто выявляемыми Ат у детей в дебюте заболевания являются Ат IA-2 и ZnT8, что соотносится с результатами, полученными другими авторами [14, 21]. По данным E. Niechciał и соавт. была выявлена положительная корреляция между титром Ат ZnT8 и тяжестью кетоацидоза у детей с СД1 [21]. В этой работе у взрослых пациентов, серопозитивных только по одному виду Ат, наиболее часто выявлялись Ат GAD. В нашем исследовании у детей с повышенным титром только одного вида Ат наиболее часто выявлялись IA-2 и ZnT8.

Нами не выявлено ассоциаций между количеством видов Ат, их титром и уровнем С-пептида, HbA_{1c}, наличием избыточного веса и ожирения. Полученные данные согласуются с результатами предшествующих исследований [22]. Только в исследовании B. Glowinska-Olszewska у детей с СД1 и избыточным весом распространенность ZnT8 была значимо выше по сравнению с детьми с нормальным весом [14]. Экспериментальные работы на животных моделях показали, что снижение экспрессии транспортера цинка ZnT8 в β-клетках не ассоциировано с ожирением, тогда как снижение экспрессии в других тканях организма ассоциировано с инсулинорезистентностью и набором веса [23].

Важными данными нашего исследования являются большая выборка пациентов и проведение исследования С-пептида и Ат централизованно, в одной лаборатории. Ограничением данной работы является поперечный дизайн исследования с отсутствием данных о динамике изменений исследованных показателей в одной когорте пациентов. Исключение из исследования пациентов с отрицательным титром Ат, с одной стороны, позволило снизить риск попадания в выборку пациентов с неиммунными формами инсулинозависимого диабета, с другой — повысить процент выявления пациентов с остаточной и сохранной секрецией С-пептида.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Уровень С-пептида у детей с СД1 в первые 5 лет от начала заболевания значимо выше при более старшем возрасте диагностики СД и наличии ожирения. Частота выявления IA-2, ZnT8 снижается с увеличением длительности заболевания, в то время как частота выявления ICA увеличивается. Не выявлено ассоциации между уровнем С-пептида и видом, количеством и титром Ат.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено в рамках исполнения государственного задания № AAAA-A20-120011790173-6.

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

Участие авторов. Романенкова Е.М. — концепция и дизайн исследования, набор материала, написание текста, получение, анализ, статистическая обработка и интерпретация полученных данных; Еремина И.А. — концепция и дизайн исследования, набор материала, написание и редактирование текста, получение, анализ, статистическая обработка и интерпретация полученных данных; Лаптев Д.Н. — концепция и дизайн исследования, набор материала, написание и редактирование текста, получение, анализ, статистическая обработка и интерпретация полученных данных; Титович Е.В. — набор материала, редактирование текста; Сечко Е.А. — набор материала, редактирование текста; Петеркова В.А. — концепция и дизайн исследования, редактирование текста; Безлепкина О.Б. — редактирование текста. 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. Ludvigsson J, Carlsson A, Forsander G, et al. C-peptide in the classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2012;13:45-50.
2. Marren SM, Hammersley S, McDonald TJ, et al; T1G1 consortium. Persistent C-peptide is associated with reduced hypoglycaemia but not HbA_{1c} in adults with longstanding type 1 diabetes: evidence for lack of intensive treatment in UK clinical practice? *Diabet Med* 2019;36:1092-1099.
3. Jeyam A, Colhoun H, McGurnaghan S, et al. Clinical Impact of Residual C-Peptide Secretion in Type 1 Diabetes on Glycemia and Microvascular Complications. *Diabetes Care* 2021;44(2):390-398. doi: <https://doi.org/10.2337/dc20-0567>.
4. Panero F, Novelli G, Zucco C, et al. Fasting plasma C-peptide and micro- and macrovascular complications in a large clinic-based cohort of type 1 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2009;32(2):301-305.
5. Babaya N, Noso S, Hiromine Y, et al. Relationship of continuous glucose monitoring-related metrics with HbA_{1c} and residual β-cell function in Japanese patients with type 1 diabetes. *Sci Rep*. 2021;11(1):4006. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-83599-x>.
6. Flatt AJS, Greenbaum CJ, Shaw JAM, Rickels MR. Pancreatic islet reserve in type 1 diabetes. *Ann N Y Acad Sci*. 2021;1495(1):40-54. doi: <https://doi.org/10.1111/nyas.14572>.
7. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of intensive therapy on residual beta-cell function in patients with type 1 diabetes in the diabetes control and complications trial. A randomized, controlled trial. *The Ann Intern Med*. 1998;128:517-523.
8. Besser RE. Determination of C-peptide in children: when is it useful? *Pediatr Endocrinol Rev*. 2013;10(4):494-502.

9. Merger SR, Kerner W, Stadler M, et al. DPV Initiative; German BMBF Competence Network Diabetes mellitus. Prevalence and comorbidities of double diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016;119:48-56. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2016.06.003>.
10. Еремина И.А., Кураева Т.Л., Зильберман Л.И., и др. Клинический полиморфизм сахарного диабета 2 типа у детей — первое исследование в России // *Проблемы эндокринологии*. — 2015. — Т. 61. — №6. — С. 10-16. [Eremina IA, Kuraeva TL, Zilberman LI, et al. Clinical polymorphism of type 2 diabetes in children — the first study in Russia. *Problems of Endocrinology.* 2015;61(6):10-16. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl201561610-16>
11. Yu HW, Lee YJ, Cho WI, et al. Preserved C-peptide levels in overweight or obese compared with underweight children upon diagnosis of type 1 diabetes mellitus. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2015;20(2):92-7. doi: <https://doi.org/10.6065/apem.2015.20.2.92>.
12. Davis AK, DuBose SN, Haller MJ, et al. Prevalence of detectable C-Peptide according to age at diagnosis and duration of type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2015;38:476-481.
13. Hwang JW, Kim MS, Lee DY. Factors Associated with C-peptide Levels after Diagnosis in Children with Type 1 Diabetes Mellitus. *Chonnam medical journal.* 2017;53(3):216-222. doi: <https://doi.org/10.4068/cmj.2017.53.3.216>.
14. Głowińska-Olszewska B, Michalak J, Łuczyński W, et al. Organ-specific autoimmunity in relation to clinical characteristics in children with long-lasting type 1 diabetes. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2016;29(6):40-54. doi: <https://doi.org/10.1515/jpem-2015-0190>.
15. Keenan HA, Sun JK, Levine J, et al. Residual insulin production and pancreatic β -cell turnover after 50 years of diabetes: Joslin Medalist Study. *Diabetes.* 2010;59:2846-2853.
16. Cedillo M, Libman IM, Arena VC, et al. Obesity, islet cell autoimmunity, and cardiovascular risk factors in youth at onset of type 1 autoimmune diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:82-86.
17. Knerr I, Wolf J, Reinehr T, et al. The 'accelerator hypothesis': relationship between weight, height, body mass index and age at diagnosis in a large cohort of 9,248 German and Austrian children with type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia.* 2005;48:2501-2504.
18. Dabelea D, D'Agostino RB, Mayer-Davis EJ, et al. Testing the accelerator hypothesis: body size, beta-cell function, and age at onset of type 1 (autoimmune) diabetes. *Diabetes Care.* 2006;29:290-294.
19. Decochez K, Tits J, Coolens JL, et al. High frequency of persisting or increasing islet-specific autoantibody levels after diagnosis of type 1 diabetes presenting before 40 years of age. The Belgian Diabetes Registry. *Diabetes Care.* 2000;23:838-844.
20. Wilmot-Roussel H, Levy DJ, Carette C, et al. Factors associated with the presence of glutamic acid decarboxylase and islet antigen-2 autoantibodies in patients with long-standing type 1 diabetes. *Diabetes Metab.* 2013;39:244-9.
21. Niechciał E, Rogowicz-Frontczak A, Piłciński S, et al. Autoantibodies against zinc transporter 8 are related to age and metabolic state in patients with newly diagnosed autoimmune diabetes. *Acta Diabetol.* 2018;55(3):287-294. doi: <https://doi.org/10.1007/s00592-017-1091-x>.
22. Taler I, Phillip M, Lebenthal Y, et al. Growth and metabolic control in patients with type 1 diabetes and celiac disease: a longitudinal observational case-control study. *Pediatr Diabetes.* 2012;13(8):597-606. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2012.00878.x>.
23. Hardy AB, Wijesekara N, Genkin I, et al. Effects of high-fat diet feeding on Znt8-null mice: differences between beta-cell and global knockout of Znt8. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2012;302:E1084-96.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Романенкова Елизавета Михайловна [Elizaveta M. Romanenkova, MD]**; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0123-8857>; Researcher ID: AAB-7186-2021; eLibrary SPIN: 6190-0118; e-mail: romanenkovae@list.ru

Еремина Ирина Александровна, к.м.н. [Irina A. Eremina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7021-1151>; Researcher ID: S-3979-2016; Scopus Author ID: 6701334405; eLibrary SPIN: 9411-4710; e-mail: ieremina58@gmail.com

Титович Елена Витальевна, к.м.н. [Elena V. Titovich, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7821-3979>; Researcher ID: AAO-2567-2020; Scopus Author ID: 6507024916; eLibrary SPIN: 7994-0797; e-mail: lenatitovich@mail.ru

Сечко Елена Александровна, к.м.н. [Elena A. Sechko, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8181-5572>; Researcher ID: S-4114-2016; Scopus Author ID: 55880018700; eLibrary SPIN: 4608-5650; e-mail: elena.sechko@bk.ru

Никанкина Лариса Вячеславовна, к.м.н. [Larisa V. Nikankina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-3485-6983>; eLibrary SPIN: 4679-9356; e-mail: lnikankina@mail.ru

Петеркова Валентина Александровна, д.м.н., профессор, академик РАН [Valentina A. Peterkova, MD, PhD, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5507-4627>; e-library SPIN: 4009-2463; e-mail: peterkovava@hotmail.com

Безлепкина Ольга Борисовна, д.м.н. [Olga B. Bezlepina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9621-5732>; Researcher ID: B-6627-2017; Scopus Author ID: 6507632848; eLibrary SPIN: 3884-0945; e-mail: olgabezlepina@mail.ru

Лаптев Дмитрий Никитич, д.м.н. [Dmitry N. Laptev, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4316-8546>; Researcher ID: O-1826-2013; Scopus Author ID: 24341083800; e-library SPIN: 2419-4019; e-mail: laptevdn@ya.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Романенкова Е.М., Еремина И.А., Титович Е.В., Сечко Е.А., Никанкина Л.В., Петеркова В.А., Безлепкина О.Б., Лаптев Д.Н. Уровень С-пептида и распространенность панкреатических аутоантител у детей с сахарным диабетом 1 типа при разной длительности заболевания // *Сахарный диабет*. — 2022. — Т. 25. — №2. — С. 155-165. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12843>

TO CITE THIS ARTICLE:

Romanenkova EM, Eremina IA, Titovich EV, Sechko EA, Nikankina LV, Peterkova VA, Bezlepina OB, Laptev DN. C-peptide levels and the prevalence of islets autoantibodies in children with type 1 diabetes mellitus with different duration of the disease. *Diabetes Mellitus.* 2022;25(2):155-165. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12843>

МЕСТО ГЛИКЛАЗИДА МВ В СТРУКТУРЕ САХАРОСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ НА ПРИМЕРЕ РЕГИСТРА САХАРНОГО ДИАБЕТА МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ



© И.В. Мисникова, Ю.А. Ковалева, В.А. Губкина, А.В. Древал

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва

АКТУАЛЬНОСТЬ. Препараты сульфонилмочевины (ПСМ) часто используются для 2 и 3-й линий терапии сахарного диабета 2 типа (СД2). В настоящее время нет единых рекомендаций, регламентирующих выбор препаратов для 2-й линии терапии при отсутствии сердечно-сосудистой и почечной патологии, что требует изучения.

ЦЕЛЬ. Изучить данные регистра сахарного диабета (СД) Московской области (МО) для оценки соответствия проводимой сахароснижающей терапии актуальным отечественным и международным рекомендациям по лечению СД2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Структура сахароснижающей терапии препаратами неинсулинового ряда (ПНИР) изучалась у пациентов с СД2 по данным регистра СД МО. Анализ проведен по состоянию на 02.06.2021. Анализировались общая группа пациентов с СД2 (237 479 человек), группа пациентов 60 лет и более (188 644 больных). Лица с впервые установленным диагнозом СД2 проанализированы за 2020 г. (5088 человек).

РЕЗУЛЬТАТЫ. Медикаментозную сахароснижающую терапию получают 97,6% пациентов с СД2. Из них ПНИР принимают 79,07%, инсулин+ПНИР — 11,37%. На монотерапии находятся 44,4%, на комбинации из 2 препаратов — 29,3%, из 3 — 5,3% пациентов. В назначениях ПНИР лидирует метформин (69,4% всех пациентов и 81,3% при впервые выявленном СД2). ПСМ находятся на 2-м месте при лечении СД2 (50% всех пациентов, 24,1% у впервые выявленных), ингибиторы дипептидилпептидазы 4 — на 3-м месте (12,1 и 12,6% соответственно). Среди лиц 60 лет и более гликлазид МВ принимают 25,99% пациентов, глибенкламид — 14,3%, глимепирид — 7,7%.

ВЫВОДЫ. По данным регистра СД МО, терапию ПСМ принимают половина пациентов с СД2 и четверть — с впервые выявленным СД2. В качестве препарата 1-й линии ПСМ занимают 2-е место после метформина и наиболее часто используются в двойной и тройной комбинациях терапии СД2. В старшей возрастной группе из ПСМ отдается предпочтение гликлазиду МВ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 2 типа; структура сахароснижающей терапии; препараты неинсулинового ряда; препараты сульфонилмочевины; гликлазид МВ

GLICLAZIDE MR IN THE STRUCTURE OF ANTIHYPERGLYCEMIC THERAPY ACCORDING TO THE DATA OF MOSCOW REGION DIABETES REGISTER

© Inna V. Misnikova*, Yulia A. Kovaleva, Valeria A. Gubkina, Alexander V. Dreval

Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia

BACKGROUND: Sulfonylureas (SU) are often used for second and third line type 2 diabetes mellitus (T2DM) therapy. Currently, there are no unified recommendations governing the choice of drugs for the second line therapy. This requires clarification.

AIM: To examine Moscow Region DM register data for assessing ongoing antihyperglycemic therapy and its correspondence to current local and international T2DM treatment recommendations, as well as actual clinical recommendations for the treatment of T2DM patients and COVID-19.

MATERIALS AND METHODS: The structure of glucose-lowering therapy with non-insulin drugs (NID) was studied in T2DM patients according to the data T2DM register of Moscow region. The analysis was carried out on 06.02.2021. We analyzed the general group of T2DM patients (237479 people), group 60 years and older (188644 patients), T2DM patients who have had COVID-19. Newly diagnosed T2DM individuals were analyzed for 2020 (5088 people).

RESULTS: Glucose-lowering therapy is received by 97.6% of T2DM patients. Of these, 79.07% take NID, insulin + NID - 11.37%. Monotherapy is received by 44.4% of patients, a combination of two drugs - 29.3%, out of three - 5.3% of patients. Metformin is the leader in prescribing NID (69.4% of all T2DM patients and 81.3% in newly diagnosed patients). SU are in second place in T2DM treatment (50% of all patients, 24.1% in newly diagnosed patients), iDPP-4 is in third place (12.1% and 12.6%, respectively). Among patients of 60 and more years old, 25.99% of patients take gliclazide MR, 14.3% glibenclamide, 7.7% glimepiride. Mortality from COVID-19 depends on the diabetes duration.

CONCLUSION: According to the DM register, half of the T2DM patients and a quarter of T2DM newly diagnosed patients get SU. As a first-line drug, SU is on the second place after metformin and are most often used in double and triple combinations of T2DM therapy. In the older age group on SU, preference is given to gliclazide MR.

KEYWORDS: type 2 diabetes mellitus; the structure of glucose-lowering therapy; non-insulin drugs; sulfonylureas; gliclazide MR

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы произошли кардинальные изменения в подходах к лечению сахарного диабета 2 типа (СД2). Кардио- и нефропротекция вошли в число приоритетных задач терапии наряду с достижением длительного гликемического контроля.

Появление новых классов сахароснижающих препаратов (инкретинов и ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2)) привело к существенным изменениям в структуре терапии пациентов с СД2. Вместе с тем лидирующие позиции в качестве препарата 1-го ряда пока прочно удерживает метформин. Несмотря на возможность новых комбинаций препараты сульфонилмочевины (ПСМ) остаются в ряду наиболее часто назначаемых сахароснижающих средств 2 и 3-й линий терапии [1] благодаря их эффективности и сравнительно невысокой стоимости.

Согласно современным представлениям, выбор 2-го сахароснижающего препарата должен быть сделан с учетом клинической ситуации, текущего уровня гликемии, возраста пациента, коморбидных заболеваний и осложнений СД. При наличии хронических сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и/или хронической болезни почек (ХБП) предпочтение отдается препаратам иНГЛТ-2 и агонистам рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) с доказанными кардио- и ренопротекторными свойствами.

В настоящее время нет единых рекомендаций по выбору препаратов 2-й линии терапии пациентов с СД2 без ССЗ в анамнезе. Согласно консенсусу Американской диабетической Ассоциации (American Diabetes Association, ADA) и Европейской Ассоциации по изучению диабета (European Association for the Study of Diabetes, EASD), ПСМ рекомендуется добавлять к метформину только в случае, если стоимость лечения является приоритетом [2]. В то же время Международная диабетическая федерация (International Diabetes Federation, IDF) и Национальный институт здоровья и клинического совершенствования (National Institute for Health and Care Excellence, Nice) Великобритании рекомендуют для пациентов с СД2 без ССЗ ПСМ наряду с иНГЛТ-2 и ингибиторами дипептидилпептидазы 4 типа (идПП-4) [3, 4]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендует ПСМ как препараты выбора в качестве 2-го ряда терапии СД2 [5].

В то же время у достаточно большого числа пациентов с СД2 двойных комбинаций сахароснижающих препаратов оказывается недостаточно для достижения длительного гликемического контроля. Это актуально и для пациентов с ССЗ в анамнезе, которые получают комбинацию сахароснижающего препарата с доказанными кардиопротекторными свойствами в сочетании с метформином. Третий препарат должен быть достаточно эффективным, чтобы снизить гликемию, и безопасным, чтобы не оказать отрицательного влияния на сердечно-сосудистую систему.

Среди ПСМ существуют значительные отличия по риску развития гипогликемии и профилю сердечно-сосудистой безопасности. Имеется убедительная доказательная база, что гликлазид МВ в этом

плане обладает определенными преимуществами перед другими ПСМ, особенно глибенкламидом [6].

Реальная клиническая практика назначений сахароснижающих препаратов должна отражать современную концепцию терапии СД2, построенную на выводах крупных рандомизированных клинических исследований.

Цель исследования — изучить данные регистра СД Московской области (МО) для оценки соответствия проводимой сахароснижающей терапии актуальным отечественным и международным рекомендациям по лечению СД2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для получения данных о структуре сахароснижающей терапии была использована информация, содержащаяся в регистре СД МО, который является частью Федерального регистра Российской Федерации, разработанного ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ при техническом сопровождении компании Aston Consulting. В регистре собраны данные о пациентах, наблюдающихся в различных лечебных учреждениях МО, и включают сведения о пациентах с СД2, получаемой ими сахароснижающей терапии (группа и вид сахароснижающего препарата, доза, дата назначения). Используя эту информацию, была проанализирована структура сахароснижающей терапии (определение доли пациентов, находящихся только на диетотерапии, получающих препараты неинсулинового ряда (ПНИР), инсулинотерапию, комбинированное лечение – в режиме одновременного использования двух и трех ПНИР).

Анализ проведен по состоянию на 02.06.2021. На эту дату в регистре СД МО содержались данные о 237 479 пациентах с СД2; из них у 188 644 возраст соответствовал 60 годам и более. Анализ данных у лиц с впервые установленным диагнозом СД2 проведен за 2020 г. Общее число пациентов, у которых СД2 был выявлен в 2020 г., составило 5088 человек.

Структура назначений ПНИР была оценена в целом в процентном отношении к общему числу пациентов с СД и к общему числу назначений. Структура ПНИР была проанализирована в зависимости от числа препаратов, входящих в схему лечения: в виде монотерапии, в комбинации из 2 ПНИР, а также 3 и более препаратов. В структуре ПНИР была определена доля ПСМ, а в структуре ПСМ указана доля каждого препарата в соответствии с действующим веществом. Данная информация была проанализирована как в целом среди всех пациентов с СД2, у пациентов без инсулинотерапии и в сочетании с инсулинотерапией, так и в отдельных группах:

- при впервые установленном диагнозе СД2;
- у пациентов в возрасте старше 60 лет (доля пациентов на различных видах ПСМ);
- в комбинации с таблетированными препаратами, в том числе с иНГЛТ-2 (глифлозинами).

РЕЗУЛЬТАТЫ

На медикаментозной сахароснижающей терапии находились 97,6% пациентов с СД2 (рис. 1).

ПНИР получали 79,1%, а комбинацию ПНИР в сочетании с инсулином — 11,4% всех пациентов с СД2.

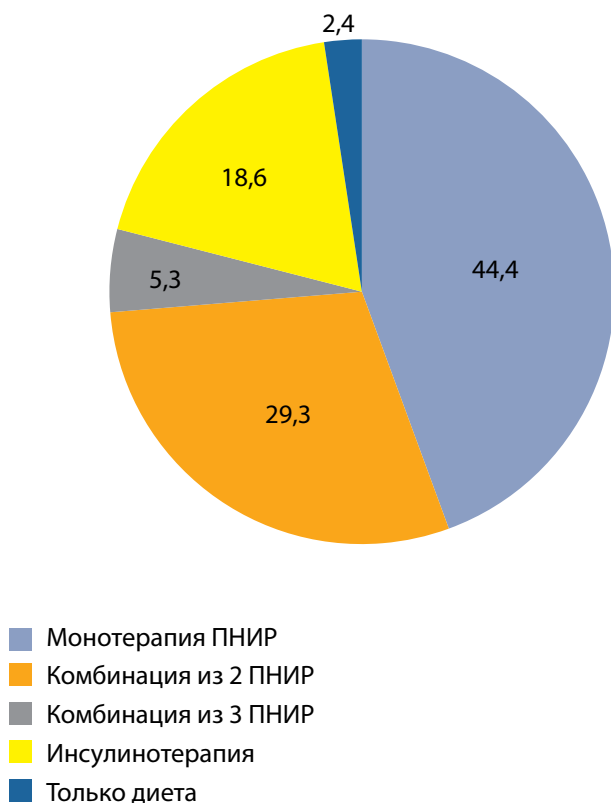


Рисунок 1. Структура сахароснижающей терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в Московской области в 2021 г.

В табл. 1 представлен процент назначений различных групп сахароснижающих препаратов в целом при СД2 и при впервые выявленном СД2. В назначениях лидировал метформин. Следует отметить высокий процент назначений ПСМ в целом у пациентов с СД2, а при впервые выявленном СД2 он был несколько ниже. иДПП-4 назначали с одинаковой частотой как в целом по группе, так и при впервые выявленном СД2. иНГЛТ-2 применялся в процентном отношении даже несколько чаще при впервые выявленном СД2, чем в целом.

Большинство пациентов с СД2 находились на монотерапии (табл. 2). Наиболее часто назначался в качестве монотерапии метформин, на 2-м месте — ПСМ, на 3-м — иДПП-4. При впервые выявленном СД2 более чем в 80% случаев в качестве монотерапии использовался метформин. На 2-м месте находилось назначение ПСМ и далее следовала терапия иДПП-4 и иНГЛТ-2. При этом в качестве монотерапии иДПП-4 и иНГЛТ-2 при впервые выявленном СД2 использовали в процентном отношении чаще, чем в целом у пациентов с СД2.

В качестве двойных комбинаций чаще всего использовали комбинацию метформина и ПСМ, на 2-м месте была комбинация метформина и иДПП-4, на 3-м — метформина и иНГЛТ-2.

Тройные комбинации использовали в лечении менее 5% пациентов с СД2. При этом чаще всего использовалась комбинация метформина, ПСМ и иДПП-4, на 2-м месте — сочетание метформина, ПСМ и иНГЛТ-2. Причем при впервые выявленном СД2 эти тройные комбинации использовали примерно в одинаковом проценте случаев.

По данным регистра СД МО, 79% пациентов с СД2 относились к группе 60 лет и старше. Большинство из них находились на монотерапии препаратами неинсулинового ряда (47,6%, 89 856 чел.), в то время как среди пациентов до 60 лет монотерапия использовалась реже (37,2%, 18 213 чел.). Комбинацию двух ПНИР получали 28% (52 906 чел.) среди лиц 60 лет и старше и 34% (16 766 чел.) до 60 лет, а комбинацию трех ПНИР — 5% (9402 чел.) и 9,4% (4584 чел.) соответственно (рис. 2).

У пациентов 60 лет и старше распределение по частоте назначений ПНИР было сопоставимо с общей группой пациентов с СД2: наиболее часто назначались метформин (79,3%), ПСМ (48,0%), иДПП-4 (12,8%), иНГЛТ-2 (6,9%). Из ПСМ терапию гликлазидом получали 26,0% (49 039), при этом в общей группе пациентов на терапии гликлазидом находились 22,0% (52 247 чел.). На терапии глибенкламидом находились 2,7% (5022 чел.) пациентов

Таблица 1. Структура сахароснижающей терапии по группам препаратов у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, в целом, при впервые установленном диагнозе и у пациентов старше 60 лет*

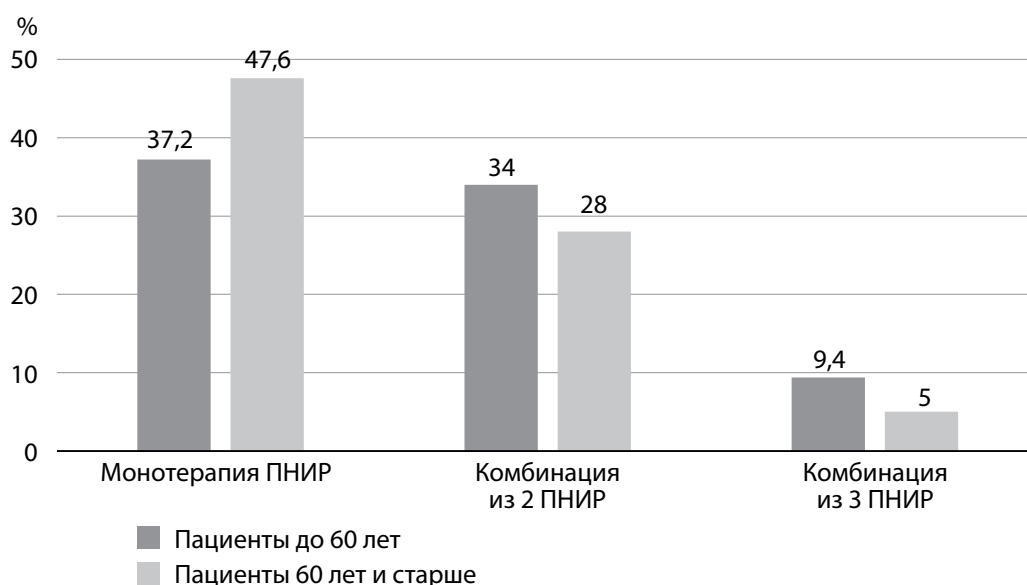
Группа ПНИР	Все пациенты с СД2		Впервые выявленный СД2		Пациенты с СД2 старше 60 лет	
	n	%	n	%	n	%
Метформин	165 005	69,4	8689	81,3	149 516	79,3
ПСМ	118 872	50	2575	24,1	90 595	48,0
иДПП-4	28 843	12,1	1351	12,6	24 210	12,8
иНГЛТ-2	16 445	6,9	811	7,6	13 000	6,9
Фиксированные комбинации СМ/метформин	10 309	4,3	29	0,3	10 011	5,3
Фиксированные комбинации иДПП-4 /метформин	5475	2,3	45	0,42	4760	2,5
Глиниды	1688	0,7	16	0,2	1603	0,8
арГПП-1	948	0,39	6	0,1	699	0,4
Фиксированные комбинации иНГЛТ-2/метформин	190	0,08	0	0	163	0,1
Ингибиторы альфа-глюкозидазы	33	0,01	0	0	0	0,0
Тиазолидиндионы	31	0,01	0	0	30	0,0

*Расчет приведен на общее количество пациентов, получающих ПНИР как в сочетании с инсулинотерапией, так и без нее.

Таблица 2. Структура сахароснижающей терапии по группам препаратов при моно-, двойной и тройной терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, при впервые выявленном и установленном ранее диагнозе

Группа ПНИР	Все пациенты с СД2 (не впервые выявленные)		Впервые выявленный СД2	
	n	%	n	%
Монотерапия ПНИР				
Метформин	65 077	69,7	4992	83,6
ПСМ	23 716	25,4	477	7,49
иДПП-4	3177	3,4	311	5,21
иНГЛТ-2	812	0,86	149	2,5
Глиниды	497	0,53	7	0,12
арГПП-1	47	0,05	5	0,08
Тиазолидиндионы	3	0,00	0	0
Ингибиторы альфа-глюкозидазы	5	0,00	0	0
Всего	93 334	44,41	5971	55,88
Двойные комбинации ПНИР				
Метформин + ПСМ*	45 865	74,1	1725	55,09
Метформин + иДПП-4*	9914	16	722	23,06
Метформин + иНГЛТ-2*	3729	6,03	454	14,5
Метформин + глиниды*	537	0,86	9	0,29
ПСМ + иДПП-4*	1816	2,93	90	2,87
Всего	61 861	26,04	3131	29,3
Тройные комбинации ПНИР				
Метформин + ПСМ + иДПП-4*	6505	60,6	166	42,35
Метформин + ПСМ + иНГЛТ-2*	3044	28,3	146	37,24
Метформин + ПСМ + глиниды*	130	1,2	-	-
Метформин + иДПП-4 + иНГЛТ-2*	948	8,84	62	15,82
Метформин + ПСМ + арГПП-1*	105	0,98	1	0,26
Всего	10 729	4,5	392	3,67

*Пациенты с СД2 с включением фиксированных комбинаций. ПНИР — препараты неинсулинового ряда; ПСМ — препараты сульфонилмочевины; иДПП-4 — ингибиторы дипептидилпептидазы 4 типа; иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа; арГПП-1 — агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1.

**Рисунок 2.** Варианты назначений препаратов неинсулинового ряда у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в группе пациентов до 60 лет и в группе 60 лет и старше в Московской области в 2021 г.

Примечание. ПНИР — препараты неинсулинового ряда.

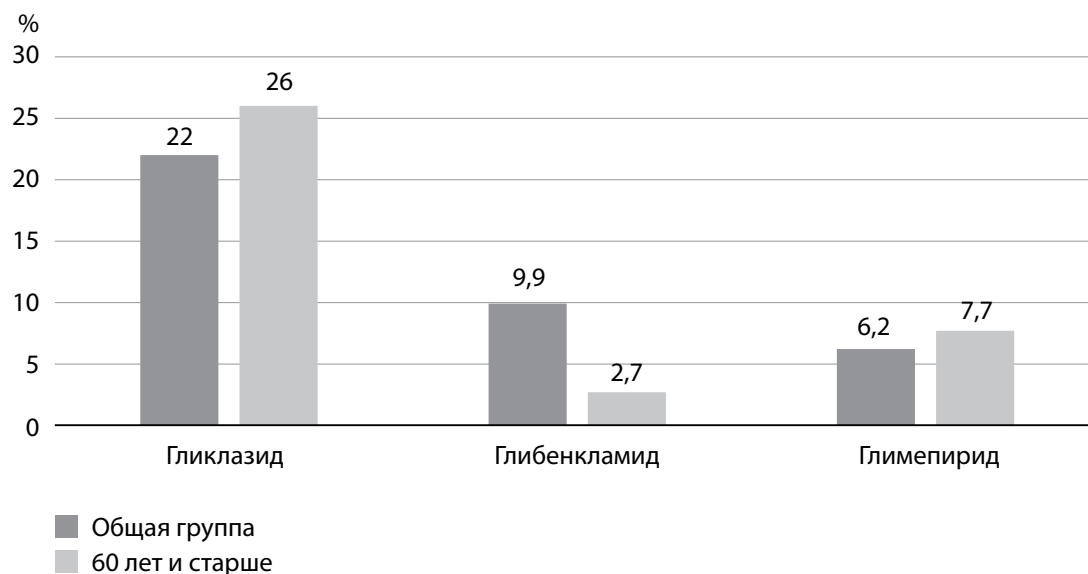


Рисунок 3. Структура препаратов сульфонилмочевины у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в целом и в группе пациентов 60 и старше лет в Московской области в 2021 г.

в возрасте 60 лет и старше, а в целом среди пациентов с СД2 — 9,9% (23550 чел. Терапию глимепиридом получали 7,7% (14 547 человек), а в общей группе — 6,2% (14 671 чел.) (рис. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

В ведущих международных руководствах по лечению СД подчеркивается, что, несмотря на появление новых высокоэффективных сахароснижающих препаратов, в целом ряде случаев назначение ПСМ остается актуальным [3, 5]. Преимуществами данного класса являются быстрое достижение сахароснижающего эффекта, опосредованное снижение риска микрососудистых осложнений, низкая цена [7]. Согласно данным регистра СД МО, ПСМ остаются достаточно часто назначаемыми препаратами и используются у 50% пациентов с СД2, а при впервые выявленном СД2 — в 24% случаев. Это согласуется с показателями других баз данных пациентов с СД2. Так, анализ электронных медицинских записей США Centricity показал, что среди пациентов с СД2 в возрасте от 18 до 80 лет ($n=1\,023\,340$) ПСМ в качестве препаратов 1-й линии назначались в 8% случаев, в качестве 2-й линии — в 46% [1]. По данным Clinical Practice Research Datalink (Великобритания), сочетание метформина с ПСМ у пациентов с СД2 встречалось в 51,2% случаев ($n=4655$) [8]. Ретроспективное исследование, проведенное в Индии, показало, что частота назначения ПСМ возрастает с увеличением длительности СД2: с 23,12% при длительности СД от 0 до 5 лет до 70,77% при продолжительности от 10 до 15 лет [9].

ПСМ остаются наиболее часто используемыми препаратами 2-й линии в комбинации с метформином, несмотря на тенденцию к снижению их доли в структуре назначений. По данным регистра СД МО, двойная комбинация ПСМ и метформина зарегистрирована в 74% всех двойных комбинаций. Пока иДПП-4, основной «конкурент» ПСМ в качестве препарата 2-го ряда, назначался гораздо реже, лишь в 16% случаев. Полученные показатели согласуются с зарубежными исследованиями: согласно результатам анализа базы данных пациентов, в Великобритании и Германии

в качестве препаратов второго ряда ПСМ использовались в 40,9% случаев, иДПП-4 — в 30,7% [10]. По данным регистра СД МО, при впервые выявленном СД2 комбинация ПСМ и метформина назначается несколько реже (55%), чем в целом у пациентов с СД2, а комбинация метформина и иДПП-4 встречается несколько чаще (23%). Видимо, это связано с большим процентом пациентов, имеющих относительно невысокие показатели гликемии и гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) при впервые выявленном СД2 [11].

В качестве аргумента в пользу препаратов из класса иДПП-4 в качестве 2-й линии терапии приводится низкий риск гипогликемии, тогда как риск развития гипогликемических реакций и набора массы тела является основным ограничением ПСМ [12]. Это справедливо в отношении комбинации метформина и глибенкламида в сравнении с сочетанным назначением метформина и иДПП-4 [13]. Однако следует учитывать, что наблюдаются существенные различия в частоте гипогликемий и динамике массы тела на различных ПСМ. Из ПСМ наиболее оптимальным соотношением польза/риск обладают препараты второй генерации, что делает обоснованной необходимость именно им отдавать предпочтение при выборе препарата для комбинированной терапии. Это нашло отражение в рекомендациях ВОЗ по лечению основных неинфекционных заболеваний при оказании первичной медико-санитарной помощи в условиях нехватки ресурсов. Согласно этим рекомендациям, ПСМ (в частности, гликлазид) остаются рекомендуемыми вариантами лечения 2-й линии после метформина при лечении СД2 [14]. Канадская Диабетическая Ассоциация также рекомендует из группы ПСМ отдавать предпочтение гликлазиду для использования в комбинации с метформином [15]. Следует учесть, что, по данным некоторых исследований, иДПП-4 обладают менее выраженным сахароснижающим эффектом. По результатам анализа базы данных Великобритании и Германии, у 1986 пациентов с СД2 с исходным уровнем HbA_{1c} 8,5% был показан более выраженный сахароснижающий эффект гликлазида МВ по сравнению с ситаглиптином [16]. При лечении гликлазидом МВ вероятность достижения целевого уровня $HbA_{1c} < 7\%$ была больше на 51% (относительный риск (ОР)

1,35; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,15–1,57), а достижения $HbA_{1c} \leq 6,5\%$ (ОР 1,51; 95% ДИ 1,19–1,92 на 35% больше по сравнению с ситаглиптином. При этом была отмечена низкая частота гипогликемии: в группе гликлазида МВ (4,7 случая на 1000 пациенто-лет), в группе ситаглиптина (2,6 случая на 1000 пациенто-лет), отличие статистически незначимое.

Основным аргументом в пользу использования препаратов (иНГЛТ-2 и АР ГПП-1) в качестве 2-й линии терапии является их нефро- и кардиопротективное действия, что нашло отражение в современных национальных и международных рекомендациях.

Риск ССЗ и сердечно-сосудистой смерти на ПСМ остается предметом дискуссии. В британском проспективном исследовании UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) после 10 лет интенсивной сахароснижающей терапии с применением ПСМ не наблюдалось увеличения частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов [17]. Аналогичным образом в исследовании Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation (ADVANCE) не было значимых различий в уровне смертности от сердечно-сосудистых причин за средний период наблюдения 5 лет среди пациентов в группе, получающей ПСМ в сравнении с группой плацебо [18]. В то же время в одном из исследований было отмечено 30% увеличение риска на больших дозах глибенкламида [19]. В ретроспективном исследовании, проведенном в МО, по данным регистра СД за 5 лет, было отмечено увеличение сердечно-сосудистой смертности на фоне приема ПСМ по сравнению с метформином [20]. Однако при сравнении отдельных ПСМ с метформином были отмечены увеличение сердечно-сосудистой смертности при приеме глибенкламида и отсутствие разницы в сердечно-сосудистой смертности между группами метформина и гликлазида [20].

Следует учесть, что убедительные преимущества иНГЛТ-2 и аРГПП-1 в плане снижения сердечно-сосудистого риска продемонстрированы в основном у пациентов с ограниченными критериями отбора. Многие пациенты с СД2, наблюдаемые в клинической практике (60–92%), не соответствовали критериям отбора для включения в рандомизированные клинические исследования по кардиобезопасности аРГПП-1 и иНГЛТ-2 из-за сопутствующих состояний и заболеваний. Это не позволяет экстраполировать данные этих исследований по эффективности и безопасности на пациентов со сниженной скоростью клубочковой фильтрации, хронической мочеполовой инфекцией и рядом других состояний. Поэтому вопросы выбора оптимальной сахароснижающей терапии у таких пациентов остаются актуальными.

ПСМ различаются по своему действию на сердечно-сосудистую систему. Самый низкий риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий для ПСМ ассоциирован с приемом гликлазида. Метаанализ исследований ПСМ показал, что гликлазид был связан со значительно более низким риском сердечно-сосудистой смертности (ОР 0,60; 95% ДИ 0,45–0,84) и смертности от всех причин (ОР 0,65; 95% ДИ 0,53–0,79) по сравнению с глибенкламидом и другими ПСМ [21]. В ADVANCE интенсивное снижение уровня глюкозы с помощью режима комбинации метформин + оригинальный гликлазид также снижало риск микрососудистых событий, а позитивное влияние интенсивного лечения на профилактику микро- и макро-

сосудистых исходов было продемонстрировано у пациентов с различным уровнем исходной функции почек. Это следует учитывать при выборе 2-го или 3-го препарата для комбинированной терапии у пациентов с СД2 и ССЗ или высоким риском их развития.

Актуальной является возможность комбинации ПСМ с новыми ПНИР. В 2018 г. был опубликован метаанализ Qian D. и соавт., в который было включено 24 рандомизированных клинических исследования с участием 10 032 пациентов [22]. Его целью было оценить эффективность и безопасность таких комбинаций. Все классы ПНИР в комбинации с ПСМ продемонстрировали улучшение показателей гликемического контроля, при этом наиболее оптимальной выделена комбинация иНГЛТ-2 и ПСМ, так как она показала отсутствие повышения риска гипогликемических состояний (ОР 1,35; 95% ДИ 0,81–2,25) и дополнительный эффект в плане снижения массы тела (ОР -1,00; 95% ДИ -1,73; -0,27).

В регистре СД МО пока нет пациентов, получающих комбинацию ПСМ и иНГЛТ-2, однако такое сочетание препаратов применялось в составе тройной комбинации с метформином у 3044 пациентов. Учитывая данные Qian D. и соавт. из приведенного выше метаанализа, такую комбинацию препаратов можно назначать более активно.

Среди пациентов с СД2 можно выделить особые группы, рекомендации по лечению которых могут иметь некоторые особенности, — это больные старшей возрастной группы и пациенты с ХБП. Среди пациентов с СД2 в возрасте старше 60 лет достаточно большое число получают ПСМ. При этом в структуре ПСМ у пациентов старшей возрастной группы все еще определенная доля (2,7%) принадлежит глибенкламиду. Учитывая, что, согласно рекомендациям 2021 г. [7], пациентам старшей возрастной группы назначение глибенкламида не рекомендовано, а также то, что в этой группе больных, как правило, высока распространенность кардиоваскулярных заболеваний, целесообразно отдавать предпочтение препаратам, доказавшим свою кардиобезопасность, в частности, гликлазиду МВ.

В ряде случаев выбор сахароснижающей терапии у пациентов с СД2 представляет трудность, если течение заболевания осложнено ХБП. В том случае если расчетная скорость клубочковой фильтрации ≥ 45 мл/мин/1,73 м², к приоритетным препаратам, наряду с иНГЛТ-2 и АР ГПП-1, относится гликлазид МВ. Эта рекомендация нашла свое отражение в «Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» [7]. Она обусловлена результатами, полученными в исследовании ADVANCE, показавшими, что интенсивная стратегия лечения, основанная на гликлазиде МВ, позволяет безопасно улучшить микрососудистые, и в особенности почечные, исходы [18].

В последнее время появился еще один фактор, влияние которого на риск осложнений при СД2 привлекает пристальное внимание. Известно, что пациенты с СД2 и сопутствующими заболеваниями подвержены повышенному риску тяжелых осложнений COVID-19, а смертность от COVID-19 в этой группе населения в 2–3 раза выше, чем у людей без СД [23]. Воспалительные процессы при COVID-19, вероятно, являются основными пусковыми механизмами развития коагулопатий. Венозная тромбозная, артериальная тромбоз и тромботическая микроангиопатия в значительной степени способствуют повышению заболеваемости и смертности пациентов

с СД2, переболевших COVID-19 [24]. В крупном исследовании, основанном на базе данных пациентов с СД в Великобритании, было выявлено, что метформин, иНГЛТ-2 и ПСМ были связаны со снижением риска смертности, связанной с COVID-19, тогда как инсулин и иДПП-4 были связаны с увеличением риска. Нейтральные результаты были получены для арГПП-1 и тиазолидиндионов [25]. При этом пациенты на иНГЛТ-2 были моложе и имели более высокие показатели скорости клубочковой фильтрации по сравнению с пациентами на иДПП-4. Данный материал требует дальнейшего углубленного анализа с учетом таких факторов, как длительность СД, наличие коморбидной патологии, скорость клубочковой фильтрации и ряд других.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По данным регистра СД2 МО, терапию ПСМ используют половина пациентов с СД2.

В качестве монотерапии ПСМ используют четверть пациентов с СД2, и препараты этой группы занимают 2-е место после метформина в качестве 1-й линии терапии.

Среди всех пациентов с СД2 60 лет и старше 2,7% все еще получают терапию глибенкламидом. В то же время лечение гликлазидом получают четверть (26%) пациентов старшей возрастной группы, что существенно превосходит применение глибенкламида.

ПСМ остаются наиболее часто назначаемой терапией 2-го ряда, в комбинации с метформином их применяют 74% всех пациентов на двойных комбинациях. Наиболее часто назначаемой тройной комбинацией является терапия метформином, ПСМ и иДПП-4 (60%). В то же время достаточно активно назначается комбинация метформина, ПСМ и иНГЛТ-2 (28%) среди всех тройных комбинаций.

Назначения ПСМ остаются достаточно частыми как при впервые выявленном СД2, так и при более длительном течении заболевания с целью интенсификации терапии. Этот выбор может быть оправдан, если предпочтение отдается препаратам с оптимальным соотношением эффективности и безопасности в плане развития гипогликемических состояний, а также когда необходимо учитывать стоимость лечения. В старшей возрастной группе из ПСМ предпочтение отдается гликлазиду МВ, что является оправданным, учитывая нефропротективные свойства и безопасность в отношении сердечно-сосудистых исходов оригинального гликлазида.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

Источники финансирования. Поисково-аналитическая работа и публикация статьи осуществлены на личные средства авторского коллектива.

Участие авторов. Мисникова И.В. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи; Ковалева Ю.А. — сбор и обработка материала, написание текста, редактирование, ответственность за целостность всех частей статьи, статистическая обработка данных; Губкина В.А. — сбор и обработка материала, написание текста, статистическая обработка данных; Древалев А.В. — редактирование, утверждение окончательного варианта статьи. 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

- Montvida O, Shaw J, Atherton JJ, et al. Long-term Trends in Antidiabetes Drug Usage in the U.S.: Real-world Evidence in Patients Newly Diagnosed With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2018;41(1):69-78. doi: <https://doi.org/10.2337/dc17-1414>
- Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al. 2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2020;63(2):221-228. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-019-05039-w>
- International Diabetes Federation (IDF) (2020). IDF Clinical practice recommendations for managing type 2 diabetes in primary care. 2017. Available from: <https://www.idf.org/our-activities/care-prevention/type-2-diabetes.html>. Accessed 21 Jan 2020.
- National Institute for Health and Care Excellence. Type 2 diabetes in adults: management. 2015. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28/resources/type-2-diabetes-in-adults-management-pdf-1837338615493>. Accessed 21 Jan 2020.
- World Health Organization. Guidelines on second- and third-line medicines and type of insulin for the control of blood glucose in non-pregnant adults with diabetes mellitus. Geneva: World Health Organization; 2018.
- Кононенко И.В., Смирнова О.М. Должны ли препараты сульфонилмочевины оставаться? Возможности гликлазида МВ // Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. Спецвыпуск. Сахарный диабет. — 2018. — Т. 12. — С. 6-12. [Kononenko IV, Smirnova OM. Dolzhny li preparaty sul'fonilmocheviny ostat'sya? Vozmozhnosti gliklazida MV. *Effektivnaya farmakoterapiya. Endokrinologiya. Spetsvypusk. Sakharnyi diabet*. 2018;12:6-12. (In Russ.)].
- Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, Ю.А. Майорова. 10-й выпуск. — М.; 2021. [Algoritmy spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshchi bol'nym sakharным diabetom / Ed. by II Dedov, MV Shestakova, YuA Maiorov. 10 vypusk. Moscow; 2021. (In Russian)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12802>
- Wilding J, Godec T, Khunti K, et al. Changes in HbA1c and weight, and treatment persistence, over the 18 months following initiation of second-line therapy in patients with type 2 diabetes: results from the United Kingdom Clinical Practice Research Datalink. *BMC Med*. 2018;16(1):116. doi: <https://doi.org/10.1186/s12916-018-1085-8>
- Singla R, Bindra J, Singla A, et al. Drug prescription patterns and cost analysis of diabetes therapy in India: audit of an endocrine practice. *Indian J Endocrinol Metab*. 2019;23(1):40-45. doi: https://doi.org/10.4103/ijem.IJEM_646_18
- Khunti K, Godec TR, Medina J, et al. Patterns of glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus initiating second-line therapy after metformin monotherapy: Retrospective data for 10 256 individuals from the United Kingdom and Germany. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(2):389-399. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13083>
- Matthews DR, Paldanius PM, Proot P, et al. Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicentre, randomized, double-blind trial. *Lancet*. 2019;394:1519-1529. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32131-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32131-2)

12. Deacon CF, Lebovitz HE. Comparative review of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and sulphonylureas. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2016;18(4):333-347. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12610>
13. Clemens KK, McArthur E, Dixon SN, et al. The Hypoglycemic Risk of Glyburide (Glibenclamide) Compared with Modified-Release Gliclazide. *Can J Diabetes*. 2015;39(4):308-316. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2015.01.001>
14. WHO package of essential noncommunicable (PEN) disease interventions for primary health care. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
15. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Diabetes Canada 2018 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Can J Diabetes*. 2018;42(Suppl 1):1-325.
16. Zaccardi F, Jacquot E, Cortese V, et al. Comparative effectiveness of gliclazide modified release versus sitagliptin as second-line treatment after metformin monotherapy in patients with uncontrolled type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22(12):2417-2426. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.14169>
17. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352: 837-853.
18. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al.; Advance Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2560-2572. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802987>
19. Simpson SH, Majumdar SR, Tsuyuki RT, et al. Dose-response relation between sulphonylurea drugs and mortality in type 2 diabetes mellitus: a population-based cohort study. *CMAJ*. 2006;174:169-174. doi: <https://doi.org/10.1503/cmaj.050748>
20. Мисникова И.В., Древалъ А.В., Ковалева Ю.А. Риски общей и сердечно-сосудистой смертности, а также инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения у больных сахарным диабетом 2 типа в зависимости от вида стартовой сахароснижающей терапии // *Сахарный диабет*. — 2009. — Т. 12. — №4. — С. 72-79. [Misnikova IV, Dreval' AV, Kovaleva YA. Initial glucose-lowering therapy and risks of overall and cardiovascular mortality, myocardial infarction and stroke in patients with type2 diabetes. *Diabetes Mellit*. 2009;12(4):72-79. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5709doi>
21. Simpson SH, Lee J, Choi S, et al. Mortality risk among sulphonylureas: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(1):43-51. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70213-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70213-X)
22. Qian D, Zhang T, Tan X, et al. Comparison of antidiabetic drugs added to sulphonylurea monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus: A network meta-analysis. *PLoS ONE*. 2018;13(8):e0202563. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0202563>
23. Barron E, Bakhai C, Kar P. Associations of type 1 and type 2 diabetes with COVID-19-related mortality in England: a whole-population study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8:813-822. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30272-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30272-2)
24. McFadyen JD, Stevens H, Peter K. The emerging threat of (micro)thrombosis in COVID-19 and its therapeutic implications. *Circ Res*. 2020;127:571-587. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.317447>
25. Khunti K, Knighton P, Zaccardi F. Prescription of glucose-lowering therapies and risk of COVID-19 mortality in people with type 2 diabetes: a nationwide observational study in England. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00050-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00050-4). Published online March 30.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Мисникова Инна Владимировна**, д.м.н., профессор [Inna V. Misnikova, MD, PhD, Professor]; адрес: 129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2 [address: 61/2, Schepkina str, 129110, Moscow, Russian Federation]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1668-8711>; eLibrary SPIN: 3614-3011; e-mail: inna-misnikova@mail.ru

Ковалева Юлия Александровна, к.м.н., с.н.с. [Yulia A. Kovaleva, MD, PhD, senior research associate]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7327-2486>; eLibrary SPIN: 2645-1293; e-mail: yulia.kovaleva@mail.ru

Губкина Валерия Алексеевна, к.м.н. [Valeriya A. Gubkina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7813-8013>; eLibrary SPIN: 6032-6269; e-mail: gubkinava@mail.ru

Древалъ Александр Васильевич, д.м.н., профессор [Alexander V. Dreval, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3135-9003>; eLibrary SPIN: 5853-3989; e-mail: endocrinolog-cab@yandex.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Мисникова И.В., Ковалева Ю.А., Губкина В.А., Древалъ А.В. Место гликлазида МВ в структуре сахароснижающей терапии на примере регистра сахарного диабета Московской области // *Сахарный диабет*. — 2022. — Т. 25. — №2. — С. 166-173. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12799>

TO CITE THIS ARTICLE:

Misnikova IV, Kovaleva YA, Gubkina VA, Dreval AV. Gliclazide MR in the structure of antihyperglycemic therapy according to the data of Moscow region diabetes register. *Diabetes Mellitus*. 2022;25(2):166-173. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12799>

COMPARISON OF SELF-MANAGEMENT BETWEEN GLYCEMIC CONTROLLED AND UNCONTROLLED TYPE 2 DIABETIC ELDERLY IN THAILAND: A QUALITATIVE STUDY



© P. Wongrith^{1*}, P. Thiraratasunthon¹, S. Kaewsawat¹, C. Ngoc Le²

¹School of Public Health, Walailak University, Tha Sala, Nakhon Si Thammarat, Thailand

²The excellence center of The EC for DACH, Walailak University, Nakhon Si Thammarat, Thailand

BACKGROUND: For the past few decades, there have not been many studies done regarding diabetic patients' perspectives. Diabetes mellitus is serious long-term care required for older patients. The facilitators have an important role in supporting diabetes patients.

AIM: The study aimed to assess and compare patients' and caregivers' perception of diabetes self-monitoring (DSM) and affects the Diabetes Self-Management Instrument (DSMI) of type-2 diabetic patients in both glycemic controlled and uncontrolled patients.

MATERIALS AND METHODS: The descriptive cross-sectional qualitative method was used to gather data from 25 participants among type II diabetes patients. Patients were recruited from the outpatient diabetes clinics in southern Thailand. Data were collected using a semi-structured in-depth interview guide and the focus group discussion. A thematic analysis approach was used to process the data.

RESULTS: From this study, 60% of the participants were among the uncontrolled glycemic group while 40% were the controlled group. The controlled group was found to have better self-management in the five themes of a healthy diet, regular exercise, medication taking, and risk prevention than the uncontrolled group. T2DM elderly in a controlled group has self-awareness and diabetic management intention higher than the uncontrolled group. The patient's attitudes revealed five themes described four themes of diabetic self-management intentions as reasoning, deciding, acting, and evaluating to perform self-management of older T2DM patients.

CONCLUSION: The elderly T2DM in the glycemic control group had self-awareness and intended to manage their diabetes and received more family support than those who were unable to control their blood sugar levels. Perceptions of elderly diabetic patients, their caregivers, and health workers revealed a common concern for behavioral intentions: obtaining self-care support from healthcare professionals and their families were the most important aspect of glycemic control in the elderly.

KEYWORDS: Qualitative Research; Diabetes Mellitus Type 2; glycemic control; Self-Management; perception; Community Health Workers

BACKGROUND

The prevalence of diabetes in older adults is increasing worldwide. According to the literature, the number of diabetic patients is projected to dramatically increase to 693 million by the year 2045 [1, 2]. At that time, the number of type-2 diabetes mellitus (T2DM) patients would encompass around 90-95% of the population worldwide (with 49.7% of undiagnosed diabetes patients). Many adults aged > 65 years with DM have other chronic diseases that make management of their care more complex [3]. In 2015 the study reported that the total health expenditures spent on diabetic patients was as high as 673 billion USD and it was projected to increase to 802 billion USD in 2040 [4]. Thus, health care providers (HCPs) and caregivers play an important role in supporting DM patients (especially those in the higher age groups) [5, 6]. This is because elderly patients face more difficulties in maintaining glycemic control, thus increasing the health risks and complications including the contraction of macrovascular and microvascular diseases [7, 8].

In 2019, the study reported that only one-third of Asian patients from the previous study had adequately controlled T2DM with glycemic hemoglobin (A1C) levels, which is less than the recommended level of 7% [7, 9]. Bureau of non-communicable disease, Ministry of Public Health (Thailand)

reported the prevalence of diabetes per 100,000 population at 3,892 in 2016, 3,854 in 2017, and 4,059 in 2018. The proportions for patients who controlled (CP) over patients who unable to control their blood glycemic target (UP) were small rate as follows: 16/84 in 2014, 25/75 in 2015, 38/62 in 2016, 43/57 in 2017, and 44/56 in 2018, respectively. This, evidently, did not reach the goal of Thai IDF, which requires the proportion of CP to be more than 40% [4, 10, 11]. According to Thai diabetes guidelines (2017), older patients with comorbidities need to achieve certain goals to lead a quality life: maintaining Systolic Blood Pressure-SBP/ Diastolic Blood Pressure- DBP) < 140/90 mmHg, A1C 7.0-7.5% [10]. This is in line with the guidelines set by ADA and IDF, which also emphasized the importance of self-management skills as one that greatly influences the quality of diabetic patients' daily lives and raises the quality of life [12].

The grounded conceptualization applied the Theory of Planned Behavior (TPB by Ajzen, 1991: Fig. 1) in this study consists of; 1) the attitude or perception of diabetic patients, 2) facilitators or subjective norms, and 3) diabetic self-management intention (DSMI) that three features effecting to diabetes self-management behaviors (DSM) [13]. Previous reports described that the self-management challenges faced by diabetic patients were low health literacy, difficulties in changing habits, and perceived barriers in lack of support [14-16]. From previous studies, facilitators such as family

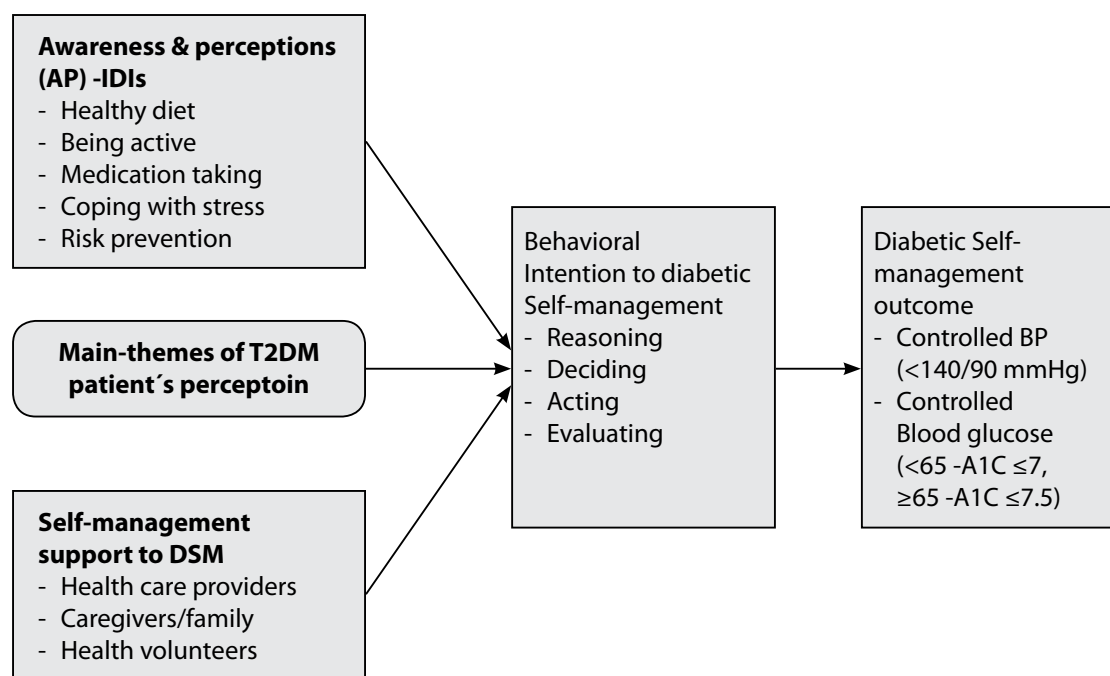


Fig. 1. Conceptual Framework.
Applied the Theory of Planned Behavior (TPB: Ajzen, 1991)

members were shown to be significant supporting factors in diabetic self-care management [15-17]. Knowledge and understanding of diabetes self-management (DSM) are also necessary to ensure ideal glycemic control. The factors such as no adherence to medical advice, difficulty in changing old habits, and the lack of the motivation to exercise were also presented as barriers to DSM. The researcher chose the rural area located in the southern region of Thailand as the location for this study because the rural area selected has a small rate of blood glucose control patients, limited availability of data regarding the practice of self-management, and limited previous studies about patient's and health provider's perspectives on the subject of DSM.

RESEARCH AIM

The study aimed to assess and compare the patients' and caregivers' perception of DSM and affects the DSM of type-2 diabetic patients in both glycemic controlled and uncontrolled patients.

MATERIALS AND METHODS

Study Design

Mixed method study designs were chosen for this study because they provide are in-depth insights into specific contexts and social situations. First, a cross-sectional –descriptive focused on the participants' socio-demographic data, and their medical records including BMI, blood pressure (BP), blood chemistry (FPG, A1C), and comorbidity (HT, CVD, DLP, and others). IDF (2017) guideline presented the criteria of the target glycemic control of elderly people (age > 65 years) should consider the patient's overall health to set treatment goals. Second, a qualitative study based on Ajzen's TPB, compares the theme as the conceptual framework for this

study can be seen in figure 1 (Fig. 1). T2DM patients who have controlled and unable to control their blood glucose were recruited to participate in the study, which was the second phase of the previous study [14]. So the twenty-five patients were informed and recruited into the process of the semi-structured IDIs. The facilitators including 25 caregivers and three health providers were also invited to participate in the FGDs in the next process to explore and compare the diabetic self-management experience.

Place, context, and period of the research

Place of the research. This study was performed at the DM clinic Pak-Phanang Community Health Center in Nakhon Si Thammarat province, Southern Thailand. In the context and culture in the Southern region, people have traditional ways to follow their family lifestyle, and almost all extended families have their meals together with the same menu at home. On special occasions, whether an auspicious or sad event, people often gather together to cook and to eat multiply varieties of food. Accordingly, this situation also becomes difficult for diet control among diabetic people. Moreover, the young always make many kinds of food in any season to play how to respect to the older. Southern Thai style makes patients unable to control sweet foods and fatty foods, which may affect their self-management and cause multiple complications among T2DM patients.

Period of the research. This study was conducted in a 13-months duration, from May 2017 to December 2018. The data were collected in September 2017 and analyzed in December 2018.

Populations understudy

The study population was comprised of 212 T2DM patients previously diagnosed with T2DM who attended the Pak-Phanang Community Health Center.

Method of sampling from the studied population

As the aim of this study was to describe patients' self-management practices, newly diagnosed patients were not included in this study.

Inclusion criteria: The criteria for being selected for the study is as follows: 1) both male and female T2DM, aged between 60-80 years old with no mental condition problem. 2) The participants were diagnosed with T2DM attendance at the DM-clinic at least 1 year, 3) Being treated with anti-diabetic medication for at least 6 months with laboratory data confirming their current health states, 4) They had comorbidities as hypertension, 5) They joined-voluntarily in the study and, were able to talk and discuss through during the in-depth interview (IDIs) and focus group discussion (FGDs), and 6) Patients' have caregivers who supporting as the informants to joined FGDs.

Exclusion criteria: 1) participants has had not finished the processes of IDIs and FGDs, and 2) the participants withdrew from the study in any reason. 25 final patients' participants were selected to be informants through two steps of IDIs and FGDs. 25 caregivers were also asked for their consent to join the FGDs. Therefore, there were 50 final participants who informants participated in this qualitative study. A flowchart representation of patient selection of the study shown in figure 2 (Fig. 2).

Data Analysis

The data gathered were then analyzed using the descriptive analysis method and thematic analysis method. Data from the elderly patient's perceptions of T2DM self-management were collected and explored extensively. The descrip-

tive Analysis method was chosen to present detailed information of the participants whereas the Thematic Analysis method was used to analyze and present participants' perceptions according to specified themes.

Statistical analysis

The descriptive statistical analysis was examined, the percentages and averages were carried out. Microsoft Excel (2010) was used to determine five features of diabetic self-care management and the treatment outcome. The content analysis process and quality of the statistical analysis as follows;

1. The IDIs and FGDs were audiotaped recordings and transcribed verbatim, the reflection of facilitators and health providers was added, check the saturation of the data, and confirm the facts by informants.
2. Meaningful parts were identified by three technicians (Nurse practitioner (NP); healthy diet, being active, Pharmacist (PC); drug compliance, family medical doctor (FMD); coping with stress and risk prevention).
3. Formed meaning units in the text were shortened and coded into the aspects of the conceptual under the contextual causal conditions. Subthemes were developed according to the correlations between meaning units.
4. Themes with similar concepts were grouped to form main themes.
5. The final application was discussed by the research team and in additional interpretation by triangular checking the validity and reliability to decrease misrepresentation and misinterpretation, we used different ways to increase the validity of findings.

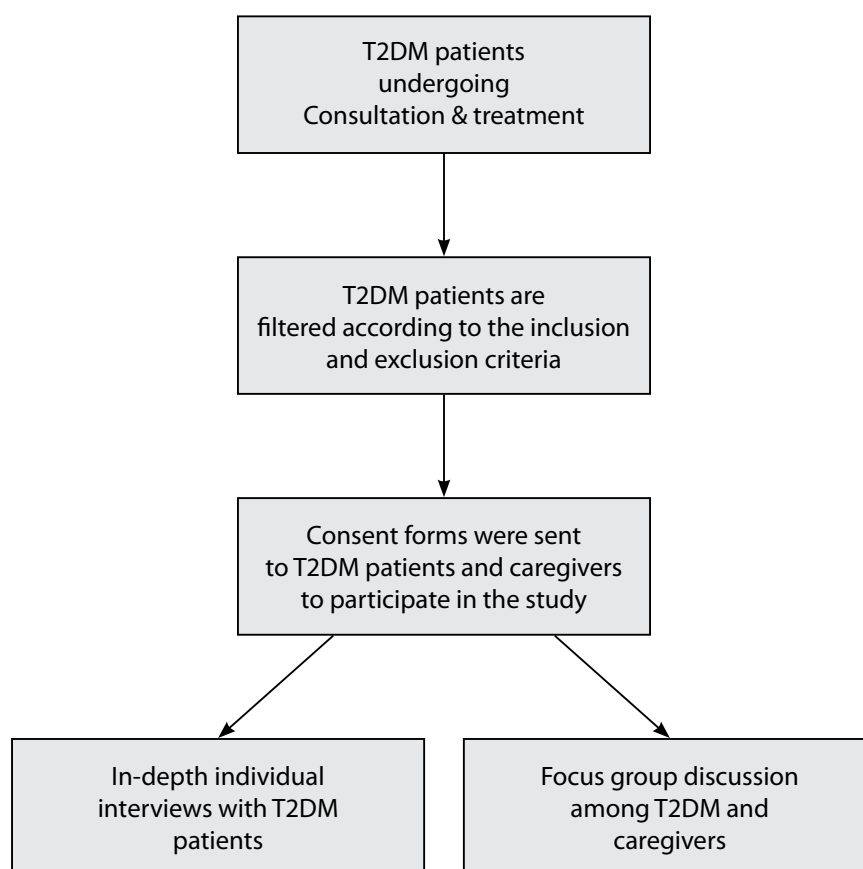


Fig. 2. Flowchart of sample selection number of samples enrolled in each group.

Ethical review

The participants understood the purpose of the study and signed the informed consent form to allow audio recording during the process of IDIs and FGDs.

1. The written consent was obtained from the participants after they have been verbally agreed, capacity for self-direction, withdrawal at any time.
2. The full research project entitled "The Experience of self-care to control blood sugar levels in elderly with diabetes at Muang Pak - Phanang Community Health Center" with the report number 016/2560 on 15 January 2017.
3. Data was collected after the study protocol was approved by the ethics committee, Nakhon Si Thammarat, Provincial Health Office.

RESULTS**1. The descriptive findings****1.1 Participant's clinical health information**

The total number of participants of this study consists of 25 T2DM patients, mean aged 68.28 ± 5.48 years, DM duration at 7.36 ± 4.31 years, with slightly overweight with BMI of 24.49 ± 2.64 and low monthly income $9,000 \pm 5,829$ THB (287USD). 14 out of 25 of the participants belonged to the UP group while 11 belonged to the CP group. More than half of both CP-UP groups were had ages over 65 years. More detail was presented in Table 1.

Blood pressure monitoring: Both groups able to control blood pressure under criteria that SBP <140 mmHg,

Table 1. Demographic and clinical characteristics of participants (n = 25)

Personal factors	Character	Controlled (n=11)		Uncontrolled (n=14)		Min	Max	Mean	SD
		Cases	%	Cases	%				
Age (years)	<65	5	45.5	4	28.6	60.0	79.0	68.28	5.48
	≥65	6	54.5	10	71.4				
BMI (kg/ m ²)	≤24.9	6	54.5	8	57.1	20.0	29.8	24.49	2.64
	>25.0	5	45.5	6	42.9				
Income (Baht)	≤ 5000	2	18.2	6	42.9	2,000	20,000	9,000	5,829.16
	5001-10,000	4	36.4	4	28.6				
	>10,001	5	45.5	4	28.6				
Duration (years)	≤5	5	45.5	4	28.6	2.0	18.0	7.36	4.31
	>5	6	54.5	10	71.4				
sex	Male	4	36.4	2	14.3				
	Female	7	63.6	12	85.7				
status	Single	2	18.2	6	42.9				
	Married	9	81.8	8	57.1				
Occupation	Not work	2	18.2	7	50.0				
	Merchant	7	63.6	5	35.7				
	Employment	2	18.2	2	14.3				
Caregiver	Spouse	6	54.5	9	64.3				
	Son/daughter	3	27.3	4	28.6				
	VHVs	1	9.1	2	14.3				
Comorbidity	HT	11	100.0	14	100.0				
	DLP	11	100.0	14	100.0				
	DN	10	90.9	10	71.4				
	CVD (Heart, IHD)	1	9.1	4	28.6				
Complication	No	7	63.6	7	50.0				
	Yes-hypoglycemia	3	27.3	4	28.6				
	Yes-Hyperglycemia	1	9.1	4	28.6				

Note: BMI –Body Mass index; VHVs-village health volunteers; HT-Hypertension; DLP-Dyslipidemia; DN-Diabetic nephropathy; CVD- cerebrovascular disease

Table 2. Systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) (n=25)

Blood pressure	Controlled n=11		Uncontrolled n=14		Participant's Blood pressure n=25			
	yes	No	yes	No	Min	Max	Mean	SD
B1-Systole	10	1	7	7	105.0	158.0	134.24	13.98
-Diastole	9	2	6	8	64.0	95.0	78.04	8.18
B2-systole	10	1	6	8	112.0	154.0	136.24	10.91
-Diastole	10	1	8	6	60.0	87.0	74.32	7.95
B3-Systole	9	2	9	5	123.0	166.0	137.92	10.61
-Diastole	10	1	6	8	65.0	98.0	78.36	8.47
B4-Systole	8	3	6	8	114.0	167.0	141.40	14.20
-Diastole	9	2	7	7	65.0	94.0	77.24	8.17
B5-Systole	7	4	6	8	114.0	159.0	140.20	11.37
-Diastole	10	1	9	5	68.0	95.0	78.16	6.80
Average -SBP	8.8	2.2	6.8	7.2	119.0	153.0	138.0	7.53
Average -DBP	9.6	1.4	7.2	6.8	67.0	88.0	77.22	5.08

Note: Controlled SBP <140mmHg, DBP <90mmHg; uncontrolled SBP ≥140mmHg, DBP ≥90mmHg (Criteria of older at 65 years by IDF, 2017)

B1-B5 -Blood pressure were coded from Health record every 2 months, May 2017, July 2017, September 2017, November 2017, January 2018

DBP <90 mmHg during one year of monitoring. The average SBP showed the majority in well-controlled (138 ± 7.53 mmHg), while DBP showed completely controlled in both groups (77.22 ± 5.08 mmHg). Most of all in CP group can control target blood pressure, while about half in the UP group can control blood pressure (Table 2).

FBG- HbA1C monitoring: The patient's FBG was presented to all participants to check the FBG trend. The means of fasting blood glucose monitoring and five times every 3 months during the year 2017 were demonstrated in the uncontrolled group. The participants three of fourth uncontrolled

the glycemic target (76.0%). The maximum-minimum of FBG at 468, 70 mg/dl, respectively (Table 3). The trend of average FBG in all participants is slightly uncontrolled with an average FBG 146 ± 19.92 mg/dl (Fig. 3.1). The A1C had been monitoring three times yearly from September 2017 to September 2019. The glycemic outcome between controlled and uncontrolled showed similarly. On average, more than half of the participants were unable to achieve the glycemic target goal (56%) (Table 3). The trend of average A1C ($7.2 \pm 1.01\%$) was controlled under elderly DM criteria (<7.5%) (Fig. 3.).

Table 3. Fasting blood glucose (FBG) and glycosylated hemoglobin (A1C) (n=25)

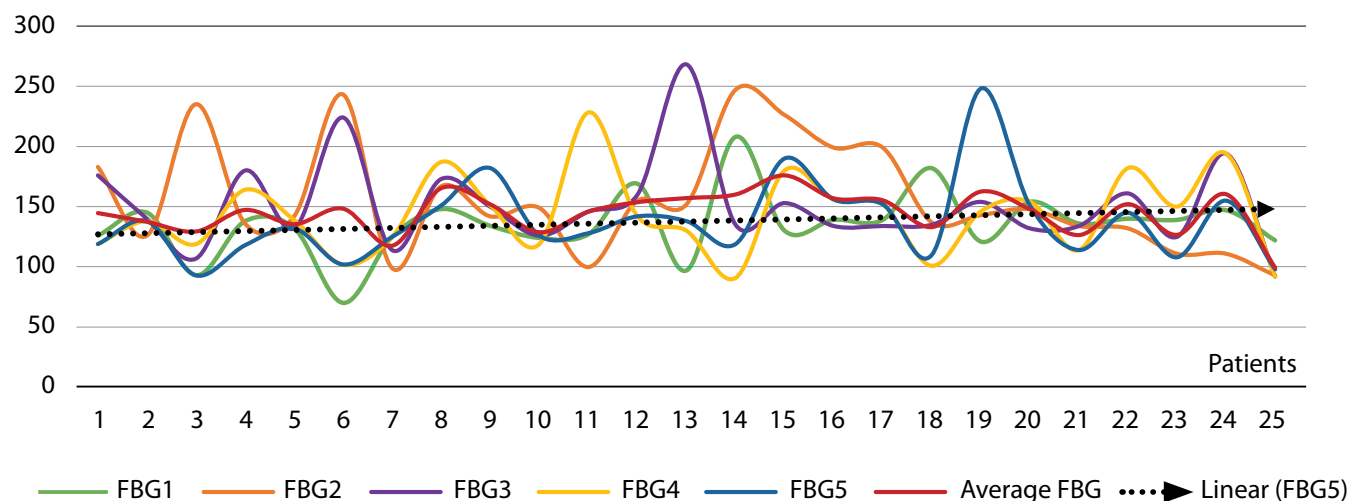
Glycemic level	Controlled		Uncontrolled		Min	Max	Mean	SD
	n	%	n	%				
FBG1	5	20.0	20	80.0	70	208	135	27.19
FBG2	6	24.0	19	76.0	93	247	156	45.34
FBG3	5	20.0	20	80.0	92	468	159	70.26
FBG4	10	40.0	15	60.0	91	228	143	33.81
FBG5	12	48.0	13	52.0	93	248	137	33.35
Average FBG	6	24.0	19	76.0	99	197	146	19.92
A1C2017	15	60.0	10	40.0	5.4	9.6	7.3	1.04
A1C2018	12	48.0	13	52.0	5.7	10.4	7.3	1.12
A1C2019	13	52.0	12	48.0	5.7	10.0	7.4	1.03
AverageA1C	11	44.0	14	56.0	4.80	9.30	7.2	1.01

Note: Controlled FBG ≤150 mg/dl, A1C 7-7.5%, uncontrolled FBG>150 mg/dl, A1C >7.5%

FBG 1-5- were coded from FBG record every 2 month (May 2017, July 2017, September 2017, November 2017, and January 2018); A1C were coded from (Hemoglobin A1C) yearly monitoring by 2017-2019

3.1 Trend of FBG (mg/dl) and Average FBG of 25 patients in 1 years

FBG (mg/dl)



3.2 Trend of A1C (%) of 25 patients in 3 years

A1C (%)

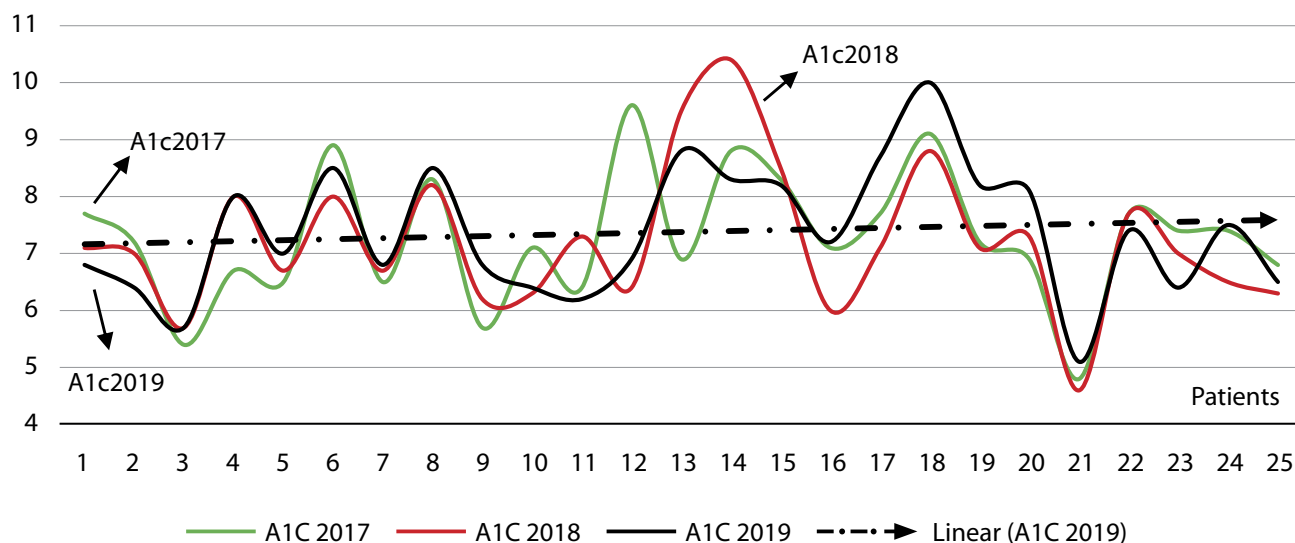


Fig.3. Trend of FBG and A1C (%) of 25 patients.

1.2 Attitudes towards self-care management:

An in-depth interview

Patients' perceptions were reported in five aspects are healthy diet that most of CP agreed with healthy food consumed whereas UP had agreed in low fat only. In being active, more than half of CP agreed in both regular exercise and acts in physical activities, but 12 cases disagreed in being active. In aspects of coping with stress, all of CP agreed with effective stress management, while 9 cases of UP unable to cope with stress. In risk prevention, both CP-UP agreed with no smoking and no drinking but 10 cases UP groups disagree in continuity blood pressure control. In medication adherence, most of all

patients in the controlled group agree with drug compliance and follow-up doctor plan treatment, whereas 10 cases in the UP group had loss follow up (Table 4). In drug compliance, of 15 cases participants in both groups used two or more anti-diabetic drugs as *biguanide* (Metformin) and *sulfonylureas* (Glipizide) because both drugs had no problem with chronic kidney disease 3rd stage. Most of patients used anti-hypertensive drug as, *Thiazide*, *Enalapril*, and *Amlodipine*. The other drugs that most of the patients were received such as *Statin* for decrease LDL (not exceed 100 mg/dl) and serum cholesterol (not exceed 200 mg/dl), all of the participants had *ASA grain 81* for cerebrovascular prophylaxis.

Table 4. Patient's attitudes from In-depth interview (n=25)

Themes	Sub-themes	Agree		Disagree		Controlled Group [n=11]		Uncontrolled Group [n=14]	
		n	%	n	%	Agree	Disagree	Agree	Disagree
Healthy diet	Low Carb	18	72.0	7	28.0	9	2	9	5
	Low Sweet	19	76.0	6	24.0	11	0	8	6
	Low Fat	10	40.0	15	60.0	6	5	4	10
	More Vegetable	18	72.0	7	28.0	8	3	10	4
Being active	Regular Exercise	8	32.0	17	68.0	6	5	2	12
	Physical Activity	16	64.0	9	36.0	7	4	9	5
Coping with stress	Stress management	16	64.0	9	36.0	11	0	5	9
Preventive risk	No smoking	19	76.0	6	24.0	9	2	10	4
	No drinking	18	72.0	7	28.0	8	3	10	4
	BP controlled	11	44.0	14	56.0	7	4	4	10
Medication taking	drug compliance	20	80.0	5	20.0	10	1	10	4
	Follow up	11	44.0	14	56.0	10	1	4	10

Note: Sub-themes were coded exploratory from semi- structured in-depth interview form

2. The qualitative themes findings; their findings were very different, so these themes were gained; Patients' perception affecting the Self-management intention-DSMI categorized by the HbA_{1c} as controlled patients (CP) and uncontrolled patients (UP).

2.1 Perception of T2DM patients (AP) and Self-management Intention-DSMI

1) Controlled patients (CP)

AP — Dietaries habits was said "Patients know and aware of good diet then they intend to practice."

AP — Active lifestyles was said "Just movement, do not stop exercising because we grow old, we grow old because we stop exercising."

AP — Stress management effectiveness was said "Emotional stress and anxiety causing high blood sugar"

AP — risk Prevention was said "Preventive risk as no smoking and no drinking is the best way to live with diabetes."

AP — Drug compliance Patients was said "Taking medication, understanding and follow doctors' prescribed." Patients was said "If doctors have continued support, they will be easier to long-term practice". HCPs was said "If they adherence and continue practice follow doctors' advice, they will be controlled blood glucose."

2) Uncontrolled patients (UP)

AP — Dietaries habits: "I know what I should eat but don't know the exact amount to eat.", "Loose of self-control for an events meeting and a lot of friends urge."

AP — Active lifestyles: "Trying to exercise but not seeing any progress and so many barriers",

"Unable to cope with the stress of health as being and showing signs and serious symptoms".

AP — Stress management effectiveness Patients: "Family support can reduce emotional stress and anxiety"

AP — risk Prevention: "No concern in risk prevention out of control blood sugar."

HCPs: "Expecting being supported from family and health provider"

AP — Drug compliance Patients: "Follow prescription make better blood glucose"

Patient's perception: The in-depth interviews were transcribed and coded using a content analysis approach to identify themes in the self-care of patients. The following figure compared the themes of controlled and uncontrolled groups. "No concern in risk prevention, out of control blood sugar." and "Preventive risk as no smoking no drinking is the best way to live with diabetes." were similarly expressed by both groups. The results showed Most of the CP group had perceived the beneficial good diet, regular exercise, drug adherence, and risk prevention than the UP group (Fig. 4.).

2.2 Caregiver's and HCPs views of Self-management support:

Apply for diabetic self-management support by coding to describe barriers or situations patient faces that make it difficult to initiate and sustain the self-management of behaviors that improve type 2 diabetes condition. Social support refers to reference groups of people who support the patients do self-activities. Focus group discussion among patients, caregivers, and health providers was transcribed and themes were approached. The themes were presented in the same way that the HCP's view was presented to the patients in the controlled group as "If they adherence and continue practice follow doctors' advice, they will be controlled blood glucose". On contrary, caregivers presented that most of the patients who unable to control complained they have not proper support from the health providers as "Expecting being supported by family and health provider". In the same direction, the patients in the uncontrolled group said "Family support can reduce emotional stress and anxiety" (Fig. 4.).

Themes	Perceptions among Participants	
	Controlled patients (CP)	Uncontrolled patients (UP)
Healthy diet	<i>"Patients know and aware of good diet then they intend to practice." (caregiver)</i> <i>"Difficulty to control diet during family events." (Patient)</i>	<i>"I know what I should eat but don't know the exact amount to eat." ;</i> <i>"Loose of diet-control for an events meeting with a lot of friends." (Patient)</i>
Being active	<i>"Just movement, do not stop exercising because we grow old, we grow old because we stop exercising." (Patients)</i>	<i>"Trying to exercise but not seeing any progress and so many barriers" (Patients)</i>
Coping with stress	<i>"Emotional stress and anxiety causing high blood sugar" (Patient)</i>	<i>"Unable to cope with the stress of health as being and showing signs and serious symptoms." (Patient)</i>
Risk Prevention	<i>"Preventive risk as no smoking and no drinking is the best way to live with diabetes." (Patient)</i>	<i>"No concern in risk prevention out of control blood sugar."</i>
Medication adherence	<i>"Taking medication, understanding and follow doctors' prescribed" (Patient)</i> <i>"If they adherence and continue practice follow doctors' advice, they will be controlled blood glucose" (HCP)</i>	<i>"To follow the prescription to improve blood glucose is not easy."</i> <i>"Difficulty keeping track of multiple medications."</i> <i>"Family support can reduce emotional stress and anxiety" (Patient)</i> <i>"Expecting being supported from family and health provider" (HCP)</i>
DSMI-Self-management Intention:		
- Reasoning	Reasoning: <i>"If doctors have continued support, they will be easier to long-term practice" (Patient)</i>	Reasoning: <i>"Disability and Unhealthy affects daily activities." (Patient)</i>
- Deciding	Deciding: <i>"Difficulties managing stress but desires to reduce and control blood sugar." (Patient)</i>	Deciding: <i>"Behaviors were do not continue due to lack of progress." (Patient)</i>
- Acting	Acting: <i>"Perceived big barriers and unwillingness to do self-care."</i>	Acting: <i>"Patients know and are aware of the important of diet but they don't put into practice." (caregiver)</i>
- Evaluating	Evaluating: <i>"Patients aren't interested in risk prevention." (HCP)</i>	Evaluating: <i>"Family is not help or support of the patient need to control diet." (Patient)</i> <i>"Patients stopped self-management due to lack of progress." (caregiver)</i>

Note: 50 Participants joined the FGDs including Controlled patients (CP) 11 cases, uncontrolled patients (UP) 14 cases, 25 caregivers, and 3 HCPs

Fig. 4. Themes in the Patients' perception and Self-management intention-DSMI.

2.3 Diabetic Self-Management Intention of patients (DSMI)

The findings showed both groups present the barriers in self-management but the controlled group had reasonable deciding and do action, while the uncontrolled present they were unable to practice and would like to stop all doctor prescriptions (Fig. 4.).

Self-management Intention -DSMI (CP)

Deciding: *"Difficulties managing stress but desires to reduce and control blood sugar."*

Acting: *"Behaviors were do not continue due to lack of progress."*

Evaluation: *"I am unable to do self-blood glucose monitoring."*

Self-management Intention- DSMI (UP)

Reasoning-deciding: *"Patients stopped self-management due to lack of progress."*

Acting: *"Perceived great barriers and unwillingness make loss of self-control."*

Evaluation: *"Family is not help or support of the patient need to control diet."*

The controlled group presented "Reasoning" as "More reasons and perceived benefits in risk prevention." whereas the uncontrolled group had different beliefs, and for example, "Difficulties managing stress." The intention theme in the controlled group in "Deciding" showed, "Other family members supporting and helping patients to diet control." compare with the uncontrolled group presented that

"family is not concerned or supportive or helping patients to diet control."

The theme in the controlled group in "Acting" that, *"No progress, No good outcome, and the behaviors were not continued,"* but the uncontrolled group showed that *"Low expectation of support from friends and peers and perceived barriers rather than as benefits."* Moreover, the intention in "Evaluating" was presented *"alternative medicine and functional food were more available but limited by financial reasons."* Alternately, the uncontrolled group showed, *"Cannot do self- blood glucose monitoring."* More stated in the same way with HCP, *"Patients do not perceive diabetes as serious."* (Fig. 4.). Therefore, the patient's intentions to perform diabetic management in the controlled group demonstrated stronger than the uncontrolled group.

DISCUSSION

Sample representatively

The qualitative is conducted with a small number of recruit patients. The analyzing data was depended on the content analysis method. So the findings not enough to be representativeness of the target populations. However, these results can be made more understanding the perception and key of success way of older diabetic self-management to enhance better quality of life.

The discussions were divided the T2DM into two categories with controlled and uncontrolled their glycemic follow by the A1C criteria above mentions and compared themes as follows.

1. The trend of high rate glycemic uncontrolled

The trend of one-year average FBG and 3 years A1C in both groups demonstrated prominent as uncontrolled (Figure 3). The patients complained long-term of DM duration of more than six years that they had no willingness to control and unstable glycemic level in the middle range is associated with higher risk [6, 12]. This trending predicted many of these patients are at increased risk of chronic complications, functional decline, disability, and mortality [12]. So facilitators must take efforts to reduce complications through glycemic control.

2. The attitudes toward behavior as following Healthy diet

There were responses about the barriers to control diet/calories. Most of the patients were low income and this affects their eating habits, they tend to put what is in season and inexpensive. The uncontrolled patients stated that the elderly do not know the exact amount of carbs, fat, and salt per meal or per day, which results in the inability to control the glycemic level. Furthermore, the elderly prefer seasonal sweet fruits and cheap, so it's become part of daily consumption that affecting increasing blood glycemic. Those patients did not have an awareness and how to control diet. Similarly with the themes of the previous study that *"Diet challenges during social occasions"* and the theme was *"Diet control is not restricting"* and Our study showed that patients with type 2 diabetes had an overall inappropriate dietary attitude [3,7], but in contrast, the majority of patients were on a strict diet [9]. However, their cultural backgrounds, personal preferences, co-occurring conditions, and socioeconomic settings in which they live would also affect

the glycemic targets [5, 14]. The culture of the Thai southern region, discussed of *"eating"* and *"food"* is traditionally not just to meet one's *"physical need"* but they preferred to enjoy all kinds of delicious food after working hard for their entire life with family. Therefore, the elderly need more individual education, guidance, and appropriate support in diabetic diet [3]. Patients generally lack proper information/knowledge regarding the dietaries habits and how they should be implemented.

Being active

The findings presented physical exercise recommendations were inadequately practiced by most of the participants, especially in the uncontrolled group. Patient's attitudes which were expressed from a controlled participant contrasted with the uncontrolled expression in being active [3, 7]. Further, almost 59% of patients reported frequent exercise, similarly with the controlled patients in this study that most of them preferred daily walking [6]. On the other hand, patients in the uncontrolled group had the misconception, no awareness, and poor health status that unable to work with regular exercise. Not only had that but also perceived many barriers such as disability, low economic, and low family support. Thus, patients with a physical disability required extensive care and effective strategies to control glucose metabolism higher than the controlled patients.

Coping with stress

The controlled theme expressed, stress and anxiety cause high blood sugar, but the uncontrolled presented that they were usably coping with the stress. The elderly have ways to relieve stress by doing hobbies, practicing religious activities, exercising, and talking to friends [7]. However, older with poor health, low income, and lack of support from family were unable to perform self-management. Perceived coping stress associated with anxiety and time since diagnosis [7]. These data could be useful to plan T2DM psychological intervention focused on psychological health concerns, leading to healthy self-management [12].

Medication adherence

The prescribed medications are a significant predictor of glycemic control of older T2DM patients. The controlled and uncontrolled also demonstrated, the understanding and follow doctor's advice was consistent with taking medication as the best way to make blood sugar levels drop and believed that this would prevent complications [12, 14]. Few uncontrolled patients had reported signs of hypoglycemia after taking sulfonylurea 1-2 times a month that consistent with the report that 25% of the hypoglycemia is reported, and change to a drug with a short half-life, such as glipizide, is recommended by IDF (2019). Which consistently with Sulfonylureas should be avoided in older adults due to the high risk of hypoglycemia [12]. Taking medication as prescribed with adjusting the diet by reducing the amount of food intake and choosing the type of food consume found improving or maintaining glycemic target. The loss follows up was reported in uncontrolled that consequence with doctors notes that most of the uncontrolled patient disappear three or four months and reappear with serious complication [7]. This was caused by participants' lack of proper knowledge and perception on diabetes adherence

to medications. Healthcare providers should explore to better understand patients' perspectives on diabetes, and provide more effective health education interventions to enhance medication adherence.

Complication prevention

The attitudes are internal barriers and individual choices that need to change [13]. Support with the desired behaviors in people with diabetes that predict good outcomes [15]. Attitudes predicted behaviors, lead to good glycemic control and long-term improvement of quality of life. Healthy diet and exercise are important in complication prevention for older DM with more comorbidities [7]. In addition, no smoking or no drinking, and follow doctor's comply were also needed [7]. Accordingly, the controlled group had better accomplish than the uncontrolled. To sum up, most participants in controlled groups agreed to the importance of self-management practices especially healthy eating, exercise, taking medications, and healthy coping with stress to control DM and prevent its complications.

3. Themes comparing in the glycemic controlled patient and uncontrolled patients

Diabetic Self-management Intention

The main objective of this study is to explore the impacts that explain the behavioral intention of the T2DM elderly in four aspects including, reasoning, deciding, acting, and evaluating through the IDIs.

Reasoning: Although, the controlled groups presented their perceptions in the same way with the uncontrolled group about "risk Prevention" but they demonstrated the different reasoning to negative deciding to do exercise or diabetic diet control. However, they stated no smoking in both groups that influence perceptions about the susceptibility and cause complications from their reasoning [14]. The controlled group had better management in a healthy diet, regular exercise, medication taking, and risk prevention than the uncontrolled group. However, they still need support as reasoning as "If doctors have continued support, they will be easier to long-term practice". Consequently, lower self-management was caused by unsure expected benefits and efficacy of treatment from they decided to not acting in the uncontrolled group [8, 14].

Deciding: The patient in the controlled group had performed self-management decided to "Difficulties managing stress but desires to reduce and control blood sugar." On the contrary, patients in uncontrolled stated that "Behaviors were do not continue due to lack of progress." Facilitating conditions have a significantly positive relationship with the intention to adopt a diabetic management application. Thus, supporting my caregiver, nurses, physicians, and community health works as village health volunteers is key to success in elderly diabetic self-management.

Acting: Patients in the uncontrolled group stated that they were unable to resist fatigue as hypoglycemia, and they no antidiabetic adherence. Poor adherence to medication leads to increased morbidity and death and raises costs of expense. The attitudes were strong predictors and support the patient's behavioral intentions. To predict adherence to the use of oral antidiabetic methods, and follow the clinician's treatment plan [10, 14]. The power of a small

group sharing and discussion, time to share, clarify suggest and expand concepts were made patients learning to have desirable self-management. The recommendation for effective intervention for health providers should be multi-component and provide adequate contact time (>10 hours) with continuity through community-based [10, 20]. There have been reports of studies in people with type 2 diabetes who have poor control over diabetes. Structural self-monitoring blood glucose (SMBG) is performed 7 times a day for 3 days in a row. Food intake is recorded [2]. Exercising every 3 months with a doctor's visit can reduce A1C by 0.3%. The positive attitudes of providers, important subjective norms, and perceived behavioral control in barriers or benefits of diabetes patients had a positive effect on the intention of DSME [15]. Therefore, diabetic caregivers and care providers should focus on older patients and continuously support self-management [12]. The empowerment and support from health professionals, and family is also important for patients is recommended to enhance glycemic control.

Evaluating: Most of the patients in both groups have evaluated with the stated that "Behaviors were not continuing due to lack of progress." Whereas, the HCP concerned that "Patients aren't interested in risk prevention." (HCP). WHO presented the caused factors were complex such as disease-related factors, therapy-related factors, and patient-related factors.

This is in line with the explaining of the theory of planned behavior that intention to do something is the significant factor in behavioral modification.

The Diabetic Self-management support (DSMS)

This study found similarly that significant facilitators in the elderly including family members, health volunteers (VHVs), and health care providers (HCPs) [12, 16]. They gathering support information sharing, improving daily life, and intercommunicating patient's needs through the cultural beliefs [17]. Family support is well known as Thai culture and is essential for Thai rural society [8]. The elderly were often visited by many relatives and friends in a traditional day with various foods that interrupted a healthy diet in both controlled and uncontrolled. However, they have a responsibility to receive the food given to them even when they know it is unhealthy for diabetics [3, 8]. Therefore, family caregiver and HCPs are the main support and important in overcoming negative behaviors and optimizing behaviors in diabetes control [9, 14]. The uncontrolled patients discussed a lack of family support, while the controlled patients have competency in self-management [7]. The controlled patients revealing expectations, because of daily care in diabetes is handled by patients and/or families, especially for the elderly who are often dependent on others [17]. The consequence with family members is beneficial to improve adherence to the lifestyle, drug adherence, and avoid complications [7, 18]. On the other hand, HCPs perceived that uncontrolled blood glucose of patients' cause of they are non-drugs adherence and unfollow doctors' advice [7]. Many studies found that T2DM adherence was influenced by positive feedback mechanisms occurring from internal or external motivational factors resulting from supportive interactions, social relationships, or the person's ability to cope with situations [19]. So, Health providers and patients should develop mutually agreed-on goals that are reasonable and practical to implement and also address the lack of involvement or empowerment to help and motivate patient concern and

action [3, 19]. Therefore, Patients found it difficult to lifestyle modification otherwise, Healthcare providers recognized that patients needed support to change behavior, but have inadequate readiness to change [19, 20]. So, supporting self-management strategies for successful aims were empowering, healthcare professionals re-evaluating the provision of short term self-management education and support in routine care especially in elderly T2DM patient who lack of glycemic control.

Comparison with other publications

This qualitative of the past study was similarly with Pamungkas RA, et al [14] that focus on Diabetes mellitus self-management (DMSM) and its purpose to maintain blood glucose levels.

Clinical significance of results

The strength of this qualitative study was the comparative experience of individual diabetic self-management through the in-depth interview and focus group discussion to understand patients' views both controlled and uncontrolled group.

Limitations of the research

The primary limitation was the small sample size in this study, 25 patients' and 25 caregivers, was difficult to identify significant relationships. Moreover, we recognize that other variables that possibly influence self-management adherence.

Directions for further research

The next study should focus on the self-management support intervention and patient-center scale-up about the diet health literacy, SMBG, and alternative exercise for older T2DM and caregivers.

CONCLUSION

This study demonstrated the effect of perceptions and behavioral intention on improving self-management in older patients with diabetes both in the controlled and uncontrolled glycemic group. Healthcare providers should mark and pay attention to facilitate the diabetic self-management program both at a community level or at Health Care Center.

OTHER INFORMATION

The source of financing. The source of financing. "This research was initiated through a support grant from Pak- Phanang Municipality Health Fund, NHSO, and partially supported by the Research Institute, Walailak University, and the EC for DACH excellence center.

Conflicts of interests. "The authors declare that there are no obvious or potential conflicts of interest associated with the publication of this article."

Participation of authors. All author has participated to the research and preparation of the article in four criteria as followed:

1. P. Wongrith — Designed concept or study design and data analysis or interpreting results;
2. P. Wongrith, P. Thiraratunthorn, S. Kaewsawat, and C. Ngoc Le — Writing an article or making significant changes to the manuscript to increase the scientific value of the article;
3. All authors — Approval of the final version of the manuscript, and Consent to be responsible for all aspects of the work, which implies proper investigation and resolving of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

Acknowledgments. Thanks to the public health teams at Pak-Phanang Community Health Centre who provided assistance and support in collecting medical records and tracking volunteers. This research was funded through a support grant from Pak Phanang Municipality Health Fund, NHSO, and partially supported by the new strategic research project, Walailak University, Thailand.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018;138:271-281. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.02.023>
2. International Diabetes foundation. Diabetes Atlas 9TH edition 2019. [Internet]. 2019. Available from: <https://www.idf.org/aboutdiabetes/what-is-diabetes/facts-figures.html>
3. Rowe DS. Barriers to the Prevention and Treatment of Geriatric Diabetes. *Fed Pract.* 2015;32(S11):16S-20S.
4. Ogurtsova K, da Rocha Fernandes JD, Huang Y, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;128:40-50. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.03.024>
5. Pamungkas R, Chamroonsawasdi K, Vatanasomboon P. A Systematic Review: Family Support Integrated with Diabetes Self-Management among Uncontrolled Type II Diabetes Mellitus Patients. *Behav Sci (Basel).* 2017;7(4):62. doi: <https://doi.org/10.3390/bs7030062>
6. Sanghamitra P, Eunice L, Sandipana P, et al. Type 2 diabetes and physical activity: barriers and enablers to diabetes control in Eastern India. *Prim Health Care Res Dev.* 2019;20:e44. doi: <https://doi.org/10.1017/S146342361800097X>
7. Wu F-L, Tai H-C, Sun J-C. Self-management Experience of Middle-aged and Older Adults With Type 2 Diabetes: A Qualitative Study. *Asian Nurs Res (Korean Soc Nurs Sci).* 2019;13(3):209-215. doi: <https://doi.org/10.1016/j.janr.2019.06.002>
8. American Diabetes Association. Improving care and promoting health in populations: Standards of Medical Care in Diabetes – 2019. *Diabetes Care.* 2019;42(1):S7–S12. doi: <https://doi.org/10.2337/dc19-S001>
9. Aekplakorn W, Chariyalertsak S, Kessomboon P, Assanangkornchai S, Taneepanichskul S, Putwatana P. Prevalence of Diabetes and Relationship with Socioeconomic Status in the Thai Population: National Health Examination Survey, 2004–2014. *J Diabetes Res.* 2018;2018:1-8. doi: <https://doi.org/10.1155/2018/1654530>
10. Clinical Practice Guideline for Diabetes [Internet]. Thai Diabetes Association In the royal patronage of HRH Princess Maha Chakri Sirindhorn. 2017 [cited 2022 Mar 31]. Available from: <https://www.dmtai.org/attachments/article/443/guideline-diabetes-care-2017.pdf>
11. Reutrakul S, Deerochanawong C. Diabetes in Thailand: Status and Policy. *Curr Diab Rep.* 2016;16(3):28. doi: <https://doi.org/10.1007/s11892-016-0725-7>
12. Wichit N, Mnataganian G, Courtney M, et al. Randomized controlled trial of a family-oriented self-management program to improve self-efficacy, glycemic control and quality of life among Thai individuals with Type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;123:37-48. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2016.11.013>
13. Wongrith P. Predicting diabetic self-care management based on the theory of planned behavior among elderly with type 2 diabetes in Thailand. *Diabetes Mellit.* 2019;22(4):367-376. doi: <https://doi.org/10.14341/DM10290>
14. Pamungkas RA, Chamroonsawasdi K, Vatanasomboon P, Charupoonphol P. Barriers to Effective Diabetes Mellitus Self-Management (DMSM) Practice for Glycemic Uncontrolled Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM): A Socio Cultural Context of Indonesian Communities in West Sulawesi. *Eur J Invest Heal Psychol Educ.* 2019;10(1):250-261. doi: <https://doi.org/10.3390/ejihpe10010020>

15. Gupta L, Khandelwal D, Rishi Lal P, et al. Factors Determining the Success of Therapeutic Lifestyle Interventions in Diabetes – Role of Partner and Family Support. *Eur Endocrinol.* 2019;15(1):18-24. doi: <https://doi.org/10.17925/EE.2019.15.1.18>
16. Mogre V, Johnson NA, Tzelepis F, Paul C. Barriers to diabetic self-care: A qualitative study of patients' and healthcare providers' perspectives. *J Clin Nurs.* 2019;28(11-12):2296-2308. doi: <https://doi.org/10.1111/jocn.14835>
17. Fai EK, Anderson C, Ferreros V. Role of attitudes and intentions in predicting adherence to oral diabetes medications. *Endocr Connect.* 2017;6(2):63-70. doi: <https://doi.org/10.1530/EC-16-0093>
18. Oakes AH, Garmo VS, Bone LR, et al. Identifying and Prioritizing the Barriers and Facilitators to the Self-Management of Type 2 Diabetes Mellitus: A Community-Centered Approach. *Patient - Patient-Centered Outcomes Res.* 2017;10(6):773-783. doi: <https://doi.org/10.1007/s40271-017-0248-6>
19. Freeman-Hildreth Y, Aron D, Cola PA, Wang Y. Coping with diabetes: Provider attributes that influence type 2 diabetes adherence. *PLoS One.* 2019;14(4):e0214713. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214713>
20. Whittemore R, Vilar-Compte M, De La Cerda S, et al. Challenges to diabetes self-management for adults with type 2 diabetes in low-resource settings in Mexico City: a qualitative descriptive study. *Int J Equity Health.* 2019;18(1):133. doi: <https://doi.org/10.1186/s12939-019-1035-x>

AUTHORS INFO

***Wongrith Paleeratana**, RN, NP, M.Sc. (Public Health); address: School of Public Health, 222 Walailak University, Tha sala, Nakhon Si Thammarat, Thailand, 80161; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8242-2893>; e-mail: paleerut@gmail.com

Thiraratanasunthon Phiman, PhD, Assist Prof; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9813-4431>; e-mail: leonmark5577@gmail.com

Kaewsawat Supreecha, PhD, Assist Prof.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7010-4348>; e-mail: supreecha36@gmail.com

Ngoc Le Cua, PhD; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5634-7669>; e-mail: cua.le@wu.ac.th

TO CITE THIS ARTICLE:

Wongrith P, Thiraratasunthon P, Kaewsawat S, Ngoc Le C. Comparison of Self-Management between Glycemic Controlled and Uncontrolled Type 2 Diabetic Elderly in Thailand: A Qualitative Study. *Diabetes Mellitus.* 2022;25(2):174-185. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12417>

ДИСФУНКЦИЯ МЕЙБОМИЕВЫХ ЖЕЛЕЗ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ



© Т.Н. Сафонова, Е.С. Медведева*

Научно-исследовательский институт глазных болезней, Москва

Распространенность сахарного диабета (СД) за последние десятилетия значительно возросла. Наиболее частыми офтальмологическими проявлениями СД являются ретинопатия, эпителиопатии, эрозии роговицы и синдром сухого глаза, симптомы которого выражены в большей степени, чем у людей, не страдающих диабетом. Мейбомиевы железы, являясь основным источником различных липидов, участвуют в формировании липидного слоя слезной пленки, препятствующей испарению водно-муциновой фазы и обеспечивающей сохранность гомеостаза глазной поверхности. Мейбум — богатый липидами секрет, вырабатываемый полностью дифференцированными мейбоцитами. Нарушение секреции инсулина, инсулинорезистентность, абсолютный дефицит инсулина, а также гипергликемия потенцируют развитие оксидативного стресса и каскада метаболических изменений, приводящих к изменению анатомо-функционального состояния мейбомиевых желез, что сказывается на качественном и количественном составе секрета. Посредством метода лазерной сканирующей микроскопии были установлены цитологические аномалии, а также изменения структуры выводных протоков мейбомиевых желез у пациентов с длительным течением СД. С помощью метода масс-спектрометрии возможно определить закономерности изменений химического состава мейбума у пациентов, страдающих СД. Полученные данные могут стать одним из критериев прогноза течения, отражать степень компенсации и/или прогрессирования СД.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: дисфункция мейбомиевых желез; мейбум; сахарный диабет; липидом; масс-спектрометрия; синдром сухого глаза; слезная пленка

DYSFUNCTION OF THE MEIBOMIAN GLANDS IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

© Tat'yana N. Safonova, Ekaterina S. Medvedeva*

Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia

The prevalence of diabetes mellitus has increased in recent decades. The most common ophthalmic manifestations of diabetes mellitus are retinopathy, epitheliopathies, corneal erosion and dry eye syndrome, the symptoms of which are more pronounced than in people without diabetes. The meibomian glands, which are the producer of various lipids, participate in the formation of the lipid layer of the tear film, which prevents the evaporation of the water-mucin phase and ensures the preservation of homeostasis of the ocular surface. Meibum is a lipid-rich secret produced by fully differentiated meibocytes. Impaired insulin secretion, insulin resistance, absolute insulin deficiency, as well as hyperglycemia, potentiate the development of oxidative stress and a cascade of metabolic changes, leading to a change in the anatomical and functional state of the meibomian glands, which affects the qualitative and quantitative secretion. Cytological abnormalities, as well as the structure of the excretory ducts of the meibomian glands in patients with long-term diabetes mellitus, were established using the method of laser scanning microscopy. Using the method of mass spectrometry, it is possible to determine the patterns of changes in the chemical composition of meibum in patients with diabetes mellitus. The data obtained can become one of the criteria for predicting the course, reflect the degree of compensation and / or progression of diabetes mellitus.

KEYWORDS: meibomian gland dysfunction; meibum; diabetes mellitus; lipidome; mass spectrometry; dry eye syndrome; tear film

В настоящее время заболеваемость сахарным диабетом (СД) принимает характер пандемии. По результатам, опубликованным в Диабетическом атласе Международной Федерации Диабета (IDF) 9-го издания, в настоящее время 463 млн взрослых людей страдают СД. Заболеваемость СД неуклонно растет. По данным мировой статистики, число больных СД к 2030 г. может увеличиться до 578 млн человек, а к 2045 г. — до 700 млн [1]. Следует подчеркнуть, что 3 из 4 людей, страдающих СД, — трудоспособного возраста [2]. СД входит в десятку основных причин смерти и является 3-м по величине фактором риска преждевременной смертности [3].

К наиболее распространенным формам СД относятся: СД 1 типа, характеризующийся абсолютным дефицитом инсулина вследствие разрушения β -клеток поджелудочной железы, и СД 2 типа, при котором развивается инсулинорезистентность, приводящая к гипергликемии. Патоморфологические изменения при СД в первую очередь затрагивают эндотелий сосудов, в связи с чем СД является ведущей причиной развития и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Сосудистые изменения могут привести к необратимой слепоте, развитию почечной недостаточности, нарушению трофики конечностей, что при тяжелом течении заболевания может завершиться их ампутацией и инвалидизацией больного [4].

ПАТОГЕНЕЗ

Хроническая устойчивая гипергликемия лежит в основе развития микрососудистых и макрососудистых осложнений, возникающих вследствие окислительного стресса и воспаления [5–7]. Следствием окислительного стресса является повреждение активными формами кислорода (АФК) ДНК, липидов и белков, причем степень повреждения связана с продолжительностью гипергликемии [8].

Воспалительный процесс также рассматривают как важный фактор механизма развития диабета. По мнению M. Schmidt и соавт., наличие медиаторов воспаления является предиктором диабета у взрослых. Повышенный уровень воспалительных биомаркеров (интерлейкин-6 (IL-6) и С-реактивный белок в плазме) может не только предшествовать манифестации СД, но и обусловить развитие резистентности к инсулину [9–11].

Механизм, посредством которого хроническое воспаление стимулирует развитие СД, в настоящий момент полностью не изучен. В процессе исследований была выявлена способность жировой ткани синтезировать основные провоспалительные цитокины, фактор некроза опухоли- α (TNF- α), IL-1 и IL-6. Выдвинута гипотеза, что воспаление и активация врожденного иммунитета являются важными биологическими звеньями в патогенезе СД и его осложнений [12]. Аналогичные механизмы лежат в основе формирования синдрома сухого глаза (ССГ). В нескольких работах авторы указывали на изменения профилей экспрессии белков воспалительных цитокинов: IL-8, 1 α , -1 β , -12, TNF- α , интерферона- γ (INF- γ) в слезах пациентов с ССГ, что подтверждает роль воспаления в патогенезе ССГ [13, 14].

B. Li и соавт. выявили у пациентов с диабетом и ССГ повышенную, по сравнению со здоровыми субъектами, экспрессию иммунных и связанных с воспалением белков, включая эластазу-2 нейтрофилов и кластерин [15].

Поражение органа зрения при СД негативно отражается на качестве жизни пациентов. Помимо диабетической ретинопатии, ведущей к необратимой потере зрения и инвалидизации, у пациентов с СД могут развиваться катаракта, глаукома, оптическая нейропатия, диабетическая кератопатия и ССГ [16]. Известно, что характерным признаком ССГ является гиперосмолярность слезной пленки. У пациентов с СД осмолярность слезной пленки выше, чем у лиц, не страдающих данным заболеванием [17]. При этом показатель осмолярности имеет более высокую степень корреляции с уровнем глюкозы в крови и симптомами ССГ по сравнению с тестом Ширмера и временем разрыва слезной пленки [18].

Нарушение стабильности слезной пленки, увеличение осмолярности, влекущее за собой изменение микробиома глаза и процесса нормальной кератинизации, в свою очередь, является триггерным фактором развития дисфункции мейбомиевых желез (ДМЖ), наоборот, образуя тем самым порочный круг патогенеза данного заболевания [19, 20]. У пациентов могут возникать поверхностные точечные кератиты, стойкие эпителиальные дефекты, снижается чувствительность роговицы, что свидетельствует о развитии диабетической кератопатии и ССГ [21, 22].

ССГ у лиц с СД встречается на 50% чаще, чем при его отсутствии. Исследования U. Seifart и I. Stempel показали, что у 57% пациентов с СД типа 1 и 70% с СД типа 2 при обследовании выявляют ССГ [23]. При этом у большинства пациентов с СД выявляют либо изолированную форму ДМЖ, либо задний блефарит в сочетании с ДМЖ. Это можно объяснить изменением морфофункционального состояния мейбомиевых желез (МЖ), окружающих их тканей, а также нарушением трофики вследствие развития нейропатии [24].

Лазерная конфокальная микроскопия (ЛКМ) позволила установить морфологическую однородность большей части ацинарных клеток МЖ и их высокую плотность в группе пациентов без СД. Напротив, в группе с СД зарегистрировано больше аномальных цитологических изменений ацинарных клеток, которые проявлялись по-разному по мере развития диабета. Наиболее характерными были: дилатация, нарушение конфигурации и понижение плотности ацинарных клеток МЖ. Внутри ацинарной цитодермы и вокруг ацинарной клетки были обнаружены изменения в виде ярких бликов, которые трактовали как инфильтрацию воспалительными клетками [25]. Это дает основание утверждать, что воспалительные факторы играют роль в прогрессировании патологических изменений в МЖ. Кроме того, было отмечено наличие неравномерных световых бликов — патологических липидов, накопленных в ацинарной камере. У пациентов с длительным течением диабета изменения МЖ характеризовались частичным истончением ацинарной цитодермы, окруженной массой фиброзной ткани, либо атрофией некоторых ацинарных клеток, окруженных большим количеством воспалительных клеток. Отмечено также наличие патологических изменений выводных протоков МЖ: утолщение, ороговение и сужение стенок протоков, что вызывало сокращение и развитие диастолической дисфункции протоков и даже их липидную блокаду. Застой липидов приводил к расширению ацинарных клеток, нарушению и даже исчезновению ацинарной цитодермы, сжатию межклеточной массы, которая в конечном итоге замещалась фиброзной тканью. Степень выраженности изменений МЖ коррелировала с длительностью течения СД [25].

Известно, что на функционирование выводных протоков МЖ оказывает влияние процесс развития метаплазии эпителия конъюнктивы, в результате чего нарушается нормальный пассаж липидного секрета [26]. Точка плавления секрета МЖ нормальных субъектов не превышает 32°C, тогда как у пациентов с обструктивной формой ДМЖ она составляет 35°C [27].

Гиперлипидемия на фоне хронической гиперинсулинемии повышает точку плавления липидов мейбума до 46°C, что вносит свой вклад в формирование застойных явлений секрета МЖ и ДМЖ [28].

Механизмы, вызывающие эти морфологические и функциональные изменения в МЖ при СД, все еще остаются неясными. Активный процесс изучения осложняется многофакторностью патологического процесса. В настоящее время изучены лишь некоторые аспекты, которые могут приводить к развитию ДМЖ у пациентов с хроническим течением СД.

1. Секрет МЖ и его распределение в основном зависят от мигательных движений [29]. Липиды попадают в слезную пленку в конце моргания и восстанавливаются после его завершения, оставаясь относительно стабильными до тех пор, пока не сжимаются в конечной фазе следующего моргания. Доставка липидов к маргинальным резервуарам является результатом непрерывной секреции мейбума под контролем нервной и гормональной систем, дополненным движением век. Однако у пациентов с диабетом обычно фиксируют снижение чувствительности роговицы и активности моргания, что уменьшает объем и скорость экскреции липидов, приводя к закупорке железистого протока и в дальнейшем к дисфункции МЖ [17].
2. На функциональное состояние МЖ оказывает влияние нарушение иннервации. Исследования показали, что МЖ обильно иннервируется различными типами нервных волокон [30]. Иннервация в основном осуществляется за счет парасимпатических нервных волокон и в меньшей степени за счет симпатических и сенсорных. Эти данные дают основание считать, что секреция МЖ находится под контролем различных нейромедиаторных механизмов. По мнению некоторых исследователей, невропатия как частое осложнение СД может привести к дисфункции МЖ из-за аномальной иннервации [31]. Кроме того, любое повреждение или заболевание нервов вызывает развитие ССГ, что было доказано в эксперименте на моделях животных [32].
3. Уровни андрогенов и эстрогенов у пациентов с диабетом значительно ниже, чем в популяции [33]. Более низкие уровни этих двух половых гормонов у пациентов с диабетом являются предрасполагающими факторами к развитию ДМЖ. Это подтверждают работы E.M. Rocha и L.A. Wickham, в которых показано, что в ядрах ацинарных эпителиальных клеток МЖ экспрессируется белок рецепторов андрогенов и эстрогенов, изменение уровня которых влияет на липидный профиль [34, 35]. Андрогены регулируют производство липидов, а дефицит андрогенов приводит к ДМЖ, изменению липидного состава мейбума, дестабилизации слезной пленки и, в конечном итоге, к эвапоративной форме ССГ. Не существует единого мнения о влиянии собственных эстрогенов и эстрогенов в составе заместительной гормональной терапии на функцию МЖ [36]. Некоторые авторы считают, что рецепторы эстрогенов могут влиять на модуляцию липидного слоя слезной пленки и их активность может быть связана с ДМЖ и ССГ [37].
4. Развитие микрососудистых осложнений при СД оказывает непосредственное влияние на состояние краев век и МЖ. Рассматривая сложный процесс, приводящий к развитию ангиопатий у больных с установленным диагнозом СД, целесообразно вначале осветить роль гипергликемии, гликирования белков и окислительного стресса, которые инициируют дисфункцию эндотелия и другие компоненты, участвующие в патогенезе сосудистых осложнений диабета. Основной и ранней мишенью гипергликемии, как уже было указано выше, является эндотелий сосудов [38].

Кроме того, гипергликемия — одна из основных причин гиперпродукции АФК при диабете [39]. Образование АФК инициирует начало воспалительного процесса и на глазной поверхности, вызывая качественные изменения слезной пленки. Это позволяет рассматривать окислительный стресс в качестве фактора, ведущего к развитию ССГ. Термин «окислительный стресс», описывающий окислительное повреждение клеток или органов, был предложен в 1985 г. и означал «нарушение прооксидантно-антиоксидантного баланса в пользу первого» [40]. Установлено, что окислительный стресс при СД может быть следствием нескольких механизмов: а) повышенного образования реактивных оксидантов, образующихся при окислении как самих углеводов, так и углеводов, комплексирующихся с различными белками, а также в результате аутоокисления жирных кислот в триглицеридах, фосфолипидах и эфирах холестерина; б) снижения активности антиоксидантной системы в организме, которая представлена глутатионом, глутатионпероксидазой, каталазой, супероксиддисмутазой, витаминами К, Е и С и другими антиоксидантами (таурин, каротен, мочевиная кислота и убиквинол); в) нарушения ферментов полиолового обмена глюкозы, митохондриального окисления, обмена простагландинов и лейкотриенов и снижением активности глиоксалазы; г) нарушения концентрации или обмена глутатиона и ионов некоторых металлов. Ишемия, гипоксия и псевдогипоксия тканей, наблюдаемые при СД, являются дополнительными факторами, способствующими повышенному образованию реактивных оксидантов в различных органах и тканях [41].

Врожденные функции эндотелия ориентированы на защиту от окислительных, воспалительных и прокоагулянтных атак. При диабете происходит прямое повреждение этих клеток, являясь предпосылкой для развития последующих осложнений [42]. G. Walther и соавт. опубликовали работу, в которой продемонстрировали прямое повреждение эндотелиальных клеток (ЭК) при диабете. Дисфункция эндотелия, возникающая при СД, сопровождается повышением экспрессии генов клеточных адгезивных молекул и ингибитора активатора плазминогена-1 (ИАП-1), а также снижением образования оксида азота, обладающего вазодилатирующим действием. Используя доплеровскую флоуметрию в ответ на ионтофорез ацетилхолина и нитропруссид натрия, авторами было показано, что метаболический синдром связан с эндотелиально-зависимой и эндотелиально-независимой дисфункцией, которая влияет как на макро-, так и на микрососудистую систему [43]. Значительную роль в развитии микрососудистых осложнений играет образование конечных продуктов гликирования на фоне СД.

Конечные продукты гликирования (AGE — advanced glycation endproducts) — это белки или липиды, которые становятся гликированными после воздействия глюкозы. В организме AGE возникают при некоторых патологических состояниях, таких как окислительный стресс, который часто возникает у пациентов с СД из-за гипергликемии. Присутствие и накопление AGE в различных типах клеток влияют на их внеклеточную и внутриклеточную структуру и функцию. AGE вносят вклад в различные микрососудистые и макрососудистые осложнения за счет

образования поперечных связей между молекулами в базальной мембране внеклеточного матрикса, а также взаимодействия с рецептором конечных продуктов гликирования (RAGE — receptor for advanced glycation endproducts). Известны и другие клеточные рецепторы, связывающиеся с AGE, в частности, OLR1 (Oxidized low-density lipoprotein receptor 1 — рецептор окисленных липопротеинов низкой плотности) [44]. Взаимодействие RAGE с AGE, как принято считать, запускает экспрессию провоспалительных генов [45]. Активация RAGE с помощью AGE вызывает активацию ядерного транскрипционного фактора κB и его генов-мишеней. Растворимые AGE активируют моноциты, а AGE в базальной мембране ингибируют миграцию моноцитов. Связанный с AGE RAGE увеличивает проницаемость эндотелия для макромолекул. В свою очередь, AGE блокируют активность оксида азота в эндотелии и вызывают производство АФК, потенцируя развитие окислительного стресса, что замыкает порочный круг [46].

В работах G. Pagano и соавт. (2013), T. Wakamatsu (2013) и A. Macri (2015) было показано, что уровень маркеров окислительного стресса и перекисного окисления липидов в слезной жидкости и эпителии бульбарной конъюнктивы коррелирует со степенью выраженности местного воспалительного и ксеротического процессов на глазной поверхности [47–49]. W. Choi и соавт. (2016) установили корреляцию между уровнем экспрессии маркеров перекисного окисления липидов и показателями пробы Норна, объемом слезопродукции, плотностью бокаловидных клеток и изменениями состояния эпителия роговицы, отражающими степень тяжести роговично-конъюнктивального ксероза, что позволяет использовать их в качестве потенциальных биомаркеров [50].

Развитие окислительного стресса имеет прямую зависимость от уровня осмолярности прекорнеальной слезной пленки, повышение которой является признаком ССГ и стимулирует образование АФК, приводя к нарушению баланса антиоксидантных ферментов. Это является непосредственной причиной цитотоксического действия на ткани глазной поверхности [51, 52].

В свою очередь, L. Zhou показал, что степень тяжести ССГ зависит от уровня экспрессии группы белков, включающих $\alpha 1$ -кислотный гликопротеин, S100 A8 и S100 A9, связанные с воспалением [53]. Эти белки активируются при ССГ. Установлена прямая положительная зависимость степени тяжести ССГ от уровня этих белков. Это положение нашло свое подтверждение в работе B. Li и соавт., в которой также показана повышенная экспрессия иммунных и связанных с воспалением белков, включая эластазу-2 нейтрофилов и кластерин, у пациентов с СД и ССГ по сравнению с соматически здоровыми субъектами [54].

Измерение уровня окислительного стресса в тканях глазной поверхности возможно путем количественного определения окисленного нуклеотида 8-гидроксидезоксигуанозина [55]. 8-Оксо-2'-дезоксигуанозин (8-охо-dG) является преобладающей формой свободнорадикального повреждения ДНК [56]. Исследование, проведенное J.M. Burnham и соавт., показало, что уровень γ -глутамилтрансферазы в слезе был снижен у 14 пациентов с обоими типами СД по сравнению с 14 участниками

контрольной группы. Установлено значительное снижение уровня этого фермента в тканях роговицы пациентов с СД 1-го типа в отличие от пациентов с СД 2-го типа и участников контрольной группы [57].

Развитие ДМЖ и ССГ при СД является закономерным процессом, поскольку патофизиологический механизм развития ССГ, в частности эвапоративной формы, предполагает как нарушение функции МЖ и, соответственно, изменение липидной составляющей слезной пленки, так и обратный процесс: дестабилизация слезной пленки запускает каскад воспалительных изменений в МЖ. При этом ДМЖ сопровождается изменением качественного состава секрета (мейбума). Работ по изучению изменений мейбума у пациентов с СД в настоящий момент крайне мало.

Изучение состава липидного секрета МЖ возможно при использовании такой методики, как масс-спектрометрия. Масс-спектрометрия — это аналитический метод для определения состава сложной жидкой смеси, такой как человеческие слезы, мейбум или лизат HMGEC (иммортиализованных эпителиальных клеток мейбомиевых желез). Данное исследование основано на ионизации молекул веществ, разделении образующихся ионов и их регистрации. Проведение хромато-масс-спектрометрического анализа позволяет с большей точностью определять качественный состав смеси за счет ее предварительного хроматографического разделения на функциональные группы. Однако различные модификации метода масс-спектрометрии, используемые в научных исследованиях, отсутствие стандартизации методик и возрастной нормы состава мейбума влияют на получаемые данные. В связи с этим необходимо проведение стандартизированного исследования секрета МЖ единым методом, с определением референтных значений в каждой возрастной группе обследуемых.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты анализа литературных источников позволяют выдвинуть предположение о наличии определенных закономерностей изменений химического состава мейбума у пациентов, страдающих СД. Выявленные изменения могут стать критерием прогноза течения, отражать степень компенсации и/или прогрессирования основного заболевания. Проведение масс-спектрометрической идентификации состава мейбума позволит сравнить эти изменения у пациентов с ДМЖ, страдающих СД и без него. Данный метод является перспективным для выявления ранних признаков заболевания СД, а также может быть использован при оценке результатов проводимой терапии. Принимая во внимание активную роль хронического воспалительного процесса, индуцируемого СД, в развитии ДМЖ и ССГ, а также поражение микрососудистого русла, есть основание полагать, что системный контроль диабета может улучшить состояние глазной поверхности. Достижение этого возможно за счет снижения уровня глюкозы в крови на фоне применения основной гипогликемизирующей терапии в сочетании с использованием противовоспалительных, антиоксидантных и вазопротекторных средств.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

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

Участие авторов. Сафонова Т.Н. — редактирование, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Медведева Е.С. — обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи. 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. Руководство по борьбе с диабетом на основе Диабетического атласа Международной Федерации Диабета (IDF) 9-го издания. 2019 г. [IDF diabetes atlas, 9th edition. 2019. (In Russ.)]. Доступно по: <https://diabetesatlas.org/en>. Ссылка активна на 18.08.2021.
2. Saran R, Li Y, Robinson B, et al. US Renal Data System 2014 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States [published correction appears in *Am J Kidney Dis*. 2015;66(3):545]. *Am J Kidney Dis*. 2015;66(S1):Svii-S305. doi: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.05.001>
3. Oguntibeju OO. Type 2 diabetes mellitus, oxidative stress and inflammation: examining the links. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol*. 2019;11(3):45-63.
4. Lascar N, Brown J, Pattison H, et al. Type 2 diabetes in adolescents and young adults. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(1):69-80. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30186-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30186-9)
5. Butkowski EG, Jelinek HF. Hyperglycaemia, oxidative stress and inflammatory markers. *Redox Rep*. 2017;22(6):257-264. doi: <https://doi.org/10.1080/13510002.2016.1215643>
6. Collier B, Dossett LA, May AK, Diaz JJ. Glucose control and the inflammatory response. *Nutr Clin Pract*. 2008;23(1):3-15. doi: <https://doi.org/10.1177/011542650802300103>
7. Belalcazar LM, Haffner SM, Lang W, et al. Lifestyle intervention and/or statins for the reduction of C-reactive protein in type 2 diabetes: from the look AHEAD study. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21(5):944-950. doi: <https://doi.org/10.1002/oby.20431>
8. Tatsch E, Bochi GV, Piva SJ, et al. Association between DNA strand breakage and oxidative, inflammatory and endothelial biomarkers in type 2 diabetes. *Mutat Res*. 2012;732(1-2):16-20. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2012.01.004>
9. Jesmin J, Rashid MS, Jamil H, et al. Gene regulatory network reveals oxidative stress as the underlying molecular mechanism of type 2 diabetes and hypertension. *BMC Med Genomics*. 2010;3:45. doi: <https://doi.org/10.1186/1755-8794-3-45>
10. Duncan BB, Schmidt MI, Cousin E, et al. The burden of diabetes and hyperglycemia in Brazil-past and present: findings from the Global Burden of Disease Study 2015. *Diabetol Metab Syndr*. 2017;9:18. doi: <https://doi.org/10.1186/s13098-017-0216-2>
11. Schmidt MI, Duncan BB, Sharrett AR, et al. Markers of inflammation and prediction of diabetes mellitus in adults (Atherosclerosis Risk in Communities study): a cohort study. *Lancet*. 1999;353(9165):1649-1652. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)01046-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)01046-6)
12. Lemieux I, Pascot A, Prud'homme D, et al. Elevated C-reactive protein: another component of the atherothrombotic profile of abdominal obesity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21(6):961-967. doi: <https://doi.org/10.1161/01.atv.21.6.961>
13. Chen L, Yuan L, Qian K, et al. Identification of Biomarkers Associated With Pathological Stage and Prognosis of Clear Cell Renal Cell Carcinoma by Co-expression Network Analysis. *Front Physiol*. 2018;9:399. doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00399>
14. Boehm N, Riechardt AI, Wiegand M, et al. Proinflammatory cytokine profiling of tears from dry eye patients by means of antibody microarrays. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(10):7725-7730. doi: <https://doi.org/10.1167/iov.11-7266>
15. Li B, Sheng M, Xie L, et al. Tear proteomic analysis of patients with type 2 diabetes and dry eye syndrome by two-dimensional nano-liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55(1):177-186. doi: <https://doi.org/10.1167/iov.13-12080>
16. Calvo-Maroto AM, Perez-Cambrodí RJ, Albarán-Diego C, et al. Optical quality of the diabetic eye: a review. *Eye (Lond)*. 2014;28(11):1271-1280. doi: <https://doi.org/10.1038/eye.2014.176>
17. Sağdıç HM, Ugurbas SH, Can M, et al. Tear film osmolality in patients with diabetes mellitus [published correction appears in *Ophthalmic Res*. 2013;50(2):134]. *Ophthalmic Res*. 2013;50(1):1-5. doi: <https://doi.org/10.1159/000345770>
18. Derakhshan A, Abrishami M, Khajedaluee M, et al. Comparison between Tear Film Osmolar Cocentration and Other Tear Film Function Parameters in Patients with Diabetes Mellitus. *Korean J Ophthalmol*. 2019;33(4):326-332. doi: <https://doi.org/10.3341/kjo.2013.0146>
19. Chhadva P, Goldhardt R, Galor A. Meibomian Gland Disease: The Role of Gland Dysfunction in Dry Eye Disease. *Ophthalmology*. 2017;124(11S):S20-S26. doi: <https://doi.org/10.1016/j.opht.2017.05.031>
20. Rabensteiner DF, Aminfar H, Boldin I, et al. The prevalence of meibomian gland dysfunction, tear film and ocular surface parameters in an Austrian dry eye clinic population. *Acta Ophthalmol*. 2018;96(6):e707-e711. doi: <https://doi.org/10.1111/aos.13732>
21. Shih KC, Lam KS, Tong L. A systematic review on the impact of diabetes mellitus on the ocular surface. *Nutr Diabetes*. 2017;7(3):e251. doi: <https://doi.org/10.1038/nutd.2017.4>
22. Najafi L, Malek M, Valojerdi AE, et al. Dry eye disease in type 2 diabetes mellitus; comparison of the tear osmolality test with other common diagnostic tests: a diagnostic accuracy study using STARD standard. *J Diabetes Metab Disord*. 2015;14:39. doi: <https://doi.org/10.1186/s40200-015-0157-y>
23. Seifart U, Stempel I. Trockenes Auge und Diabetes mellitus [The dry eye and diabetes mellitus]. *Ophthalmologie*. 1994;91(2):235-239.
24. Shamsheer RP, Arunachalam C. A Clinical Study of Meibomian Gland Dysfunction in Patients with Diabetes. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2015;22(4):462-466. doi: <https://doi.org/10.4103/0974-9233.167827>
25. Yu T, Han XG, Gao Y, et al. Morphological and cytological changes of meibomian glands in patients with type 2 diabetes mellitus. *Int J Ophthalmol*. 2019;12(9):1415-1419. doi: <https://doi.org/10.18240/ijo.2019.09.07>
26. Figueroa-Ortiz LC, Jiménez Rodríguez E, García-Ben A, García-Campos J. Estudio de la función lagrimal y la superficie conjuntival en pacientes diabéticos [Study of tear function and the conjunctival surface in diabetic patients]. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2011;86(4):107-112. doi: <https://doi.org/10.1016/j.oftal.2010.12.010>
27. McCulley JP, Shine WE. Meibomian secretions in chronic blepharitis. *Adv Exp Med Biol*. 1998;438:319-326. doi: https://doi.org/10.1007/978-1-4615-5359-5_45
28. Белецкая И.С. // Форум региональных экспертов по проблеме синдрома «сухого» глаза. М.; 04.11.2017. [Belecckaya IS. II Forum regional'nykh ekspertov po probleme sindroma «sukhogo» glaza. Moscow; 04.11.2017. (In Russ.)].
29. Knop E, Knop N, Millar T, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on anatomy, physiology, and pathophysiology of the meibomian gland. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(4):1938-1978. doi: <https://doi.org/10.1167/iov.10-6997c>
30. Chung CW, Tigges M, Stone RA. Peptidergic innervation of the primate meibomian gland. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1996;37(1):238-245.
31. Misra SL, Patel DV, McGhee CN, et al. Peripheral neuropathy and tear film dysfunction in type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes Res*. 2014;2014:848659. doi: <https://doi.org/10.1155/2014/848659>
32. Song XJ, Li DQ, Farley W, et al. Neurturin-deficient mice develop dry eye and keratoconjunctivitis sicca. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44(10):4223-4229. doi: <https://doi.org/10.1167/iov.02-1319>
33. Skilton MR, Moulin P, Sérusclat A, et al. A comparison of the NCEP-ATPIII, IDF and AHA/NHLBI metabolic syndrome definitions with relation to early carotid atherosclerosis in subjects with hypercholesterolemia or at risk of CVD: evidence for sex-specific differences. *Atherosclerosis*. 2007;190(2):416-422. doi: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2006.02.019>

34. Rocha EM, Wickham LA, da Silveira LA, et al. Identification of androgen receptor protein and 5alpha-reductase mRNA in human ocular tissues. *Br J Ophthalmol*. 2000;84(1):76-84. doi: <https://doi.org/10.1136/bjo.84.1.76>
35. Wickham LA, Gao J, Toda I, et al. Identification of androgen, estrogen and progesterone receptor mRNAs in the eye. *Acta Ophthalmol Scand*. 2000;78(2):146-153. doi: <https://doi.org/10.1034/j.1600-0420.2000.078002146.x>
36. Обрубов А.С., Обрубов С.А. Офтальмологические проявления фармакотерапии: заместительная гормональная терапия у женщин // *Российская детская офтальмология*. — 2012. — №3. — С. 40-45. [Obrubov AS, Obrubov SA. Ophthalmological manifestations of pharmacotherapy: substituent hormonal therapy in women. *Russian ophthalmology of children*. 2012;3:40-45. (In Russ.)].
37. Esmaeli B, Harvey JT, Hewlett B. Immunohistochemical evidence for estrogen receptors in meibomian glands. *Ophthalmology*. 2000;107(1):180-184. doi: [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(99\)00040-8](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(99)00040-8)
38. Lorenzi M, Cagliero E. Pathobiology of endothelial and other vascular cells in diabetes mellitus. Call for data. *Diabetes*. 1991;40(6):653-659. doi: <https://doi.org/10.2337/diab.40.6.653>
39. Maritim AC, Sanders RA, Watkins JB 3rd. Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: a review. *J Biochem Mol Toxicol*. 2003;17(1):24-38. doi: <https://doi.org/10.1002/jbt.10058>
40. Sies H, Berndt C, Jones DP. Oxidative Stress. *Annu Rev Biochem*. 2017;86:715-748. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-061516-045037>
41. Балаболкин М.И., Креминская В.М., Клебанова Е.М. Роль окислительного стресса в патогенезе диабетической нейропатии и возможность его коррекции препаратами α-липоевой кислоты // *Проблемы Эндокринологии*. — 2005. — Т. 51. — №3. — С. 22-32. [Balabolkin MI, Kreminskaya VM, Klebanova YM. A role of oxidative stress in the pathogenesis of diabetic nephropathy and the possibility of its correction with α-lipoic acid preparations. *Problems of Endocrinology*. 2005;51(3):22-32. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl20051322-32>
42. Domingueti CP, Dusse LM, Carvalho MD, et al. Diabetes mellitus: The linkage between oxidative stress, inflammation, hypercoagulability and vascular complications. *J Diabetes Complications*. 2016;30(4):738-745. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2015.12.018>
43. Walther G, Obert P, Duthel F, et al. Metabolic syndrome individuals with and without type 2 diabetes mellitus present generalized vascular dysfunction: cross-sectional study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35(4):1022-1029. doi: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.114.304591>
44. Pirillo A, Norata GD, Catapano AL. LOX-1, OxLDL, and atherosclerosis. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:152786. doi: <https://doi.org/10.1155/2013/152786>
45. Gasparotto J, Girardi CS, Somensi N, et al. Receptor for advanced glycation end products mediates sepsis-triggered amyloid-β accumulation, Tau phosphorylation, and cognitive impairment. *J Biol Chem*. 2018;293(1):226-244. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M117.786756>
46. Goldin A, Beckman JA, Schmidt AM, Creager MA. Advanced glycation end products: sparking the development of diabetic vascular injury. *Circulation*. 2006;114(6):597-605. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.621854>
47. Сафонова Т.Н., Гладкова О.В., Боев В.И. Коррекция окислительного стресса в лечении тяжелых форм сухого кератоконъюнктивита при синдроме Шергена // *Вестник офтальмологии*. — 2019. — Т. 135. — №1. — С. 59-66. [Safonova TN, Gladkova OV, Boev VI. Oxidative stress correction in the treatment of severe keratoconjunctivitis sicca in patients with Sjorgen's syndrome. *Vestn Oftalmol*. 2019;135(1):59-66. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17116/oftalma201913501159>
48. Wakamatsu TH, Dogru M, Matsumoto Y, et al. Evaluation of lipid oxidative stress status in Sjögren syndrome patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(1):201-210. doi: <https://doi.org/10.1167/iovs.12-10325>
49. Macri A, Scanarotti C, Bassi AM, et al. Evaluation of oxidative stress levels in the conjunctival epithelium of patients with or without dry eye, and dry eye patients treated with preservative-free hyaluronic acid 0.15% and vitamin B12 eye drops. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2015;253(3):425-430. doi: <https://doi.org/10.1007/s00417-014-2853-6>
50. Choi W, Lian C, Ying L, et al. Expression of Lipid Peroxidation Markers in the Tear Film and Ocular Surface of Patients with Non-Sjogren Syndrome: Potential Biomarkers for Dry Eye Disease. *Curr Eye Res*. 2016;41(9):1143-1149. doi: <https://doi.org/10.3109/02713683.2015.1098707>
51. Deng R, Hua X, Li J, et al. Oxidative stress markers induced by hyperosmolarity in primary human corneal epithelial cells. *PLoS One*. 2015;10(5):e0126561. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0126561>
52. Li Y, Liu H, Zeng W, Wei J. Edaravone protects against hyperosmolarity-induced oxidative stress and apoptosis in primary human corneal epithelial cells. *PLoS One*. 2017;12(3):e0174437. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174437>
53. Zhou L, Beuerman RW, Chan CM, et al. Identification of tear fluid biomarkers in dry eye syndrome using iTRAQ quantitative proteomics. *J Proteome Res*. 2009;8(11):4889-4905. doi: <https://doi.org/10.1021/pr900686s>
54. Li B, Sheng M, Xie L, et al. Tear proteomic analysis of patients with type 2 diabetes and dry eye syndrome by two-dimensional nano-liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55(1):177-186. doi: <https://doi.org/10.1167/iovs.13-12080>
55. Kim J, Kim CS, Sohn E, et al. Involvement of advanced glycation end products, oxidative stress and nuclear factor-κB in the development of diabetic keratopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2011;249(4):529-536. doi: <https://doi.org/10.1007/s00417-010-1573-9>
56. Невредимова Т.С., Мармий Н.В., Есипов Д.С., и др. 8-Оксо-2'-дезоксигуанозин — биомаркер окислительного стресса // *Вестник МИТХТ им. М.В. Ломоносова*. — 2014. — Т. 9. — №5. — С. 3-10. [TS, Marmii NV, Esipov DS, et al. 8-Okso-2'-dezoksiguanozin — biomarkyor oksislitel' nogo stressa. *Vestnik MITXT im. M.V. Lomonosova*. 2014;9(5):3-10 (In Russ.)].
57. Burnham JM, Sakhalikar M, Langford MP, et al. Diabetic and non-diabetic human cornea and tear γ-glutamyl transpeptidase activity. *Clin Ophthalmol*. 2013;7:99-107. doi: <https://doi.org/10.2147/OPHTH.S37546>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Медведева Екатерина Сергеевна [Ekaterina S. Medvedeva, MD];** адрес: Россия, 119571, Москва, ул. 26-ти Бакинских комиссаров, д. 7, к. 4 [address: 7 26-ti Bakinskih komissarov street, 119571, Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8466-8566>; Researcher ID: AAW-4247-2021; eLibrary SPIN: 1109-2409; e-mail: arena0109@mail.ru

Сафонова Татьяна Николаевна, к.м.н. [Tat'yana N. Safonova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4601-0904>; eLibrary SPIN: 5605-8484; e-mail: safotat@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Сафонова Т.Н., Медведева Е.С. Дисфункция мейбомиевых желез у пациентов с сахарным диабетом // *Сахарный диабет*. — 2022. — Т. 25. — №2. — С. 186-191. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12798>

TO CITE THIS ARTICLE:

Safonova TN, Medvedeva ES. Dysfunction of the meibomian glands in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2022;25(2):186-191. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12798>

СОЧЕТАННАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПОЧКИ И ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 1 ТИПА ПОСЛЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ПЕРИОДА ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ ТЕРАПИИ ГЕМОДИАЛИЗОМ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ



© Р.Х. Салимханов^{1*}, М.И. Евлоева¹, А.С. Северина¹, М.Ш. Шамхалова¹, Н.П. Трубицына¹, Я.Г. Мойсюк²

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

²Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва

Сочетанная трансплантация почки и поджелудочной железы (СТПиПЖ) в настоящее время является эффективным методом лечения пациентов, находящихся на заместительной почечной терапии (ЗПТ) программным гемодиализом (ГД) в исходе терминальной стадии диабетической нефропатии. Данный метод лечения решает сразу несколько проблем: уменьшает выраженность интоксикационного синдрома, способствует достижению эугликемии в большинстве случаев, что, несомненно, позволяет замедлить прогрессирование микро- и макрососудистых осложнений сахарного диабета. Однако, несмотря на благоприятное влияние эугликемии и нормализацию почечной функции, накопленное метаболическое наследие длительно некомпенсированного сахарного диабета продолжает реализовываться, затрудняя посттрансплантационную реабилитацию пациентов. Кроме того, длительность лечения ГД (известного фактора риска сердечно-сосудистых событий) влияет как на исход операции, так и на благоприятное течение посттрансплантационного периода. Наиболее часто после успешной СТПиПЖ наблюдается стабилизация макрососудистых осложнений, однако прогрессирование макрососудистых осложнений, диабетической нейроостеоартропатии и минеральных и костных нарушений при хронической болезни почек диктует необходимость регулярного наблюдения за пациентами после СТПиПЖ командой специалистов, включающей нефролога, эндокринолога, кардиолога, офтальмолога с коррекцией проводимой терапии при необходимости. Таким образом, крайне важное значение имеют как подготовка пациента к трансплантации с максимально ранней постановкой в лист ожидания, так и посттрансплантационная реабилитация впоследствии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет; программный гемодиализ; гликемия; сочетанная трансплантация почки и поджелудочной железы; диабетическая нефропатия; хроническая болезнь почек

A SIMULTANEOUS PANCREAS-KIDNEY TRANSPLANTATION FOR TYPE 1 DIABETES MELLITUS AFTER A LONG-TERM OF RECEIVING HEMODIALYSIS RENAL REPLACEMENT THERAPY. CLINICAL CASE

© Rustam Kh. Salimkhanov¹, Madina I. Yevloeva¹, Anastasia S. Severina¹, Minara Sh. Shamkhalova¹, Natalia P. Trubitsyna¹, Yan G. Moysyuk²

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia

At the present time, a simultaneous pancreas-kidney transplantation (SPKT) is an effective method of treatment for patients on renal replacement therapy by hemodialysis program in the outcome of the terminal stage of diabetic nephropathy. This method of treatment solves several problems: it reduces the severity of intoxication syndrome, contributes to the achievement of euglycemia in most cases, which certainly allows to slow the progression of micro- and macrovascular complications of diabetes. Despite of positive effect of euglycaemia and kidney function normalization, the accumulated metabolic memory legacy of long-term uncompensated diabetes mellitus is realized, which makes a posttransplantational rehabilitation of patients difficult. A duration of hemodialysis therapy is known as a cardiovascular events risk factor, which affects the surgery result and favorable posttransplant period. More often after successful SPKT microvascular diabetic complications are stabilized, but macrovascular diabetic complications, diabetic neuroosteoarthropathy and mineral and bone disease are progressed. That's why is necessary to perform regular examination after SPKT by a team of specialists, including nephrologist, endocrinologist, cardiologist, ophthalmologist with correction of ongoing therapy. Therefore both the preparation of the patient for transplantation with the earliest possible placement on the waiting list and the post-transplant rehabilitation afterwards are extremely important.

KEYWORDS: diabetes mellitus; hemodialysis; glycemia; simultaneous pancreas-kidney transplantation; diabetic nephropathy; chronic kidney disease

АКТУАЛЬНОСТЬ

Сочетанная трансплантация почки и панкреато-дуоденального комплекса (СТПиПЖ) — наиболее распространенный и перспективный вид мультиорганной трансплантации, проводимый пациентам с сахарным диабетом 1 типа (СД1) и терминальной стадией диабетической нефропатии (ДН). Согласно данным многочисленных исследований, СТПиПЖ не только значительно улучшает качество жизни, но и положительно влияет на выживаемость пациентов в долгосрочной перспективе [1, 2].

Основными преимуществами СТПиПЖ являются отсутствие необходимости проведения диализных процедур и, как следствие, снижение рисков сердечно-сосудистых осложнений, нормализация показателей гликемии и ее вариабельности, минимизация частоты контроля уровней глюкозы крови, значительное снижение риска гипогликемических состояний, а также замедление прогрессирования поздних осложнений СД. СТПиПЖ также продемонстрировала свою эффективность в увеличении выживаемости пациентов с СД1 и терминальной стадией хронической болезни почек (ХБП). Во многих исследованиях (Р. Mohan и соавт., Е. Orsenigo и соавт.) оценивалась выживаемость пациентов после СТПиПЖ и изолированной трансплантации почки: в течение 1, 3, 5 и 8-летнего наблюдения явное преимущество было достигнуто в группе СТПиПЖ (96, 93, 89 и 77% против 93, 75, 57 и 47% соответственно) [3].

Благодаря достижениям современной хирургии, возможностям иммуносупрессивной терапии, качественному подбору доноров и реципиентов значительно увеличился средний период полужизни трансплантатов, например, для трансплантата поджелудочной железы он составляет уже более 14 лет, а для трансплантата почек — более 19 лет [4, 5].

В то же время СТПиПЖ, как и любое значительное оперативное вмешательство, ассоциирована с рядом рисков и возможных осложнений.

Большинство осложнений СТПиПЖ связано именно с трансплантацией панкреато-дуоденального комплекса и возникает, как правило, в течение первых 60 дней. К ним относятся панкреатит трансплантата (6–12%), присоединение инфекций и развитие абсцессов (1–5%), очаговый/диффузный некроз поджелудочной железы (12%), тромбоз сосудов трансплантата (6–17%), несостоятельность анастомоза (0,5–2%), кровотечение в брюшную полость (до 0,5%) [6–8]. Осложнениями, наиболее часто ассоциированными с потерей функции трансплантата почки, являются острый канальцевый некроз и отторжение трансплантата (43,4%). Инфекционные осложнения (28,6%), а также тромбоз сосудов трансплантата вследствие атеросклероза подвздошных артерий (28,6%), в свою очередь, наиболее распространенные причины нефрэктомии трансплантата [9].

С. Morath и соавт. отмечают, что потенциальный выигрыш от компенсации углеводного обмена, а также замедление скорости прогрессирования осложнений СД превышают риски, связанные с хирургической манипуляцией в плане долгосрочной выживаемости [10].

В данной статье представлено описание клинического случая успешной СТПиПЖ, проведенной спустя 8 лет заместительной почечной терапии (ЗПТ) гемодиализом (ГД), у пациентки с уже имеющимися множественными поздними осложнениями СД.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациентка Ш., 56 лет, СД1 диагностирован в 1987 г. (в возрасте 22 лет, длительность заболевания — 34 года).

Сразу после постановки диагноза была инициирована инсулинотерапия, однако стойкой компенсации основного заболевания с самого его начала и на протяжении всего периода достичь не удалось вследствие отсутствия возможности регулярного и качественного самоконтроля гликемии. Как результат, пациентка пропускала эпизоды гипогликемии и гипергликемии, несвоевременно и неадекватно их купировала (характерные субъективные ощущения возникали при гликемии 3,5 ммоль/л и менее до 3–4 раз в неделю; в анамнезе — 3 кетоацидотические комы).

Ключевыми причинами прогрессирующего течения СД1 стали позднее выявление диабетической нефропатии и, как следствие, несвоевременное назначение как нефропротективной (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокаторы рецептора ангиотензина-II (БРА)), так и антигипертензивной, гиполипидемической терапии.

Протеинурия впервые зарегистрирована в 2002 г. (уровень креатинина неизвестен). С 2004 г. отмечалось активное прогрессирование симптомов ХБП: прогрессирование отеков нижних конечностей, снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), диуреза, в связи с чем пациентка самостоятельно начала прием фуросемида в дозе 80 мг/сут с постепенным увеличением дозы до 30 таблеток по 40 мг в сутки, развитие анемии, вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ). В августе 2006 г. пациентка была госпитализирована с выраженным отеочным синдромом, одышкой, анурией, повышением уровня артериального давления до 210/110 мм рт. ст., резистентным к антигипертензивной терапии. По жизненным показаниям была инициирована ЗПТ перитонеальным диализом (ПД). В связи с двумя неудачными попытками установки катетера Тенкхоффа инициирована ЗПТ программным ГД через центральный венозный катетер (ЦВК). На левом предплечье была сформирована артериовенозная фистула. Гемодиализ получала по месту жительства 3 раза в неделю по 4–4,5 ч. Переносимость ГД относительно удовлетворительная, отмечались периодические эпизоды постдиализной гипотонии до 50/20 мм рт. ст., частые гипогликемии. Пациентка получала ЗПТ программным ГД в течение 8 лет.

На момент начала ЗПТ ГД у пациентки диагностирована диабетическая ретинопатия (стадия неизвестна), в 2011 г. — пролиферативная стадия ретинопатии и зрелая катаракта правого глаза, непролиферативная стадия ретинопатии, начальная катаракта левого глаза. В 2013 г. — диабетическая нейроостеоартропатия (ДНОАП) правого голеностопного сустава, хроническая стадия.

18.10.2014 г. пациентке была проведена одномоментная сочетанная аллотрансплантация трупной почки в левую подвздошную область по поводу терминальной стадии диабетической нефропатии и панкреато-дуоденального комплекса с немедленной функцией трансплантатов, а также инициирована трехкомпонентная иммуносупрессивная терапия микофеноловой кислотой, такролимусом, метилпреднизолоном (отменен с 2016 г.). Пациентка отмечала частые рецидивы хронического

пиелонефрита трансплантированной почки, требующие проведения антибактериальной терапии (рис. 1).

По настоящее время у пациентки сохраняется эугликемия без инсулинотерапии. Самоконтроль гликемии осуществляет с помощью индивидуального глюкометра 3–4 раза в неделю. Уровень гликированного гемоглобина на 26.05.2021 составлял 5,7%. Несмотря на удовлетворительную функцию трансплантата ПЖ, обращает

на себя внимание наличие эпизодов нераспознаваемых гипогликемий, подтвержденных данными непрерывного суточного мониторинга гликемии как в стационаре, так и амбулаторно (рис. 2).

Креатинин стабилизирован в диапазоне 70–90 мкмоль/л, СКФ по формуле Реберга–Тареева от сентября 2020 г. — 63 мл/мин, что соответствует ХБП С2, нормальбуминурии. На момент последней госпитализации

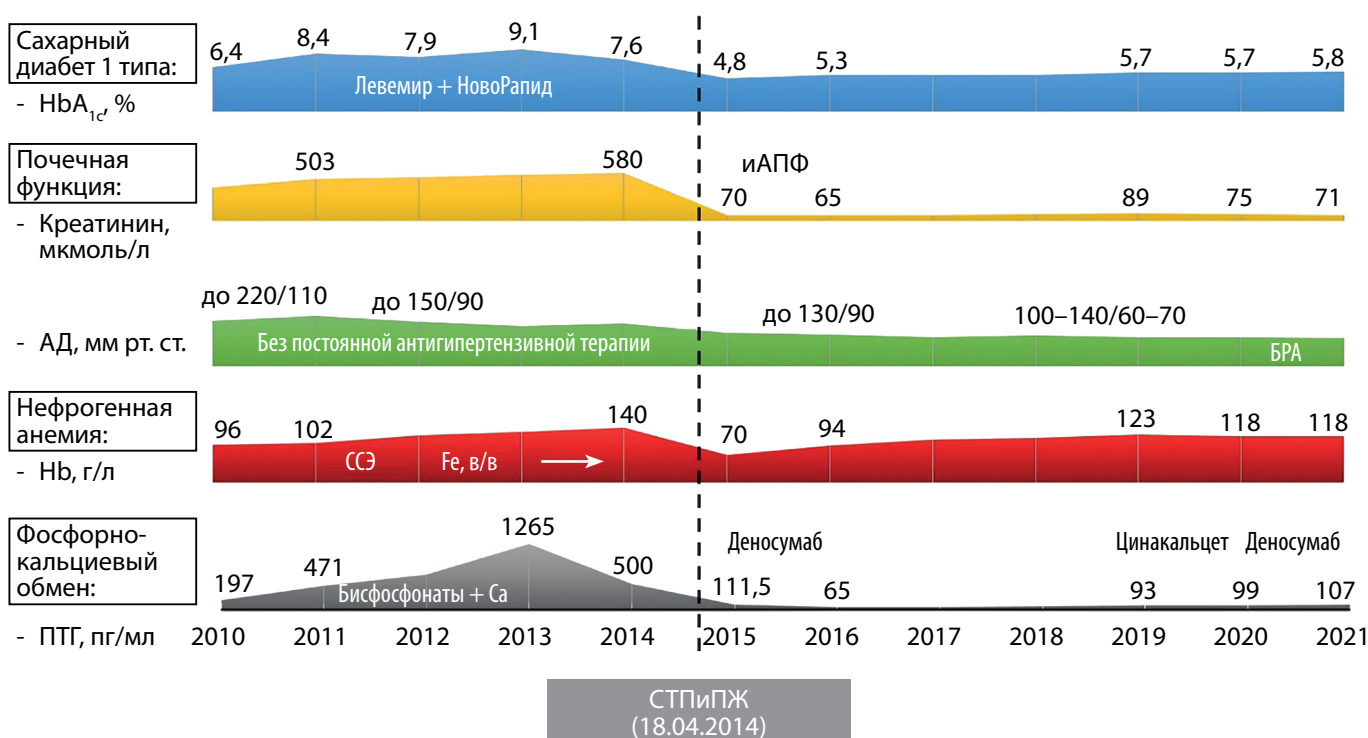


Рисунок 1. Графическое представление течения заболевания пациентки Ш.

ССЭ — средства, стимулирующие эритропоэз; СТПиПЖ — сочетанная трансплантация почки и поджелудочной железы.

Обзор

21 марта 2021 – 22 апреля 2021 (33 дня)

Глюкоза

Частые гипогликемии!

Оценка $A1c$ 4,5% или 26 ммоль/моль

Средн. уровень глюкозы	4,6 ммоль/л
% выше целевого диапазона	0
% в пределах целевого диапазона	88
% ниже целевого диапазона	12
Гипогликемич. явления	34
Средняя длит.	217 мин

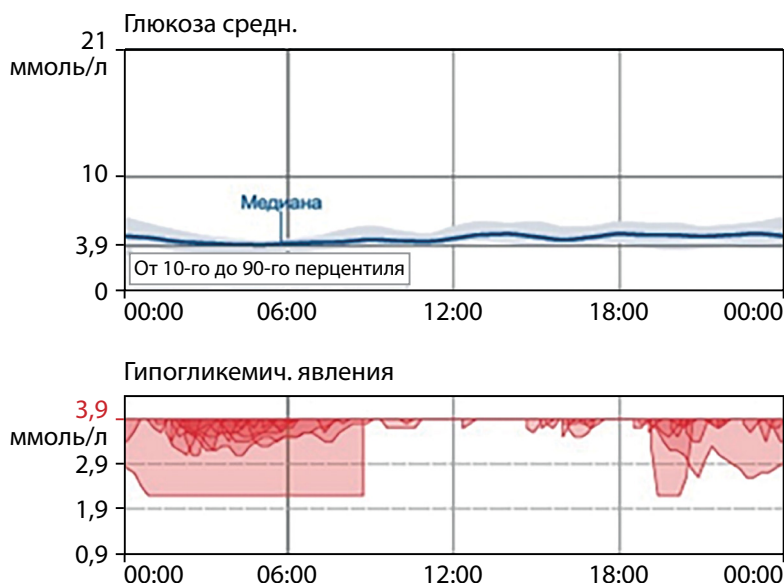


Рисунок 2. Результаты Flash-мониторинга гликемии пациентки Ш.

в 2021 г. функция трансплантата почки удовлетворительная, уровень креатинина — 71,1 мкмоль/л, СКФ по пробе Реберга–Тареева — 45,8 мл/мин, соотношение альбумин/креатинин в моче — 2,657 мг/ммоль, что соответствует стадии ХБП С3а, нормоальбуминурии (А1).

В посттрансплантационном периоде отмечаются регресс анемии (гемоглобин 118 г/л без антианемической терапии), компенсация артериальной гипертензии на фоне комбинированной терапии небольшими дозами БРА и блокатора кальциевых каналов.

(МКН) при ХБП с 2015 г., диагностирован выраженный остеопороз, тогда же инициирована терапия деносумабом, с 2019 г. к терапии добавлен цинакальцет. По результатам динамического обследования в 2021 г. на УЗИ околотитовидных желез (ОЩЖ) отмечены признаки аденомы правой нижней ОЩЖ, гиперплазии левой нижней ОЩЖ, подтвержденные при скинтиграфии ОЩЖ. При проведении рентгенографии позвоночника: компрессионные переломы по краниальной и каудальной площадкам, преимущественно в передней трети позвонков: ThVII (до 15% потери массы), ThVIII (до 20%), ThIX (до 18%), ThXI (до 13%). Уровень паратиреоидного гормона (ПТГ) 98,7 пг/мл, нормокальциемия, нормофосфатемия. Таким образом, несмотря на успешную СТПиПЖ у пациентки отмечается отрицательная динамика МКН при ХБП с развитием третичного гиперпаратиреоза, который потенциально требует проведения паратиреоидэктомии.

У пациентки к настоящему времени диагностирована пролиферативная стадия диабетической ретинопатии, катаракта обоих глаз, в 06.2021 г. — гемофтальм левого глаза, стабилизация состояния глазного дна. С 2013 г. прогрессирование ДНОАП: в 2021 г. — двусторонняя нейроостеоартропатия.

При оценке показателей липидного спектра липопротеиды низкой плотности — 1,76 ммоль/л, триглицериды 0,63 ммоль/л на фоне постоянной терапии аторвастатином в дозе 20 мг в сутки, что приближается к целевому уровню, который должен соответствовать таковому у пациентов очень высокого риска. Терапия статинами у реципиентов трансплантированной почки снижает риск сердечно-сосудистых заболеваний, однако при выборе адекватной дозы препарата необходимо учитывать возможные лекарственные взаимодействия с циклоспорином. Из кардиоваскулярных осложнений у пациентки диагностирована цереброваскулярная болезнь: хроническая ишемия головного мозга, стенозирующий атеросклероз внечерепных отделов брахиоцефальных артерий (БЦА) (стеноз общей сонной артерии (ОСА) справа 35% и ОСА слева 25–30%), артерий нижних конечностей (стеноз правой поверхностной бедренной артерии (ПБА) 35%, обеих подколенных артерий (ПА) 35%, обеих передних большеберцовых артерий (ПББА) 50%, задней большеберцовой артерии (ЗББА) справа 65% и ЗББА слева 40%). Проведение нагрузочных проб для исключения ишемической болезни сердца затруднено в связи с наличием двусторонней ДНОАП. Коронароангиография сопряжена с риском развития контраст-индуцированной нефропатии.

Таким образом, в настоящее время сформулирован следующий клинический диагноз.

Основное заболевание. Сахарный диабет 1 типа (E10.7).

Осложнения основного заболевания. Диабетические микроангиопатии. Нефропатия, состояние после сочетанной аллотрансплантации трупной почки по поводу терминальной стадии ДН и панкреато-дуоденального комплекса (18.10.2014). Удовлетворительная функция обоих трансплантатов. ХБП С3аА1. Артериальная гипертензия 3 ст., риск 4 (с достижением нормотонии). Нефрогенная анемия. Минеральные и костные нарушения при ХБП: третичный гиперпаратиреоз. Объемные образования правой и левой нижних ОЩЖ. Остеопороз смешанного генеза, тяжелого течения (гиперпаратиреоидный, иммуносупрессивный, постменопаузальный) с максимальным снижением минеральной плотности костной ткани до -5,8 по Т-критерию в дистальном отделе лучевой кости с низкотравматичными переломами в анамнезе, компрессионными переломами грудных позвонков. Ретинопатия обоих глаз, пролиферативная стадия. Тракционная отслойка сетчатки правого глаза. Состояние после лазерной коагуляции сетчатки обоих глаз (1998, 2002, 2017). Зрелая катаракта правого глаза. Незрелая осложненная катаракта левого глаза. Неполный гемофтальм левого глаза.

Диабетическая автономная нейропатия (кардиоваскулярная форма, нарушение распознавания гипогликемий). Дистальная диабетическая полинейропатия, сенсорный тип. Диабетическая остеоартропатия правого голеностопного сустава, левой стопы, хроническая стадия.

Диабетические макроангиопатии. Цереброваскулярная болезнь: хроническая ишемия головного мозга. Стенозирующий атеросклероз внечерепных отделов брахиоцефальных артерий (стеноз ОСА 35% справа и ОСА 25–30% слева), артерий нижних конечностей (стеноз общих бедренных артерий с обеих сторон до 30%; глубоких бедренных артерий с обеих сторон 30–35%; ПБА с обеих сторон 30–40%; ПА с обеих сторон 35–40%; ПББА справа до 60%; ПББА слева до 50%; ЗББА справа — с в/3 голени окклюзия; ЗББА слева до 50%).

Сопутствующие заболевания. Дислипидемия. Первичный гипотиреоз в исходе хронического аутоиммунного тиреоидита, медикаментозная субкомпенсация. Эссенциальный тремор. Хроническая мочевиновая инфекция почечного трансплантата, стадия стихающего обострения. Хронический холецистит, вне обострения. Недостаточность кардии. Хронический гастрит, вне обострения.

Несмотря на 8-летний период программного ГД, СТПиПЖ у пациентки прошла успешно со стойкой нормализацией гликемии и почечной функции на протяжении 7 лет. С одной стороны, обратное развитие осложнений ХБП, стабилизация состояния глазного дна внушают оптимизм, однако остающиеся проблемы МКН при ХБП, ДНОАП подтверждают необходимость тщательного наблюдения эндокринолога после успешной СТПиПЖ с целью своевременного выявления и коррекции осложнений СД и ХБП.

ОБСУЖДЕНИЕ

СТПиПЖ в настоящее время остается оптимальным выбором для пациентов с терминальной стадией ХБП и СД1. Доказано, что именно одновременная трансплантация почки и поджелудочной железы улучшает 10-летнюю

выживаемость пациентов в послеоперационном периоде в сравнении с изолированной трансплантацией почки (ИТП) [11]. Сохранность донорских органов во многом определяется длительностью ЗПТ диализом в предтрансплантационном периоде. В исследовании Y. Dong и соавт. ЗПТ диализом менее 2 лет не была значимо связана с выживаемостью почечного трансплантата или пациента, в то время как диализ более 2 лет значительно повышал риски отторжения донорской почки и смерти реципиента. Продолжительность диализа не была связана с сохранностью трансплантата поджелудочной железы [12].

Данные регистров и исследований с использованием биопсий аллотрансплантатов почек после ИТП и СТПиПЖ свидетельствуют о несомненном морфологическом преимуществе долгосрочной стойкой нормогликемии для ультраструктуры, функции и выживаемости трансплантата почки, достигающей 98, 82 и 67% на сроке 1, 5 и 10 лет соответственно [13]. По результатам ряда исследований, длительная эугликемия в исходе успешной трансплантации приводит если не к регрессу, то к стабилизации и замедлению прогрессирования имеющихся на момент трансплантации микро- и макрососудистых осложнений СД и осложнений ХБП [14]. С учетом выраженности осложнений при развитии терминальной стадии почечной недостаточности сложно ожидать сколько-нибудь значимого регресса, однако даже стабилизация состояния глазного дна, стабилизация таких осложнений ХБП, как анемия и артериальная гипертензия и др., что, в частности, мы можем наблюдать у нашей пациентки, является крайне желательным эффектом [15]. Принимая во внимание результаты работы P. Fioretto и соавт., при увеличении срока эугликемии можно ожидать дальнейшей стабилизации состояния пациентов с СД1 после успешной СТПиПЖ [16].

Однако не стоит забывать о сложности как непосредственно самого оперативного вмешательства, перед проведением которого нужно убедиться в качестве донорского материала, удовлетворительном состоянии реципиента, так и послеоперационного периода с риском развития осложнений, вследствие которых возможно отторжение одного или обоих трансплантатов. За последние годы совершенствуются техники хирургического вмешательства, наблюдается развитие иммуносупрессивной фармакотерапии, снижающие риски отторжения донорских органов [17].

Несмотря на достижение стойкой компенсации показателей углеводного обмена после СТПиПЖ, пациентам рекомендуется продолжать самоконтроль гликемии: предпочтителен непрерывный суточный мониторинг в связи с существующим риском нераспознавания гипогликемических эпизодов, которые отмечаются в посттрансплантационном периоде в 30–50% случаев [18, 19] даже при частом контроле индивидуальным глюкометром [20].

Возможные причины развития гипогликемии после СТПиПЖ изучены недостаточно. Роль в развитии гипогликемии приписывается ограничению приема углеводов из-за страха повышения глюкозы крови, периферической гиперинсулинемии, постоянным нарушениям в контринсулярном ответе на низкий уровень глюкозы крови, выработке антител к инсулину (за счет увеличения периода полувыведения циркулирующего в крови

инсулина повышается его биоактивность), аномальному росту островковых клеток поджелудочной железы. Также периферическая гиперинсулинемия возникает при изменении венозного дренажа трансплантата поджелудочной железы [18–20].

В ряде работ было показано, что сформировавшиеся МКН при ХБП часто сохраняются и даже прогрессируют после как ИТП, так и СТПиПЖ [21]. Так, у нашей пациентки, несмотря на стойкую эугликемию и удовлетворительную функцию трансплантата, развился третичный гиперпаратиреоз, требующий проведения оперативного лечения, выраженный остеопороз с компрессионными и низкотравматичными переломами. Причинами персистенции МКН после трансплантации являются: длительный период получения ЗПТ программным ГД (в случае нашей пациентки — 8 лет), ВГПТ, выраженная гиперфосфатемия, гиперкальциемия, предшествующие трансплантации.

Сердечно-сосудистая патология — основной фактор депопуляции пациентов с ХБП в условиях развитых технологий ЗПТ. Немаловажно, что развитие и прогрессирование сердечно-сосудистой патологии, определяющей прогноз у пациентов с СД1, идет на фоне нарастающей почечной дисфункции. Следует напомнить, что ХБП признана независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, сопоставимым по риску осложнений с ишемической болезнью сердца. Наряду с атеросклеротическими факторами риска у пациентов с терминальной стадией ХБП огромное значение приобретают неатеросклеротические факторы, такие как кальцификация сосудов, клапанов сердца, гипертрофия миокарда левого желудочка, сердечные аритмии, в развитии которых задействованы осложнения ХБП [24, 25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая прогрессирование диабетических осложнений даже в случае достижения стойкой нормогликемии и стабильной функции трансплантатов, пациентам после СТПиПЖ следует регулярно контролировать факторы, оказывающие системное влияние на органы, в том числе на донорские (АД, липидный профиль, стабильность концентрации иммуносупрессивных препаратов, сопутствующие инфекции) с целью сохранения их функции. Необходимо мультидисциплинарное динамическое долгосрочное наблюдение, в которое входят оценка функции трансплантатов (уровень С-пептида, инсулина, амилазы, липазы в крови, гликированного гемоглобина, креатинина сыворотки, СКФ, экскреции белка мочой), определение уровней концентрации препаратов иммуносупрессии в крови, обследование сердечно-сосудистой системы, скрининг на предмет появления новообразований, УЗИ брюшной полости, включая УЗИ собственных и трансплантированной почки.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа проведена в рамках выполнения Государственного задания Минздрава России (AAAA-A20-120011790181-1).

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

Участие авторов. Северина А.С. — разработка концепции и дизайна, проверка критически важного интеллектуального содержания; Салимханов Р.Х. — сбор, анализ и интерпретация данных, написание текста; Евлоева М.И. — сбор, анализ и интерпретация данных, написание текста; Шамхалова М.Ш. — анализ полученных данных, коррекция текста, окончательное утверждение для публикации рукописи; Трубицына Н.П. — сбор данных, коррекция текста; Мойсюк Я.Г. — анализ полученных данных, коррекция текста.

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.

Согласие пациента. Авторы настоящей статьи получили письменное разрешение от упоминаемой в статье пациентки на публикацию ее медицинских данных в журнале «Сахарный диабет».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Hau H-M, Jahn N, Rademacher S, et al. The Value of Graft Implantation Sequence in Simultaneous Pancreas-Kidney Transplantation on the Outcome and Graft Survival. *J Clin Med*. 2021;10(8):1632. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm10081632>
- van Dellen D, Worthington J, Mitu-Pretorian OM, et al. Mortality in diabetes: pancreas transplantation is associated with significant survival benefit. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(5):1315-1322. doi: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfs613>
- Глазунова А.М., Кварацхелия М.В., Шамхалова М.Ш., Шестакова М.В. Сочетанная трансплантация поджелудочной железы и почки: за и против // *Сахарный диабет*. — 2011. — Т. 14. — №4. — С. 32-37. [Glazunova AM, Kvaratschelia MV, Shamkhalova MSh, Shestakova MV. Simultaneous pancreas-kidney transplantation: Pro et Contra. 2011;14(4):32-37. (In Russ)]. doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5814>
- Gruessner RW, Gruessner AC. The current state of pancreas transplantation. *Nat Rev Endocrinol*. 2013;9(9):555-562. doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2013.138>
- Poggio ED, Augustine JJ, Arrigain S, et al. Long-term kidney transplant graft survival. Making progress when most needed. *Am J Transplant*. 2021;21(8):2824-2832. doi: <https://doi.org/10.1111/ajt.16463>
- Grochowiecki T, Gałazka Z, Madej K, et al. Surgical complications related to transplanted pancreas after simultaneous pancreas and kidney transplantation. *Transplant Proc*. 2014;46(8):2818-2821. doi: <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2014.08.012>
- Sansalone CV, Maione G, Aseni P, et al. Surgical complications are the main cause of pancreatic allograft loss in pancreas-kidney transplant recipients. *Transplant Proc*. 2005;37(6):2651-2653. doi: <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2005.06.103>
- Michalak G, Kwiatkowski A, Czerwinski J, et al. Surgical complications of simultaneous pancreas-kidney transplantation: a 16-year-experience at one center. *Transplant Proc*. 2005;37(8):3555-3557. doi: <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2005.09.077>
- Grochowiecki T, Gałazka Z, Madej K, et al. Early complications related to the transplanted kidney after simultaneous pancreas and kidney transplantation. *Transplant Proc*. 2014;46(8):2815-2817. doi: <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2014.08.011>
- Morath C, Zeier M, Döhler B, et al. Transplantation of the type 1 diabetic patient: the long-term benefit of a functioning pancreas allograft. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(3):549-552. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.03720609>
- Esmeijer K, Hoogeveen EK, Van Den Boog PJM, et al. Superior long-term survival for simultaneous pancreas-kidney transplantation as renal replacement therapy: 30-year follow-up of a nationwide cohort. *Diabetes Care*. 2020;43(2):321-328. doi: <https://doi.org/10.2337/DC19-1580/DC1>
- Dong Y, Zhou J, Li Z, et al. Influence of dialysis duration on outcomes of simultaneous pancreas-kidney transplant. *Clin Transplant*. 2021;35(4). doi: <https://doi.org/10.1111/CTR.14238>
- Browne S, Gill J, Dong J, et al. The impact of pancreas transplantation on kidney allograft survival. *Am J Transplant*. 2011;11(9):1951-1958. doi: <https://doi.org/10.1111/J.1600-6143.2011.03627.X>
- Mauer M, Fioretto P. Pancreas transplantation and reversal of diabetic nephropathy lesions. *Med Clin North Am*. 2013;97(1):109-114. doi: <https://doi.org/10.1016/J.MCNA.2012.10.009>
- Boggi U, Rosati CM, Marchetti P. Follow-up of secondary diabetic complications after pancreas transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2013;18(1):102-110. doi: <https://doi.org/10.1097/MOT.0b013e32835c28c5>
- Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DE, et al. Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *N Engl J Med*. 1998;339(2):69-75. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM199807093390202>
- Lindahl JP, Jenssen T, Hartmann A. Long-term outcomes after organ transplantation in diabetic end-stage renal disease. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;105(1):14-21. doi: <https://doi.org/10.1016/J.DIABRES.2014.03.004>
- Donegan D, Hickey DP, Smith D. Hypoglycemia after simultaneous pancreas-kidney transplant: fact or factitious? *Pancreas*. 2012;41(6):974-976. doi: <https://doi.org/10.1097/MPA.0B013E31823FB6FF>
- Battezzati A, Bonfatti D, Benedini S, et al. Spontaneous hypoglycaemia after pancreas transplantation in Type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med*. 1998;15(12):991-996. doi: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9136\(1998120\)15:12<991::AID-DIA717>3.0.CO;2-Q](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9136(1998120)15:12<991::AID-DIA717>3.0.CO;2-Q)
- Esmatjes E, Flores L, Vidal M, et al. Hypoglycaemia after pancreas transplantation: usefulness of a continuous glucose monitoring system. *Clin Transplant*. 2003;17(6):534-538. doi: <https://doi.org/10.1046/J.1399-0012.2003.00101>
- Vangala C, Pan J, Cotton RT, Ramanathan V. Mineral and Bone Disorders After Kidney Transplantation. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:211. doi: <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00211>
- ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2011;32:1769-818.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lipid Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int. (Suppl)*. 2013;3:259-305.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Салимханов Рустам Халилович**, ординатор [Rustam Kh. Salimkhanov, clinical resident]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11, Dm. Ul'yanova st., Moscow, 117036, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8694-9679>; e-mail: rustam.salimkhanov@gmail.com

Евлоева Мадина Иссаевна, ординатор [Madina I. Yevloyeva, clinical resident]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6009-9872>; eLibrary SPIN: 4887-5455; e-mail: madevis_6@mail.ru
Северина Анастасия Сергеевна, к.м.н., в.н.с. [Anastasia S. Severina, MD, PhD, leading research associate]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0296-4933>; eLibrary SPIN: 3182-9510; e-mail: ansev1@mail.ru
Шамхалова Минара Шамхаловна, д.м.н. [Minara S. Shamhalova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3433-0142>; eLibrary SPIN: 4942-5481; e-mail: shamkhalova@mail.ru

Трубицына Наталья Петровна, к.м.н., в.н.с. [Natalia P. Trubitsyna, MD, PhD, leading research associate];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3838-8285>; e-mail: trubicina@mail.ru

Мойсюк Ян Геннадьевич, д.м.н. [Yan G. Moysyuk, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0002-9183>;

e-mail: moysyuktrans@list.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Салимханов Р.Х., Евлоева М.И., Северина А.С., Шамхалова М.Ш., Трубицына Н.П., Мойсюк Я.Г. Сочетанная трансплантация почки и поджелудочной железы при сахарном диабете 1 типа после длительного периода заместительной почечной терапии гемодиализом. Клинический случай // *Сахарный диабет*. — 2022. — Т. 25. — №2. — С. 192-198. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12881>

TO CITE THIS ARTICLE:

Salimkhanov RKh, Yevloyeva MI, Severina AS, Shamkhalova MSh, Trubitsyna NP, Moysyuk YG. A simultaneous pancreas-kidney transplantation for type 1 diabetes mellitus after a long-term of receiving hemodialysis renal replacement therapy. Clinical case. *Diabetes Mellitus*. 2022;25(2):192-198. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12881>

ПАМЯТИ ЭЛЬВИРЫ ПЕТРОВНЫ КАСАТКИНОЙ (27 МАРТА 1930 Г. – 18 АПРЕЛЯ 2022 Г.)

18 апреля 2022 года на 93 году жизни скончалась заслуженный врач Российской Федерации, почетный заведующий кафедрой детской эндокринологии Российской медицинской академии последиplomного образования, доктор медицинских наук, профессор Эльвира Петровна Касаткина.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: Эльвира Касаткина; эндокринолог; детская эндокринология

IN MEMORY OF ELVIRA PETROVNA KASATKINA (MARCH 27, 1930 – APRIL 18, 2022)

On April 18, 2022, Honored Doctor of the Russian Federation, Honorary Head of the Department of Pediatric Endocrinology of the Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Doctor of Medical Sciences, Professor Elvira Petrovna Kasatkina, died at the age of 93.

KEYWORDS: *Elvira Kasatkina; endocrinologist; pediatric endocrinology*



Рисунок 1. Касаткина Эльвира Петровна

18 апреля 2022 года на 93 году жизни скончалась заслуженный врач Российской Федерации, почетный заведующий кафедрой детской эндокринологии Российской медицинской академии последиplomного образования, доктор медицинских наук, профессор Эльвира Петровна Касаткина.

После окончания медицинского института свою деятельность Эльвира Петровна Касаткина начала в должности врача-педиатра в Астраханской области. Через несколько лет она, уже опытный практик, вернулась в Москву для продолжения обучения в клинической ординатуре по детской эндокринологии во ВНИИ ЭЭ и ХГ АМН СССР. С этого времени вся ее жизнь неразрывно связана с детской эндокринологией. Успешно защитив сначала кандидатскую, а затем докторскую диссертации, Эльвира Петровна Касаткина прошла путь от лекционного ассистента до заведующей кафедрой детской эндокринологии ведущего учебного заведения страны — Российской медицинской академии последиplomного образования.

Посвятив свою трудовую деятельность делу подготовки высококвалифицированных кадров в области детской эндокринологии, она организовала первую в стране кафедру детской эндокринологии и успешно возглавляла ее на протяжении многих лет.

В течение долгих лет Эльвира Петровна являлась главным внештатным детским специалистом эндокринологом Минздрава России, именно по ее инициативе в 1997 году в номенклатуру медицинских специальностей была включена отдельная специальность «детская эндокринология».

Под руководством Э.П. Касаткиной успешно велась подготовка детских эндокринологов, выполнялся значительный объем научных исследований по всем актуальным проблемам детской эндокринологии. По всей стране работают ее ученики — бывшие ординаторы и аспиранты, ныне опытные клиницисты, кандидаты и доктора наук. Вся жизнь этого неординарного человека была связана с наукой, с поиском новых эффективных методов профилактики и лечения эндокринных заболеваний. Основные научные интересы Э.П. Касаткиной были сосредоточены на таких приоритетных направлениях современной эндокринологии, как тиреология, диабетология и патология формирования пола и пубертата. Э.П. Касаткиной сформированы и научно обоснованы принципы эффективной профилактики йоддефицитных состояний, выбора паспортного пола и реабилитации пациентов с нарушением формирования репродуктивной системы.

Э.П. Касаткина — автор свыше 400 научных работ, нормативных и учебно-методических пособий, 5 патентов на изобретения, 7 монографий, в том числе первой в стране монографии «Сахарный диабет у детей и подростков», которая многократно переиздавалась и до настоящего времени является настольной книгой как врачей, так и пациентов. Эльвирой Петровной было подготовлено 29 кандидатов наук и 10 докторов наук. Научные исследования в области нарушения полового развития, сахарного диабета, патологии щитовидной железы широко известны, внедрены в практику, помогли огромному числу детей и их родителей.

Неотъемлемыми чертами Э.П. Касаткиной являлись природное обаяние и интеллигентность, доброжелательность и эрудиция, ответственность и душевное отношение к коллегам, маленьким пациентам и их родителям. Широта научного мышления, четкая гражданская позиция, большой интерес к работе, великолепное чувство нового и высокая требовательность к себе снискали искреннее уважение и признательность специалистов в области детской эндокринологии в нашей стране и за рубежом.

Эльвира Петровна вела большую общественную работу, являлась членом редколлегии журналов «Сахарный диабет», «Проблемы эндокринологии», «Ожирение и ме-

таболизм», членом Диссертационного совета Эндокринологического научного центра и ФГБОУ ДПО РМАНПО по специальности «эндокринология».

Заслуги Касаткиной Э.П. отмечены почетными дипломами ВДНХ, благодарностью Министерства здравоохранения, нагрудным знаком «Отличник здравоохранения», премией города Москвы 2007 года в области медицины, почетными грамотами Минздрава России.

Детская эндокринология понесла невосполнимую утрату, ушел из жизни великолепный врач, талантливый педагог, мудрый наставник, Учитель с большой буквы.

Память о Касаткиной Эльвире Петровне навсегда останется в наших сердцах.

ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ

При рассмотрении рукописей журнал «Сахарный диабет» руководствуется «Едиными требованиями к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals), разработанными Международным комитетом редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors).

Полные и подробные правила оформления рукописей можно найти на сайте журнала по URL: <https://www.dia-endojournals.ru/jour/about/submissions>

Рукописи к рассмотрению принимаются только через сайт журнала <https://www.dia-endojournals.ru/>. Редакция настоятельно рекомендует использовать структурно-стилевой шаблонный WORD-документ для создания

и форматирования рукописей перед отправкой в редакцию, документ можно загрузить со страницы правил оформления.

При подаче рукописи в редакцию журнала необходимо дополнительно загрузить файлы, содержащие сканированные изображения заполненных и заверенных сопроводительных документов (в формате *.pdf). К сопроводительным документам относится сопроводительное письмо от авторского коллектива, содержащее подписи всех авторов. Желательно представить сопроводительное письмо на бланке организации (место работы руководителя авторского коллектива) с печатью и подписью руководителя организации.

Публикация рукописей осуществляется на бесплатной основе для всех авторов.

РУКОПИСИ для публикации следует подавать ЧЕРЕЗ САЙТ.
<https://www.dia-endojournals.ru/>

Редакция журнала "Сахарный диабет"
Тел./факс: +7 (499) 124-62-03
Адрес: 117036, Россия, Москва, ул. Дм.Ульянова, 11
e-mail: journal@rae-org.ru

ПОДПИСКА НА ЖУРНАЛ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

Журнал «Сахарный диабет» выходит 6 раз в год – каждые 2 месяца – в печатной и электронной форме.

ПОДПИСКА НА ПЕЧАТНУЮ ВЕРСИЮ ЖУРНАЛА

Подписаться на печатную версию журнала можно в любом отделении Почты России по каталогу «Пресса России», а также через электронный каталог на сайте <https://www.pressa-rf.ru/>.

Подписной индекс Т20795.

Форма подписки – полугодовая.

- на I полугодие подписка принимается с 1 сентября.
- на II полугодие – с 1 апреля.

ПОДПИСКА НА ЭЛЕКТРОННУЮ ВЕРСИЮ ЖУРНАЛА

Электронная версия журнала «Сахарный диабет» распространяется в сети Интернет на принципах открытого свободного доступа (Free Full Open Access). В электронной форме новые номера журнала доступны сразу после выхода.

Редакция приглашает Вас подписаться на рассылку с последними новостями журнала. Для этого нужно зарегистрироваться на сайте журнала <http://dia.endojournals.ru>. Регистрация позволит Вам стать автором и отправлять рукописи статей для публикации в журнале, а также участвовать в процессе рецензирования рукописей и получать сообщения о публикации новых номеров журнала с их содержанием.

