

Сахарный диабет

Diabetes mellitus

ТОМ 28
выпуск 2 (2025)

научно-практический
медицинский журнал



УЧРЕДИТЕЛИ и ИЗДАТЕЛЬ:

ГНЦ РФ ФГБУ Национальный медицинский
исследовательский центр эндокринологии Минздрава
России
ОО Российской ассоциации эндокринологов

«САХАРНЫЙ ДИАБЕТ»:

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

ИНДЕКСАЦИЯ:

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

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

Сахарный диабет

Том 28, №2**Март-Апрель****2025**

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)
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)
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)

Рекомендован ВАК

(приравнен к изданиям категории K1)
3 уровень («Белый список»)
Q3 (Scopus)

Импакт-фактор РИНЦ 2023**3,182****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 Грайвороновский пр-д, дом 4

Верстка А.И. Тюрина
Оформление А.И. Тюрина
Корректор Н.П. Тарасова
Дизайн обложки А. Авдеева

Сдано в набор 27.03.2025 г.
Подписано в печать 15.05.2025 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

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 2023	1.90*
	SJR 2023	0.251
	SNIP 2023	0.629

*Q3 in "Internal Medicine" and Q4 in "Endocrinology, Diabetes
and Metabolism" categories

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. 28 Issue 2 March-April 2025

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)
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)
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)

СОДЕРЖАНИЕ TABLE OF CONTENTS

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ		ORIGINAL STUDIES
Т.А. Сиротченко, М.М. Караманешта		Sirotschenko T.A., Karamaneshta M.M.
ИЗМЕНЕНИЯ ОСНОВНЫХ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА В ДЕТСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ ЛУГАНСКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ В ПЕРИОД С 2010 ПО 2021 ГОДЫ	104	CHANGES IN THE MAIN EPIDEMIOLOGICAL INDICATORS OF TYPE 1 DIABETES MELLITUS IN THE CHILDREN'S POPULATION OF THE LUHANSK PEOPLE'S REPUBLIC IN 2010-2021
П.С. Ермакова, Л.А. Луговая, Е.А. Васильчикова, А.Ю. Богомолова, Ю.М. Целоусова, Н.У. Наралиев, Д.М. Кучин, Е.В. Загайнова, В.Е. Загайнов, А.В. Кашина	111	Ermakova P.S., Lugovaya L.A., Vasilchikova E.A., Bogomolova A.Y., Tselousova Y.M., Naraliev N.U., Kuchin D.M., Zagainova E.V., Zagainov V.E., Kashina A.V.
МОДЕЛЬ ФОРМИРОВАНИЯ СТРЕПТОЗОТОЦИН-ИНДУЦИРОВАННОГО ДИАБЕТА НА СВИНЬЯХ WIESENАU С ОЦЕНКОЙ ЕЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И СТАБИЛЬНОСТИ		MODEL OF THE FORMATION OF STREPTOZOTOCIN-INDUCED DIABETES IN WIESENАU PIGS WITH ASSESSMENT OF ITS EFFECTIVENESS AND STABILITY
И.И. Голодников, Е.С. Подшивалова, В.И. Чечехин, А.В. Зубрицкий, А.А. Матросова, Я.В. Дворяничиков, М.Д. Самсонова, Е.К. Маркелова, Ю.А. Медведева, Т.В. Никонова, Е.В. Бондаренко, С.В. Попов, И.Р. Миннихметов, М.В. Шестакова	124	Golodnikov I.I., Podshivalova E.S., Chechekhin V.I., Zubritsky A.V., Matrosova A.A., Dvoryanchikov Y.V., Samsonova M.D., Markelova E.K., Medvedeva Y.A., Nikonova T.V., Bondarenko E.V., Popov S.V., Minniakhmetov I.R., Shestakova M.V.
ТРАНСКРИПЦИОННЫЕ ОСОБЕННОСТИ АУТОИММУННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА: ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ЭКСПРЕССИЯ ГЕНОВ В CD4+ И CD8+ СУБПОПУЛЯЦИЯХ Т-КЛЕТОК КРОВИ		TRANSCRIPTIONAL FEATURES OF AUTOIMMUNE DIABETES: DIFFERENTIALLY EXPRESSED GENES IN CD4+ AND CD8+ SUBPOPULATIONS OF BLOOD T CELLS
Н.В. Русяева, И.В. Кононенко, О.К. Викулова, О.М. Смирнова, М.В. Шестакова	136	Rusyaeva N.V., Kononenko I.V., Vikulova O.K., Smirnova O.M., Shestakova M.V.
ГЕТЕРОГЕННОСТЬ АУТОИММУННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА У ВЗРОСЛЫХ: ДАННЫЕ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ		HETEROGENEITY OF AUTOIMMUNE DIABETES MELLITUS IN ADULTS: REAL-WORLD CLINICAL PRACTICE
М.И. Евлоева, М.С. Арутюнова, Л.В. Никанкина, А.И. Слепцова, О.Н. Наumenko, З.Т. Зураева, А.С. Северина, Н.П. Трубицына, М.Ш. Шамхалова, М.В. Шестакова	151	Yevloyeva M.I., Arutyunova M.S., Nikankina L.V., Sleptsova A.I., Naumenko O.N., Zuraeva Z.T., Severina A.S., Trubitsyna N.P., Shamkhalova M.S., Shestakova M.V.
МАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ, ФИБРОЗА, ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ, ПОДОЦИТОПАТИИ У ПАЦИЕНТОВ С ДЛИТЕЛЬНЫМ ТЕЧЕНИЕМ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА		MARKERS OF INFLAMMATION, FIBROSIS, ENDOTHELIAL DYSFUNCTION, AND PODOCYTOPATHY IN PATIENTS WITH LONG-TERM TYPE 1 DIABETES MELLITUS
Т.Н. Маркова, В.О. Яворская, А.И. Ушакова, В.А. Бердинский, Т.В. Ибрагимова, Л.А. Кумахова, А.Д. Орлова, С.С. Усатюк	164	Markova T.N., Yavorskaya V.O., Ushakova A.I., Berdinsky V.A., Ibragimova T.V., Kumakhova L.A., Orlova A.D., Usatiuk S.S.
АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ ТЕРАПИИ НА РАЗВИТИЕ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА И ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ ГЛИКЕМИИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК		ANALYSIS OF THE INFLUENCE OF RENAL REPLACEMENT THERAPY ON THE DEVELOPMENT OF CARBOHYDRATE METABOLISM DISORDERS AND GLYCEMIA VARIABILITY IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE
Н.Н. Мусина, Д.А. Петрухина, Я.С. Славкина, О.В. Родионова, Д.Е. Алибиев, С.В. Фомина, А.П. Зима, Т.В. Саприна	175	Musina N.N., Petrukhina D.A., Slavkina Y.S., Rodionova O.V., Alibiev D.E., Fomina S.V., Zima A.P., Saprina T.V.
ПРИМЕНЕНИЕ ИНДЕКСОВ СТЕАТОЗА И ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТОВ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА И ОЖИРЕНИЕМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА		USE OF LIVER STEATOSIS AND FIBROSIS INDICES IN OVERWEIGHT AND OBESE PATIENTS WITH OR WITHOUT CARBOHYDRATE METABOLISM DISORDERS
А.В. Мурашева, Т.Л. Каронова, О.С. Фукс, Н.В. Тимкина, А.Д. Федотова, Е.Н. Гринева, Е.В. Шляхто	187	Murasheva A.V., Karonova T.L., Fuks O.S., Timkina N.V., Fedotova A.D., Grineva E.N., Shlyakhto E.V.
СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ НЕЙРОПРОТЕКТИВНЫХ СВОЙСТВ ИНГИБИТОРОВ НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО КОТРАНСПОРТЕРА-2 И АГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРОВ ГЛЮКАГОНОПОДОБНОГО ПЕПТИДА-1 У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА		COMPARATIVE EVALUATION OF SGLT-2I AND GLP-1RA NEUROPROTECTIVE PROPERTIES IN TYPE 2 DIABETIC PATIENTS
М.В. Шестакова, М.И. Харахулах, Я.А. Белолипецкий	198	Shestakova M.V., Kharakhulakh M.I., Belolipetsky Y.A.
ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ АЛОГЛИПТИНА И ПИОГЛИТАЗОНА В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ PROSPERITY		ASSESSMENT OF THE EFFECTIVENESS AND SAFETY OF FIXED-DOSE COMBINATION OF ALOGLIPTIN AND PIOGLITAZONE IN REAL CLINICAL PRACTICE: RESULTS OF THE PROSPERITY STUDY
Hirokazu Takahashi, Takaomi Kessoku, Miwa Kawanaka, Michihiro Nonaka, Hideyuki Hyogo, Hideki Fujii, Tomoaki Nakajima, Kento Imajo, Kenichi Tanaka, Yoshihito Kubotsu, Hiroshi Isoda, Satoshi Oeda, Osamu Kurai, Masato Yoneda, Masafumi Ono, Yoichiro Kitajima, Ryo Tajiri, Ayako Takamori, Atsushi Kawaguchi, Shinichi Aishima, Masayoshi Kage, Atsushi Nakajima, Yuichiro Eguchi, Keizo Anzai	210	Hirokazu Takahashi, Takaomi Kessoku, Miwa Kawanaka, Michihiro Nonaka, Hideyuki Hyogo, Hideki Fujii, Tomoaki Nakajima, Kento Imajo, Kenichi Tanaka, Yoshihito Kubotsu, Hiroshi Isoda, Satoshi Oeda, Osamu Kurai, Masato Yoneda, Masafumi Ono, Yoichiro Kitajima, Ryo Tajiri, Ayako Takamori, Atsushi Kawaguchi, Shinichi Aishima, Masayoshi Kage, Atsushi Nakajima, Yuichiro Eguchi, Keizo Anzai
ИПРАГЛИФЛОЗИН УЛУЧШАЕТ СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ		IPRAGLIFLOZIN IMPROVES THE HEPATIC OUTCOMES OF PATIENTS WITH DIABETES WITH NAFLD
Seyedeh Mahdieh Khoshnazar, Reza Shabanzadeh, Gholamreza Yousefzadeh	228	Seyedeh Mahdieh Khoshnazar, Reza Shabanzadeh, Gholamreza Yousefzadeh
ОЦЕНКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА С ПОМОЩЬЮ КАЛЬКУЛЯТОРА АМЕРИКАНСКОЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ АССОЦИАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА: СРАВНЕНИЕ ПОКАЗАНИЙ К ПРИМЕНЕНИЮ ЭМПАГЛИФЛОЗИНА НА ОСНОВЕ АМЕРИКАНСКИХ И ЕВРОПЕЙСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ В ЮГО-ВОСТОЧНОМ ИРАНЕ В 2023 ГОДУ		CARDIOVASCULAR RISK ASSESSMENT WITH THE AMERICAN HEART ASSOCIATION CALCULATOR IN TYPE 2 DIABETES PATIENTS: A COMPARISON OF EMPAGLIFLOZIN INDICATIONS BASED ON AMERICAN AND EUROPEAN GUIDELINES IN SOUTHEAST OF IRAN IN 2023
Puji Lestari, Liyanovitasari, Heri Prabowo	237	Puji Lestari, Liyanovitasari, Heri Prabowo
ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ В ИНДОНЕЗИИ И ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА НЕЕ		MEDICATION ADHERENCE IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS AND INFLUENCING FACTORS IN INDONESIA
ОБЗОР		REVIEW
Е.Р. Радкевич, А.С. Северина, М.Ш. Шамхалова, М.В. Шестакова	243	Radkevich E.R., Severina A.S., Shamkhalova M.S., Shestakova M.V.
ИНГИБИТОРЫ НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО КОТРАНСПОРТЕРА 2 ТИПА КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ПРОТИВООПХОГЕННЫЕ СРЕДСТВА		SODIUM-GLUCOSE COTRANSPORTER 2 INHIBITORS AS POTENTIAL ANTICANCER AGENTS

ИЗМЕНЕНИЯ ОСНОВНЫХ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА В ДЕТСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ ЛУГАНСКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ В ПЕРИОД С 2010 ПО 2021 ГОДЫ



© Т.А. Сиротченко, М.М. Караманешта*

Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки, Луганск

ОБОСНОВАНИЕ. Прогрессия заболеваемости и распространенности сахарного диабета 1 типа (СД1) среди детей во всем мире неоспорима и является приоритетной проблемой всех национальных систем здравоохранения.

ЦЕЛЬ. Оценка изменений основных эпидемиологических данных относительно СД1 у детей, проживающих на территории Луганской Народной Республики (ЛНР), за последние 10 лет.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Оценка динамики областных эпидемиологических показателей (заболеваемости, распространенности и смертности) СД1 у детей и подростков с 2010 по 2021 гг. Изучение данных проводилось на базе кардиоревматологического отделения с эндокринологическими койками ГБУЗ «Луганская республиканская детская клиническая больница» ЛНР коллегами кафедры педиатрии дополнительного профессионального образования и пропедевтики педиатрии ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Объектом исследования была база регионального регистра службы государственной статистики.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Итоговый общий количественный показатель детей и подростков с СД1 на 01.01.2023 составил 328 человек, из которых в первую возрастную статистическую группу (0–14 лет) вошло 130 девочек (39,7%) и 104 мальчика (31,7%), вторую статистическую возрастную группу (15–17 лет) составили 42 девочки (12,8%) и 52 мальчика (15,8%). Всего за десять лет распространенность СД1 максимально выросла в 1,7 раза в первой возрастной группе, во второй зафиксирован прирост в 1,2 раза. Показатели заболеваемости за аналогичный период увеличились в 1,6 раза в обеих возрастных группах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Анализ результатов исследования свидетельствует, что период вооруженного конфликта оказывает негативное влияние как значимый стрессовый фактор на развитие, пролонгацию, снижение контроля СД1 в детской и подростковой популяциях.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет; дети; подростки; основные эпидемиологические показатели; затяжной период вооруженного конфликта.

CHANGES IN THE MAIN EPIDEMIOLOGICAL INDICATORS OF TYPE 1 DIABETES MELLITUS IN THE CHILDREN'S POPULATION OF THE LUHANSK PEOPLE'S REPUBLIC IN 2010–2021

© Tamara A. Sirotchenko, Maria M. Karamaneshta*

Luhansk State Medical University named after Snt. Luke, Luhansk, Russia

BACKGROUND: The progression of incidence and prevalence of type 1 DM among children worldwide is undeniable and is a priority problem for healthcare systems of all countries.

AIM: assessment of changes in the main epidemiological data on type 1 diabetes mellitus (DM1) in children living in the territory of the Luhansk People's Republic (LPR) over the past 10 years.

MATERIALS AND METHODS: assessment of the dynamics of regional epidemiological indicators (incidence, prevalence and mortality) in type 1 diabetes in children and adolescents over the time period from 2010 to 2021. The data were studied on the basis of the cardio rheumatology department with endocrinological beds of the Luhansk Republican Children's Clinical Hospital of the LPR by colleagues of the Department of Pediatrics of Additional Professional Education and Propaedeutic of Pediatrics of the Luhansk St. Luke State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. The object of the study was the database of the regional register of the state statistics service.

RESULTS: the final total quantitative indicator of children and adolescents with DM 1 as of 01.01.2023 was 328 people, of which 130 girls (39.7%) and 104 boys (31.7%) entered the first age group (0–14 years), in the second statistical age group (15–17 years) there were 42 girls (12.8%) and 52 boys (15.8%). In just ten years, the prevalence of DM 1 increased by 1.7 times in the first age group, and in the second, the increase was 1.2 times. Morbidity rates increased 1.6 times in both age groups over the same period.

CONCLUSION: the analysis of the results of the study indicates that a protracted armed conflict has a negative impact as a significant stress factor on the development, prolongation, and decrease in the control of type 1 diabetes mellitus in children and adolescents.

KEYWORDS: diabetes mellitus; children; adolescents; main epidemiological indicators; protracted period of armed conflict.



Факт прогрессии распространенности сахарного диабета 1 типа (СД1) в мировой детской популяции является неоспоримым и выступает приоритетной проблемой всех национальных систем здравоохранения. Огромная важность контроля прогрессирования заболеваемости СД1 в детской популяции определяется угрозой формирования тяжелых осложнений, значимым снижением качества жизни и возможностью летального исхода [1, 2].

Уже в 2000 г., по данным международной мировой статистики, насчитывалось около 400 000 детей с СД1, через десять лет их прирост составлял всего 1,21 раза (476,6 тыс. детей с СД1), где первичный диагноз был поставлен более чем 75 000 пациентов [3]. За последующие десять лет (2010–2021 гг.) показатели распространенности СД1 значительно увеличились, общее количество детей и подростков с СД1 возросло в 2,52 раза и составило 1,2 млн, из них 54,2% — дети до 15 лет. Пик заболеваемости, по данным IDF (впервые выявленные случаи СД1), приходится на возраст 7–11 лет [1, 4, 5].

Максимально высокие данные относительно показателей заболеваемости СД1 у детей отмечаются в ряде развитых стран (США, Индия, Бразилия, некоторые страны Европы) [6, 7]. Достоверное увеличение данного важного статистического показателя дало толчок к выбору общемировых стандартов сравнительной оценки эпидемиологических данных по СД1, а именно, государственных регистров СД1 у детей и подростков [8, 9].

По данным международной статистики, Россия находится в первом десятке стран по количеству впервые выявленного СД1 в детской популяции (более 3000 детей ежегодно) [7]. Общая численность пациентов с СД1 до 18 лет в РФ на 01.01.2019 г. составила 47 050 чел. (156 на 100 тыс. детского населения), а на 01.01.2023 г. — 48 031 чел. (150 на 100 тыс. детского населения). Распространенность СД1 у детей — 136,1 на 100 тыс. детского населения, у подростков — 289,6 на 100 тыс. Заболеваемость СД1 у детей на 01.01.2021 г. составила 24 на 100 тыс. детского населения, у подростков — 32,1 на 100 тыс. подросткового населения, но отмечается огромный разброс региональных данных в зависимости от территориальных особенностей организации здравоохранения [10]. Создание электронной базы данных клинико-эпидемиологического мониторинга СД дает возможность проведения сравнительной оценки основных эпидемиологических показателей для улучшения контроля заболевания в детской популяции и анализа проблем конкретного региона [11].

Точные причины и механизмы развития СД1 типа у детей в настоящее время еще не вполне понятны. Существует мнение, что СД1 — это заболевание аутоиммунного генеза, которое развивается у лиц с генетической предрасположенностью и осуществляется под действием факторов внешней среды (вирусные инфекции, искусственное вскармливание на первом году жизни, масса тела при рождении, но все они являются не вполне изученными) [12]. Хронический стресс рассматривается как достоверный фактор развития СД1.

Существует даже гипотеза «стресса клеток островков Лангерганса», согласно которой все причины, которые снижают чувствительность к инсулину и увеличивают

потребность в нем, являются относительной причиной развития СД1. К факторам, вызывающим стресс, можно отнести социальные перемены, повышенную ответственность за учебу, экономические проблемы, а в последние несколько лет в ряду хронических значимых факторов появился фактор COVID-19 — эпидемия, которая охватила население ряда стран [3, 5].

В Луганской Народной Республике (ЛНР) в течение десяти последних лет имеет место затяжной период вооруженного конфликта, а с 2019 г. также регистрировалась новая коронавирусная инфекция, что не могло не найти отражение в эпидемиологических характеристиках СД1, особенно в показателях детской популяции, как наиболее стрессозависимой когорты.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести анализ динамики основных эпидемиологических характеристик (заболеваемость, распространенность и смертность) СД1 у детей и подростков в Луганской Народной Республике за период с 2010 по 2021 гг.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения

Данная работа проводилась на базе кардиоревматологического отделения с эндокринологическими койками ГБУЗ «Луганская республиканская детская клиническая больница» ЛНР и кафедре педиатрии дополнительного профессионального образования и преподавательской педиатрии ФГБОУ ВО ЛГМУ им. Свт. Луки Минздрава России. Сбор данных проводился с 2016 по 2022 гг.

Объект исследования

Объектом исследования послужил региональный регистр СД1, по данным которого нами проводился сравнительный анализ основных статистически значимых эпидемиологических показателей СД1, с учетом динамики изменений численности детского населения ЛНР за период с 2010 по 2021 гг. (2010–2014 гг. — вне периода вооруженного конфликта, 2015–2021 гг. — период вооруженного конфликта).

Статистические методы

Статистическую обработку данных проводили с использованием программного обеспечения Statistica 10.0 [13]. Для сравнения качественных показателей использовали критерии Фишера и χ^2 [14]. Величину уровня значимости p принимали равной 0,05, что соответствует критериям, принятым в медико-биологических исследованиях. Если значение p было меньше 0,001, то p указывали в формате $p < 0,001$.

Используемые нами для сравнительного анализа основные эпидемиологические показатели, к которым относят заболеваемость, распространенность и смертность, неразрывно связаны между собой и рассчитывались для определенной возрастной группы. По нашему мнению, данные эпидемиологические характеристики позволяют оценить влияние фактора «затяжной период вооруженного конфликта» как добавочного атрибутивного фактора риска СД1 в детской популяции.

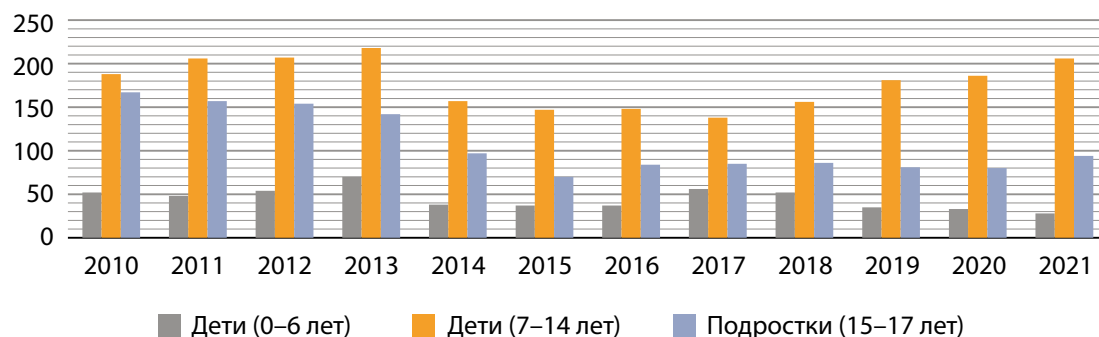


Рис. 1. Показатели численности детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа в зависимости от возраста в Луганской Народной Республике (абсолютное число).

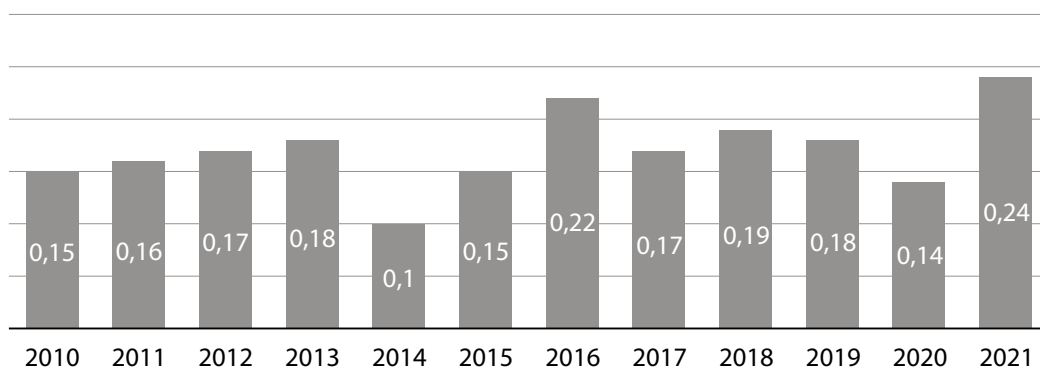


Рис. 2. Заболеваемость сахарным диабетом 1 типа среди детей и подростков в Луганской Народной Республике (%).

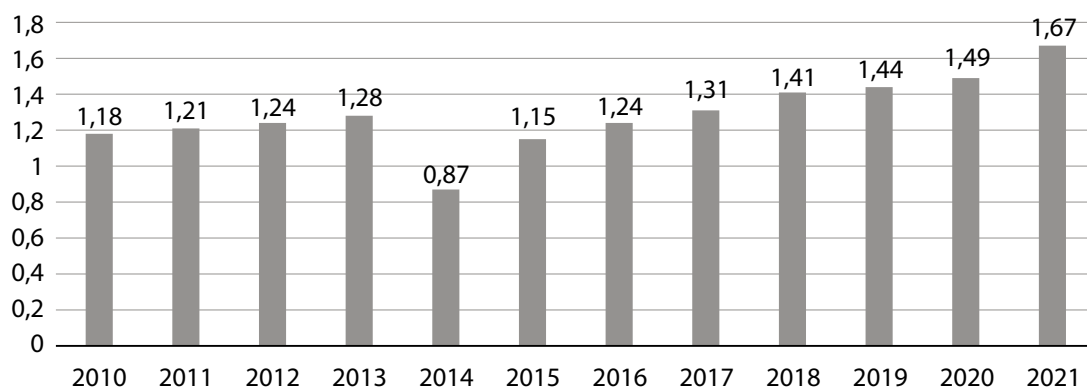


Рис. 3. Распространенность сахарного диабета 1 типа среди детей и подростков в Луганской Народной Республике (%).

Этическая экспертиза

Исходя из того, что сбор данных носил ретроспективный характер и проводился анализ регионального регистра, проведение этической экспертизы не требовалось.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Суммарное количество детей и подростков с СД1 на 2021 г. в ЛНР составило 328 человек, из них в возрасте от 0 до 14 лет — 104 мальчика и 130 девочек, в возрасте от 15 до 17 лет — 52 мальчика и 42 девочки ($p=0,075$).

В рассматриваемый период (2010–2021 гг.), по данным областного регистра и официальных отчетов лечебно-профилактического учреждения, установлено 434 впервые выявленных случая СД1 у детей (0–15 лет) и 84 случая у подростков (15–17 лет). При исследовании динамики количественных показателей детей с СД1 в за-

висимости от возраста выявлено существенное повышение данного показателя ($p<0,001$) у детей в возрасте от 7 до 14 лет (рис. 1).

Динамика показателей заболеваемости среди детей и подростков представлена на рис. 2. В период отсутствия вооруженного конфликта данные показатели с 2010 по 2014 гг. находились в диапазоне 0,15–0,18–0,1%. В период вооруженного конфликта с 2015 по 2021 гг. наблюдался значительный рост заболеваемости СД1 в 1,3–2,4 раза ($p=0,025$) с максимальным увеличением за последний статистический год.

Показатели распространенности СД1 у детей и подростков представлены на рис. 3, в мирный период находились в диапазоне 1,18–1,28–0,87. Во время вооруженного конфликта наблюдался значительный рост распространенности СД1 в 1,21–1,42 раза ($p<0,001$), максимально увеличившись в последний статистический год.

Данные показателей заболеваемости СД1 в детской популяции ЛНР в зависимости от возраста представлены на рис. 4. В указанной популяции наблюдался рост показателей заболеваемости СД1 в период 2014–2021 гг. (период вооруженного конфликта) ($p=0,692$), с максимальным увеличением до 0,24‰ в 2021 г. В подростковой популяции максимальное увеличение данного показателя наблюдалось в 2018 г. и составляло 0,26‰ ($p=0,593$).

Сравнительная динамика показателей распространенности и заболеваемости СД1 у детей (0–14 лет) в ЛНР представлена на рис. 5. При сопоставлении дан-

ных, полученных вне периода вооруженного конфликта (2010–2014 гг.) и в период вооруженного конфликта (2015–2021 гг.), выявлен значимый рост заболеваемости во втором периоде и, как следствие, увеличение показателя распространенности СД1 ($p=0,003$), который к окончанию 2021 г. достиг уровня 1,44‰ [1].

Темпы прироста заболеваемости СД1 у детей представлены на рис. 6. Необходимо отметить, что в период 2013–2014 гг. они были отрицательными, затем отмечался значимый рост данного показателя с 2015 по 2016 гг., который составил 69,2,

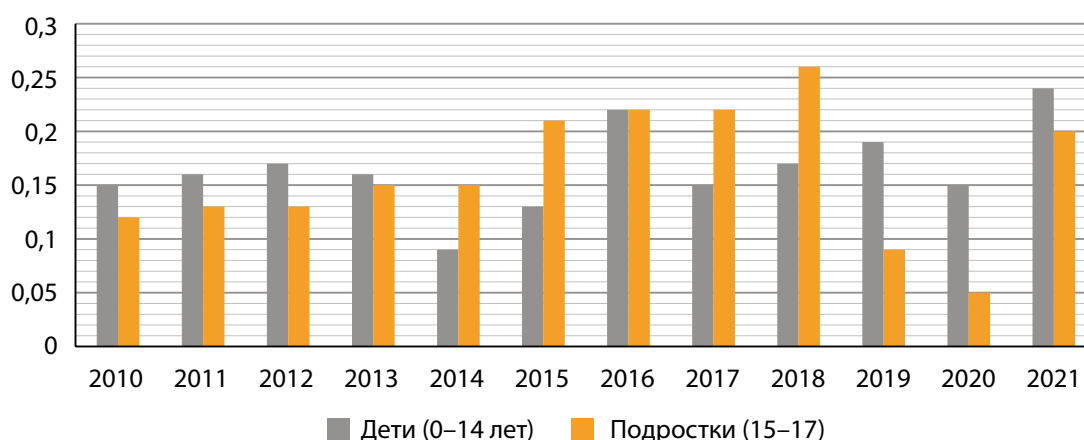


Рисунок 4. Заболеваемость сахарным диабетом 1 типа среди детей в зависимости от возраста в Луганской Народной Республике (‰).

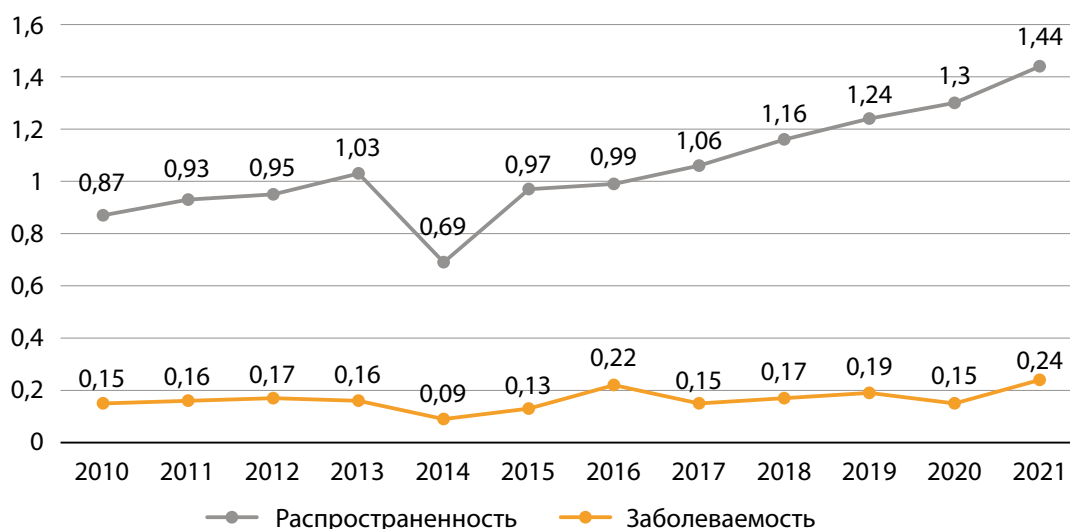


Рисунок 5. Показатели распространенности и заболеваемости сахарным диабетом 1 типа у детей (0–14 лет) в Луганской Народной Республике (‰).

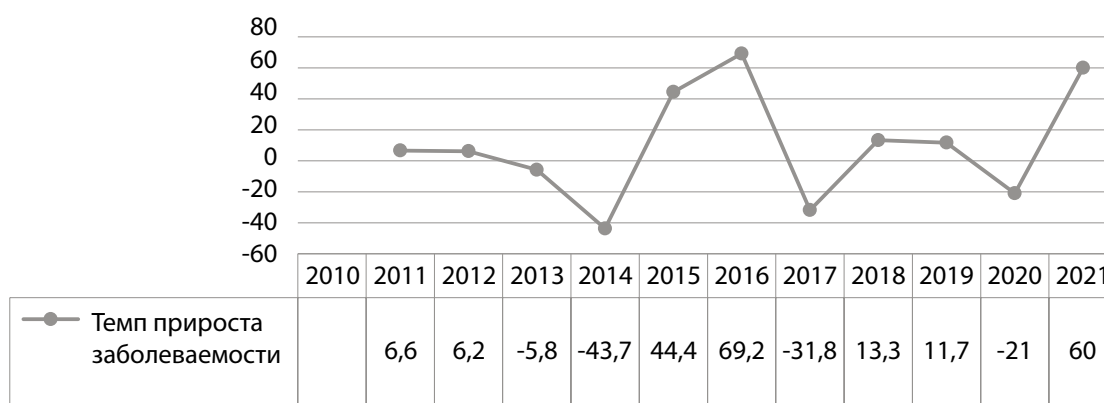


Рисунок 6. Темпы прироста заболеваемости сахарным диабетом 1 типа у детей в Луганской Народной Республике (100% прироста).

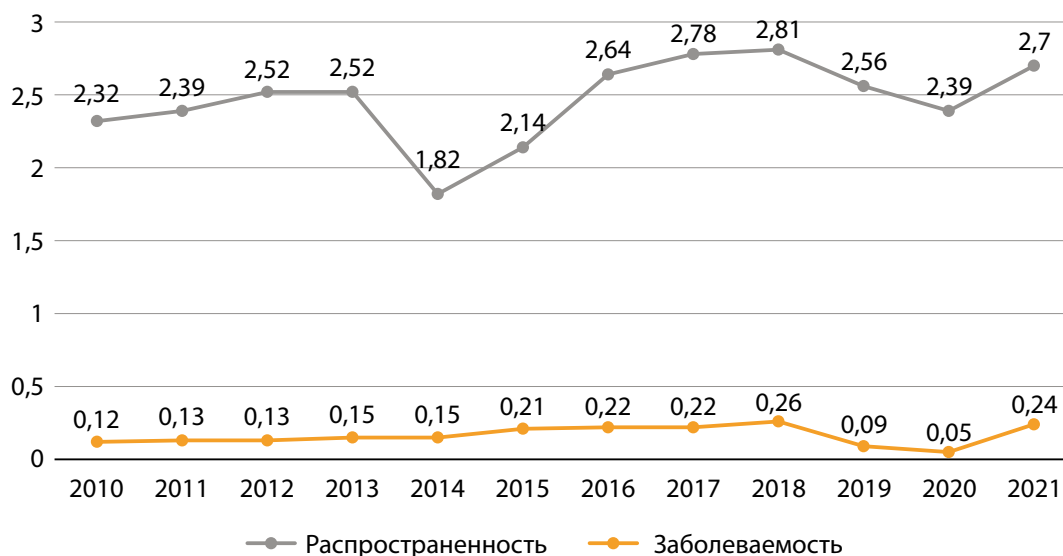


Рисунок 7. Показатели распространенности и заболеваемости сахарным диабетом 1 типа у подростков (15–17 лет) в Луганской Народной Республике (%).

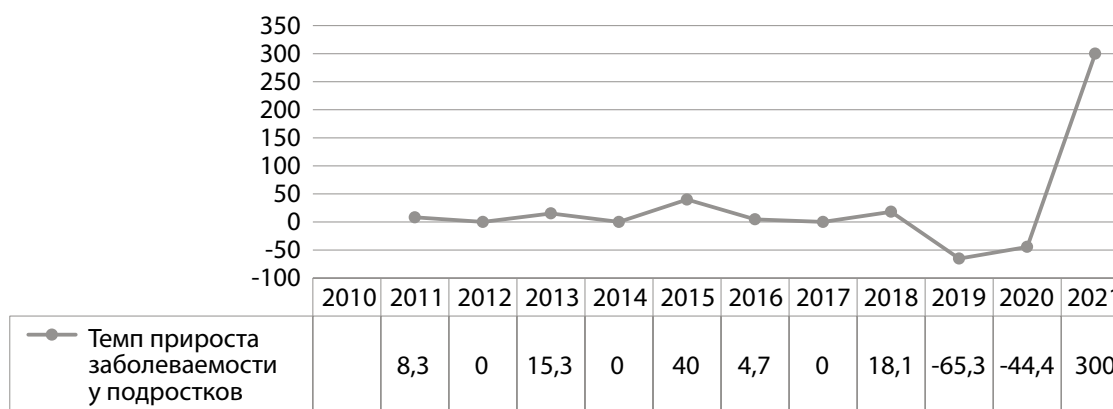


Рисунок 8. Темпы прироста заболеваемости сахарным диабетом 1 типа у подростков в Луганской Народной Республике (100% прироста).

При сопоставлении показателей заболеваемости и распространенности СД1 в подростковой возрастной группе, представленных на рис. 7, отмечались незначительные динамические колебания показателя распространенности: 2,14–2,81‰ ($p=0,392$). Снижение данного показателя в 2014 г. объясняется погрешностью сбора статистических данных, связанных с началом вооруженного конфликта в Донбассе. Отмечен прирост показателя заболеваемости за период 2020–2021 гг. (0,05–0,2‰) ($p<0,001$) в 4 раза.

Показатели темпов прироста заболеваемости с 2011–2015 гг. были в пределах 8,3–0–15,3%, в 2015 г. данный показатель достиг 40% — начало вооруженного конфликта ($p<0,001$), а к концу 2021 г. максимально увеличился и составил 300% ($p<0,001$) (рис. 8).

Данные анализа летальности, которые представлены в табл. 1, находятся на постоянном низком уровне (от 0,01/1000 д.н. до 0,05/1000 п.н.) независимо от оценочных возрастных групп ($p=0,987$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В общей популяции детей и подростков Российской Федерации выявлялся ежегодный прирост заболеваемости (более чем на 2,5%) в отношении СД1. Отмечена значимая разница показателей заболеваемости и распространенности данного заболевания, которая в основном связана с особенностями конкретного региона (географическое положение, экологическая обстановка, индустриальная среда) [5]. Период вооруженного

Таблица 1. Показатели смертности при сахарном диабете 1 типа у детей и подростков/1000 д.н./п.н. в Луганской Народной Республике (на 31.12.2021 г.).

	Количество человек	На 1000 д.н/п.н (%)
Дети (0–15 лет)	3	0,01
Подростки (15–17 лет)	2	0,05

конфликта, длящийся около десяти лет в регионе Донбасса, безусловно, должен быть отнесен к факторам атрибутивного (абсолютного добавочного) риска, негативно влияющим на динамику эпидемиологических показателей СД1 в детской популяции, подтверждая, что данное заболевание является стрессочувствительным и стрессозависимым. Максимальная экспонента заболеваемости за весь период наблюдения нами выявлена в возрастной группе 0–14 лет, в это же время визуализируется прирост данного эпидемиологического показателя с момента возрастания активности боевых действий на территории ЛНР.

Проведенный нами анализ основных эпидемиологических показателей СД1 детской популяции ЛНР (возрастная распространенность, заболеваемость и темпы ее прироста, показатели смертности) подтверждает скачок практически всех показателей в 2021 г. Таким образом, полученные результаты позволяют говорить о влиянии вооруженного конфликта на развитие тяжести течения СД1. Полученные нами данные могут являться базой для дальнейшего изучения показателей нервно-психического здоровья (эмоционально-волевых, поведенческих, когнитивных функций), оценки вегетативной реактивности у детей с СД1.

Динамические изменения в сторону увеличения показателей суммарного количества детей и подростков с 2010 по 2014 гг. были незначительными (344 691–334 034). В результате территориальных изменений ЛНР в период 2015–2021 гг. численность детского населения изменилась (220 363–196 225 соответственно), к 2021 г. уменьшилась на 137 809 лиц. При этом отмечен рост заболеваемости СД1. Так, в период отсутствия вооруженного конфликта заболеваемость изменялась с незначительной тенденцией к нарастанию (0,15–0,18‰ соответственно), а за пять лет вооруженного конфликта она возросла с 0,14 до 0,24 на 1000 д.н., то есть в 1,72 раза. Изменение распространенности СД1

также указывает на значительное увеличение данного показателя — с 1,18 до 1,67‰ в период 2010–2021 гг. При этом показатели смертности находились на низком уровне 0,01/1000 д.н. до 0,05/1000 п.н.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, действие затяжного периода вооруженного конфликта как важного стрессового фактора развития, пролонгация, отсутствие постоянного контроля СД1 в детской и подростковой группах исключают все сомнения. Особенностью влияния данного стрессового фактора можно полагать увеличение заболеваемости за последний год (интенсификация вооруженного конфликта) практически в 2 раза. Учитывая отсутствие регулирования темпов роста заболеваемости СД1 в последние 5 лет и усугубление вооруженного конфликта, данная проблема считается актуальной и нуждается в усиленном контроле.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Работа была выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

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

Участие авторов. Сиротченко Тамара Анатольевна — значительный вклад в концепцию исследования, внесение в данную работу важной правки с целью повышения научной ценности статьи, а также одобрение окончательной версии рукописи; Караманешта Мария Михайловна — существенный вклад в получение, анализ данных и интерпретацию результатов, 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. Петеркова В.А., Шестакова М.В., Безлепкина О.Б., и др. Сахарный диабет 1 типа у детей // *Сахарный диабет*. — 2020. — Т. 23. — №15. — С. 4-40. [Peterkova VA, Shestakova MV, Bezlepkin OA, et al. Diabetes mellitus type 1 in childhood. *Diabetes mellitus*. 2020;23(15):4-40. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM12504>
2. Майоров А.Ю., Викулова О.К., Железнякова А.В. Эпидемиология острых осложнений сахарного диабета (комы) по данным Федерального регистра сахарного диабета Российской Федерации (2013–2016) // *Сахарный диабет*. — 2019. — Т. 21. — №6. — С.444-454. [Mayorov AY, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, et al. Epidemiology of acute diabetes complications (coma) according to the Federal Diabetes register of the Russian Federation (2013–2016). *Diabetes mellitus*. 2019;21(6):444-454. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM10028>
3. Сахарный диабет типа 1: реалии и перспективы. / Под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В. — М.: Издательство медицинское информационное агентство; 2016. [Dedov II, Shestakova MV, editors. Type 1 diabetes mellitus: realities and perspectives. Moscow: Publishing Medical Information Agency; 2016. (In Russ.)]
4. IDF Diabetes Atlas, 8th edition. Brussels: International Diabetes Federation; 2017. Available from: <https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas/134-idf-diabetes-atlas-8th-edition.html>.
5. Хайдарова Ф.А., Алимова Н.У., Алиева А.В. и др. Влияние COVID-19 инфекции на развитие сахарного диабета 1 типа у детей и подростков. // *Сахарный диабет*. — 2022. — Т.25. — №1. — С.21-26. [Khaydarova FA, Alimova NU, Alieva AV, et al. Impact of COVID-19 infection on the development of type 1 diabetes mellitus in children and adolescents. *Diabetes mellitus*. 2022;25(1):21-26. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM12785>
6. Дедов И.И., Шестакова М.В., Петеркова В.А. и др. Сахарный диабет у детей и подростков по данным Федерального регистра сахарного диабета в Российской Федерации: динамика основных эпидемиологических характеристик за 2013–2016 гг. // *Сахарный диабет*. — 2018. — Т.20. — №6. — С.392-402. [Dedov II, Shestakova MV, Peterkova VA, et al. Diabetes mellitus in children and adolescents according to the Federal diabetes registry in the Russian Federation: dynamics of major epidemiological characteristics for 2013–2016. *Diabetes mellitus*. 2018;20(6):392-402 (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/dm9460>
7. Дедов И.И., Шестакова М.В., Петеркова В.А. и др. Сахарный диабет у детей и подростков по данным Федерального регистра Российской Федерации: динамика основных эпидемиологических характеристик за 2013–2016 гг. // *Сахарный диабет*. — 2017. — Т. 20. — № 6. — С. 392-402. [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/DM9460>

8. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета // *Сахарный диабет*. — 2017. — Т. 20. — № 1. — С. 13-41. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. Epidemiology of diabetes mellitus in Russian Federation: clinical and statistical report according to the federal diabetes registry. *Diabetes mellitus*. 2017;20(1):13-41.] <https://doi.org/10.14341/DM8664>
9. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Государственный регистр сахарного диабета в Российской Федерации: статус 2014 г. и перспективы развития // *Сахарный диабет*. — 2015. — Т. 18. — №3. — С. 5-22. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. National register of diabetes mellitus in Russian Federation: status on 2014. *Diabetes mellitus*. 2015;18(3):5-23. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM201535-22>
10. Таранушенко Т.Е., Проскурина М.В. Современный взгляд на вопросы эпидемиологии и манифестации сахарного диабета 1 типа в педиатрии. *Доктор.Ру*. — 2024. — Т.23. — №3. — С.55-61. [Taranushenko T.E., Proskurina M.V. Sovremennyy vzglyad na voprosy epidemiologii i manifestatsii saharnogo diabeta 1 tipa v pediatrii. *Doktor.Ru*. 2024;23(3):55-61. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2024-23-3-55-61>
11. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры гликемического контроля и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017. // *Сахарный диабет*. — 2018. — Т.21. — №3. — С.144-159. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K., et al. Diabetes mellitus in Russian Federation: prevalence, morbidity, mortality, parameters of glycaemic control and structure of glucose lowering therapy according to the Federal Diabetes Register, status 2017. *Diabetes mellitus*. 2018;21(3):144-159. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/dm9686>
12. Корнева К.Г., Стронгин Л.Г., Назарова К.Ю. и др. Потенциальные факторы риска развития сахарного диабета 1 типа. // *Сахарный диабет*. — 2022. — Т.25. — №3. — С. 256-266. [Korneva K.G., Strongin L.G., Nazarova K.Yu., et al. Potential risk factors for diabetes mellitus type 1. *Diabetes mellitus*. 2022;25(3):256-266. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12573>
13. Боев В.М., Борщук Е.Л., Екимов А.К. и др. Руководство по обеспечению решения медико-биологических задач с применением программы Statistica 10.0. Оренбург, ОАО «ИПК «Южный Урал», 2014 г. — 208 с. [Boev V.M., Borshchuk E.L., Ekimov A.K. i dr. Rukovodstvo po obespecheniyu resheniya mediko-biologicheskikh zadach s primeneniem programmy Statistica 10.0. Orenburg, OAO «IPK «Yuzhnyy Ural», 2014 g. — 208 s. (In Russ.)] ISBN 978-5-94162-092-6
14. Эконометрика: практикум / О.А. Кузнецова, О.Н. Мазурмович. — Самара: Изд-во Самарского университета, 2019 — 72 с. [Ekonometrika: praktikum / O.A. Kuznecova, O.N. Mazurmovich. — Samara: Izd-vo Samarskogo universiteta, 2019 — 72 s. (In Russ.)] ISBN 978-5-7883-1413-6
15. Шуленин В. П. Дополнительные главы математической статистики (курс лекций). — Томск: Изд-во НТЛ, 2018. — 516 с. [Shulenin V.P. Dopolnitel'nye glavy matematicheskoy statistiki (kurs lekciy). — Tomsk: Izd-vo NTL, 2018. — 516 s. (In Russ.)] ISBN 978-5-89503-617-4

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Караманешта Мария Михайловна**, ассистент [Maria M. Karamaneshta, assistant]; адрес: Россия, Луганская Народная Республика, городской округ город Луганск, город Луганск, квартал 50-летия Обороны Луганска, д. 1г, 291045 [address: 1g 50-letiya Oborony Luganska quarter, 291045 Luhansk, Lugansk city district, Lugansk People's Republic, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-8131-6087>; e-mail: mariakaramaneshta@gmail.com

Сиротченко Тамара Анатольевна, д.м.н., профессор [Tamara A. Sirotchenko, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8057-608X>; eLibrary SPIN: 1297-9176; e-mail: sirotchenko61@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Сиротченко Т.А., Караманешта М.М. Изменения основных эпидемиологических показателей сахарного диабета 1 типа в детской популяции Луганской Народной Республики в период с 2010 по 2021 годы // *Сахарный диабет*. — 2025. — Т. 28. — №2. — С. 104-110. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13121>

TO CITE THIS ARTICLE:

Sirotchenko TA, Karamaneshta MM. Changes in the main epidemiological indicators of type 1 diabetes mellitus in the children's population of the Luhansk People's Republic in 2010-2021. *Diabetes Mellitus*. 2025;28(2):104-110. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13121>

МОДЕЛЬ ФОРМИРОВАНИЯ СТРЕПТОЗОТОЦИН-ИНДУЦИРОВАННОГО ДИАБЕТА НА СВИНЯХ WIESENAU С ОЦЕНКОЙ ЕЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И СТАБИЛЬНОСТИ



© П.С. Ермакова^{1*}, Л.А. Луговая¹, Е.А. Васильчикова^{1,2}, А.Ю. Богомолова¹, Ю.М. Целоусова¹, Н.У. Наралиев¹, Д.М. Кучин^{1,3}, Е.В. Загайнова^{1,4}, В.Е. Загайнов^{1,5}, А.В. Кашина¹

¹Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород

²Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского, Нижний Новгород

³Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко, Нижний Новгород

⁴Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины им. академика Ю.М. Лопухина, Москва

⁵Нижегородский областной клинический онкологический диспансер, Нижний Новгород

ОБОСНОВАНИЕ. Исследования, направленные на создание и верификацию моделей диабета первого типа (СД1), играют важную роль в разработке новых методов лечения этого заболевания. Модели крупных животных могут сократить разрыв между фундаментальными исследованиями и клиническими испытаниями новых технологий для лечения дефицита инсулина. На данный момент наиболее востребованной моделью является стрептозотоксин-индуцированный диабет. Однако разные виды и породы животных по-разному реагируют на стрептозотоксин (СТЗ). Таким образом, несмотря на то, что уже существуют модели на разных породах свиней, верификация модели стрептозотоксин-индуцированного диабета на свиньях Wiesenau является важной задачей, так как эта порода еще не была использована, а также она является одной из наиболее доступных пород лабораторных свиней в России.

ЦЕЛЬ. Воспроизведение модели стрептозотоксин-индуцированного диабета на свиньях Wiesenau с коррекцией гипергликемии инсулинотерапией и оценка ее стабильности и соответствия экспериментальной модели СД1.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Исследование было выполнено на 6 свиньях Wiesenau. Диабет индуцировался внутривенным введением СТЗ (150 мг/кг). Концентрацию глюкозы в крови определяли глюкометром, а также использовали систему непрерывного мониторинга глюкозы. Содержание инсулина в крови определяли иммуноферментным анализом (Cloud-clone corp). Успешность индукции диабета была подтверждена тестом толерантности к глюкозе. Через 7 дней после введения СТЗ начинали инсулинотерапию, которая продолжалась в течение трех месяцев. Через 3 месяца после индукции проводилось гистологическое и иммуногистохимическое исследование состояния островков поджелудочной железы.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Исследования на свиньях породы Wiesenau показали, что доза 150 мг/кг СТЗ достаточно безопасна и эффективно вызывает СД в 67% случаев. Был подобран оптимальный индивидуальный протокол инсулинотерапии, который успешно снижает уровень глюкозы в крови до нормальных значений. Эта модель стрептозотоксин-индуцированного диабета у свиней породы Wiesenau стабильна в течение 90 дней и может быть использована для исследования новых антидиабетических средств.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Сформирована модель стрептозотоксин-индуцированного диабета у свиней Wiesenau. Подтверждена стабильность модели в условиях снятия глюкозотоксичности инсулинотерапией.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 1 типа; стрептозотоксин; свиньи породы Wiesenau; инсулинотерапия.

MODEL OF THE FORMATION OF STREPTOZOTOCIN-INDUCED DIABETES IN WIESENAU PIGS WITH ASSESSMENT OF ITS EFFECTIVENESS AND STABILITY

© Polina S. Ermakova^{1*}, Liya A. Lugovaya¹, Ekaterina A. Vasilchikova^{1,2}, Alexandra Y. Bogomolova¹, Yulia M. Tselousova¹, Nasib U. Naraliev¹, Denis M. Kuchin^{1,3}, Elena V. Zagaynova^{1,4}, Vladimir E. Zagaynov^{1,5}, Aleksandra V. Kashina¹

¹Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

²N.I. Lobachevsky National Research Nizhny Novgorod State University, Nizhny Novgorod, Russia

³N.A. Semashko Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital, Nizhny Novgorod, Russia

⁴Lopukhin Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine, Moscow, Russia

⁵Nizhny Novgorod Regional Oncology Dispensary, Nizhny Novgorod, Russia

BACKGROUND: Research aimed at creating and validating models of diabetes plays an important role in the development of new treatments for this disease. Large animal models may bridge the gap between basic research and clinical trials of new technologies for the treatment of insulin deficiency. At the moment, the most popular model is streptozotocin-induced diabetes. However, different species and breeds of animals respond differently to streptozotocin. Thus, although models already exist in

different breeds of pigs, verification of the Wiesenau pig model of streptozotocin-induced diabetes is an important task, since this breed has not yet been used, and it is also one of the most accessible breeds of laboratory pigs in the world. Russia.

AIM: To reproduce the model of streptozotocin-induced diabetes in Wiesenau pigs with correction of hyperglycemia by insulin therapy and evaluate its stability and compliance with the experimental model of type 1 diabetes.

MATERIALS AND METHODS: The study was performed on 6 Wiesenau pigs. Diabetes was induced by intravenous administration of streptozotocin (150 mg/kg). Blood glucose concentration was determined with a glucometer and a continuous glucose monitoring system was used. The content of insulin in the blood was determined by enzyme-linked immunosorbent assay (Cloud-clone corp). The success of diabetes induction was confirmed by a glucose tolerance test. Seven days after the injection of STZ, insulin therapy was initiated and continued for three months. Insulin therapy was carried out for three months. 3 months after induction, a histological and immunohistochemical study of the condition of the pancreatic islets was carried out.

RESULTS: A study in Wiesenau pigs showed that a dose of 150 mg/kg streptozotocin was safe and effective in inducing diabetes in 67% of cases. An optimal individual insulin therapy protocol was selected, which successfully reduces blood glucose levels to normal values. This model of streptozotocin-induced diabetes in Wiesenau pigs is stable for 90 days and can be used to study new antidiabetic agents.

CONCLUSION: A model of STZ-induced diabetes has been established in Wiesenau pigs. The stability of the model has been confirmed under conditions of glucose toxicity alleviation through insulin therapy.

KEYWORDS: type 1 diabetes mellitus; streptozotocin; Wiesenau pigs; insulin therapy.

ОБОСНОВАНИЕ

Моделирование заболеваний на животных является важным инструментом в исследовании патофизиологических процессов и оценке эффективности новых терапевтических подходов. Для лечения сахарного диабета 1 типа (СД1) и инсулинодефицитных состояний разрабатываются новые подходы, включая химические препараты и трансплантационные технологии с использованием инсулин-продуцирующих клеток. На многие открытые вопросы, связанные с экспериментальными методами лечения СД, уже получены ответы в исследованиях с использованием моделей диабета на мелких животных. Однако на вопросы, касающиеся осуществимости таких концепций в доклинических условиях, можно ответить только на моделях диабета на крупных животных, так как метаболические механизмы у грызунов и человека существенно различаются, что ограничивает клиническую значимость результатов этих исследований. Модели крупных животных могут сократить разрыв между фундаментальными исследованиями и клиническими испытаниями на людях [1]. Приматы идеально подходят для таких исследований из-за их генетической и физиологической близости к человеку. Однако этические соображения, необходимость в квалифицированном персонале и высокие финансовые затраты свели исследования на приматах к минимуму. Мини-свиньи являются серьезной альтернативой из-за их размера, простоты обращения, что влечет за собой гораздо более низкие затраты по отношению к приматам. Свиньи обладают анатомическими и физиологическими характеристиками, которые близки человеческим в отношении сердечно-сосудистой системы, анатомии кожи, почек и строения глаз. Эти сходства делают свиней особенно привлекательными моделями. Кроме того, свиней уже используют в исследованиях, посвященных репродуктивной физиологии, терапии кожных дефектов и нейротрансплантации с участием свиных нейральных стволовых клеток [2]. Свиньи представляют перспективную модель для исследований диабета и инсу-

линовой недостаточности, так как и свиньи, и человек всеядны, их желудочно-кишечный тракт имеет схожее строение. Более того, свиной инсулин отличается от человеческого лишь одной аминокислотой, а β -клетки, ответственные за его выработку, и общая структура поджелудочной железы (включая островки и сосудистую сеть) во многом аналогичны человеческим [3].

В течение последних нескольких десятилетий для изучения СД и тестирования антидиабетических средств были созданы многочисленные модели животных, которые включают химические, хирургические, гормональные, вирус-индуцированные и генетические вмешательства. И хотя они не совсем эквивалентны по этиопатогенетическим механизмам данной патологии человека, каждая из них выступает в качестве неотъемлемого инструмента для исследования генетических, эндокринных, метаболических, морфологических изменений, лежащих в основе данного заболевания.

Аллоксановая и стрептозотоциновая модели являются наиболее надежными, изученными, дешевыми и безопасными для экспериментатора. В качестве диабетогенного агента 57,9% исследователей использовали стрептозотоксин (СТЗ), 30,3% — аллоксан, а применение других методов составило оставшиеся 11,8% [4]. Оба химиката используются как цитотоксические аналоги глюкозы, которые имеют тенденцию проникать в β -клетки поджелудочной железы через переносчик глюкозы 2 (GLUT2). Но механизмы действия аллоксана и СТЗ в β -клетках различны. Более высокая химическая стабильность и меньшая токсичность СТЗ позволяет легче манипулировать и более гибко дозировать по сравнению с аллоксаном. Несмотря на дешевизну аллоксановой модели, предпочтительнее использовать СТЗ в качестве диабетогенного агента из-за более высокого процента успешной индукции диабета и низкого процента смертности экспериментальных животных.

На протяжении последних десятилетий было проведено и опубликовано множество протоколов и их модификаций индукции СТЗ-диабета у лабораторных

животных, однако модели индукции диабета на свиньях описаны мало. В поисковой системе PubMed было обнаружено только 28 исследовательских работ, где используется моделирование СТЗ-индуцированного диабета на свиньях. Эти работы различаются дозой применения или графиком применения диabetогенного препарата [5], выбором породы свиней, различными протоколами инсулинотерапии. Тем не менее, несмотря на наличие литературы о моделировании диабета на свиньях, она часто является разнонаправленной и неполной. Более того, исследования показали, что чувствительность к СТЗ у свиней сильно различается. Предполагается, что это различие связано с генетическими факторами. Например, доза 150 мг/кг успешно вызывает диабет у свиней Yorkshire Landrace, но для индукции диабета у свиней Goettingen требовалась доза 200 мг/кг [6]. Таким образом, чувствительность пород свиней к СТЗ различна. На данный момент существуют модели СТЗ-индуцированного диабета, поставленные на свиньях Wuzhisha [7], Yorkshire Landrace [8, 9], Goettingen [10], Yucatan [11]. Однако свиньи породы Wiesenau не были использованы для моделирования диабета. На данный момент это одна из наиболее доступных пород лабораторных свиней в России. В связи с этим крайне актуально верифицировать модель формирования СТЗ-индуцированного диабета для дальнейшей разработки противодиабетической терапии. В данной статье мы показываем модель формирования СТЗ-индуцированного диабета на свиньях Wiesenau с коррекцией гипергликемии посредством назначения инсулина и доказательством стабильности модели на протяжении 90 дней.

Целью данной статьи является воспроизведение модели СТЗ-индуцированного диабета на свиньях Wiesenau с коррекцией гипергликемии инсулинотерапией и оценка ее стабильности и соответствия экспериментальной модели СД1.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проводились на 6 минипигах породы Wiesenau возрастом 7–9 месяцев и весом $19,3 \pm 5$ кг.

Животных содержали в условиях вивария с регулируемым световым режимом (12 часов день, 12 часов ночь). Кормление выполнялось (Kormlina (Россия)) два раза в день (в 09:00 и 17:00). К основному рациону добавлялись овощи в 12:00. После индукции диабета рацион не менялся. Манипуляции, включая внутривенное введение препаратов, забор крови для биохимических исследований или глюкозотолерантного теста (ГТТ), а также установка датчика непрерывного мониторинга глюкозы, выполнялись с применением седации путем внутримышечного введения смеси Золетила (Virbac SA, Карро, Франция) (2 мг/кг/час) и 2% Ксилазина (Интерхеми веркер «Де Аделар», Эстония) (0,1 мг/кг/час). Для вывода из эксперимента животные были подвергнуты эвтаназии с использованием высоких доз анестетика Пропофол-Липуро (Braun, Германия).

Исследование эффективности и особенностей развития СТЗ-индуцированного диабета у свиней проводилось по схеме, описанной ниже. Перед индукцией диабета у экспериментальных животных проводили оценку

биохимических анализов крови и мочи, а также — углеводного обмена для будущего сравнения с этими показателями после индукции диабета. С момента введения СТЗ мониторинг уровня глюкозы в крови выполнялся каждые 2 часа в течение 24 часов для обнаружения характерных паттернов колебаний уровня глюкозы при разрушении β -клеток и предотвращения гипогликемии, вызванной высвобождением инсулина разрушенными β -клетками. Далее, со 2-го по 7-й дни эксперимента уровень глюкозы в крови измерялся 2 раза в день, а также оценивалось общее состояние животных, включая слабость, рвоту, аппетит, чувство жажды и др. На 7-й день после введения СТЗ проводились лабораторные исследования, определяющие успешное развитие диабета, а также гепато-, нефротоксичность СТЗ, включая биохимический анализ крови, общий анализ мочи и ГТТ. Факт наличия диабета считался подтвержденным при гликемии выше 11 ммоль/л, снижении уровня инсулина и появлении кетоновых тел в моче. Все биохимические исследования крови и мочи, включая общий анализ крови (ОАК), общий анализ мочи (ОАМ), креатинин, аланинаминотрансферазу (АЛАТ) и аспартатаминотрансферазу (АСАТ), проводились в специализированной ветеринарной лаборатории. Уровень инсулина анализировался с использованием иммуноферментного анализа (ИФА) (ELISA Kit for Insulin (Pig), Cloud-clone corp., США, CEA448Po) согласно инструкции производителя.

Начиная с 7-го и до 90-го дня проводилась инсулинотерапия. Измерения уровня глюкозы в крови выполнялись 2 раза в день перед приемом пищи. Использовались продленный инсулин (Хумулин НПХ) утром и вечером, а также — короткий инсулин (Хумулин Р) перед основными приемами пищи. Инсулин вводился подкожно в область холки свиньи. Дозы инсулина корректировались в зависимости от уровня гликемии. Суточная потребность колебалась в диапазоне от 0,55 до 1,8 МЕ/кг в сутки.

Для исследования стабильности модели диабета по истечении трех месяцев оценивались уровень глюкозы и инсулина в крови животных, а также морфологические изменения и количество инсулин-продуцирующих клеток в островках Лангерганса (ОЛ) поджелудочной железы с использованием гистологического и иммуногистохимического окрашивания.

Индукция диабета

Индукцию диабета проводили с использованием СТЗ (Sigma-Aldrich). Перед введением СТЗ животное оставалось голодным на протяжении 12 часов. СТЗ вводился внутривенно в дозе 150 мг/кг, разведенный в концентрации 80 мг/мл в ацетатном буфере [10]. Важно отметить, что СТЗ стабилен в растворе в течение 15 минут, поэтому препарат растворяли непосредственно перед введением [12].

Мониторинг глюкозы в крови

Оценку уровня глюкозы в крови на протяжении всего эксперимента проводили с использованием глюкометра Accu-chek active (Roche, Германия) (кровь брали из уха животного) и прибора непрерывного мониторинга глюкозы (НМГ) Freestyle Libre (Abbott Diabetes Care Ltd., США). Крепление прибора НМГ выполнялось

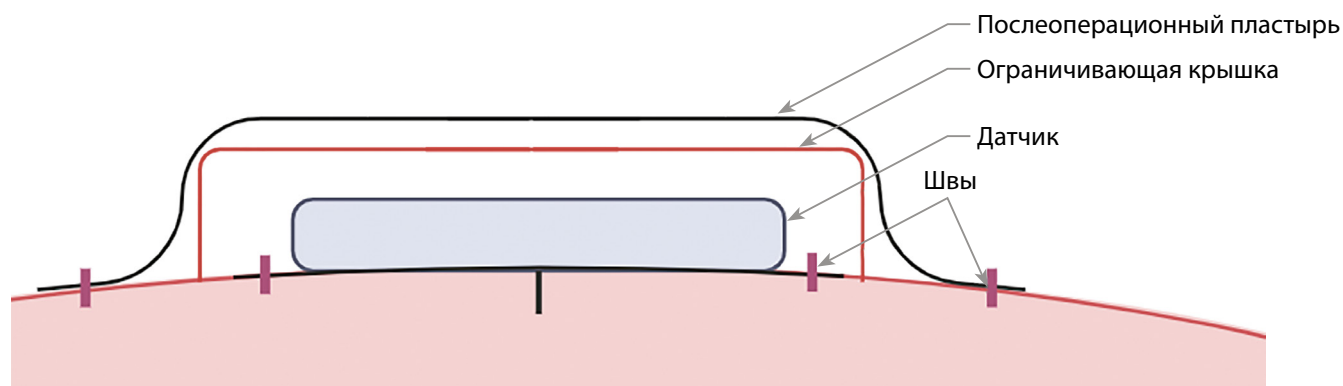


Рисунок 1. Схема крепления датчика Freestyle Libre для мониторинга глюкозы в крови свиней породы Wiesenau.

после седации животного. Край клейкой основы датчика Freestyle Libre пришивался к коже животного с использованием шовного материала, как показано на рис. 1. Далее датчик накрывался ограничивающей крышкой, крышка закреплялась послеоперационным пластырем, последний пришивался. Система Freestyle Libre переустанавливалась каждые 2 недели или при необходимости чаще.

Глюкозотолерантный тест (ГТТ)

За 3 дня перед ГТТ отменялся продленный инсулин, животных переводили на инсулинотерапию коротким инсулином (Хумулин Р) перед каждым приемом пищи. Доза инсулина рассчитывалась исходя из уровня гликемии до приема пищи и количества хлебных единиц (ХЕ) в порции. За 12–16 часов до проведения ГТТ прекращалось введение любого инсулина и прием пищи. Для выполнения ГТТ вводили глюкозу (Гротекс ООО, Россия) внутривенно в дозе 0,5 г/кг. Образцы крови на исследование уровня глюкозы крови и инсулина забирали до и через 1 и 2 часа после внутривенного введения глюкозы.

Гистологический и иммуногистохимический анализы

После вывода животных из эксперимента забирали поджелудочные железы минипигов со СТЗ-индуцированным диабетом для гистологического и иммуногистохимического анализов. В качестве контроля использовали поджелудочные железы здоровых свиней породы Wiesenau. Гистологический анализ проводился с использованием стандартного окрашивания гематоксилином-эозином для визуализации структуры поджелудочной железы и ОЛ. Иммуногистохимический анализ проводился с использованием двойного иммуногистохимического окрашивания с первичными моноклональными антителами против глюкагона (1:10; Invitrogen, Carlsbad, California, USA) и инсулина (1:100; Invitrogen, Carlsbad, California, USA) на протяжении ночи при 4 °C. Образцы были докрашены с помощью DAPI (1:1000; BioLegend, San Diego, California, USA) в соответствии с протоколом производителя. Процент β -клеток был рассчитан с помощью программного обеспечения ImageJ как отношение площади инсулин-позитивных

клеток к площади всей островковой ткани (инсулин- и глюкагон-позитивных клеток).

Условия проведения

Эксперимент проводился на базе вивария крупных животных ФГБОУ «ПИМУ» МЗ РФ и НИИ ЭО и БМТ ПИМУ МЗ РФ.

Этическая экспертиза

Все эксперименты с животными выполнялись в соответствии с принципами 3R (Replacement, Reduction, Refinement), которые были закреплены директивой Европейского парламента и совета Европейского союза 2010/63/ЕС от 22 сентября 2010 г. Все исследования с экспериментальными животными были одобрены локальным этическим комитетом ПИМУ (протокол №10 от 26.06.2020).

Статистический анализ

Статистический анализ и построение графиков выполнялись в программе GraphPad Prism 9.6.0 (GraphPad Software, LLC). Распределение всех данных предварительно проверялось на нормальность с помощью критериев Шапиро-Уилка. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Me [Q1; Q3]) для непараметрических выборок или среднего $\pm$ стандартного отклонения для параметрических выборок. Для статистического анализа использовался тест Манна-Уитни. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,005$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Особенности развития стрептозотоцин-индуцированного диабета у свиней Wiesenau

Успешность проведения доклинических исследований на крупных животных в области испытания потенциальных противодиабетических препаратов зависит от корректно сформированной экспериментальной модели СД. Поэтому, учитывая множество открытых вопросов при формировании СТЗ-индуцированного диабета у свиней, такие исследования остаются крайне актуальными.

В данном исследовании при введении СТЗ в дозе 150 мг/кг диабет успешно индуцировался у четырех из шести свиней породы Wiesenau (табл. 1).

После инъекции СТЗ у свиней наблюдался характерный паттерн колебания уровня глюкозы в крови первые 24 часа. Отмечалось повышение гликемии в крови первые 7 часов с последующим спадом уровня глюкозы до критических значений (рис. 2). При снижении гликемии ниже 2,5 ммоль/л животному внутривенно вводилась глюкоза в дозе 0,5 г/кг. Через 20 часов уровень глюкозы в крови снова повышался до 13,3±4,4 ммоль/л. Такая картина колебаний уровня глюкозы в крови являлась типичной при введении СТЗ [7, 13].

Средний уровень глюкозы в крови животных со второго дня после введения СТЗ и до начала инсулинотерапии составил 17,3±2,5 ммоль/л, что сопоставимо с результатами зарубежных исследований [9]. Также в первые дни после индукции диабета у всех свиней наблюдалась вялость, потеря аппетита, полидипсия. У одной из свиней была замечена рвота. Снижение массы тела за первые 7 дней после инъекции СТЗ составило 7,8±2,6%, в других работах также отмечается потеря веса, например, продемонстрировано, что свиньи теряли 13,1% веса за 24 дня [10]. Кроме того, у трех свиней определялась кетонурия. Глюкозурия выявлялась во всех случаях.

ГТТ показал, что уровень глюкозы в крови свиней с индуцированным диабетом остается высоким как до (18,8±2 ммоль/л), так и после (19,2±2 ммоль/л) введения глюкозы. Уровень инсулина при этом не превышал значения 6,5 мкЕд/мл до и после нагрузки глюкозой. Стимуляция глюкозой не оказывала влияние на выработку инсулина (рис. 3).

У здоровых свиней уровень гликемии повышается после введения глюкозы с 7,0±0,3 ммоль/л до 12,1±0,35 ммоль/л, но затем быстро снижается до нормального уровня благодаря стимуляции выработки инсулина. В отличие от больных диабетом свиней, у здоровых особей уровень инсулина натошак был значимо выше, составил 27,0 мкЕд/мл и повышался в ответ на введение глюкозы до 37,8 мкЕд/мл (рис. 3). Данные результаты соответствуют исследованию [13], в котором у свиней с диабетом значения гликемии не снижаются после введения глюкозы, а уровень инсулина не увеличивается.

Оценивая ряд биохимических показателей крови, было выявлено, что через 7 дней введения СТЗ отмечалось повышение печеночных ферментов (АЛАТ, АСАТ), что указывает на гепатотоксичность СТЗ. При этом через 3 месяца уровень АЛАТ снизился до нормальных значений, а АСАТ не претерпел значительных изменений (табл. 2). Колебания креатинина крови были незначительными, что не подтверждает наличие

Таблица 1. Оценка успешности моделирования диабета

Успех индукции диабета	
Животное 1	+
Животное 2	+
Животное 3	Летальный исход
Животное 4	+
Животное 5	Уровни глюкозы в крови остались в пределах нормы после введения СТЗ
Животное 6	+

Примечание. СТЗ — стрептозотоцин.

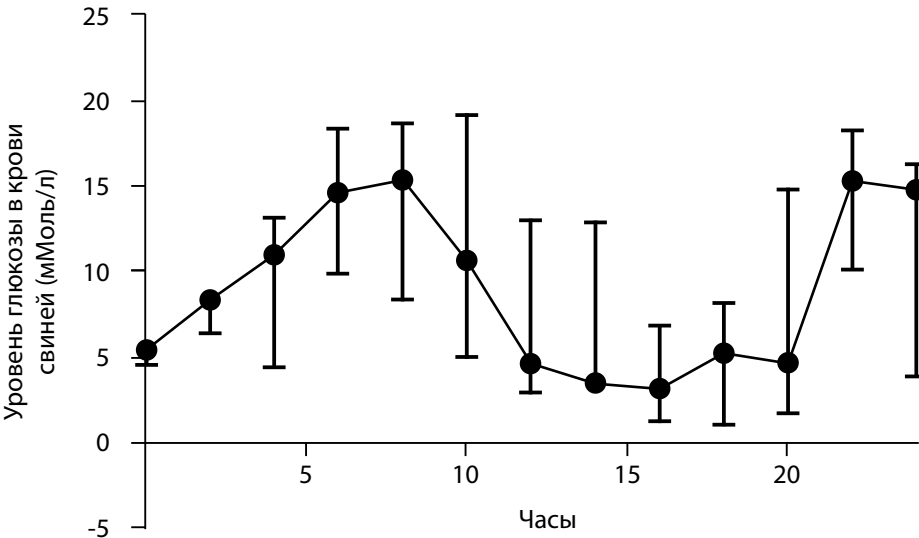


Рисунок 2. Динамика уровня глюкозы в крови в первые 24 часа после введения стрептозотоцина свиньям (медиана и интерквартильный размах).

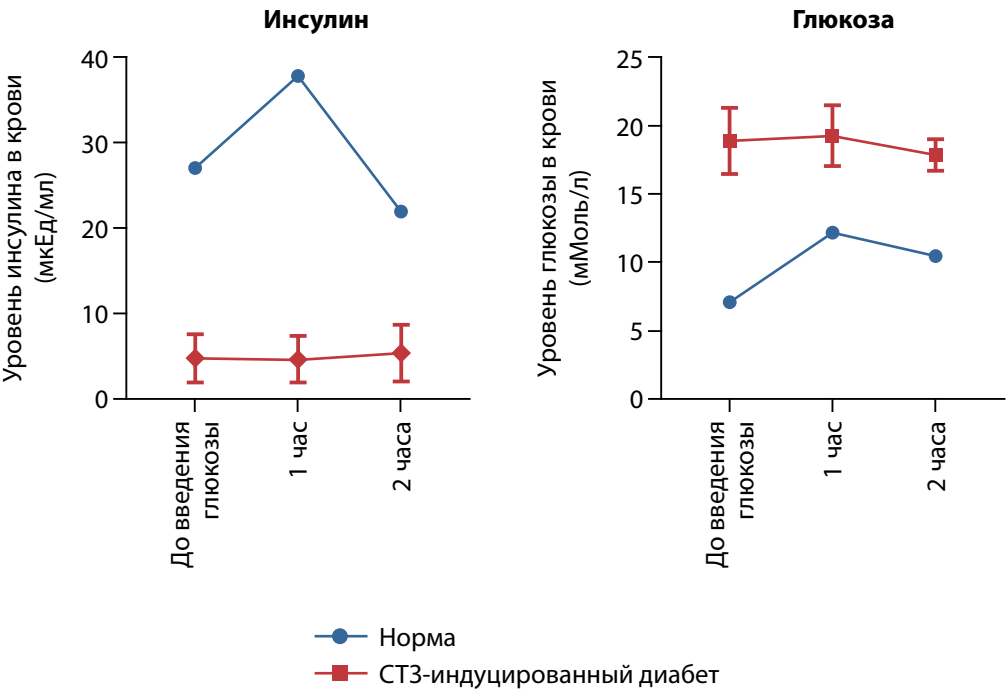


Рисунок 3. Изменение уровней глюкозы и инсулина в крови у свиней со стрептозотоцин-индуцированным диабетом в ответ на введение глюкозы по сравнению со здоровым животным (норма) (медиана и интерквартильный размах). Все данные статистически значимо отличаются по отношению в контролю (норма) ($p<0,005$).

Таблица 2. Изменение биохимических показателей крови свиней на разных сроках развития стрептозотоцин-индуцированного диабета

	Креатинин, мкмоль/л	АЛТ, Ед/л	АСТ, Ед/л
Норма	69,6–207,7	21,7–46,5	15,3–55,3
7 дней	96,7 [77,2; 134,6]	54,3 [37,0; 72,6]	120,7 [53,3; 294,6]
1 месяц	91,3 [78,4; 120,3]	58,9 [46,1; 62,3]	35,0 [26,1; 84,3]
2 месяца	112,6 [45,5; 104,1]	83,3 [60,7; 79,6]	48,1 [27,0; 44,5]
3 месяца	98,1 [85,8; 124,4]	63,5 [55,5; 69,7]	25,7 [19,6; 28,6]

Примечание. АСТ — аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаратаминотрансфераза. Жирным шрифтом выделены результаты, отклоняющиеся от нормы.

нефротоксического действия СТЗ при использовании данной дозы.

Таким образом, результаты исследования показывают, что введение СТЗ в дозе 150 мг/кг минипигам породы Wiesenau индуцирует диабет у 67% свиней. При этом наблюдаются характерные особенности успешного формирования диабета: развитие гипергликемии, кетонурии, глюкозурии, снижение уровня инсулина в крови, снижение массы тела.

Полученные нами результаты подтвердили относительную безопасность выбранной дозы СТЗ в отношении гепато- и нефротоксичности и в то же время эффективность в отношении индукции СД.

Подбор индивидуальной инсулинотерапии для свиней со стрептозотоцин-индуцированным диабетом

Для успешного использования модели СД на крупных животных в ходе тестирования различных антидиабетических препаратов важно не только обеспечить ее соответствие клиническим проявлениям заболевания, но и подтвердить долгосрочную стабильность. Кроме

того, разработанный и оптимизированный протокол инсулинотерапии может служить важным инструментом для сравнения с другими потенциальными методами лечения диабета, что делает его ценным элементом в проведении доклинических исследований.

В данном исследовании для коррекции гипергликемии через 7 дней после введения СТЗ использовалась инсулинотерапия. Дозы инсулинотерапии рассчитывались исходя из массы тела животного. Потребность в инсулине составляла $0,70\pm0,34$ МЕ/кг. Первоначально вводился базальный инсулин (Хумулин НПХ) и короткий инсулин (Хулулин Р). Доза продленного инсулина составляла 50–70% от общей и делилась на два приема ($\frac{2}{3}$ – $\frac{1}{2}$ дозы утром, $\frac{1}{3}$ – $\frac{1}{2}$ дозы вечером). Доза короткого инсулина составляла 30–50% от общей и вводилась перед завтраком, ужином и при необходимости — перед обедом. Корректировка доз проводилась в зависимости от гликемии.

При инициации инсулинотерапии у свиней исчезали симптомы полидипсии и рвоты, они набирали в весе. Так, через неделю от начала инсулинотерапии масса

свиней увеличилась на $7,6 \pm 5\%$. За 3 месяца инсулинотерапии вес свиней увеличился на $44,8 \pm 23\%$, что в том числе связано с их ростом. Средний уровень глюкозы крови за 3 месяца составил $10,9 \pm 2,4$ ммоль/л, что представлено на рис. 4. В табл. 3 представлены медианы и интерквартильный размах у каждой свиньи в отдельности. При проведении контрольного анализа мочи кетоны не определялись.

Необходимо отметить, что сложность достижения нормогликемии в данном случае была связана, во-первых, с наличием инсулинорезистентности у свиней, во-вторых, с тем, что через 1, 2 и 3 месяца исследования проводился ГТТ, который требовал отмены инсулина, что в условиях вызванного СТЗ дефицита инсулина вело к гипергликемии, которая требовала длительного времени для коррекции в условиях развивающейся глюкозотоксичности. Примечательно, что свинья 2, у которой отмечался наименьший вес, имела лучший гликемический профиль в отличие от остальных.

Экспериментально свиньям был проведен непрерывный мониторинг глюкозы (НМГ), который уже давно используется для контроля гликемии в интерстициальной жидкости у людей. Полученные результаты представлены на рис. 5. По данным кривых гликемий видно, что дневные колебания здоровой свиньи находятся в пределах физиологической нормы, после введения СТЗ гипергликемия достигает значений выше 17 ммоль/л, тогда как при инициации терапии инсулином уровень глюкозы крови снижается до нормальных значений с характерным подъемом после кормления. Данные результаты со-

ответствуют исследованию [10], где выполнялся непрерывный мониторинг уровня глюкозы у свиней.

Таким образом, в проведенном нами исследовании демонстрируется подбор протокола инсулинотерапии для свиней породы Wiesenau с СТЗ-индуцированным диабетом для снижения уровня глюкозы крови в течение трех месяцев. Кроме того, для контроля гликемии была определена успешность применения непрерывного мониторинга глюкозы с использованием прибора Freestyle Libre, что позволит использовать его в дальнейших исследованиях для более удобной и стандартизированной оценки эффективности терапии СД на свиньях.

Исследование стабильности модели диабета на протяжении трех месяцев

Стабильность экспериментальной модели СД является важным параметром, особенно при проведении длительных исследований различных антидиабетических препаратов. В данной работе мы также продемонстрировали, что СТЗ-индуцированный диабет у свиней породы Wiesenau оставался стабильным на протяжении трех месяцев в условиях пониженной глюкозотоксичности. Это подтверждается тем, что при проведении ГТТ уровень глюкозы крови оставался на высоком уровне как натощак, так и после нагрузки. Кроме того, в течение исследования потребность в инсулине оставалась прежней. Также через 3 месяца после введения СТЗ уровень инсулина в крови свиней оставался на уровне $2,5 \pm 0,8$ мкЕд/мл, в то время как у нормальных животных

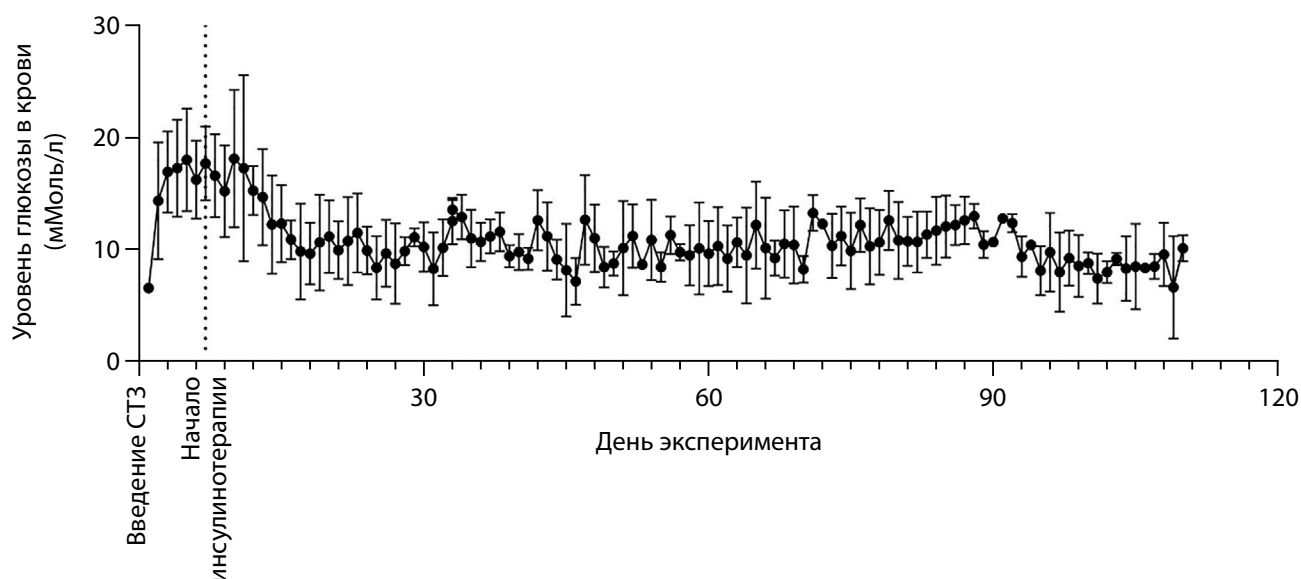


Рисунок 4. Динамика уровня глюкозы в крови свиней в ходе эксперимента (медиана и интерквартильный размах).

Таблица 3. Медианные значения уровня глюкозы в крови каждой свиньи в ходе эксперимента

	Животное 1		Животное 2		Животное 4		Животное 6	
	утро	вечер	утро	вечер	утро	вечер	утро	вечер
Глюкоза крови, ммоль/л	9,6 [8,6; 11,7]	9,9 [8,6; 14,6]	7,6 [6,3; 14,3]	11,5 [9,1; 13,2]	11,9 [9,4; 13,7]	11,3 [9,4; 12,8]	11,2 [9,5; 12,4]	10,9 [9,1; 13,5]

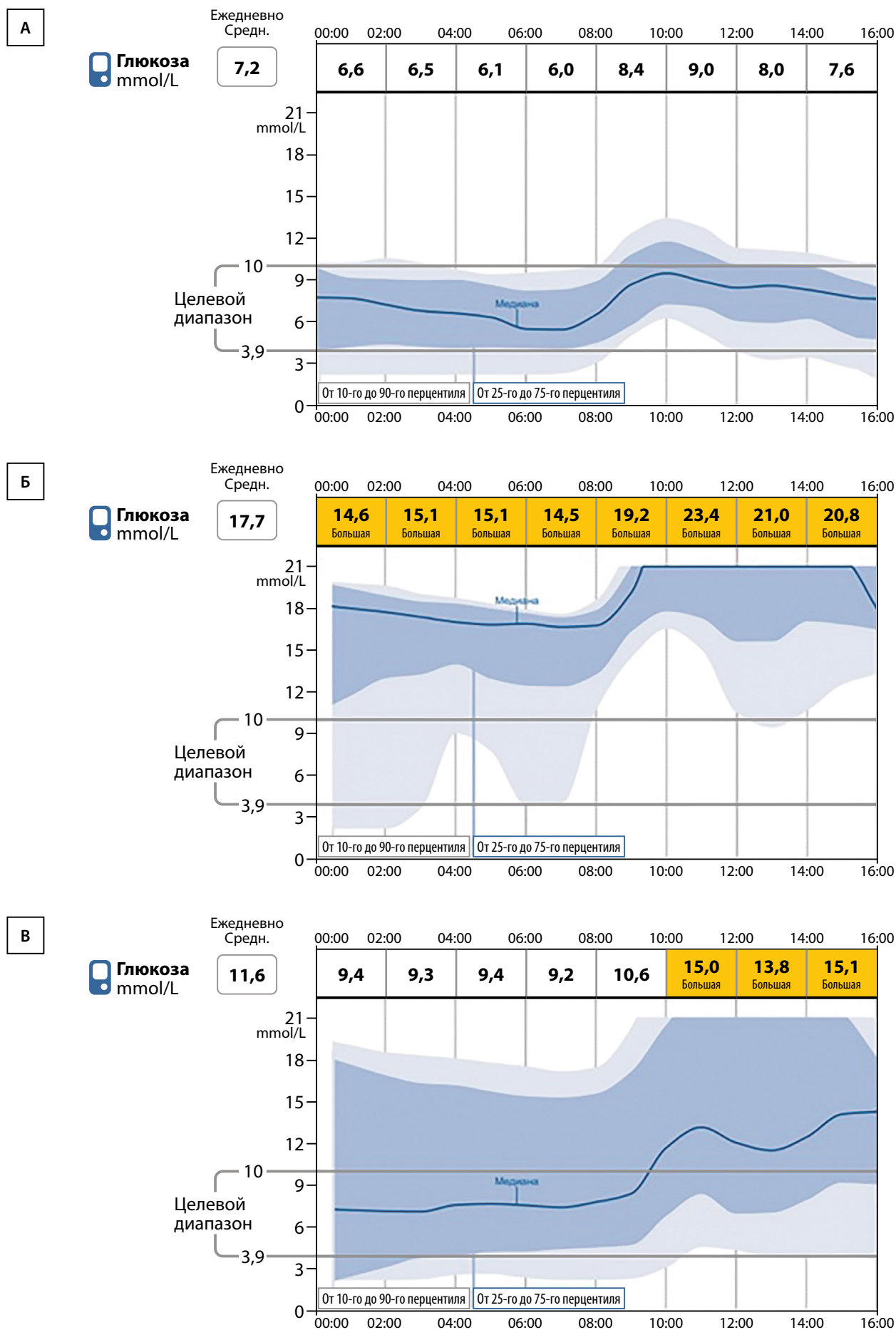


Рисунок 5. Динамика уровня глюкозы в крови свиней, полученная с использованием системы непрерывного мониторинга глюкозы Freestyle Libre.

Примечание. А — здоровая свинья; Б — свинья со стрептозотоцин-индуцированным диабетом в первые 7 дней после индукции диабета (без инсулинотерапии); В — свинья со стрептозотоцин-индуцированным диабетом на фоне лечения инсулином.

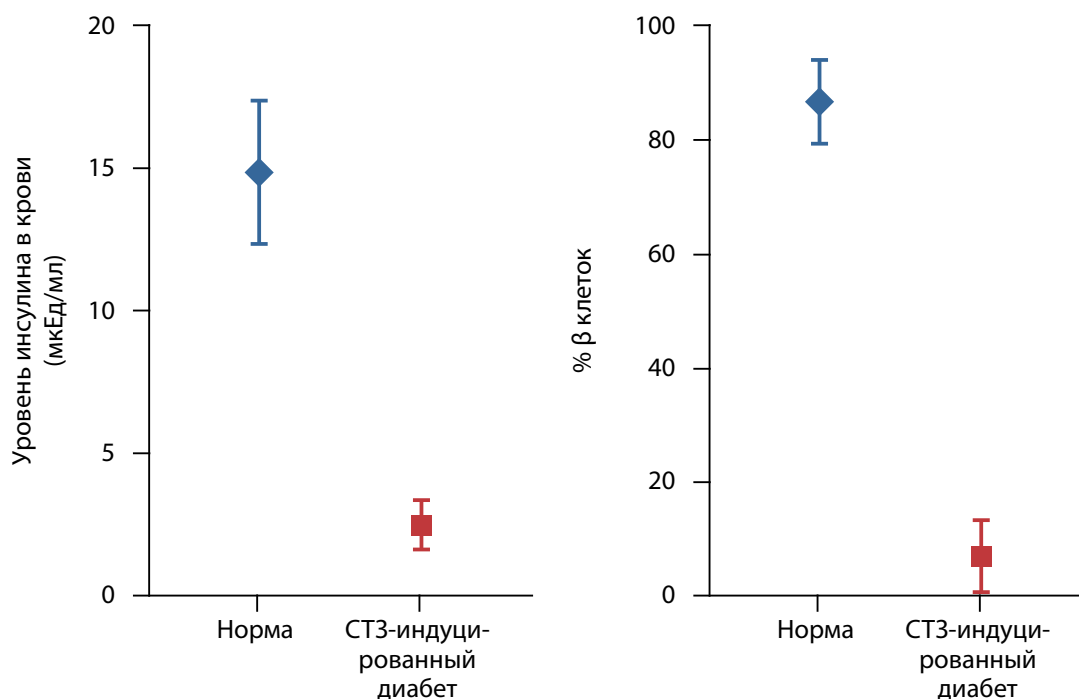


Рисунок 6. Уровень глюкозы в крови и количество β-клеток в островках Лангерганса свиней через три месяца после введения стрептозотоцина по сравнению со здоровым животным (норма) (медиана и интерквартильный размах). Все данные статистически значимо отличаются по отношению к контролю (норма) ($p < 0,005$).

он был на высоком уровне. Данные результаты соотносятся с мировыми данными: так, в работе [13] инсулин в крови свиней с СТ3-индуцированным диабетом составлял 2,8 мкЕд/мл.

Гистологическая картина при СТ3-индуцированном диабете и инсулинотерапии подтвердила нарушения в структуре ОЛ (рис. 6). При исследовании поджелудочной железы свиней с СТ3-индуцированным диабетом сложно было отличить эндокринную и экзокринную часть. Структура ОЛ была нарушена, наблюдался отек клеток (гиперхромные ядра, цитоплазма грубозернистая), присутствовали дистрофические изменения (синусоиды пустые, открытые), имелись уплотнения цитоплазмы в части клеток.

В здоровой поджелудочной железе границы между экзокринной и эндокринной частью были четкие, цитоплазма — слабо-базофильная и мелкозернистая, клетки — крупные. По периферии ОЛ клетки имели ядра округлой формы с высоким мелкодисперсным содержанием хроматина. В центре ОЛ ядра были более крупные, светлые, с мелкодисперсным содержанием хроматина. Синусоидные капилляры были расширены, отека не наблюдалось, что соответствует нормальной гистологической картине.

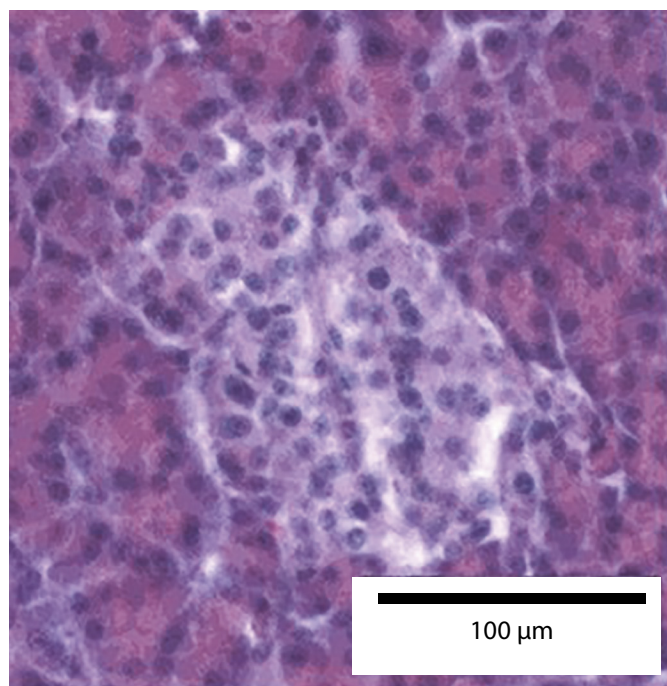
С помощью ИГХ-анализа было показано уменьшение размеров ОЛ у свиней с СТ3-индуцированным диабетом за счет гибели инсулин-продуцирующих β-клеток. В ОЛ поджелудочных желез нормальных свиней содержалось $86 \pm 7\%$ β-клеток, в то время как у свиней с СТ3-индуцированным диабетом — только $7 \pm 6\%$. При этом глюкагон-продуцирующие α-клетки не страдали (рис. 7, 8).

Наши данные показывают, что через три месяца модель СТ3-индуцированного диабета у свиней Wiesenau остается стабильной: гистологическая картина тка-

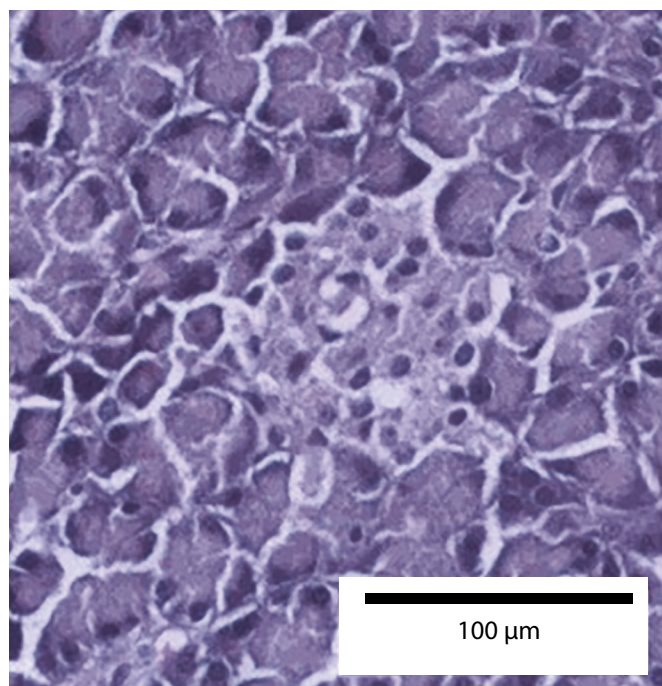
ней поджелудочной железы, ОЛ и процент β-клеток соответствуют модели СД1, уровень глюкозы в крови не снижался, а потребность в инсулине оставалась прежней, уровень инсулина в крови оставался на низком уровне.

ОБСУЖДЕНИЕ

Моделирование заболеваний на животных представляет собой важный инструмент для изучения патофизиологических процессов и оценки новых методов терапии. Хотя исследования на мелких животных позволили ответить на многие вопросы, для оценки применимости терапий в клинической практике необходимы модели крупных животных, поскольку метаболические механизмы у грызунов и человека существенно различаются. Приматы идеально подходят для таких исследований, однако их использование ограничено этическими и финансовыми соображениями. Свиньи обладают анатомическими и физиологическими характеристиками, близкими к человеческим, что делает их перспективными моделями для доклинических исследований. Метаболизм свиней схож с человеческим, включая усвоение питательных веществ, гомеостаз глюкозы и сходство молекул инсулина. Это обеспечивает адекватную модель для оценки эффективности и безопасности антидиабетических препаратов. Кроме того, размеры свиней позволяют проводить хирургические вмешательства, которые являются сложными или невозможными на мелких животных. Поскольку порода свиней Wiesenau ранее не использовалась для моделирования СД1, ее изучение представляется актуальным и значимым для расширения спектра доступных моделей, особенно в условиях России, где данная порода широко распространена.

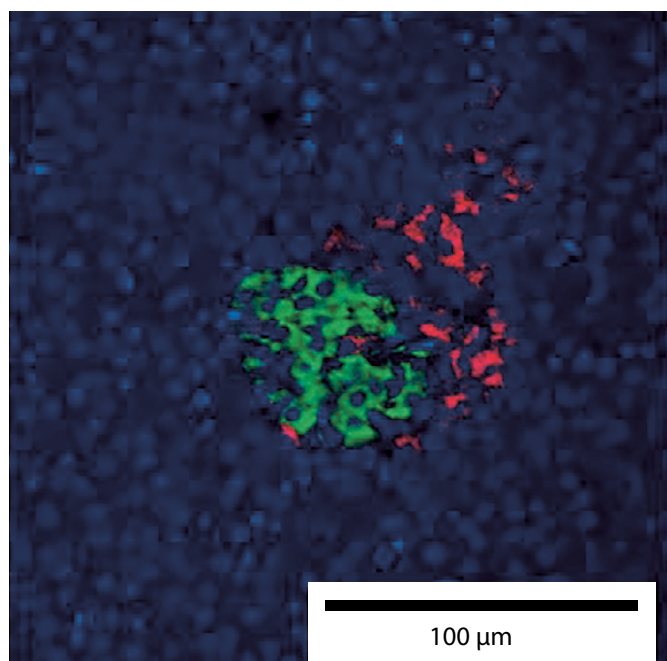


Норма

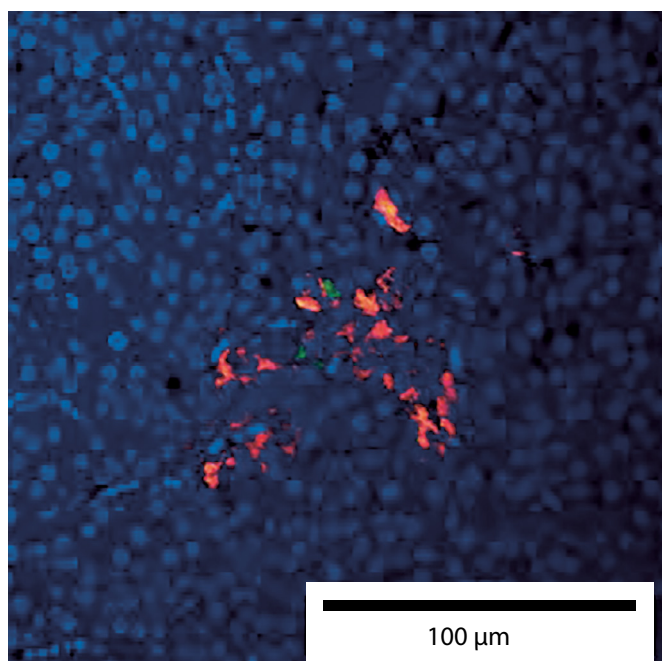


СТЗ-индуцированный диабет

Рисунок 7. Гистологические изображения ткани поджелудочной железы свиньи (окрашивание гематоксилином и эозином. Об. x40).



Норма



СТЗ-индуцированный диабет

Рисунок 8. Изображения ткани поджелудочной железы свиньи (иммуногистохимическое окрашивание. Об. x40).

Примечание. Красным цветом окрашены глюкагон-продуцирующие клетки, зеленым — инсулин-продуцирующие клетки, синим — ядра клеток.

В данной работе показано, что успешность моделирования СТЗ-индуцированного диабета у свиней породы Wiesenau при использовании дозы 150 мг/кг достигает 67%. Данные об эффективности моделей диабета в других исследованиях варьируются в зависимости от вида и породы животных. Например, показано, что у миниатюрных свиней и свиней породы Yorkshire Landrace доза СТЗ 150 мг/кг приводит к раз-

витию диабета в 100% случаев [8, 9, 10], тогда как у свиней породы Goettingen и крупных беспородных свиней та же доза не вызывала гипергликемии [6]. С другой стороны, как доза, так и время введения препарата могут влиять на индукцию диабета. Например, было отмечено, что при медленной инфузии (30 минут) СТЗ в дозе 130 мг/кг развивается инсулинорезистентность [14].

Также варьируется эффективность моделирования СТЗ-индуцированного диабета у грызунов. Некоторые исследователи указывают на высокую степень успешности, достигающую 80–90% [15, 16], в то время как другие работы сообщают о более низких показателях — 71% [17] и даже 50% [12]. Существуют и признанные модели диабета с низкой эффективностью. Например, аллоксановая модель используется в 30,3% исследований для моделирования диабета у крыс [18], однако она связана с летальными исходами в 30–60% случаев [4]. Тотальная панкреатэктомия свиней также может использоваться для моделирования диабета. Этот метод применяется, поскольку надежно вызывает диабет, однако он более травматичен и финансово затратен по сравнению с моделями, использующими химические агенты [10]. В другом исследовании, посвященном индукции диабета у свиней с помощью тотальной панкреатэктомии, только 60% животных успешно перенесли операцию, а выживаемость полностью панкреатэктомизированных свиней составила $7,6 \pm 2,7$ дня [19].

Следует отметить, что для животных среднего и крупного размера довольно сложно установить оптимальную дозу СТЗ из-за индивидуальных различий в реакции на препарат. В исследовании Ludwig B. с соавт. [20] показано, что использование СТЗ должно вызывать значительное повышение уровня глюкозы в крови в течение 1 недели, однако, особенно у свиней, этот эффект может быть частично обратимым. У некоторых животных может восстановиться контроль уровня глюкозы в крови и секреция эндогенного инсулина через неделю. Авторы отмечают, что увеличение дозировки СТЗ (например, до 200 мг/кг) не является решением, поскольку почечная и печеночная токсичность значительно возрастают. Таким образом, можно сделать вывод, что увеличение дозировки, вероятно, не приведет к повышению эффективности из-за токсичности препарата и увеличения числа летальных исходов. В то же время снижение дозы может привести к потенциальной резистентности у животных. Следовательно, выбранная доза 150 мг/кг обеспечивает оптимальный результат для свиней породы Wiesenau.

Кроме того, в данной работе мы продемонстрировали возможность использования современных технологий, рекомендованных для пациентов с СД, при формировании экспериментальной модели СД1 у свиней и для контроля гликемии в ходе инсулинотерапии. Система Freestyle Libre является одной из наиболее современных и широко распространенных в России. Информация о применении подобных систем в современной литературе ограничена. Была обнаружена только одна работа, в которой использовалось аналогичное устройство мониторинга (Medtronic MiniMed; Northridge, USA) [10]. В этом исследовании подчеркивается значимость системы непрерывного мониторинга уровня глюкозы для оценки состояния животного после введения инсулина и кормления. Кроме того, такая система позволяет отслеживать долгосрочные тенденции изменения уровня глюкозы в крови. Мы также отметили ценность этой системы: она не только предоставляет более полную информацию о колебаниях уровня глюкозы, но и снижает травматизацию капилляров ушей при ежедневном измерении уровня глюкозы глюкометром. Это значительно облег-

чает процедуру измерения и способствует более точному контролю уровня глюкозы у животных.

Стабильность экспериментальной модели СД является важным параметром, особенно при проведении длительных исследований различных антидиабетических препаратов. В литературе приводятся данные, полученные на мелких животных [21, 22], которые свидетельствуют о том, что β -клетки могут начать восстанавливаться при отсутствии глюкозотоксичности через 120 дней и более. При использовании моделей свиней также отмечена возможность восстановления β -клеток через 24 месяца после введения СТЗ без устранения глюкозотоксичности [7]. В связи с этим мы посчитали важным протестировать стабильность данной модели на свиньях на протяжении 90 дней в условиях устранения глюкозотоксичности с помощью инсулинотерапии. На данный момент не существует стандартного протокола для коррекции дефицита инсулина у свиней. Одни исследователи используют инсулин короткого действия в дозе 0,4–0,8 МЕ/кг, разделяя ее на два приема [9], другие — пролонгированный инсулин с начальной дозой 0,8 МЕ/кг, корректируя ее в зависимости от уровня гликемии [23], а третьи сначала применяют инсулин короткого и среднего действия, а после стабилизации уровня глюкозы переходят на пролонгированный инсулин для поддержания гликемии [13]. В нашем исследовании использовалась инсулинотерапия с дозой $0,70 \pm 0,34$ МЕ/кг. Применяли базальный инсулин (Хумулин НПХ) дважды в день (50–70% от дозы) и инсулин короткого действия (Хумулин Р) перед едой (30–50% от дозы) с учетом уровня гликемии. Такая терапия стабильно снижала уровень глюкозы в крови.

Таким образом, результаты нашего исследования демонстрируют, что через три месяца после индукции диабета с помощью СТЗ у свиней породы Wiesenau наблюдается стабильное течение заболевания. Гистологические изменения в поджелудочной железе, а также уровень остаточных β -клеток соответствуют характеристикам диабета. Уровень глюкозы в крови оставался повышенным, потребность в инсулине не снижалась, а концентрация инсулина в плазме крови сохранялась на низком уровне. Таким образом, данная модель может быть эффективно использована как для научных исследований, так и для доклинических испытаний новых препаратов, направленных на лечение состояний, связанных с дефицитом инсулина.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подтверждена относительная безопасность выбранной дозы СТЗ в отношении гепато- и нефротоксичности и эффективность в отношении индукции экспериментального СД1. При введении СТЗ в дозе 150 мг/кг у свиней успешно формируется диабет в 67% случаев. Подобран протокол инсулинотерапии и продемонстрирована его успешность для снижения уровня глюкозы крови в течение трех месяцев. Данная модель показала стабильность течения заболевания на протяжении 90 дней при сниженной глюкозотоксичности. Полученная модель может быть использована в экспериментальных и доклинических исследованиях при поиске и экспериментальном тестировании новых антидиабетических средств для лечения инсулинодефицитных состояний.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена при поддержке Министерства здравоохранения РФ (государственное задание № 720000Ф.99.1.БН62АБ30000 по теме «Технология компенсации инсулинодефицита аутологичными островками Лангерганса у больных с новообразованиями поджелудочной железы после радикального хирургического лечения»).

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

Участие авторов. Ермакова П.С. — сбор и обработка полученных данных, статистическая обработка, анализ полученных результатов, написание основного текста; Луговая Л.А. — подбор инсули-

нотерапии, написание основного текста, редактирование текста; Васильчикова Е.А., Богомолова А.Ю., Целоусова Ю.М. — сбор и обработка полученных данных, редактирование текста; Наралиев Н.У., Кучин Д.М. — проведение хирургических процедур, одобрение финальной версии рукописи; Загайнова Е.В., Загайнов В.Е. — разработка концепции и дизайна исследования, написание и редактирование текста статьи, утверждение окончательного варианта статьи; Кашина А.В. — научное руководство проводимым исследованием, координация и контроль экспериментов, редактирование текста, одобрение финальной версии 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

- Renner S, Blutke A, Clauss S, et al. Porcine models for studying complications and organ crosstalk in diabetes mellitus. *Cell Tissue Res*. 2020;380(2):341-378. doi: <https://doi.org/10.1007/s00441-019-03158-9>
- Joshi K, Katam T, Hegde A, et al. Pigs: Large Animal Preclinical Cancer Models. *World J Oncol*. 2024;15(2):149-168. doi: <https://doi.org/10.14740/wjon1763>
- Zettler S, Renner S, Kemter E, et al. A decade of experience with genetically tailored pig models for diabetes and metabolic research. *Anim Reprod*. 2020;17(3):e20200064. doi: <https://doi.org/10.1590/1984-3143-AR2020-0064>
- Ighodaro OM, Adeosun AM, Akinloye OA. Alloxan-induced diabetes, a common model for evaluating the glycemic-control potential of therapeutic compounds and plants extracts in experimental studies. *Medicina (Kaunas)*. 2017;53(6):365-374. doi: <https://doi.org/10.1016/j.medici.2018.02.001>
- Pandey S, Chmelir T, Chottova Dvorakova M. Animal Models in Diabetic Research—History, Presence, and Future Perspectives. *Biomedicines*. 2023;11(10):2852. Published 2023 Oct 20. doi: <https://doi.org/10.3390/biomedicines11102852>
- Larsen MO, Rolin B. Use of the Göttingen Minipig as a Model of Diabetes, with Special Focus on Type 1 Diabetes Research. *ILAR Journal / National Research Council, Institute of Laboratory Animal Resources*. 2004;45(3):303-313. doi: <https://doi.org/10.1093/ilar.45.3.303>
- Niu M, Liu Y, Xiang L, et al. Long-term case study of a Wuzhishan miniature pig with diabetes. *Animal Model Exp Med*. 2020;3(1):22-31. doi: <https://doi.org/10.1002/ame2.12098>
- Jensen-Waern M, Andersson M, Kruse R, et al. Effects of streptozotocin-induced diabetes in domestic pigs with focus on the amino acid metabolism. *Lab Anim*. 2009;43(3):249-254. doi: <https://doi.org/10.1258/la.2008.008069>
- Manell EA, Rydén A, Hedenqvist P, Jacobson M, Jensen-Waern M. Insulin treatment of streptozotocin-induced diabetes re-establishes the patterns in carbohydrate, fat and amino acid metabolisms in growing pigs. *Lab Anim*. 2014;48(3):261-269. doi: <https://doi.org/10.1177/0023677213517683>
- Strauss A, Moskalenko V, Tiurbe C, et al. Goettingen Minipigs (GMP): Comparison of Two Different Models for Inducing Diabetes. *Diabetol Metab Syndr*. 2012;4:7. doi: <https://doi.org/10.1186/1758-5996-4-7>
- Mésangeau D, Laude D, Elghozi JL. Early detection of cardiovascular autonomic neuropathy in diabetic pigs using blood pressure and heart rate variability. *Cardiovasc Res*. 2000;45(4):889-899. doi: [https://doi.org/10.1016/s0008-6363\(99\)00406-x](https://doi.org/10.1016/s0008-6363(99)00406-x)
- Furman BL. Streptozotocin-induced diabetic models in mice and rats. *Curr Protoc Pharmacol*. 2015;70(1):5.47.1-5.47.20. doi: <https://doi.org/10.1002/0471141755.ph0547s70>
- Hara H, Lin YJ, Zhu X, et al. Safe induction of diabetes by high-dose streptozotocin in pigs [published correction appears in *Pancreas*. 2008 Apr;36(3):328. Balamurugan, A N [corrected to Balamurugan, A N]]. *Pancreas*. 2008;36(1):31-38. doi: <https://doi.org/10.1097/mpa.0b013e3181542886>
- Koopmans SJ, Mroz Z, Dekker R, Corbijn H, Ackermans M, Sauerwein H. Association of insulin resistance with hyperglycemia in streptozotocin-diabetic pigs: effects of metformin at isoenergetic feeding in a type 2-like diabetic pig model. *Metabolism*. 2006;55(7):960-971. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2006.03.004>
- Deeds MC, Anderson JM, Armstrong AS, et al. Single dose streptozotocin-induced diabetes: considerations for study design in islet transplantation models. *Lab Anim*. 2011;45(3):131-140. doi: <https://doi.org/10.1258/la.2010.010090>
- Wei M, Ong L, Smith MT, et al. The streptozotocin-diabetic rat as a model of the chronic complications of human diabetes. *Heart Lung Circ*. 2023;12(1):44-50. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1444-2892.2003.00160.x>
- Gvazava IG, Kosykh AV, Rogovaya OS, et al. A Simplified Streptozotocin-Induced Diabetes Model in Nude Mice. *Acta Naturae*. 2020;12(4):98-104. doi: <https://doi.org/10.32607/actanaturae.11202>
- Lee DY, Yang K, Lee S, et al. Optimization of monomethoxy-polyethylene glycol grafting on the pancreatic islet capsules. *J Biomed Mater Res*. 2002;62(3):372-377. doi: <https://doi.org/10.1002/jbm.10246>
- Kobayashi K, Kobayashi N, Okitsu T, et al. Development of a porcine model of type 1 diabetes by total pancreatectomy and establishment of a glucose tolerance evaluation method. *Artif Organs*. 2004;28(11):1035-1042. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1525-1594.2004.00002.x>
- Ludwig B, Wolf E, Schönmann U, Ludwig S. Large Animal Models of Diabetes. *Methods Mol Biol*. 2020;2128:115-134. doi: https://doi.org/10.1007/978-1-0716-0385-7_9
- Grossman EJ, Lee DD, Tao J, et al. Glycemic control promotes pancreatic beta-cell regeneration in streptozotocin-induced diabetic mice. *PLoS One*. 2010;5(1):e8749. Published 2010 Jan 18. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0008749>
- Yin D, Tao J, Lee DD, et al. Recovery of islet beta-cell function in streptozotocin-induced diabetic mice: an indirect role for the spleen. *Diabetes*. 2006;55(12):3256-3263. doi: <https://doi.org/10.2337/db05-1275>
- Nalin L, Selvaraju RK, Velikyan I, et al. Positron emission tomography imaging of the glucagon-like peptide-1 receptor in healthy and streptozotocin-induced diabetic pigs. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41(9):1800-1810. doi: <https://doi.org/10.1007/s00259-014-2745-3>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*Ермакова Полина Сергеевна [Polina S. Ermakova]; адрес: Россия, 603005, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1 [address: 10/1 Minin and Pozharsky Square, 603005, Nizhny Novgorod, Russia];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5671-3216>; eLibrary SPIN 5200-3814; e-mail bardina-polina@mail.ru

Луговая Лия Александровна, к.м.н. [Liya A. Lugovaya, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9920-3139>;

eLibrary SPIN: 3476-0505; e-mail: liya.lugovaya@inbox.ru

Васильчикова Екатерина Андреевна [Ekaterina A. Vasilchikova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6673-3512>;

eLibrary SPIN 1523-5689; e-mail: sciurusub@gmail.com

Богомолова Александра Юрьевна [Alexandra Y. Bogomolova]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-0325-672X>;

e-mail: baleksandra@icloud.com

Целоусова Юлия Максимовна [Yulia M. Tselousova]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-8700-6070>;

e-mail: Tselousova.Julia@yandex.ru

Наралиев Насиб Уланбекович [Nasib U. Naraliev]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1416-9822>;

eLibrary SPIN: 6079-4998; e-mail: nasip_95_kg@mail.ru

Кучин Денис Михайлович, к.м.н. [Denis M. Kuchin, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4148-2953>;

e-mail: pomc.kuchin@gmail.com

Загайнова Елена Вадимовна, д.м.н., профессор [Elena V. Zagainova, MD, PhD, Professor]; eLibrary SPIN: 5970-9473;

e-mail: zagainov@gmail.com

Загайнов Владимир Евгеньевич, д.м.н., профессор [Vladimir E. Zagainov, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5769-0378>; eLibrary SPIN: 6477-0291; e-mail: zagainov@gmail.com

Кашина Александра Викторовна, к.м.н. [Aleksandra V. Kashina, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2415-5926>;

eLibrary SPIN: 9552-2343; e-mail: almele@yandex.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Ермакова П.С., Луговая Л.А., Васильчикова Е.А., Богомолова А.Ю., Целоусова Ю.М., Наралиев Н.У., Кучин Д.М., Загайнова Е.В., Загайнов В.Е., Кашина А.В. Модель формирования стрептозотоцин-индуцированного диабета на свиньях Wiesenau с оценкой ее эффективности и стабильности // *Сахарный диабет*. — 2025. — Т. 28. — №2. — С. 111-123. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13168>

TO CITE THIS ARTICLE:

Ermakova PS, Lugovaya LA, Vasilchikova EA, Bogomolova AY, Tselousova YM, Naraliev NU, Kuchin DM, Zagainova EV, Zagainov VE, Kashina AV. Model of the formation of streptozotocin-induced diabetes in Wiesenau pigs with assessment of its effectiveness and stability. *Diabetes Mellitus*. 2025;28(2):111-123 doi: <https://doi.org/10.14341/DM13168>

ТРАНСКРИПЦИОННЫЕ ОСОБЕННОСТИ АУТОИММУННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА: ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ЭКСПРЕССИЯ ГЕНОВ В CD4+ И CD8+ СУБПОПУЛЯЦИЯХ Т-КЛЕТОК КРОВИ



© И.И. Голодников^{1*}, Е.С. Подшивалова¹, В.И. Чечехин^{1,2}, А.В. Зубрицкий³, А.А. Матросова¹, Я.В. Дворянчиков¹, М.Д. Самсонова¹, Е.К. Маркелова¹, Ю.А. Медведева³, Т.В. Никонова¹, Е.В. Бондаренко¹, С.В. Попов¹, И.Р. Миннихметов¹, М.В. Шестакова¹

¹ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии», Москва

²Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва

³Федеральный исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии» Российской академии наук, Москва

ОБОСНОВАНИЕ. Латентный аутоиммунный диабет взрослых (LADA, latent autoimmune diabetes mellitus in adults) рассматривается как промежуточная форма между сахарным диабетом 1 типа (СД1) и 2 типа (СД2), однако молекулярные механизмы, объясняющие его уникальные клинико-патогенетические особенности, остаются недостаточно изученными. Определение дифференциально экспрессируемых генов (ДЭГ) при LADA в сравнении с СД1 необходимо для разработки более персонализированных подходов к диагностике и терапии.

ЦЕЛЬ. Определить ДЭГ в периферических мононуклеарах крови у пациентов с LADA по сравнению с СД1, а также оценить отличия этих двух групп от здоровых добровольцев.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В исследование включены 60 человек (23 пациента с СД1 длительностью до 1 года, 15 пациентов с LADA длительностью до 5 лет и 22 здоровых добровольца). Средний возраст пациентов с LADA составил 40 [34; 45] лет, с СД1 — 26 [21; 31] лет. Дизайн — одномоментное наблюдательное одноцентровое исследование. У всех участников выделяли периферические мононуклеары крови и выполняли секвенирование РНК одиночных клеток (scRNA-seq). Дифференциальный анализ экспрессии генов проводили с использованием «псевдобалкового» подхода (pyDEseq2, $p < 0,05$ с поправкой на множественные сравнения, $|\log_2\text{FoldChange}| \geq 0,5$). Статистический анализ осуществляли с применением непараметрических критериев (Краскела–Уоллиса, Манна–Уитни).

РЕЗУЛЬТАТЫ. У пациентов с LADA выявлено снижение экспрессии *HLA-G*, *SPARC* и *C20orf204* и повышение *AC002460.2* по сравнению со здоровыми добровольцами ($p < 0,05$) в CD4+ наивных Т-клетках. В группе СД1 основные отличия касались CD4+ Т-клеток центральной памяти (*IFIT1*, *CASP3*, *LAMP3*, *HIST1H2BN*). При сравнении LADA и СД1 статистически значимо различался только один ген (*C20orf204*, $p < 0,05$) в CD4+ наивных Т-клетках.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Полученные данные свидетельствуют о близости молекулярно-генетических паттернов LADA и СД1. У пациентов с LADA наблюдаются умеренные изменения в экспрессии ряда генов, связанных с иммунной регуляцией и воспалением. Минимальные различия между этими формами СД подчеркивают сходство патогенеза.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 1 типа; латентный аутоиммунный диабет взрослых; профилирование экспрессии генов; РНК-секвенирование одиночных клеток; CD4-позитивные Т-лимфоциты; CD8-позитивные Т-лимфоциты; аутоиммунный процесс.

TRANSCRIPTIONAL FEATURES OF AUTOIMMUNE DIABETES: DIFFERENTIALLY EXPRESSED GENES IN CD4+ AND CD8+ SUBPOPULATIONS OF BLOOD T CELLS

© Ivan I. Golodnikov^{1*}, Elizaveta S. Podshivalova¹, Vadim I. Chechekhin^{1,2}, Anatoly V. Zubritsky³, Alina A. Matrosova¹, Yaroslav V. Dvoryanchikov¹, Margarita D. Samsonova¹, Ekaterina K. Markelova¹, Yulia A. Medvedeva³, Tatiana V. Nikonova¹, Ekaterina V. Bondarenko¹, Sergey V. Popov¹, Ildar R. Minniakhmetov¹, Marina V. Shestakova¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

³Federal Research Centre «Fundamentals of Biotechnology» of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

BACKGROUND: Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) is considered an intermediate form between type 1 (T1DM) and type 2 diabetes mellitus (T2DM). However, the molecular mechanisms underlying its unique clinical and pathogenetic features remain insufficiently studied. Identifying differentially expressed genes (DEGs) in LADA compared to T1DM is essential for developing more personalized diagnostic and therapeutic approaches.



OBJECTIVE: To identify DEGs in peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) of patients with LADA compared to those with T1DM, and to evaluate differences in DEGs between these patient groups and healthy volunteers.

MATERIALS AND METHODS: The study included 60 participants (23 T1DM patients with disease duration of up to 1 year, 15 LADA patients with disease duration of up to 5 years, and 22 healthy volunteers). The median age of LADA patients was 40 [34; 45] years, and for T1DM patients, 26 [21; 31] years. This was a single-center, cross-sectional observational study. PBMCs were isolated from all participants, and single-cell RNA sequencing (scRNA-seq) was performed. Differential gene expression analysis was conducted using a pseudo-bulk approach (pyDESeq2, $p < 0.05$ adjusted for multiple comparisons, $|\log_2\text{FoldChange}| \geq 0.5$). Statistical analyses employed nonparametric tests (Kruskal–Wallis, Mann–Whitney).

RESULTS: In LADA patients, reduced expression of *HLA-G*, *SPARC*, and *C20orf204* and increased expression of *AC002460.2* were observed compared to healthy volunteers ($p < 0.05$) in CD4+ Naive T-cells. In the T1DM group, the most significant differences were identified in CD4+ Central memory T-cells (*IFIT1*, *CASP3*, *LAMP3*, *HIST1H2BN*). When comparing LADA to T1DM, only one transcript, *C20orf204*, showed statistically significant differential expression ($p < 0.05$) in CD4+ Naive T-cells.

CONCLUSION: The findings indicate that LADA and T1DM share similar molecular patterns, with LADA exhibiting moderate changes in the expression of genes associated with immune regulation and inflammation. The minimal differences between these forms of diabetes highlight their pathogenetic similarity.

KEYWORDS: diabetes mellitus, type 1; latent autoimmune diabetes in adults; gene expression profiling; single cell RNA sequencing; CD4-positive t-lymphocytes; CD8-positive t-lymphocytes; autoimmunity.

ОБОСНОВАНИЕ

Латентный аутоиммунный диабет взрослых (LADA — Latent Autoimmune Diabetes in Adults) представляет собой уникальную форму сахарного диабета (СД), объединяющую черты СД 1 типа (СД1) и СД 2 типа (СД2). С одной стороны, патогенез LADA схож с СД1: наличие аутоантител к β -клеткам с постепенным снижением их функции вплоть до полной инсулинозависимости. С другой стороны, этому заболеванию присущи клинические характеристики СД2, такие как эффективность таблетированных сахароснижающих препаратов в начале заболевания, нередко сопровождающаяся избыточной массой тела [1]. Сочетание аутоиммунных механизмов повреждения β -клеток и метаболических нарушений, характерных для СД2, наглядно демонстрирует гетерогенность процесса, лежащего в основе развития LADA. Данный тип СД — это уникальная модель для фундаментальных исследований патогенеза заболевания. Однако ответа на вопрос, почему при одновременном наличии аутоантител к β -клеткам при LADA и СД1 скорость снижения их функциональной активности отличается, до сих пор нет.

Ранее были установлены общие черты патогенеза, например, для LADA и СД1 уже выявлен ряд общих генов *HLA* (*Human Leukocyte Antigens*), ассоциированных с повышенным риском развития заболевания — *HLA-DRB1*, *HLA-DQA1* и *HLA-DQB1* [2]. Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что при СД1 существует ряд дифференциально экспрессируемых генов (ДЭГ), вовлеченных как в развитие заболевания, так и в формирование его осложнений. Так, в мультицентровом исследовании 2022 г., проведенном среди пациентов из Объединенных Арабских Эмиратов, было выявлено семь основных генов (*SPINK9*, *TRDN*, *PVRL4*, *MYO3A*, *PDLIM1*, *KIAA1614* и *GRP*), уровень экспрессии которых повышался при различных осложнениях СД1 [3]. Наиболее заметными среди них оказались *SPINK9* и *MYO3A*, особенно при дислипидемии, диабетической нейропатии и коморбидных состояниях. Дополнительные доказательства гетерогенности патогенеза СД1 получены в метаанализе, объединившем несколько наборов данных экспрессии генов при СД1. В ходе анализа было выявлено 3824 ДЭГ, из которых 2030 были гиперэкспрессированы, а 1794 — гипоекспрессиро-

ваны. При этом семь ключевых генов (*TLN1*, *ANPEP*, *F13A1* и другие) демонстрировали исключительно специфическую экспрессию на протяжении течения СД1 [4].

CD4+ и CD8+ Т-лимфоциты играют ключевую роль в развитии аутоиммунного СД, так как именно они опосредуют инфильтрацию и последующую деструкцию β -клеток. Дифференциальная экспрессия генов в этих субпопуляциях позволяет выявить, какие молекулярные механизмы активно поддерживают или, наоборот, сдерживают аутоиммунный процесс. Сопоставление паттернов экспрессии в CD4+ и CD8+ клетках при LADA и СД1 помогает определить, чем именно эти формы заболевания отличаются на уровне иммунной регуляции и насколько сходны их ключевые факторы, влияющие на динамику β -клеточной деструкции.

Таким образом, имеющиеся данные подчеркивают многообразие патогенетических механизмов, лежащих в основе аутоиммунного СД, и подтверждают необходимость углубленного изучения молекулярных процессов, отличающих различные его формы. В частности, несмотря на прогресс в выявлении ДЭГ при СД1, вопрос о том, какие генетические и транскриптомные особенности определяют различия между LADA и СД1, остается открытым.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить ДЭГ в подтипах Т-клеток крови у пациентов с LADA по сравнению с СД1, а также оценить отличия этих двух групп от здоровых добровольцев.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Время и место проведения исследования

Исследование проводилось в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России с февраля 2023-го по декабрь 2024 гг.

Изучаемая популяция

В исследование были включены 3 группы: здоровые добровольцы (22 человека), пациенты с СД1 (23 человека) длительностью до 1 года и с LADA (15 человек) длительностью до 5 лет, суммарно 60 человек.

Критерии включения

- Наличие подписанного информированного согласия.
- Пол: мужской и женский.
- Возраст — от 18 до 55 лет.
- Индекс массы тела (ИМТ) до 35 кг/м².
- Наличие одной из нозологий:
 - СД1, длительность до 1 года;
 - LADA, длительность до 5 лет.

Критерии исключения

- Наличие другого системного аутоиммунного заболевания (по данным медицинской документации).
- Заболевания поджелудочной железы или перенесенные ранее хирургические вмешательства на поджелудочной железе (по данным медицинской документации).
- Прием иммуносупрессивной терапии в течение предыдущего года (по данным медицинской документации).

Для постановки диагноза LADA были использованы следующие критерии: (1) повышенный титр антител (АТ) к компонентам β-клеток одного АТ или в сочетании (АТ к GAD>10 Ед/мл, АТ к ICA>1 Ед/мл, АТ к инсулину >10 Ед/мл, АТ к IA 2>10 Ед/мл) и (2) отсутствие потребности в инсулинотерапии в течение по крайней мере первых 6 месяцев после установления первоначального диагноза.

Способ формирования выборки

Выборка формировалась сплошным методом, включающим всех пациентов, соответствующих критериям и проходящих стационарное/амбулаторное лечение в указанный период. Исследование было наблюдательным, одномоментным, проведено в одном центре.

Методы

Изученные показатели включали уровень глюкозы на автоматическом биохимическом анализаторе «Architect c8000» («Abbott Laboratories», США); уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) — по стандартизации NGSP.

Сбор материала

Сбор периферической венозной крови для измерения уровня глюкозы и HbA_{1c} проводили в вакутейнеры, содержащие гель-разделитель и ЭДТА соответственно, объемом 4 мл (BD Vacutainer, США).

Забор образцов крови для выделения периферических мононуклеаров (ПМНК) осуществляли в СРТ-пробирки (BD Vacutainer, США), содержащие гепарин натрия, фиколл и разделительный гель. Объем каждого образца составил 8 мл. После отбора крови каждую пробирку аккуратно переворачивали 3–4 раза для равномерного распределения антикоагулянта и хранили при комнатной температуре не более 2 часов. СРТ-пробирки с кровью центрифугировали при температуре 20 °С в течение 20 минут при 1800 RCF с минимальными ускорением и торможением. Аккуратно механическим дозатором удаляли 5 мл супернатанта, а остаток плазмы с клеточной взвесью отбирали в индивидуальные конические пробирки объемом 50 мл для отмывки. В каждую пробир-

ку добавляли 45 мл стерильного промывочного буфера (1х PBS, 1% инактивированная FBS, 1 мМ ЭДТА) и центрифугировали 10 мин при 300 RCF. Супернатант отбирали, к клеточному осадку добавляли 1х буфер для лизиса эритроцитов (ACK Lysing Buffer, ThermoFisher Scientific, США) и мягко ресуспендировали. Через 5 мин добавляли 25 мл промывочного буфера и снова центрифугировали 10 мин при 300 RCF. Супернатант удаляли, клеточный осадок ресуспендировали в 3 мл промывочного буфера, отбирали 10 мкл клеточной суспензии для подсчета клеток. Оставшиеся клетки осаждали центрифугированием 10 мин при 300 RCF, супернатант удаляли, а клеточный осадок ресуспендировали в 1 мл CryoStor CS10 (Stem Cell Tech, Канада) и замораживали при -80 °С. Длительное хранение образцов ПМНК осуществляли при -150 °С.

Подготовка образцов

Образцы ПМНК из криохранилища размораживали на водяной бане при 37 °С в течение 3 мин. Клеточные суспензии мягко ресуспендировали и переносили в конические пробирки объемом 15 мл, содержащие 14 мл среды RPMI-1640 (ПанЭко, Россия) с 10% инактивированной FBS (HyClone, США). Пробирки центрифугировали при 20 °С 10 мин при 300 RCF. Супернатант отбирали, клеточные осадки ресуспендировали в 3 мл среды RPMI-1640 + 10% FBS. Полученные клеточные суспензии фильтровали с помощью MACS SmartStrainer 30 μm (Miltenyi Biotec, Германия) в пробирки объемом 5 мл. Фильтрованные клеточные суспензии держали на льду во время всех дальнейших манипуляций. Для подсчета клеток смешивали 10 мкл отфильтрованной клеточной суспензии и 10 мкл трипанового синего. Подсчет проводили с помощью автоматического счетчика клеток Countess 3 FL (ThermoFisher Scientific, США). Клеточные суспензии центрифугировали при 4 °С в течение 10 мин при 300 RCF. Осадок ресуспендировали в среде RPMI-1640 + 10% FBS до концентрации 3000 клеток/мкл.

Секвенирование одиночных клеток

Анализ транскриптома одиночных клеток ПМНК осуществляли с использованием наборов для 5'-концевого секвенирования (Chromium Next GEM Single Cell 5' Reagent Kits v2 (Dual Index), 10x genomics, США) согласно протоколам производителя. Образцы ПМНК загружались индивидуально по 50 000 клеток на лунку микрофлюидного чипа, помещаемого в платформу Chromium Controller. Для готовых библиотек проводили контроль качества с помощью Qubit dsDNA HS Assay Kit (ThermoScientific, США) для количественного определения ДНК и Agilent High Sensitivity D1000 ScreenTape Assay (Agilent Technologies, США).

Секвенирование готовых библиотек проводили на платформе Novaseq 6000 (Illumina Inc., США) с использованием наборов NovaSeq 6000 S4 Reagent Kit v1.5 (300 циклов) в режиме парноконцевых прочтений 151–10–10–151. На каждую ячейку загружали пул из 12 образцов с концентрацией в диапазоне 1,4–1,5 нМ.

Биоинформатический анализ

Данные для анализа были получены в результате 5'-секвенирования РНК ПМНК крови. Первичная обработка BCL-файлов, сформированных секвенатором,

включала генерацию FASTQ-файлов с использованием программ CellRanger 7.1.0 и bcl2fastq2 12.20. Выравнивание ридов на референсный геном человека (GRCh38-2020-A) выполнено с помощью CellRanger 7.1.0 [5]. Для устранения контаминации окружающей РНК и детекции дублетов клеток применялись пакеты SoupX 1.6.2 и scDblFinder 1.12.0 в среде R 4.2.1 [6, 7]. Отбор высококачественных клеток проводился по критериям доли митохондриальных генов (<6%), доли генов белков теплового шока (<2%) и количеству экспрессируемых генов (>200).

Дальнейший анализ осуществлялся в среде Python 3.9.16 с использованием пакета scanpy 1.10.2. Нормализация данных проводилась методом log-transformation с добавлением сдвига, а вариабельные гены определялись алгоритмом `seurat_v3`. Интеграция данных осуществлена с помощью `scVI`, `scANVI` (`scvi-tools` 1.1.5), `Seurat` `RPCA` (`Seurat` 5.1.0), `Harmony` (`harmony-pytorch` 0.1.8), `scGen` (2.1.1) и `BKNN` (1.6.0), при этом выбор оптимального метода интеграции выполнен с использованием `scib` 1.1.5. Аннотация клеток производилась инструментами `scParadise` и `Azimuth`, а также на основе анализа экспрессии маркерных генов, полученных из баз данных `CellMarker` 2.0, `PanglaoDb` и `GeneCards` [8–12]. Выявление ДЭГ между подтипами клеток осуществлялось с помощью `scanpy` 1.10.2, а аннотация генов — с использованием `gprofiler-official` 1.0.0.

Для определения дифференциально экспрессированных генов между группами пациентов с LADA и СД1 был использован подход «псевдобалковой» (`pseudobulk`) агрегации, реализованный в пакете `pyDEseq2` (версия 0.4.10). Суть псевдобалкового подхода заключается в том, что отдельные профили экспрессии генов на уровне одиночных клеток (`scRNA-seq`) в пределах каждой иммунной субпопуляции объединяются («агрегируются») в единый «балковый» профиль для каждого образца. Таким образом, сравнение экспрессии ведется между псевдобалковыми профилями, что повышает статистическую мощность и позволяет корректно учитывать вариабельность внутри каждой субпопуляции.

В исследовании был рассмотрен ряд субпопуляций иммунных клеток, в том числе: CD4+ наивные Т-клетки (CD4+ T Naïve), CD4+ Т центральной памяти (CD4+ T central memory), CD4+ Т эффекторной памяти (CD4+ T effector memory), CD8+ наивные Т-клетки (CD8+ T Naïve), CD8+ Т центральной памяти (CD8+ T central memory), CD8+ Т эффекторной памяти (CD8+ T effector memory).

Для выявления статистически значимых изменений экспрессии использовали порог числа p , равный 0,05 (с поправкой на множественные сравнения методом Benjamini–Hochberg), и порог по величине $\log_2\text{FoldChange}$ ($|\log_2\text{FC}| \geq 0,5$). В качестве основной формы визуализации использовались графики рассеяния (Volcano Plot) для каждой из субпопуляций, где по оси x отложена $\log_2\text{FoldChange}$, а по оси y — $-\log_{10}(p\text{-value})$. Области «достоверного понижения/повышения экспрессии» определялись по сочетанию выбранных порогов числа p и $\log_2\text{FoldChange}$.

Статистический анализ

Статистический анализ клинических данных проводился с использованием IBM SPSS версии 23. Для каждой характеристики определялись медиана и 25-й и 75-й процентиля. Нормальность распределения проверялась с помощью одновыборочного критерия Колмогорова–Смирнова ($p=0,05$). Для проверки равенства средних нескольких выборок применялся критерий Краскела–Уоллиса ($p=0,05$) с поправкой Бонферрони, двух выборок — критерий Манна–Уитни. Сравнение качественных признаков между группами проведено методом Хи-квадрат.

Этическая экспертиза

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом (Локальный этический комитет при ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, выписка из протокола №18 от 12 октября 2022 г). Одобрение процедуры проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общая характеристика полученной группы

Ключевые демографические и антропометрические показатели представлены в табл. 1.

Анализ распределения по полу показал, что в группе СД1 мужчины составили 52%, что согласуется с общемировыми данными о небольшом преобладании мужского пола в Европейской популяции, однако между группами при этом значимой разницы не выявлено [13]. В контрольной группе здоровых добровольцев мужчины и женщины были представлены в равной пропорции (50%), что обеспечивает необходимую репрезентативность для сопоставления с пациентами.

Таблица 1. Основные клинические характеристики пациентов, включенных в исследование

Показатели	СД1 N=23	LADA N=15	Здоровые добровольцы N=22	P
Пол, муж., n (%)	12 (52)	7 (47)	11 (50)	>0,05
Возраст, лет	26 [21; 31]	40 [34; 45]	33,5 [27; 42]	<0,001
Длительность заболевания, мес	6 [2; 8]	38 [19; 53]	Не применимо	<0,001*
ИМТ, кг/м ²	22,3 [20,1; 23,8]	23 [20,1; 23,9]	24,8 [20,6; 28,3]	0,214
HbA _{1c} , %	7,8 [6,4; 10,4]	7,1 [6,6; 8,8]	5,1 [4,9; 5,4]	<0,001

Примечание. *Критерий Манна–Уитни для групп СД1 и LADA.

СД1 — сахарный диабет 1 типа; LADA — латентный аутоиммунный диабет взрослых; ИМТ — индекс массы тела; HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

Медиана возраста пациентов с СД1 составила 26 [21; 31] лет, что отражает характерную манифестацию СД1 в молодом возрасте. Для LADA, напротив, медиана составила 40 лет [34; 45], что соответствует диапазону, при котором обычно диагностируется данная форма СД. В контрольной группе медиана возраста 33,5 [27; 42] года была сопоставима с показателями в исследуемых группах, повышая корректность сравнительного анализа.

У пациентов с СД1, LADA и здоровых добровольцев ИМТ соответствовал нормальному референсному значению и не различался между группами.

Анализ дифференциальной экспрессии генов между группами

1. Сравнение пациентов с LADA со здоровыми добровольцами

При анализе ДЭГ при LADA относительно здоровых добровольцев выявлен ограниченный набор генов:

- 1) *HLA-G* демонстрировал значимое снижение уровня экспрессии в CD4+ наивных Т-клетках, CD4+ Т центральной памяти, CD8+ Т центральной памяти и CD8+ Т эффекторной памяти;
- 2) в CD4+ наивных Т-клетках наблюдалось снижение экспрессии *SPARC* и *C20orf204*, а также повышение уровня *AC002460.2*.

Большинство остальных генов в исследованных субпопуляциях не показало статистически значимых различий между LADA и здоровыми добровольцами. Общая структура экспрессии указывала на преимущественно не измененный профиль, за исключением перечисленных выше генов (рис. 1).

2. Сравнение пациентов с СД1 со здоровыми добровольцами

При сравнении пациентов с СД1 со здоровыми добровольцами выявлены следующие отличия:

- 1) в CD4+ наивных Т-клетках значимое повышение уровня транскриптов выявлено для гена *HIST1H2BN*;
- 2) в CD4+ Т центральной памяти было отмечено повышение экспрессии *IFIT1*, *AL163932.1*, *LAMP3*, *CASP3*, *HIST1H2BN* и *GPR18*;
- 3) в CD4+ Т эффекторной памяти выявлено снижение экспрессии гена *TRBV2*.

В субпопуляциях CD8+ наивных Т-клеток, CD8+ Т центральной памяти и CD8+ Т эффекторной памяти по заданным критериям ($p < 0,05$ и $|\log_2FC| \geq 1$) большинство генов не продемонстрировало статистически значимых различий.

Таким образом, в группе СД1 относительно здоровых добровольцев число ДЭГ оказалось ограниченным и сосредоточено преимущественно в CD4+ Т-клетках (рис. 2).

3. Сравнение пациентов с LADA с пациентами с СД1

Данная группа, предположительно, должна была продемонстрировать наибольшие изменения, однако результат позволил идентифицировать только один транскрипт — гипоэкспрессию *C20orf204* в CD4+ наивных Т-клетках, аналогично данным в первой группе (рис. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

1. Сравнение пациентов с LADA со здоровыми добровольцами

1.1. Снижение экспрессии *HLA-G*

Ген *HLA-G* кодирует неклассический белок главного комплекса гистосовместимости (МНС) класса I, известный своими иммунорегуляторными свойствами. *HLA-G* широко изучается в контексте поддержания иммунной толерантности (например, во время беременности низкая экспрессия *HLA-G* клетками трофобласта связана с невынашиванием беременности), а также при трансплантации органов и аутоиммунных процессах. В частности, клетки меланомы экспрессируют большое количество *HLA-G* с целью уклонения от иммунного надзора и продолжения роста [14, 15].

В настоящем исследовании снижение экспрессии *HLA-G* в ряде иммунокомпетентных клеток: CD4+ наивных Т-клетках, CD4+ Т центральной памяти, CD8+ Т центральной памяти и CD8+ Т эффекторной памяти может свидетельствовать о недостаточной или искаженной активации толерогенных механизмов. Поскольку LADA характеризуется более медленным темпом деструкции β-клеток по сравнению с классическим СД1, пониженный уровень *HLA-G* может указывать на особый баланс иммунной системы, при котором толерантность нарушена не столь резко, однако остается недостаточной для защиты β-клеток. Снижение активности *HLA-G* может способствовать активации аутоиммунных Т-клеток и усилению атаки на β-клетки поджелудочной железы.

1.2. Снижение экспрессии *SPARC* и *C20orf204*

SPARC (Secreted Protein Acidic and Rich in Cysteine) — белок, регулирующий взаимодействие клеток с внеклеточным матриксом и участвующий в процессах воспаления, ангиогенеза и ремоделирования тканей [16]. Снижение его экспрессии в CD4+ наивных Т-клетках при LADA может отражать меньшую активность воспалительных каскадов или меньшее вовлечение механизмов тканевого ремоделирования по сравнению со здоровыми добровольцами. В ряде исследований в контексте СД1 или СД у животных наблюдалась повышенная экспрессия *SPARC* в условиях гипертрофии сосудов и повреждения тканей [17]. Кроме того, его связь с метаболическими нарушениями была продемонстрирована при изучении гестационного диабета, где повышенные уровни *SPARC* в плазме ассоциировались с инсулинорезистентностью, дислипидемией и системным воспалением [18].

Экспрессия *C20orf204* может быть вовлечена в посттранскрипционную регуляцию и иммунный ответ. Гипоэкспрессия *C20orf204* может отражать изменения в эпигенетической регуляции при LADA, когда уровень его транскрипции остается ниже, чем при более агрессивных аутоиммунных процессах. В 2021 г. было показано, что *C20orf204* может не только регулировать активность других генов, но и кодировать белок в некоторых опухолях. Так, в клетках гепатоцеллюлярной карциномы обнаружен альтернативный сплайс-вариант, приводящий к синтезу белка длиной 189 аминокислот и ускоренному росту опухоли за счет повышенной продукции рибосомной РНК. Интересно, что в нормальных клетках печени

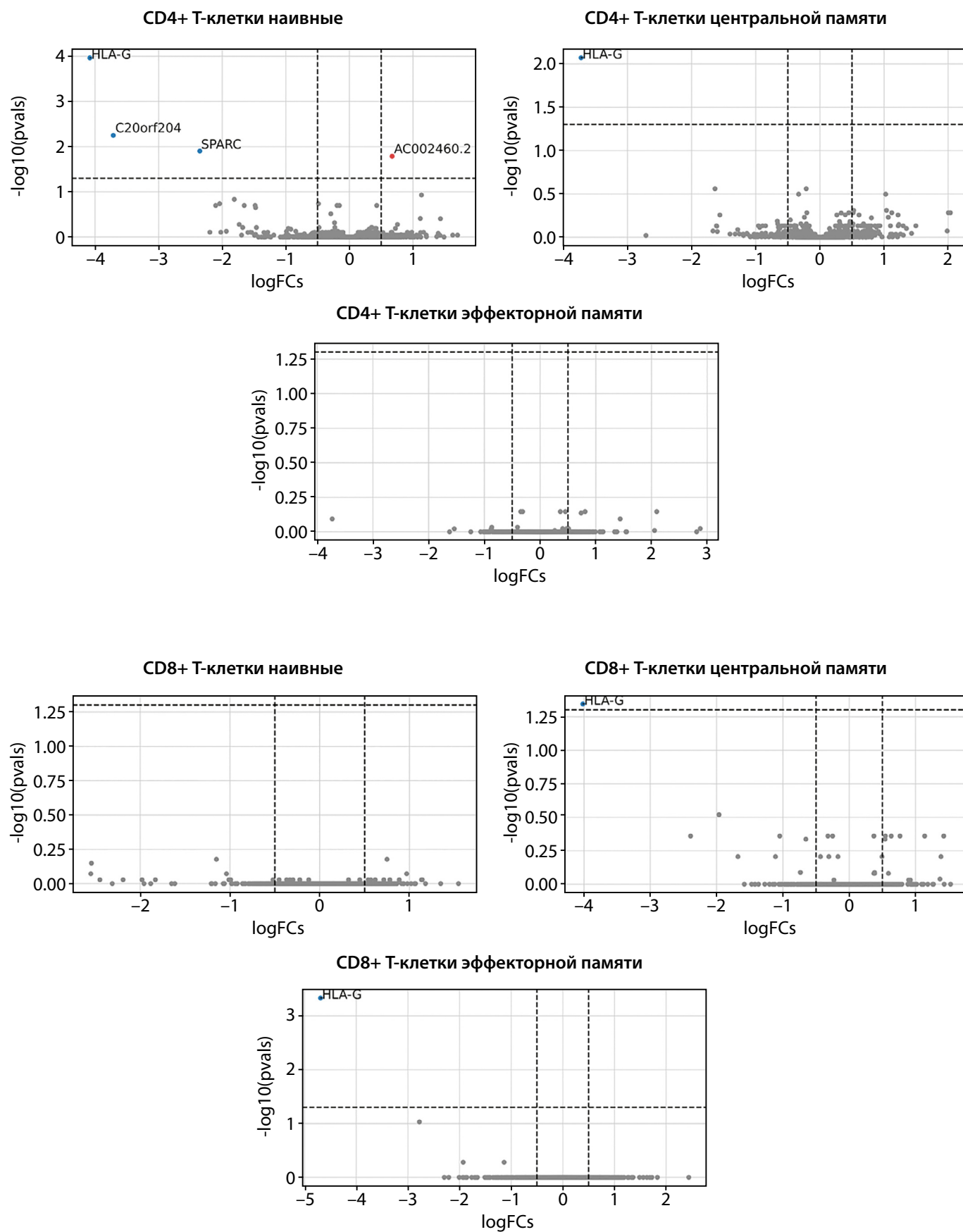


Рисунок 1. Дифференциальная экспрессия генов при сравнении латентного аутоиммунного диабета взрослых и здоровых добровольцев.

Примечание. На графике рассеяния представлены изменения экспрессии генов ($\log_2\text{FoldChange}$) в различных субпопуляциях иммунных клеток. Гены с достоверным снижением экспрессии при LADA ($p < 0,05$, с поправкой на множественные сравнения) выделены синим цветом. Гены, экспрессия которых повышена, выделены красным цветом.

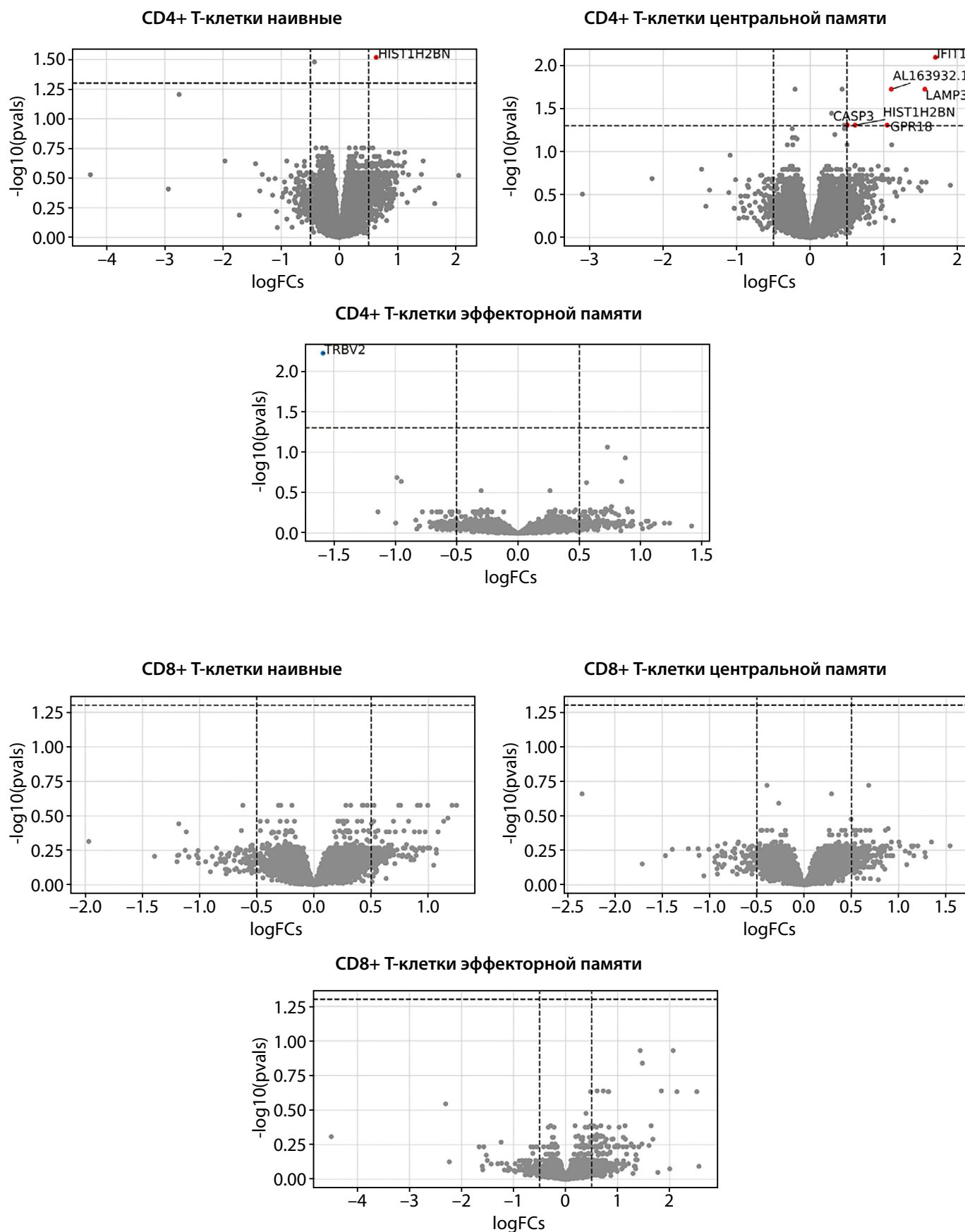


Рисунок 2. Дифференциальная экспрессия генов при сравнении пациентов с сахарным диабетом 1 типа и здоровых добровольцев.

Примечание. На графике рассеяния представлены изменения экспрессии генов ($\log_2\text{FoldChange}$) в различных субпопуляциях иммунных клеток. Гены с достоверным снижением экспрессии при СД1 ($p < 0,05$, с поправкой на множественные сравнения) выделены синим цветом. Гены, экспрессия которых повышена, выделены красным цветом.

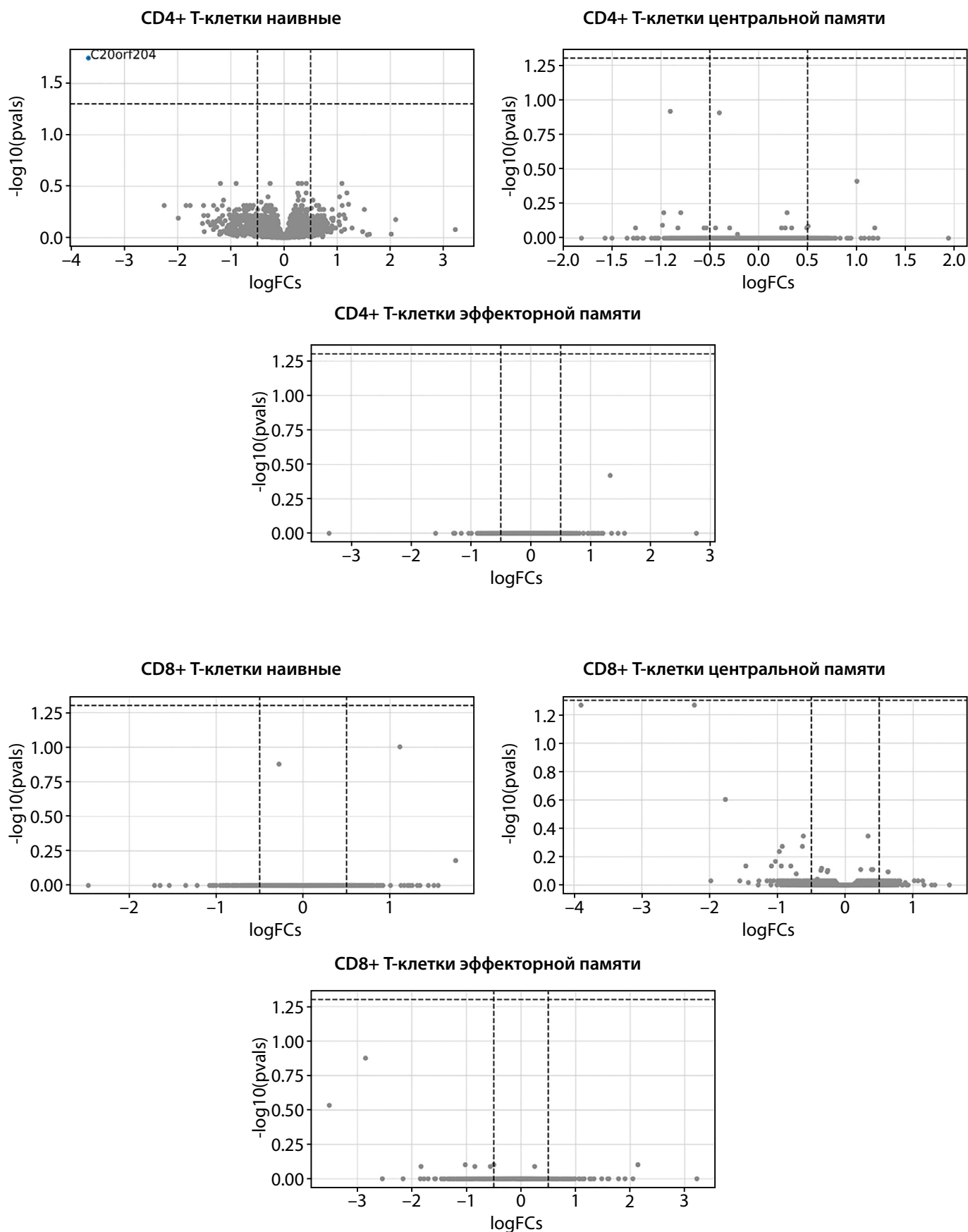


Рисунок 3. Дифференциальная экспрессия генов при сравнении латентного аутоиммунного диабета взрослых и сахарного диабета 1 типа.

Примечание. На графике рассеяния представлены изменения экспрессии генов ($\log_2\text{FoldChange}$) в различных субпопуляциях иммунных клеток. Гены со значимым снижением экспрессии при LADA ($p < 0,05$, с поправкой на множественные сравнения) выделены синим цветом. Гены, экспрессия которых повышена, выделены красным цветом.

этот белок практически не встречается, что может указывать на его специфическую роль в развитии опухолей. При этом в опухолевых клетках активация *C20orf204* часто ассоциируется с эпигенетическими механизмами (например, посредством Мус) и, вероятно, способствует прогрессированию заболевания. Следовательно, пониженный уровень *C20orf204* при LADA может свидетельствовать о «заглушении» данного гена эпигенетическими процессами и сохранении его в неактивном состоянии [19].

1.3. Гиперэкспрессия *AC002460.2*

Обнаруженное повышение экспрессии *AC002460.2* в CD4+ наивных Т-клетках указывает на формирование при LADA особого пула регуляторных некодирующих РНК, отличного от здоровых пациентов. При этом известны самые разные механизмы работы подобных некодирующих РНК: они могут, например, взаимодействовать с транскрипционными факторами, изменять структуру хроматина или контролировать стабильность мРНК и тем самым влиять на продукцию цитокинов и экспрессию костимулирующих молекул. Однако конкретно для *AC002460.2* экспериментальных данных о ее прямом воздействии на эти процессы нет, поэтому ее точную роль в иммунных реакциях еще предстоит выяснить [20].

2. Сравнение пациентов с СД1 со здоровыми добровольцами

2.1. Отличия ДЭГ в CD4+ Т-клетках

В группе СД1 наиболее выраженные изменения затронули популяцию CD4+ Т-клеток.

1. **CD4+ наивные Т-клетки:** повышение экспрессии *HIST1H2BN*. Данный ген относится к семейству гистонов, которые играют ключевую роль в компактизации ДНК и регуляции транскрипции [21, 22]. Ген *HIST1H2BN* ранее биоинформатически предсказан как один из ключевых белков регуляторной сети белок-белковых взаимодействий при хронической болезни почек, развивающейся вследствие СД [23]. Повышение уровня гистоновых транскриптов может говорить о перестройке хроматина и активации Т-клеток в условиях аутоиммунного процесса.
2. **CD4+ Т центральной памяти:** гиперэкспрессия *IFIT1*, *AL163932.1*, *LAMP3*, *CASP3*, *HIST1H2BN*, *GPR18*.
 - *IFIT1* (Interferon-Induced Protein with Tetratricopeptide Repeats 1) — это белок, кодируемый геном *IFIT1*, который активируется в ответ на интерфероны I типа, такие как IFN α и IFN β . Он играет ключевую роль в противовирусной защите организма, подавляя репликацию вирусов и модулируя иммунный ответ [24, 25]. Исследования на мышах показали, что блокировка IFN α на стадии предиабета предотвращает развитие СД1. При этом было установлено, что IFN β не оказывает аналогичного эффекта. Ингибирование IFN α препятствовало проникновению аутоагрессивных Т-лимфоцитов в островки поджелудочной железы и их деструктивному воздействию на β -клетки [26].
 - *LAMP3* (lysosome-associated membrane protein 3), известный также как DC-LAMP, участвует в антиген-презентации дендритными клетками. Гиперэкспрессия *LAMP3* при СД1 может быть связана с его ролью в антиген-презентации дендритными

клетками. *LAMP3* экспрессируется в зрелых дендритных клетках и участвует в процессах, связанных с иммунным ответом. Повышенная экспрессия *LAMP3* может способствовать усилению аутоиммунной реакции против β -клеток поджелудочной железы, что характерно для патогенеза СД1. Кроме того, воспалительные процессы и повышенные уровни интерферонов, наблюдаемые при СД1, могут индуцировать экспрессию *LAMP3*, усиливая аутоиммунное разрушение β -клеток. Исследования показывают, что *LAMP3+* дендритные клетки участвуют во взаимодействии с Т-клетками, влияя на иммунный ответ [27]. Кроме того, *LAMP3* участвует в активации Т-клеток и адаптивном иммунном ответе, что может быть связано с его гиперэкспрессией при аутоиммунных заболеваниях, таких как СД1 [28].

Ранее было показано, что блокирование плазматической мембранной формы белка того же семейства *LAMP1* с помощью моноклональных антител в модели NOD-мышей снижало развитие инсулита и вероятность развития СД [29].

- *CASP3* (Caspase 3) — ключевой фермент апоптоза, повышение уровня которого коррелирует с повреждением клеток, в том числе β -клеток. В нашем исследовании выявлено повышение его экспрессии при СД1 в сравнении со здоровыми добровольцами. *CASP3* играет ключевую роль в апоптозе β -клеток, который не только способствует их разрушению, но и инициирует активацию Т-клеток, специфичных к β -клеткам, через механизмы антиген-кросс-презентации. У мышей с нокаутом гена *CASP3* отсутствует инфильтрация лимфоцитов в островки поджелудочной железы и последующее развитие СД, что подчеркивает значимость *CASP3* в запуске аутоиммунного процесса [30].
- *GPR18* (G protein-coupled receptor 18) играет важную роль в формировании и поддержании популяции CD4+ Т эффекторной памяти, особенно KLRG1+ клеток памяти. Этот рецептор способствует выживанию и накоплению этих клеток, участвующих в иммунном ответе на инфекцию и воспаление. Дефицит *GPR18* приводит к снижению числа эффекторных CD8+ Т-клеток, что подчеркивает его значимость в регуляции иммунной системы [31]. По нашим результатам выявлена гиперэкспрессия этого гена, что соотносится с патогенезом СД1, основанным на аутоиммунном процессе.
- 3. **CD4+ Т эффекторной памяти:** отмечена гипоекспрессия *TRBV2* (T-cell receptor beta variable 2). Это locus варибельности β -цепи Т-клеточного рецептора, и изменение его экспрессии может указывать на перестройку антиген-специфичных Т-клонов [32].

2.2. Отсутствие значимых сдвигов в CD8+ Т-клетках

В CD8+ наивных Т-клеток, CD8+ Т центральной памяти и CD8+ Т эффекторной памяти подавляющее большинство генов не показало статистически значимых изменений. Это может отражать преимущественно CD4+Т-клеточный опосредованный характер аутоиммунной реакции на момент исследования. Известно, что в патогенезе СД1 важную роль играют как CD4+, так и CD8+ Т-клетки, однако профиль экспрессии последних может значительно варьировать в зависимости от стадии заболевания

и индивидуальных особенностей пациентов. Показано, что в ткани поджелудочной железы, полученной *post mortem* от пациентов с СД1, по количеству превалирует CD8+ Т-клетки по сравнению с CD4+ Т-клетками [33].

3. Сравнение пациентов с LADA и пациентов с СД1

Учитывая, что LADA нередко рассматривается как замедленная форма СД1 с частичным сохранением функций β-клеток, ожидалось более широкое расхождение между группами. Однако анализ выявил лишь один ген с достоверно отличной экспрессией — *C20orf204* (гипоэкспрессия в LADA).

C20orf204: уже упоминавшийся белок-кодирующий ген, экспрессия которого также была снижена при сравнении пациентов с LADA со здоровыми донорами. Аналогичное снижение при сравнении с СД1 подтверждает, что именно при LADA его экспрессия остается ниже, чем как при нормальном иммунном ответе (здоровые добровольцы), так и при более типично протекающем аутоиммунном процессе (СД1). Это может свидетельствовать о том, что определенные посттранскрипционные механизмы в LADA активируются иначе, способствуя хронической «вялотекущей» аутоиммунной реакции.

Вероятная причина столь скромной разницы между LADA и СД1 кроется в их общей аутоиммунной основе. Большая часть транскрипционных сдвигов, характерная для СД1, вероятно, присуща и LADA, что и приводит к минимальному расхождению в экспрессии конкретных генов.

Ограничения исследования

Основным ограничением исследования является сравнительно небольшой размер выборки, особенно в группе пациентов с LADA, что могло повлиять на выявление менее выраженных различий в транскриптомном профиле. Кроме того, сравнительный, одномоментный и одноцентровый характер исследования ограничивают возможность обобщения результатов и оценки динамических изменений на разных этапах заболевания. Исследование сосредоточено на анализе экспрессии генов в нескольких ключевых субпопуляциях Т-клеток, что исключает вклад других иммунных клеток, а также эпигенетических и протеомных изменений. Несмотря на это, полученные данные дают ценное представление о молекулярных механизмах LADA и СД1, формируя основу для дальнейших исследований с использованием более крупных выборок и расширенных методологических подходов.

Направления дальнейших исследований

В продолжение данной работы целесообразно провести исследования, направленные на изучение более узких клеточных субпопуляций, таких как Tfh (фолликулярные Т-хелперы), Tr1 (регуляторные Т-клетки 1 типа), γδ-Т-клетки, а также редких популяций CD8+ Т-клеток, включая клетки с характеристиками резидентной памяти (TRM). Анализ данных на уровне отдельных клеток с использованием более глубокого секвенирования и дополнительных биоинформатических методов позволит выявить редкие, но потенциально значимые молекулярные механизмы, недоступные для анализа на текущем уровне разрешения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящее исследование продемонстрировало минимальное различие в транскриптомном профиле между LADA и СД1, выявив лишь один ген (*C20orf204*), уровень экспрессии которого при LADA оставался снижен по сравнению со здоровыми добровольцами и пациентами с СД1. При этом в обеих аутоиммунных группах наибольшее число ДЭГ обнаружено в субпопуляциях CD4+ Т-клеток (наивных и центральной памяти), что подтверждает ведущую роль данного звена в аутоиммунном ответе на β-клетки.

Сравнительный анализ пациентов с LADA и здоровых добровольцев показал снижение экспрессии *HLA-G*, *SPARC* и *C20orf204*, а также повышение транскрипта *AC002460.2*, указывая на сложную регуляцию иммунологической толерантности. В группе СД1 относительно здоровых получены дифференциальные гены (*IFIT1*, *LAMP3*, *CASP3*, *GPR18* и другие), преимущественно затрагивающие именно CD4+ Т-клетки, что согласуется с хорошо известной аутоиммунной природой данного заболевания.

Минимальный объем выявленных различий в экспрессии генов между LADA и СД1 может отражать как реальную транскрипционную близость этих форм диабета, так и возможную недостаточность размера выборки. Вероятно, дальнейшее расширение исследований, включающее более крупные когорты пациентов и дополнительные методы молекулярного анализа (например, эпигенетические и протеомные исследования), позволит точнее охарактеризовать различия в патогенезе этих заболеваний.

В целом работа подтверждает, что LADA представляет собой особую форму СД с общей аутоиммунной природой, типичной для СД1, но обладающей собственными механизмами регуляции иммунного ответа. Глубокое понимание этих механизмов может способствовать разработке более персонализированных стратегий лечения, направленных на модификацию иммунного ответа и сохранение остаточной функции β-клеток в течение более длительного периода.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено в рамках гранта «КНП № 075-15-2024-645 от 12 июля 2024 г.»

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

Участие авторов. Голодников И.И., Подшивалова Е.С., Чечехин В.И., Зубрицкий А.В., Матросова А.А., Дворянчиков Я.В., Самсонова М.Д. и Маркелова Е.К. внесли существенный вклад в анализ данных и интерпретацию результатов, а также участвовали в написании статьи или внесли в рукопись значительные правки с целью повышения ее научной ценности. Медведева Ю.А., Никонова Т.В., Бондаренко Е.В., Попов С.В., Миннихметов И.Р. и Шестакова М.В. принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования, а также участвовали в написании статьи и внесли в рукопись значительные правки. 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

- Ravikumar V, Ahmed A, Anjankar A. A Review on Latent Autoimmune Diabetes in Adults. *Cureus*. 2023;15(10):e47915. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.47915>
- Смирнова О.М., Кононенко И.В., Дедов И.И. Гетерогенность сахарного диабета. Аутоиммунный латентный сахарный диабет у взрослых (LADA): определение, распространенность, клинические особенности, диагностика, принципы лечения. // *Сахарный диабет*. — 2008. — Т. 11. — № 4. — С. 18-23. [Smirnova OM, Kononenko IV, Dedov II. Geterogennost' sakharnogo diabeta. Autoimmunnyy latentnyy sakharnyy diabetes u vzroslykh (LADA): opredelenie, rasprostranennost', klinicheskie osobennosti, diagnostika, printsipy lecheniya. *Diabetes mellitus*. 2008;11(4):18-23. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5583>
- Mussa BM, Venkatachalam T, Srivastava A, et al. Identification of novel differentially expressed genes in type 1 diabetes mellitus complications using transcriptomic profiling of UAE patients: a multicenter study. *Sci Rep*. 2022;12(1):16316. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-18997-w>
- Adewumi OO, Taiwo IA, Oladele EO. In-silico identification of differentially expressed genes in type 1 diabetes mellitus. *Biokemistri*. 2021;33(3):215-226
- Release Notes for Cell Ranger. v7.1.0 Release Notes. 2022. 10X Genomics. [доступ от 20.01.2025]. Доступ по ссылке <https://www.10xgenomics.com/support/software/cell-ranger/latest/release-notes/cr-release-notes>
- Young MD, Behjati S. SoupX removes ambient RNA contamination from droplet-based single-cell RNA sequencing data. *Gigascience*. 2020;9(12):giaa151. doi: <https://doi.org/10.1093/gigascience/giaa151>
- Germain PL, Lun A, Garcia Meixide C, et al. Doublet identification in single-cell sequencing data using scDblFinder. *F1000Res*. 2021;10:979. doi: <https://doi.org/10.12688/f1000research.73600.2>
- Hu C, Li T, Xu Y, et al. CellMarker 2.0: an updated database of manually curated cell markers in human/mouse and web tools based on scRNA-seq data. *Nucleic Acids Res*. 2023;51(D1):D870-D876. doi: <https://doi.org/10.1093/nar/gkac947>
- Franzén O, Gan LM, Björkegren JLM. PanglaoDB: a web server for exploration of mouse and human single-cell RNA sequencing data. *Database (Oxford)*. 2019;2019:baz046. doi: <https://doi.org/10.1093/database/baz046>
- Stelzer G, Rosen N, Plaschkes I, et al. The GeneCards Suite: From Gene Data Mining to Disease Genome Sequence Analyses. *Curr Protoc Bioinforma*. 2016;54(1). doi: <https://doi.org/10.1002/cpbi.5>
- Chechekhina E, Tkachuk V, Chechekhin V. scParadise: Tunable highly accurate multi-task cell type annotation and surface protein abundance prediction. *bioRxiv*. 2024:1-18. doi: <https://doi.org/10.1101/2024.09.23.614509>
- Butler A, et al. Azimuth: A shiny app demonstrating a query-reference mapping algorithm for single-cell data. 2021. Github. [доступ от 20.01.2025]. Доступ по ссылке: <https://github.com/satijalab/azimuth>
- Tatti P, Pavandeep S. Gender Difference in Type 1 Diabetes: An Underevaluated Dimension of the Disease. *Diabetology*. 2022; 3(2):364-368. doi: <https://doi.org/10.3390/diabetology3020027>
- Carosella ED, Favier B, Rouas-Freiss N, Moreau P, Lemaoult J. Beyond the increasing complexity of the immunomodulatory HLA-G molecule. *Blood*. 2008;111(10):4862-4870. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2007-12-127662>
- Alegre E, Díaz-Lagares A, Lemaoult J, et al. Maternal antigen presenting cells are a source of plasmatic HLA-G during pregnancy: longitudinal study during pregnancy. *Hum Immunol*. 2007;68(8):661-667. doi: <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2007.04.007>
- Ham SM, Song MJ, Yoon HS, et al. SPARC Is Highly Expressed in Young Skin and Promotes Extracellular Matrix Integrity in Fibroblasts via the TGF-β Signaling Pathway. *Int J Mol Sci*. 2023;24(15):12179. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms241512179>
- Jandeleit-Dahm K, Rumble J, Cox AJ, et al. SPARC gene expression is increased in diabetes-related mesenteric vascular hypertrophy. *Microvasc Res*. 2000;59(1):61-71. doi: <https://doi.org/10.1006/mvre.1999.2189>
- Xu L, Ping F, Yin J, et al. Elevated plasma SPARC levels are associated with insulin resistance, dyslipidemia, and inflammation in gestational diabetes mellitus. *PLoS One*. 2013;8(12):e81615. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0081615>
- Burbano De Lara S, Tran DDH, Allister AB, et al. C20orf204, a hepatocellular carcinoma-specific protein interacts with nucleolin and promotes cell proliferation. *Oncogenesis*. 2021;10(3):31. doi: <https://doi.org/10.1038/s41389-021-00320-3>
- Atianand MK, Caffrey DR, Fitzgerald KA. Immunobiology of Long Noncoding RNAs. *Annu Rev Immunol*. 2017;35:177-198. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-041015-055459>
- Bannister AJ, Kouzarides T. Regulation of chromatin by histone modifications. *Cell Res*. 2011;21(3):381-395. doi: <https://doi.org/10.1038/cr.2011.22>
- NCBI AceView. Homo sapiens gene HIST1H2BN, encoding histone cluster 1, H2bn. [доступ от: 21.01.2025]; Доступно по ссылке: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/IEB/Research/Acembly/av.cgi?db=human&c=Gene&l=HIST1H2BN>
- Tang YL, Dong XY, Zeng ZG, Feng Z. Gene expression-based analysis identified NTNG1 and HGF as biomarkers for diabetic kidney disease. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(1):e18596. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000018596>
- Pidugu VK, Pidugu HB, Wu MM, et al. Emerging Functions of Human IFIT Proteins in Cancer. *Front Mol Biosci*. 2019;6:148. doi: <https://doi.org/10.3389/fmolb.2019.00148>
- Ivashkiv LB, Donlin LT. Regulation of type I interferon responses. *Nat Rev Immunol*. 2014;14(1):36-49. doi: <https://doi.org/10.1038/nri3581>
- Marro BS, Ware BC, Zak J, et al. Progression of type 1 diabetes from the prediabetic stage is controlled by interferon-α signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017;114(14):3708-3713. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1700878114>
- Wang Z, Ji X, Zhang Y, et al. Interactions between LAMP3+ dendritic cells and T-cell subpopulations promote immune evasion in papillary thyroid carcinoma. *J Immunother Cancer*. 2024;12(5):e008983. doi: <https://doi.org/10.1136/jitc-2024-008983>
- Wang Z, Wang X, Jin R, et al. LAMP3 expression in the liver is involved in T cell activation and adaptive immune regulation in hepatitis B virus infection. *Front Immunol*. 2023;14:1127572. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1127572>
- De Carvalho Bittencourt M, Herren S, Graber P, et al. Extracellular lysosome-associated membrane protein-1 (LAMP-1) mediates autoimmune disease progression in the NOD model of type 1 diabetes. *Eur J Immunol*. 2005;35(5):1501-1509. doi: <https://doi.org/10.1002/eji.200425851>
- Liadis N, Murakami K, Eweida M, et al. Caspase-3-dependent beta-cell apoptosis in the initiation of autoimmune diabetes mellitus. *Mol Cell Biol*. 2005;25(9):3620-3629. doi: <https://doi.org/10.1128/MCB.25.9.3620-3629.2005>
- Sumida H, Cyster JG. G-Protein Coupled Receptor 18 Contributes to Establishment of the CD8 Effector T Cell Compartment. *Front Immunol*. 2018;9:660. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00660>
- Mao XF, Chen XP, Jin YB, et al. The variations of TRBV genes usages in the peripheral blood of a healthy population are associated with their evolution and single nucleotide polymorphisms. *Hum Immunol*. 2019;80(3):195-203. doi: <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2018.12.007>
- Willcox A, Richardson SJ, Bone AJ, et al. Analysis of islet inflammation in human type 1 diabetes. *Clin Exp Immunol*. 2009;155(2):173-181. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2008.03860.x>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*Голодников Иван Иванович, аспирант [Ivan I. Golodnikov, PhD student]; адрес: Россия, 117036 Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0935-9004>; ResearcherID: AAJ-8843-2021; Scopus Author ID: 57208628509; eLibrary SPIN:3213-0916; e-mail: golodnikov.ivan@endocrincentr.ru

Подшивалова Елизавета Сергеевна [Elizaveta S. Podshivalova]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-4275-847X>; ResearcherID: ISB-5640-2023; Scopus Author ID: 57214441739; eLibrary SPIN: 6704-0150; e-mail: lia.pod@yandex.ru

Чечехин Вадим Игоревич, к.м.н. [Vadim I. Chechekhin, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8489-9954>; ResearcherID: AAN-6190-2020; Scopus Author ID: 57204779390; eLibrary SPIN: 2677-1335; e-mail: vadimchex97@gmail.com

Зубрицкий Анатолий Валерьевич [Anatoliy A. Zubritskiy]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5979-7411>; Scopus Author ID: 57202420882; e-mail: a.zubrit@gmail.com

Матросова Алина Антоновна [Alina A. Matrosova]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-9875-4541>; eLibrary SPIN: 4590-5935; e-mail: matrosova.alina@endocrincentr.ru

Дворянчиков Ярослав Владимирович [Yaroslav V. Dvoryanchikov]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2541-3747>; eLibrary SPIN: 5397-7404; e-mail: yaroslav.dvoryanchikov@gmail.com

Самсонова Маргарита Денисовна [Margarita D. Samsonova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2852-807X>; e-mail: samsonovamag@gmail.com

Маркелова Екатерина Константиновна [Ekaterina K. Markelova]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-9301-8848>; e-mail: markelova98@yandex.ru

Медведева Юлия Анатольевна, к.б.н. [Yulia A. Medvedeva, PhD in Biology]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7587-1666>; e-mail: ju.medvedeva@gmail.com

Никонова Татьяна Васильевна, д.м.н. [Tatiana V. Nikonova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5656-2596>; eLibrary SPIN: 8863-0201; e-mail: tatiana_nikonova@mail.ru

Бондаренко Екатерина Владимировна, к.м.н. [Ekaterina V. Bondarenko, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2122-2297>; eLibrary SPIN: 3564-7654; e-mail: ekaterinabondarenko@inbox.ru

Попов Сергей Владимирович, к.б.н. [Sergey V. Popov, PhD in Biology]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1172-3557>; e-mail: swpopov73@gmail.com

Миннихметов Илдар Рамилович, к.б.н. [Ildar R. Minniakhmetov, PhD in Biology]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7045-8215>; eLibrary SPIN: 8643-7056; e-mail: minniakhmetov@gmail.com

Шестакова Марина Владимировна, д.м.н., профессор, академик РАН [Marina V. Shestakova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5057-127X>; ResearcherID: D-9123-2012; Scopus Author ID: 7004195530; eLibrary SPIN: 7584-7015; e-mail: shestakova.mv@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Голодников И.И., Подшивалова Е.С., Чечехин В.И., Зубрицкий А.В., Матросова А.А., Дворянчиков Я.В., Самсонова М.Д., Маркелова Е.К., Медведева Ю.А., Никонова Т.В., Бондаренко Е.В., Попов С.В., Миннихметов И.Р., Шестакова М.В. Транскрипционные особенности аутоиммунного сахарного диабета: дифференциальная экспрессия генов в CD4+ и CD8+ субпопуляциях Т-клеток крови // *Сахарный диабет*. — 2025. — Т. 28. — №2. — С. 124-135. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13316>

TO CITE THIS ARTICLE:

Golodnikov II, Podshivalova ES, Chechekhin VI, Zubritsky AV, Matrosova AA, Dvoryanchikov YV, Samsonova MD, Markelova EK, Medvedeva YA, Nikonova TV, Bondarenko EV, Popov SV, Minniakhmetov IR, Shestakova MV. Transcriptional features of autoimmune diabetes: differentially expressed genes in CD4+ and CD8+ subpopulations of blood T cells. *Diabetes Mellitus*. 2025;28(2):124-135. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13316>

ГЕТЕРОГЕННОСТЬ АУТОИММУННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА У ВЗРОСЛЫХ: ДАННЫЕ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ



© Н.В. Русыева*, И.В. Кононенко, О.К. Викулова, О.М. Смирнова, М.В. Шестакова

ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии», Москва

ОБОСНОВАНИЕ. Аутоиммунный сахарный диабет (СД) у взрослых обладает значительной гетерогенностью. Особое внимание привлекают пациенты с медленным развитием аутоиммунного СД, отсутствием потребности в инсулине в дебюте заболевания. Исследования гетерогенности аутоиммунного СД имеют ключевое значение для разработки персонализированных подходов к лечению, направленных на сохранение функции β -клеток и увеличение длительности инсулиннезависимой фазы заболевания.

ЦЕЛЬ. Изучить гетерогенность аутоиммунного СД у взрослых и выявить факторы, ассоциированные с более поздним назначением инсулинотерапии в реальной клинической практике.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проведен ретроспективный анализ клинических и лабораторных данных 717 пациентов с дебютом СД в возрасте старше 18 лет, которым в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» в период 2017–2022 гг. исследованы антитела к антигенам β -клетки (к GAD, IA-2, ICA, ZnT8, инсулину). Использованы данные электронных медицинских карт базы ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» и анкет Базы данных клинко-эпидемиологического мониторинга СД на территории Российской Федерации. Проведено сравнение групп с повышенным и нормальным титром антител и сравнение пациентов с аутоиммунным СД с разным сроком назначения инсулинотерапии.

РЕЗУЛЬТАТЫ. У 370 пациентов (51,6%) выявлены повышенные антитела к антигенам β -клетки. Комбинация двух и более антител в дебюте СД встречалась у 63,7% пациентов. Чаще были повышены антитела к ZnT8, GAD, IA-2. Пациенты с положительными и отрицательными антителами не различались по возрасту дебюта СД, однако первые в дебюте характеризовались более низким индексом массы тела (ИМТ), большей частотой кетоацидоза, более низким уровнем С-пептида, мочевой кислоты, триглицеридов.

У 36,8% пациентов с положительными антителами потребность в инсулине возникала не ранее, чем через 6 месяцев от дебюта заболевания (через 2 [1; 3] года). В дебюте и в первые 5 лет эти пациенты демонстрировали более высокий ИМТ и уровни триглицеридов, С-пептида; 8,9% пациентов с повышенными антителами получали только пероральные сахароснижающие препараты (ПССП) и/или агонисты рецептора глюкагоно-подобного полипептида 1 (арГПП-1) через 3 [2; 7,5] года от дебюта, при этом уровень гликированного гемоглобина составил 6,7 [6,2; 7,75]%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Аутоиммунный СД у взрослых характеризуется гетерогенностью по темпам снижения функции β -клеток и развития инсулинопотребности. Более позднее назначение инсулинотерапии при аутоиммунном СД ассоциировано со старшим возрастом дебюта заболевания, более высокими ИМТ, уровнем триглицеридов и С-пептида в дебюте заболевания и в динамике. Применение ПССП и/или арГПП1 у пациентов с сохраненным уровнем С-пептида может быть рассмотрено при условии регулярного контроля показателей углеводного обмена и уровня С-пептида. Основным патогенетическим средством лечения при аутоиммунном СД остается заместительная инсулинотерапия.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: антитела к β -клеткам поджелудочной железы; С-пептид; латентный аутоиммунный диабет взрослых; медленно прогрессирующий иммуноопосредованный диабет взрослых; сахарный диабет 1 типа; инсулинопотребность.

HETEROGENEITY OF AUTOIMMUNE DIABETES MELLITUS IN ADULTS: REAL-WORLD CLINICAL PRACTICE

© Nadezhda V. Rusaeva*, Irina V. Kononenko, Olga K. Vikulova, Olga M. Smirnova, Marina V. Shestakova

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

BACKGROUND. To investigate the heterogeneity of autoimmune diabetes mellitus (DM) in adults and identify factors associated with delayed initiation of insulin therapy in real-world clinical practice.

MATERIALS AND METHODS. A retrospective analysis was conducted on clinical and laboratory data from 717 patients with DM onset after the age of 18 who were tested for antibodies against β -cell antigens (GAD, IA-2, ICA, ZnT8, insulin) at the National Medical Research Center for Endocrinology (NMRCE) between 2017 and 2022. Data were obtained from the electronic medical records of the NMRCE database and questionnaires from the nationwide clinical and epidemiological diabetes monitoring system in the Russian Federation. Patients with elevated vs normal antibody titers were compared, as well as patients with autoimmune DM based on the timing of insulin therapy initiation.

RESULTS. Elevated antibodies to β -cell antigens were identified in 370 patients (51.6%). A combination of two or more antibodies at DM onset was found in 63.7% of cases. The most frequently elevated antibodies were ZnT8, GAD, and IA-2. There was no significant difference in age at onset between patients with positive and negative antibodies; however, those with



positive antibodies had lower body mass index (BMI), a higher incidence of ketoacidosis, and lower levels of C-peptide, uric acid, and triglycerides at disease onset.

Among antibody-positive patients, 36.8% did not require insulin therapy until at least 6 months after disease onset (median: 2 [1; 3] years). During onset and the first 5 years, these patients demonstrated higher BMI, triglycerides, and C-peptide levels. Notably, 8.9% of patients with elevated antibodies were managed exclusively with oral glucose-lowering agents and/or glucagon like peptide 1 (GLP-1) receptor agonists for a median of 3 [2; 7.5] years after disease onset, maintaining an HbA1c level of 6.7 [6.2; 7.75]%.

CONCLUSION. Autoimmune DM in adults demonstrates heterogeneity in the rate of β -cell function decline and the development of insulin dependence. Later initiation of insulin therapy in autoimmune DM is associated with older age at onset, higher BMI, triglycerides, and C-peptide levels at diagnosis and during follow-up. The use of oral antidiabetic drugs and/or GLP-1 receptor agonists may be considered for patients with preserved C-peptide levels, provided that carbohydrate metabolism and C-peptide levels are regularly monitored. Nonetheless, insulin replacement therapy remains the primary pathogenetic treatment for autoimmune DM.

KEYWORDS: β -cell autoantibodies; C-peptide; latent autoimmune diabetes in adults; slowly-evolving immune-mediated diabetes of adults; diabetes type 1 diabetes; insulin dependence.

ОБОСНОВАНИЕ

По данным Международной федерации сахарного диабета (СД) (IDF), в 2021 г. в мире насчитывалось 8,4 млн человек, больных СД 1 типа (СД1). Ежегодный прирост составляет более 500 000 новых случаев в год. Предполагается, что в 2040 г. число лиц с СД1 увеличится до 13,5–17,4 млн [1, 2]. По данным IDF 2024 г., из общей численности пациентов с СД1 только 1,81 млн (19,8%) были моложе 20 лет, 6,28 млн (68,6%) были в возрасте от 20 до 59 лет, а 1,06 млн (11,8%) — 60 лет и старше [3].

Заболеваемость СД1 среди детского населения в 2–3 раза выше, чем у взрослых. Так, по данным Росстата, в 2023 г., заболеваемость СД1 (количество больных с диагнозом, установленным впервые в жизни) в возрастной группе от 0 до 14 лет составила 25,5 новых случая на 100 тыс. детского населения (6524 новых случая в год), в возрастной группе 15–17 лет — 32,1/100 тыс. населения (1485 новых случаев в год), у взрослых — 11,9/100 тыс. населения (13 844 новых случая в год) [4, 5]. Таким образом, хотя заболеваемость СД1 у детей значительно выше, чем у взрослых, количество впервые выявленных случаев СД1 у взрослых значительно превышает данный показатель у детей.

Дифференциальная диагностика СД1 и СД 2 типа (СД2) у взрослых основывается на клинической картине в дебюте заболевания. Так, для СД1 характерно острое начало и выраженная декомпенсация углеводного обмена, развитие кетоза и кетоацидоза, отсутствие эффекта при назначении пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП), значительное ухудшение состояния при отсутствии своевременного назначения инсулина. Однако в реальной клинической практике типичные проявления СД1 наблюдаются не всегда.

Улучшение методов диагностики и осведомленности врачей и населения о симптомах заболевания привело к тому, что диагностика СД1 все чаще происходит своевременно, до развития острой метаболической декомпенсации, а иногда даже на стадии начальных нарушений углеводного обмена [6]. В этом случае период времени до развития абсолютного дефицита инсулина и инсулинопотребности увеличивается, а вовремя начатая инсулинотерапия может приводить к более длительной ремиссии заболевания.

Латентный аутоиммунный диабет взрослых (LADA — Latent Autoimmune Diabetes in Adults) или СД типа 1,5) —

особый вариант аутоиммунного СД — был описан еще в середине 80-х годов прошлого века. [7]. При этом подчеркивалось, что наличие аутоантител к антигенам β -клетки у взрослых пациентов с клинической картиной СД2 в дебюте заболевания свидетельствует о высоком риске развития инсулинопотребности. По разным данным, на долю LADA приходится 4–12% всех пациентов с диагнозом СД2 [8, 9]. Однако многочисленные наблюдения указывают на значительные различия в сроках развития потребности в инсулине у пациентов с LADA. Так, несмотря на наличие антител, у одних пациентов необходимость назначения инсулина возникает уже в первые годы заболевания, тогда как у других компенсация углеводного обмена и через 10 лет достигается терапией ПССП [8].

В условиях стремительного роста заболеваемости СД исследования, направленные на выявление гетерогенности аутоиммунного СД, приобретают особую значимость. Понимание различных вариантов течения аутоиммунного СД способствует разработке более точных, персонализированных подходов к диагностике и лечению заболевания, направленных на оптимизацию сахароснижающей терапии (ССТ) и сохранение функции β -клеток.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить гетерогенность аутоиммунного СД у взрослых и выявить факторы, ассоциированные с более поздним назначением инсулинотерапии в реальной клинической практике.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучаемая популяция

Пациенты с дебютом СД в возрасте 18 лет и старше, имеющие антитела к антигенам β -клеток поджелудочной железы.

Источник случаев: база электронных медицинских карт (ЭМК) ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России (далее — ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»).

Критерии отбора пациентов:

- диагноз «СД» в ЭМК ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» (коды МКБ-10: E10, E11, E13, E14);
- наличие в ЭМК ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» результатов исследований антител к антигенам β -клеток

поджелудочной железы, проведенных в период с 2017 по 2022 гг.;

- дебют СД в возрасте 18 лет и старше;
- наличие сведений о пациенте в Базе данных клинико-эпидемиологического мониторинга СД (БД СД) на территории Российской Федерации ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России по состоянию на 01.08.2024 г.

Дизайн исследования

Когортное исследование с ретроспективным анализом базы данных.

1. Одномоментный ретроспективный анализ клинических особенностей и иммунологического статуса (антитела к антигенам β -клетки) пациентов с аутоиммунным СД в дебюте заболевания.
2. Ретроспективный анализ уровня С-пептида в дебюте заболевания, а также в динамике у пациентов с антителами к антигенам β -клетки (анализировались все доступные данные в ЭМК ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»).
3. Анализ ССТ на момент последнего визита (последнего обновления анкеты) в БД СД (на сроке 5 [3; 7] лет от дебюта СД).

Необходимо подчеркнуть, что длительность наблюдения, которая учитывалась при анализе ССТ, была в среднем меньше, чем при анализе иммунологического статуса и С-пептида. Это связано с тем, что в некоторых случаях последняя запись в анкете пациента в БД СД была сделана существенно раньше до его обследования в НМИЦ эндокринологии.

4. Анализ сроков назначения инсулинотерапии у пациентов, имеющих антитела к антигенам β -клетки. При этом пациенты были разделены на 2 группы: с началом постоянной инсулинотерапии в первые 6 мес и более, чем через 6 мес от начала заболевания.
 5. Анализ изменения диагноза: первый и последний доступный диагноз.
- Дизайн исследования представлен на рис. 1.

Методы

Обезличенные данные анамнеза, лабораторных исследований, клинических характеристик пациентов были загружены из ЭМК ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», а также из анкет пациентов в БД СД (визит в год дебюта СД и последний доступный визит).

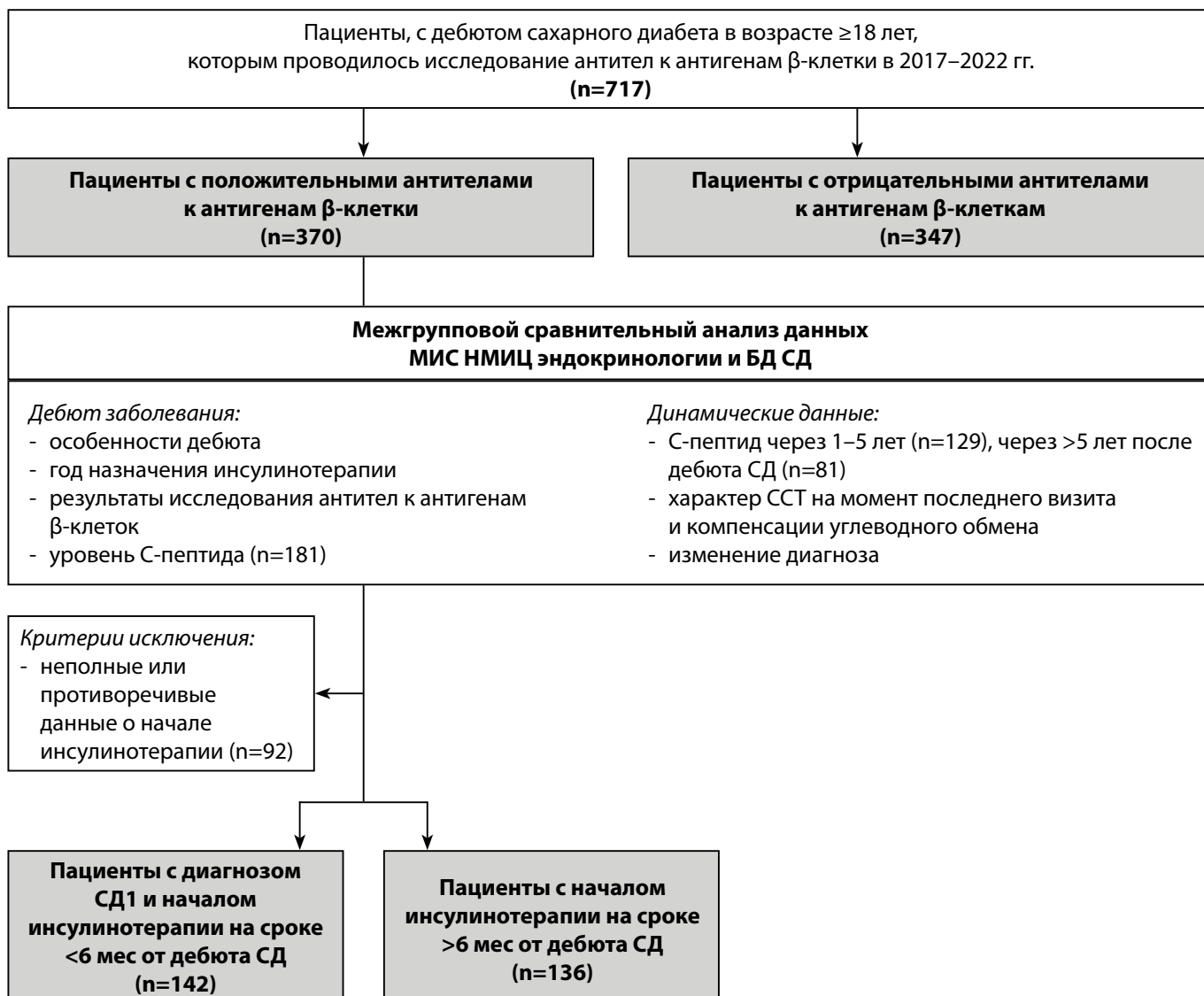


Рисунок 1. Дизайн исследования.

Примечание. МИС — медицинская информационная система; ССТ — сахароснижающая терапия; СД — сахарный диабет; СД1 — сахарный диабет 1 типа

Таблица 1. Результаты исследования антител (n=717)

Вид антитела (референсный интервал)	Пациенты, которым проводилось исследование этого вида антител, n (%)	Пациенты с наличием антитела к антигенам β -клетки, n (%)	Титр антител, Ед/л
Антитела к GAD (ПИ 0–10 Ед/л)	610 (85,1)	195 (32,2)	250 [97,6; 1634]
Антитела к IA-2 (ПИ 0–10 Ед/л)	565 (78,8)	175 (31,0)	233,2 [65,1; 336,5]
Антитела к ICA (ПИ 0–1 Ед/л)	411 (57,3)	96 (23,4)	12,55 [6,55; 15,8]
Антитела к ZnT8 (ПИ 0–15 Ед/л)	423 (59,0)	164 (38,8)	228,65 [39,6; 486,6]
Антитела к инсулину (ПИ 0–10 Ед/л)	333 (46,4)	18 (5,41)	13,595 [10,9; 20,7]

Примечание. * — учитывались только значения выше референса лаборатории. GAD — глутаматдекарбоксилаза; IA-2 — тирозинфосфатаза; ICA — антигены островковых клеток; ZnT8 — транспортер цинка-8; ПИ — референсный интервал.

Анализировались следующие параметры:

- Данные анамнеза:
 - возраст дебюта СД;
 - сведения о ССТ: проанализированы данные последнего визита БД СД (тип ССТ и уровень HbA_{1c}). С целью достижения сопоставимости групп по длительности заболевания в анализ были включены только пациенты со сроком наблюдения до 15 лет включительно;
 - сроки назначения постоянной инсулинотерапии: точные сведения для каждого пациента собраны из записей в ЭМК НМИЦ эндокринологии.
- Антропометрические характеристики: индекс массы тела (ИМТ) в дебюте заболевания.
- Результаты лабораторных исследований:
 - биохимические показатели: общий холестерин, липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), триглицериды, мочевая кислота в дебюте заболевания (первый год) и в динамике;
 - уровень С-пептида в дебюте (первый год заболевания) и в динамике. Референсные значения (ПИ) 1,1–4,4 нг/мл. Сохранным считался уровень С-пептида $\geq 1,1$ нг/мл;
 - результаты исследования антител к антигенам β -клетки: антител к глутаматдекарбоксилазе (GAD, референсный интервал (ПИ) 0–10 Ед/мл), тирозинфосфатазе (IA-2, ПИ 0–10 Ед/мл), островковым клеткам поджелудочной железы (ICA, ПИ 0–1 Ед/мл); транспортеру цинка 8 (ZnT8, ПИ 0–15 Ед/мл); инсулину (IAA, ПИ 0–10 Ед/мл).
 - Положительным результатом иммунологического анализа считалось наличие хотя бы одного вида антител выше ПИ;
 - уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c} , %).
- Сведения о первом доступном и последнем (итоговом) диагнозах и датах их установления.

Статистический анализ

Статистическую обработку данных выполняли в программе Statistica 13.5.0.17 x86 (Tibco Software, 2018). Для оценки нормальности распределения признаков применялся критерий Колмогорова-Смирнова.

Распределение количественных признаков представлено в виде медиан и межквартильного интервала (25%-и 75%-квартили) — Me [Q1; Q3]. Качественные данные представлены в виде абсолютных (n) и относительных величин (%).

Значимость различий между количественными признаками в независимых выборках оценивалась с помощью критерия Краскелла-Уоллиса для всей выборки в целом, попарные межгрупповые различия — с помощью U-критерия Манна-Уитни. Попарные межгрупповые различия — с помощью точного критерия Фишера (two-sided p), для множественных сравнений — критерий Фримена-Холтона. Корреляцию между переменными оценивали с помощью ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимым считали уровень ошибки первого рода менее 5% ($p < 0,05$), также учитывалась поправка Беньямини-Хохберга на множественные сравнения (с помощью сервиса <https://tools.carbocation.com/FDR>).

Этическая экспертиза

Проведение научно-исследовательской работы было одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Выписка из протокола №18 заседания локального этического комитета от 12 октября 2022 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В выборку включено 717 пациентов с СД (412 женщин и 305 мужчин), которым в период с 2017 по 2022 гг. было проведено исследование антител к антигенам β -клетки. Средний возраст дебюта заболевания — 35 [27; 46] лет. Повышение антител было обнаружено у 370 пациентов (51,6%).

Результаты исследований антител к антигенам β -клетки

Длительность заболевания на момент исследования антител составила 1 [0; 5] год. У 378 пациентов анализ проведен в первый год заболевания, у 94 — через 2–3 года от дебюта заболевания, у 230 — более, чем через 3 года (на сроке 9 [6; 15] лет от дебюта). У 15 пациентов исследование проводилось еще до манифестации СД.

Исследование трех и более антител проводилось у 526 пациентов. Чаще всего исследовались 3 вида антител (n=224), реже — 5 (n=164) и 4 (n=138). Результаты исследования антител представлены в табл. 1.

Подробная характеристика комбинаций антител представлена на рисунке в приложении 1, рис. 1. Среди пациентов, которым иммунологическое исследование проводилось в течение первого года заболевания, исследование трех и более антител было проведено у 157 пациентов,

при этом наличие комбинации ≥ 2 -х положительных анти-тел отмечалась у 63,7% (100 пациентов).

Клиническая характеристика пациентов с аутоиммунным сахарным диабетом в дебюте заболевания. Особенности иммунологического статуса

Антитела к антигенам β -клетки являются маркерами аутоиммунного СД, что позволяет рассматривать пациентов с положительными антителами как пациентов с аутоиммунным СД.

Средний возраст дебюта СД у пациентов с положительными антителами составил 34 [25; 47] года, ИМТ — 22,9 [20,7; 26,0] кг/м². Пациенты с положительными и отрицательными антителами не различались по полу и возрасту дебюта заболевания (табл. 2), однако в дебюте заболевания пациенты с положительными антителами имели значимо меньший ИМТ, более низкие уровни триглицеридов и мочевой кислоты, у них чаще отмечался кетоацидоз и кетонурия.

При корреляционном анализе данных пациентов с положительными антителами были выявлены следующие закономерности:

- снижение титра антител к ZnT8 по мере увеличения длительности заболевания ($r=-0,314$, $p<0,001$);
- связь между антителами к GAD и ICA: пациенты с антителами к GAD чаще имели также антитела к ICA, причем в более высоком титре ($p<0,001$); титры этих антител положительно коррелировали между собой ($r=0,335$; $p=0,003$);

- связь между антителами к IA-2 и ZnT8: пациенты с антителами к IA-2 чаще имели повышенные антитела к ZnT8 ($p=0,008$);
- у пациентов с большим количеством видов антител в дебюте заболевания наблюдался более низкий уровень С-пептида в дебюте ($r=-0,395$, $p<0,001$) и более высокий титр антител к ICA ($r=0,408$, $p=0,002$).

Вместе с тем не было выявлено корреляционной связи между титром антител (всех видов) и возрастом дебюта СД, ИМТ, уровнем С-пептида, как в дебюте заболевания, так и в динамике, а также периодом до назначения инсулинотерапии ($p>0,05$).

К концу первого года заболевания инсулинотерапию получали 70,2% пациента с положительными антителами и 63,8% пациентов с отрицательными антителами. Однако динамические данные о наличии ремиссии СД и отмене инсулинотерапии, назначении ПССТ отсутствуют.

В группе с положительными антителами у пациентов с ожирением инсулинотерапия ($n=14$) была инициирована позже (1 [0; 2,5] год), чем у пациентов без ожирения ($n=169$), которым инсулинотерапия была назначена в первый год заболевания ($p<0,001$).

Среди пациентов с положительными антителами, получающих инсулинотерапию, у 36,4% инсулинотерапия была назначена в срок более, чем через 6 мес от дебюта заболевания (через 2 [1; 3] года).

Основные характеристики пациентов на момент последнего визита представлены в табл. 1 приложения 2.

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов в дебюте заболевания

	Пациенты с положительными антителами (n=370)		Пациенты с отрицательными антителами (n=347)		Р-значение
	n	Me [Q1; Q3]	n	Me [Q1; Q3]	
Пол, муж/жен, n (%)	147/223 (39,7/60,3)		158/189 (45,5/54,5)		0,131
Возраст дебюта, лет	370	34 [25; 47]	347	35 [28; 44]	0,337
Наличие в анамнезе данных о кетоацидозе/кетонурии в дебюте, n (%)	85 (23)		52 (14,9)		0,011
ИМТ в дебюте, кг/м ²	183	22,9 [20,7; 26,0]	157	24,9 [22,0; 28,4]	<0,001
Категории ИМТ в дебюте, n (%):					0,012
- недостаточная (ИМТ<18,5 кг/м ²)	183	- 17 (9,29)	157	- 10 (6,37)	
- нормальная (ИМТ 18,5–24,9 кг/м ²)		- 104 (56,8)		- 72 (45,9)	
- избыточная (ИМТ 25,0–29,9 кг/м ²)		- 48 (26,2)		- 46 (29,3)	
- ожирение (ИМТ $\geq$ 30,0 кг/м ²)		- 14 (7,65)		- 29 (18,5)	
Общий холестерин, ммоль/л	189	4,8 [4,2; 6]	154	5 [4,25; 5,9]	0,603
Триглицериды, ммоль/л	150	0,91 [0,7; 1,33]	120	1,19 [0,82; 1,9]	<0,001
ЛПНП, ммоль/л	135	3 [2,4; 3,77]	99	3,08 [2,36; 4,0]	0,716
ЛПВП, ммоль/л	76	1,38 [1,11; 1,59]	68	1,13 [0,96; 1,5]	0,023*
Мочевая кислота, мкмоль/л	67	243 [194; 300]	65	282 [230; 338]	0,004
HbA _{1c} , %	153	8,4 [6,8; 10,5]	129	7,9 [6,7; 10]	0,302
Уровень С-пептида, нг/мл	102	1,07 [0,74; 1,61]	79	1,63 [1,29; 2,55]	<0,001

Примечание.

* — статистическая тенденция ($p<0,05$, но не достигает порога значимости с поправкой Беньямини-Хохберга).

HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; ИМТ — индекс массы тела; ЛПВП — липопротеиды высокой плотности; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности.

Функция β -клеток у пациентов с аутоиммунным сахарным диабетом в дебюте заболевания и в динамике

Для оценки функции β -клеток проводилось исследование С-пептида натощак.

Средний уровень С-пептида в дебюте заболевания у пациентов с положительными антителами был значительно ниже, чем у пациентов с отрицательными антителами (табл. 3). Несмотря на это, у 50% пациентов с положительными антителами уровень С-пептида натощак в дебюте сохранялся на уровне более 1,1 нг/мл. При сравнении по критерию Манна-Уитни пациенты с положительными антителами с сохранным ($>1,1$ нг/мл) и со сниженным С-пептидом ($<1,1$ нг/мл) не различались по титру и комбинации антител ($p>0,05$), несмотря на ранее выявленную отрицательную корреляцию между этими параметрами.

Сохранный уровень С-пептида спустя 1–5 лет от дебюта заболевания (через 3 [2; 3] года) регистрировался у 34 пациентов с положительными антителами (44,7% обследованных), а при длительности наблюдения более 5 лет — у 9 из 33 пациентов (27,3%) с положительными антителами (табл. 3).

У пациентов с положительными антителами средний уровень С-пептида в динамике был значительно ниже, чем у пациентов с отрицательными антителами, как спустя 1–5 лет, так и спустя >5 лет от дебюта (табл. 3, рис. 2).

Анализ сахароснижающей терапии

При анализе ССТ на момент последнего визита с целью достижения сопоставимости групп по длительности наблюдения в анализ были включены только пациенты с длительностью наблюдения до 15 лет включительно ($n=592$).

Данные о ССТ на момент последнего визита были доступны у 316 пациентов с положительными антителами. Медианный период наблюдения пациентов с положительными антителами составил 5 [3; 7] лет, возраст — 41 [32; 52] год. Инсулинотерапию получали 260 человек с положительными антителами (82,3%), ПССП и/или агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) — 28 человек (8,86%) и 27 человек (8,54%) — ПССП и/или арГПП-1 в комбинации с инсулином (рис. 3). Один пациент продолжал соблюдать только диету.

У пациентов, получающих только ПССП и/или арГПП-1, уровень HbA_{1c} на момент последнего визита составил 6,7 [6,2; 7,8]%, ПССП и/или арГПП-1 в комбинации с инсулинотерапией — 7,8 [6,5; 8,3]%.

Анализ сроков назначения инсулинотерапии

В ЭМК НМИЦ эндокринологии сведения о сроке назначения постоянной инсулинотерапии были доступны для 330 из 370 пациентов с положительными антителами. Однако у 44 пациентов сведения были неоднозначными и не позволяли точно установить срок назначения инсулинотерапии.

Таблица 3. Динамика С-пептида у пациентов с положительными и отрицательными антителами в дебюте сахарного диабета через 1–5 лет и >5 лет от дебюта заболевания

	Пациенты с положительными антителами (n=370)		Пациенты с отрицательными антителами (n=347)		Р-значение
	n	Me [Q1; Q3]	n	Me [Q1; Q3]	
Уровень С-пептида в дебюте заболевания					
Пациенты с С-пептидом >1,1 нг/мл в дебюте, n (%)	102	51 (50,0)	79	67 (85,8)	<0,001
С-пептид в первый год заболевания, нг/мл		1,07 [0,74; 1,61]		1,63 [1,29; 2,55]	<0,001
Уровень С-пептида спустя 1–5 лет от начала заболевания					
Пациенты с С-пептидом >1,1 нг/мл, n (%)	76	34 (44,7)	53	31 (58,5)	0,153
Уровень С-пептида, нг/мл		1,07 [0,5; 1,5]		1,5 [0,75; 2,2]	0,007
Длительность заболевания на момент исследования, лет		3 [2; 3]		3 [2; 4]	0,555
Уровень С-пептида спустя >5 лет от начала заболевания					
Пациенты с уровнем С-пептида >1,1 нг/мл, n (%)	33	9 (27,3)	48	27 (56,3)	0,013*
Уровень С-пептида, нг/мл		0,49 [0,07; 1,1]		1,58 [0,7; 2,3]	<0,001
Длительность заболевания на момент исследования, лет		8 [7; 11]		11 [7; 16]	0,046

Примечание. * — статистическая тенденция.

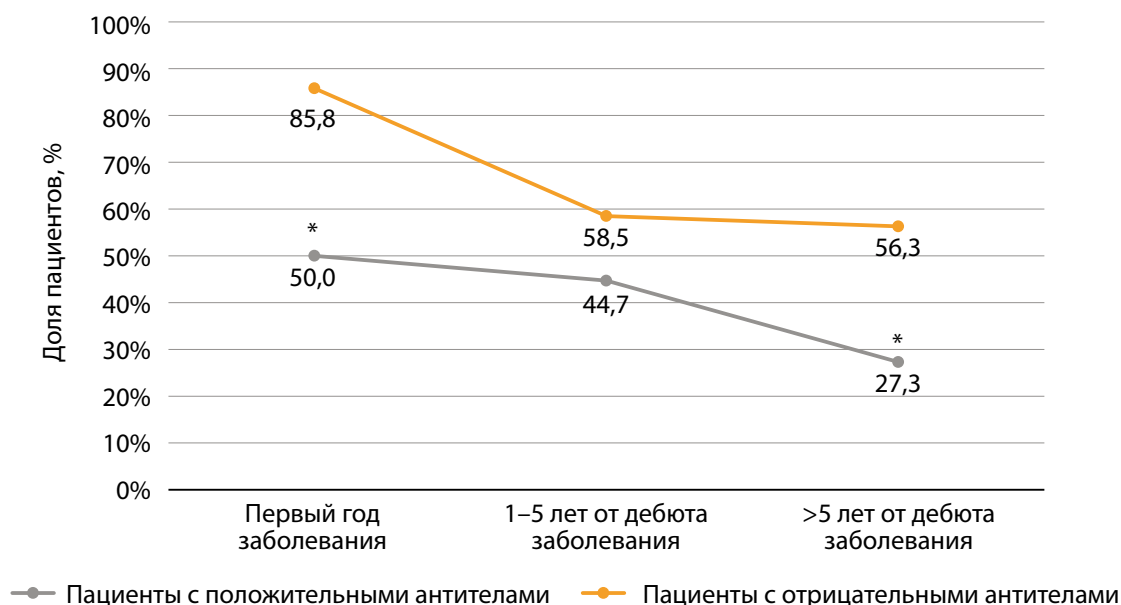


Рисунок 2. Доля пациентов с положительными и отрицательными антителами с сохранным уровнем базального С-пептида на разных сроках заболевания.

Примечание. * — статистически значимые различия.

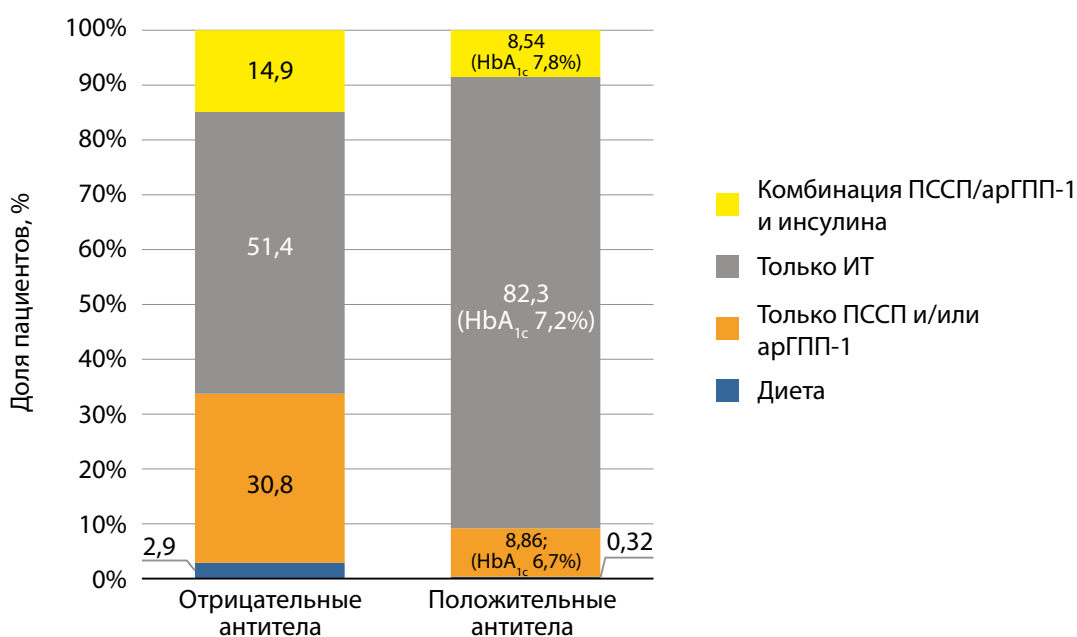


Рисунок 3. Структура сахароснижающей терапии на момент последнего визита в группах пациентов с отрицательными (n=276) и положительными (n=316) антителами.

Примечание. Различия между группами статистически значимы ($p < 0,001$, критерий Фримена-Холтона). В анализ включены только пациенты с длительностью заболевания до 15 лет. Группы сопоставимы по длительности наблюдения ($p = 0,088$).

HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; арГПП-1 — агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1; ПССП — пероральные сахароснижающие препараты.

При анализе обнаружено, что 120 пациентам (36,4%) инсулинотерапия не назначалась в течение 6 мес от дебюта заболевания и впервые была начата спустя 2 [1; 3] года. Однако 8 из них были исключены из дальнейшего анализа в связи с тем, что сведения об инсулинотерапии в анкете БД СД противоречили данным ЭМК. Еще 24 пациентам (7,2%), по данным ЭМК, инсулинотерапия не назначалась вообще, что подкреплялось данными анкеты БД СД.

В зависимости от срока начала инсулинотерапии пациенты с положительными антителами были разделены на 3 группы.

1 группа: интенсифицированная инсулинотерапия была назначена в срок до 6 мес от дебюта заболевания и продолжалась на момент последнего визита (n=142). Диагноз «СД1» данным пациентам был установлен сразу в дебюте заболевания и не менялся в дальнейшем.

2 группа: инсулинотерапия была назначена через 6 и более месяцев от начала заболевания (спустя 2 [1; 3] года) или не назначена вообще (n=112). Из них 15 пациентов получали комбинацию инсулина и ПССП и/или арГПП-1 (период наблюдения 8 [4; 12] лет, HbA_{1c} 7,8 [6,3; 8,4]%).

У 8 из 14 обследованных пациентов этой группы С-пептид в дебюте был в норме ($\geq 1,1$ нг/мл). Спустя 1–5 лет нормальный уровень С-пептида регистрировался у 14 из 38 обследованных пациентов, спустя >5 лет — у 4 из 15 обследованных.

Первоначально 49 пациентам этой группы (43,8%) был поставлен диагноз «СД2» (E11), у 18 пациентов (16,1%) тип СД не был определен (E13, E14), и только 45 пациентов (40,2%) имели диагноз «СД1» (E10) исходно.

3 группа: инсулинотерапия не назначена на сроке наблюдения 5 [3; 8] лет ($n=24$). При этом уровень HbA_{1c} на момент последнего визита составил 6,9 [6,3; 7,9]%. Среди этих пациентов только один исходно имел диа-

гноз «СД1». Данные об уровне С-пептида в этой группе ограничены.

Пациенты 2-й и 3-й групп не различались по возрасту, ИМТ, уровню С-пептида в дебюте, титру антител, длительности наблюдения, HbA_{1c} на момент последнего визита ($p>0,05$), поэтому при дальнейшем анализе были объединены в одну группу. В объединенной группе первоначальный диагноз «СД2» (E11) имели 69 пациентов (50,7%), неуточненный СД и «другие типы СД» — 21 пациент (15,4%). Только 46 пациентов (33,8%) имели диагноз «СД1» (E10) исходно.

Подробная сравнительная характеристика пациентов в зависимости от срока назначения инсулинотерапии представлена в табл. 4.

Таблица 4. Сравнительная характеристика пациентов с положительными антителами к антигенам β -клетки в зависимости от срока назначения инсулинотерапии

	(1) Инсулин назначен в срок менее 6 мес от дебюта СД (n=142)		(2) и (3) Инсулин назначен в срок позже 6 мес от дебюта СД или не назначен (n=136)		Р-значение
	n	Me [Q1; Q3]	n	Me [Q1; Q3]	
Клинические характеристики в дебюте заболевания					
Возраст дебюта, лет	142	28,5 [22,0; 37,0]	136	39,5 [31; 50,5]	<0,001
ИМТ в дебюте, кг/м²	86	22,1 [19,1; 24,6]	56	23,5 [21,9; 27,8]	<0,001
Масса тела в дебюте: недостаток/нормальная/ избыточная/ожирение, n (%)	86	13/54/18/1	56	1/32/14/9	<0,001
Триглицериды в дебюте заболевания, ммоль/л	65	0,78 [0,66; 1,13]	41	1,07 [0,8; 1,5]	0,007
С-пептид в динамике					
С-пептид в дебюте заболевания, нг/мл	49	0,99 [0,57; 1,33]	18	1,62 [0,83; 1,89]	0,016 [#]
С-пептид через 1–5 лет заболевания, нг/мл	8	0,37 [0,13; 0,72]	43	1,07 [0,63; 1,46]	0,006
С-пептид через >5 лет, нг/мл	Мало данных (n=5; 0,03–0,98)		18	0,42 [0,08; 1,37]	0,550
Антитела к антигенам β-клетки					
Длительность наблюдения на момент исследования антител, лет	142	0 [0; 3]	136	2 [1; 3]	<0,001
Число пациентов с наличием ≥2 повышенных антител*, n (%)	114	60 (52,6)	105	63 (60,0)	0,280
Пациенты с повышенными антителами к GAD, n (%)	127	67 (52,8)	116	78 (67,2)	0,026 [#]
Титр антител к GAD, Ед/мл	67	225 [69,7; 780]	78	320 [159; 2000]	0,010 [#]
Титр антител к IA-2, Ед/мл	75	151 [62,3; 305]	59	245 [75,8; 358]	0,148
Титр антител к ICA, Ед/мл	33	12,1 [5,4; 15,7]	37	12,8 [11,3; 15,7]	0,521
Титр антител к ZnT8, Ед/мл	66	260 [51,0; 500]	56	277 [39,8; 476]	0,742
Титр антител к инсулину, Ед/мл	6	13,1 [10,9; 13,8]	8	17,8 [12,5; 37,5]	0,272
Данные последнего визита					
Длительность наблюдения на момент последнего визита, лет	126	4 [3; 7]	125	5 [3; 8]	0,146
HbA _{1c} на момент последнего визита, %	107	7,2 [6,5; 7,9]	107	7,2 [6,5; 8,0]	0,889

Примечание. Показатели титров антител рассчитаны только для значений выше референсного интервала.

* — среди пациентов, которым исследовано 3 и более видов антител.

[#] — статистическая тенденция.

ИМТ — индекс массы тела; СД — сахарный диабет; GAD — глутаматдекарбоксилаза; IA-2 — тирозинфосфатаза; ICA — антигены островковых клеток; ZnT8 — транспортер цинка-8; HbA_{1c} — гликированный гемоглобин;

Пациенты с более поздним назначением инсулинотерапии имели больший возраст дебюта, ИМТ, уровень триглицеридов и демонстрировали более высокие показатели базального С-пептида в дебюте СД и на сроке 1–5 лет от дебюта. Количество повышенных видов антител не отличалось от группы 1, но выявлена статистическая тенденция к более частому выявлению антител к GAD и более высокому их титру.

При этом различий по уровню HbA_{1c} на момент последнего визита при сопоставимой длительности заболевания между группами не выявлено ($p=0,889$). В группе пациентов, получающих только ПССП и/или арГПП-1, уровень HbA_{1c} на сроке 5 [3; 8] лет от дебюта составил 6,9 [6,3; 7,9] %.

Изменение диагноза у пациентов

В группе пациентов с положительными антителами 58,5% имели первоначальный диагноз «СД1» (E10), 119 пациентов (32,2%) — «СД2» (E11), 0,8% были классифицированы, как «другие уточненные типы диабета», у 10,5% тип СД не был определен.

Обнаружение антител к антигенам β -клетки привело к тому, что 63 из 119 пациентов с исходным диагнозом «СД2», а также 29 пациентам с «неуточненным СД» был установлен диагноз «СД1».

Структура диагнозов отражена на рис. 4. В группе пациентов с положительными антителами диагноз менялся у 118 пациентов (31,9%) (рис. 4а), с отри-

цательными антителами — у 88 пациентов (25,4%) (рис. 4б).

У 34 пациентов с положительными антителами были дополнительно проведены молекулярно-генетические исследования с целью дифференциальной диагностики моногенных форм СД. У 5 из них были выявлены мутации в генах: *GCK* — у 2 пациентов, *HNF1A* — у 2 пациентов, Круппель-подобного фактора 11 (*KLF11*) — у 1 пациента.

Анализ группы пациентов с положительными антителами и диагнозом СД2

У 69 пациентов с положительными антителами был установлен итоговый диагноз «СД2». 42 из этих пациентов уже были рассмотрены в табл. 4 в группах (2) и (3).

В дебюте заболевания сохранный уровень С-пептида имели 13 из 14 обследованных пациентов данной группы (1,7 [1,26; 2,26] нг/мл), на сроке 1–5 лет (3 [1; 3] лет) — 8 из 13 пациентов (1,46 [0,79; 1,79] нг/мл), на сроке более 5 лет (11 [9; 19] лет) — 5 из 9 пациентов (1,40 [0,20; 1,92] нг/мл).

24 пациента получали ИТ на момент последнего визита, 16 — комбинированную терапию, 23 — только ПССП и/или арГПП-1, 1 пациент соблюдал диету. На момент последнего визита HbA_{1c} у пациентов, получающих неинсулиновые препараты, в том числе в составе комбинированной ССТ, составил 7,2 [6,5; 7,9] % при сроке наблюдения 5 [2; 9] лет, у пациентов, получающих только инсулин, — 7,6 [7,1; 8,2] % при сроке наблюдения 5 [3; 7] лет.

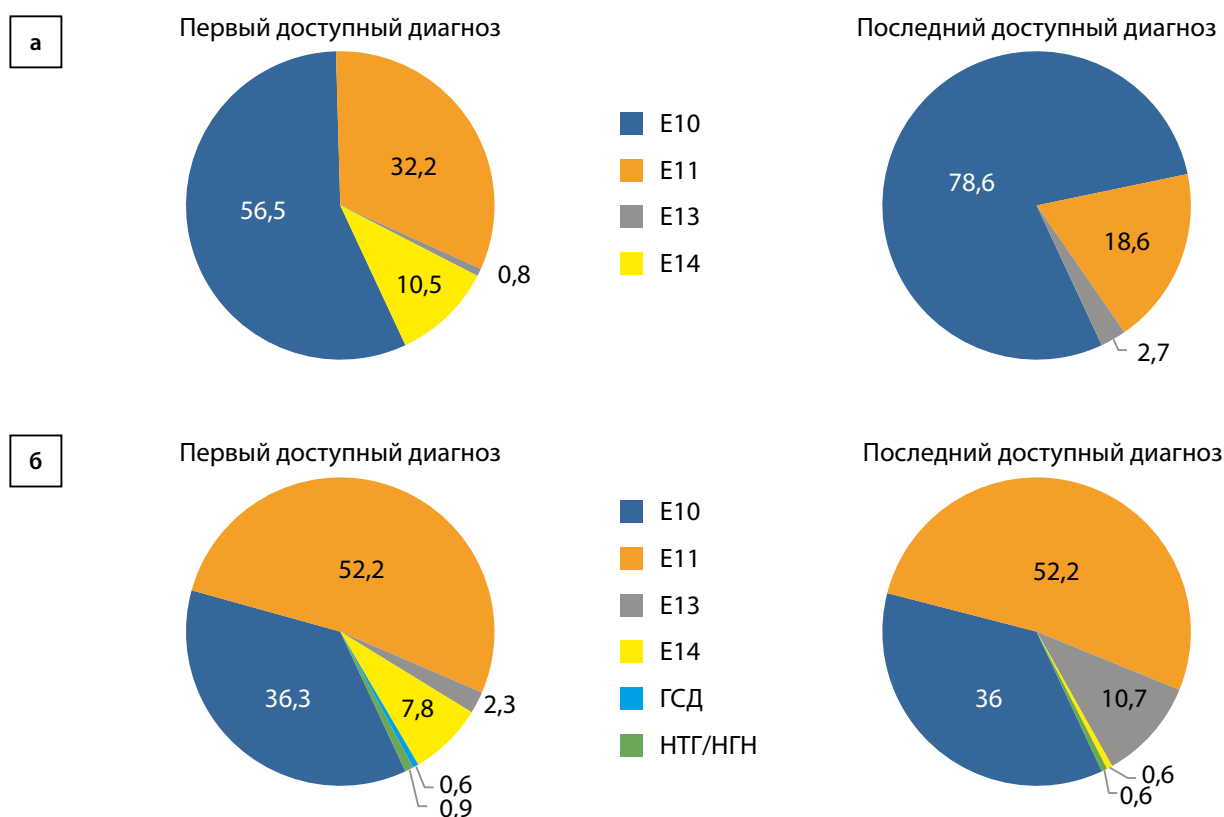


Рисунок 4. Изменение диагноза у пациентов с положительными (а) и отрицательными (б) антителами к β -клеткам.

Примечание. В группе пациентов с отрицательными антителами (б) у 24 пациентов (6,9%) диагноз «СД1» был реклассифицирован в иные категории (коды МКБ-10: E11, E13 или E14), еще у 24 пациентов (6,9%), напротив, из «иных типов» — в «СД1», в результате чего общее количество пациентов с СД1 и СД2 в этой группе не изменилось.

E10 — инсулинозависимый сахарный диабет (сахарный диабет 1 типа); E11 — инсулинонезависимый сахарный диабет (сахарный диабет 2 типа); E13 — другие уточненные формы сахарного диабета; E14 — сахарный диабет неуточненный (тип требует уточнения); ГСД — гестационный сахарный диабет; НТГ — нарушенная толерантность к глюкозе; НГН — нарушенная гликемия натощак.

ОБСУЖДЕНИЕ

Репрезентативность выборок

В наше исследование включены в основном те пациенты, которые были направлены на иммунологическое исследование крови в связи с трудностями при определении типа СД и выборе тактики лечения. В связи с этим выборка может не отражать естественное соотношение различных типов СД в популяции, но позволяет обратить внимание на клинические случаи, представляющие наибольшую сложность при определении типа СД у взрослых.

Кроме того, в выборку не вошли пациенты с СД, у которых исследование антител было выполнено в других ЛПУ, а также пациенты, не зарегистрированные в БД СД в РФ или снятые с учета.

Клиническая значимость результатов

Проведенное исследование основано на анализе данных реальной клинической практики и демонстрирует особенности дебюта аутоиммунного СД у взрослых и его гетерогенность.

Наличие антител к антигенам β -клеток указывает на наличие аутоиммунного СД. Возраст дебюта у пациентов, которым были исследованы антитела, составил 35 [27; 46] лет, что свидетельствует о том, что в этой возрастной категории определение типа СД вызывает наибольшие затруднения. Причем у 45% пациентов иммунологический анализ проведен спустя несколько лет от дебюта СД, что обусловлено, по всей видимости, сложностями не только при определении типа СД, но и при выборе тактики лечения. Это подчеркивает актуальность изучения гетерогенности СД у взрослых.

Общие характеристики пациентов с положительными антителами

У 73,4% обследованных пациентов проводилось исследование трех и более видов антител, что существенно повышает информативность проводимых иммунологических исследований. При этом комбинации 2 и более антител в первый год после дебюта СД встречались достаточно часто — у 63,7% пациентов. Антитела к ZnT8, к GAD и к IA-2 выявлялись практически с одинаковой частотой и в высоком титре. Существенно реже выявлялись антитела к инсулину и ICA.

Были обнаружены некоторые иммунологические особенности, а именно взаимосвязь между антителами к GAD и к ICA, а также между антителами к IA-2 и ZnT8. Так, у пациентов с антителами к GAD чаще выявлялись антитела к ICA, и их титр был выше; титры этих антител коррелировали между собой ($r=0,335$). У пациентов с повышенными антителами к IA-2 чаще были повышены и антитела к ZnT8.

Пациенты с положительными антителами характеризовались более низким ИМТ, уровнем триглицеридов и мочевой кислоты, более высоким уровнем ЛПВП в дебюте заболевания.

Известно, что наличие антител является важным предиктором развития потребности в инсулине. Результаты нашего исследования также подтверждают это: в группе пациентов с положительными антителами медианный уровень С-пептида, как в дебюте заболевания, так и через 1–5 лет и в период более 5 лет от начала заболевания, был значимо ниже, чем у пациентов с отрицательными антите-

лами. В группе с аутоиммунным СД на момент последнего визита инсулинотерапию получали 82,3% пациента в сравнении с 51,4% из группы с отрицательными антителами. Причем у пациентов с положительными антителами инсулинотерапия назначалась раньше ($p=0,019$).

Гетерогенность аутоиммунного СД

При дальнейшем анализе группы пациентов, имеющих антитела к антигенам β -клетки, нам удалось продемонстрировать гетерогенность аутоиммунного СД у взрослых по темпам снижения секреции инсулина и развитию инсулинопотребности.

Показаны различные темпы снижения функции β -клеток у взрослых. Так, у 50% пациентов с положительными антителами уровень С-пептида натошак в течение первого года заболевания оставался в пределах референса (выше 1,1 нг/мл), а у ряда пациентов сохранился уровень С-пептида натошак отмечался и на сроке 1–5 лет от дебюта заболевания, и на сроке более 5 лет.

Отдельно проанализирована группа пациентов с положительными антителами, которым инсулинотерапия была назначена не ранее, чем через 6 мес от начала заболевания. Выбор данной отрезной точки был основан на критериях LADA, предложенных международным консенсусом экспертов в 2020 г. [9]. В эту же группу были включены 24 пациента, которым, несмотря на наличие антител, инсулин так и не был назначен на момент последнего визита (на сроке 5 [3; 8] лет от начала заболевания).

Выявлены некоторые особенности дебюта заболевания, ассоциированные с более поздним началом инсулинотерапии:

- более старший возраст дебюта заболевания;
- наличие избыточной массы тела или ожирения (более высокий ИМТ);
- более высокий уровень триглицеридов;
- более высокий С-пептид в дебюте заболевания и в течение первых 5 лет.

При этом пациенты с поздним началом инсулинотерапии имели такую же компенсацию углеводного обмена, что и пациенты, которым инсулинотерапия была назначена в первые 6 мес от дебюта, при той же длительности наблюдения.

Отчетливой взаимосвязи между сочетанием нескольких антител или их титром и сроком назначения инсулинотерапии не выявлено, хотя отмечена некоторая тенденция к более высокому титру GAD и более частому их выявлению у пациентов с медленным прогрессированием аутоиммунного СД. Это противоречит литературным данным [9] и может быть связано с различиями в длительности заболевания между группами, особенностями дизайна исследования и способом сбора данных.

Гетерогенность клинической картины аутоиммунного СД отражена в современной концепции выделения генетических и иммунологических эндотипов [10]. Исследования показывают, что для пациентов с дебютом СД в возрасте до 7 лет характерны более быстрая потеря функции β -клеток, ассоциация с HLA-гаплотипом DR4-DQ8 и высокий уровень аутоантител к инсулину (эндотип, ассоциированный с DR4-DQ8). У подростков и взрослых, напротив, проявления болезни менее интенсивны и часто сопровождаются признаками метаболических нарушений, что чаще связано с гаплотипом DR3-DQ2 и наличием антител к GAD (эндотип,

ассоциированный с *DR3-DQ2*) [11–13]. Быстрое снижение секреции инсулина у детей связано с гипериммунным эндотипом ($CD20^{hi}$), при котором инфильтрат поджелудочной железы изобилует В-клетками. Взрослые с медленным развитием заболевания демонстрируют иной иммунологический профиль, характеризующийся низким содержанием В-клеток в инфильтрате и близкий к $CD20^{lo}$ [14, 15]. Важную роль в патогенезе аутоиммунного СД играют также снижение активности Tregs, повышенная активность $CD8^{+}$ Т-клеток и активация сигнального пути интерферона типа I, что также определяет течение заболевания [16–18].

Медленное течение аутоиммунного СД, ассоциированное с генетическим эндотипом *DR3-DQ2* и иммунологическим эндотипом $CD20^{lo}$, перекликается с медленным снижением инсулиновой секреции при LADA. Показано, что пациенты с высоким уровнем антител к GAD чаще требуют назначения инсулинотерапии на ранних этапах заболевания, тогда как пациенты с низким уровнем антител к GAD демонстрируют характеристики метаболического синдрома, характерные для СД2 [19].

Медленные темпы аутоиммунной деструкции β -клеток, отсутствие потребности в инсулинотерапии как минимум в первые 6 мес заболевания, клиническая картина, более характерная для СД2, в дебюте заболевания (отсутствие выраженной метаболической декомпенсации в дебюте) являются отличительными особенностями LADA.

Международной группой экспертов в 2020 г. были предложены следующие объективные критерии LADA: возраст дебюта старше 30 лет, наличие антител к антигенам β -клеток (наиболее часто антител к GAD), отсутствие потребности в инсулине в течение как минимум 6 мес после постановки диагноза [9]. В странах азиатского региона чаще используется термин «медленно прогрессирующий инсулинозависимый СД1» (slowly progressive type 1 insulin-dependent diabetes mellitus — SPIDDM), объединяющий пациентов с антителами к антигенам β -клетки, дебютом СД в любом возрасте, отсутствием потребности в инсулине в течение 3 мес после манифестации СД [20].

По данным UKPDS, потребность в инсулине возникала в первые 6 лет от дебюта заболевания у 58% пациентов с LADA, однако у некоторых пациентов она не развивалась и спустя >10 лет от дебюта [8]. По данным литературы, для более быстрого развития потребности в инсулине прогностическими факторами являются более низкий ИМТ в дебюте заболевания, количество повышенных видов антител, более высокий их титр, наличие предрасполагающих гаплотипов HLA, прием ПСМ в первый год заболевания [21–23].

Гетерогенность клинической картины LADA также подчеркивается результатами генетических исследований. Как и при СД1, у пациентов с LADA чаще встречаются предрасполагающие HLA-гаплотипы *DR3-DQ2* и *DR4-DQ8* [10, 18, 24]. Однако у этих пациентов также могут выявляться полиморфизмы, характерные для СД2, такие как вариации в гене *TCF7L2*, который играет важную роль в развитии инсулинорезистентности [25, 26].

В нашем исследовании мы не ставили целью выделить группу пациентов с LADA, однако пациенты с антителами к антигенам β -клетки, которым инсулинотерапия была назначена позже, чем через 6 мес от начала заболевания или не назначена совсем, могут рассматриваться как пациенты с этим типом СД ($n=136$, 36,8%).

Современные подходы к выбору терапии при латентном аутоиммунном диабете взрослых (LADA)

Длительное время считалось, что единственным патогенетическим лечением LADA является инсулинотерапия [18]. Однако, учитывая медленные темпы деструкции β -клеток, часто возникают вопросы о времени назначения инсулинотерапии и, соответственно, об иной тактике ведения таких больных на этапе до развития потребности в инсулине.

Согласно международному консенсусу экспертов, для определения тактики лечения пациентов с LADA иммунологический анализ крови должен быть дополнен оценкой уровня С-пептида [9]. Предложен следующий алгоритм выбора терапии при LADA:

- при уровне С-пептида ниже 0,3 нмоль/л (0,9 нг/мл) показана интенсифицированная инсулинотерапия;
- при уровне С-пептида более 0,7 нмоль/л (2,1 нг/мл) — ведение по стандартам СД2;
- при уровне С-пептида в «серой зоне» (0,3–0,7 нмоль/л или 0,9–2,1 нг/мл) — в зависимости от клинической ситуации возможно применение ПССП, аргПП-1 и/или инсулинотерапии, при этом требуется мониторинг уровня С-пептида каждые 6 мес.

Хотя ПССП и/или аргПП-1 не являются традиционным выбором для лечения аутоиммунного СД, при LADA назначение такой терапии может быть рассмотрено на этапе до развития потребности в инсулине. Преимущества препаратов из группы иДПП-4, аргПП-1, тиазолидиндионов, метформина в отношении сохранения функции β -клеток при LADA были показаны в нескольких исследованиях [9, 27–29]. Препараты ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 (ИНГЛТ2) менее изучены, и их применение несколько ограничено риском развития кетоацидоза, особенно у пациентов с ИМТ <27 кг/м² [9, 30]. Так как пациенты с LADA имеют схожий риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (особенно при наличии у них факторов сердечно-сосудистого риска — ожирения, дислипидемии), назначение ССТ препаратов с кардио- и нефропротективными свойствами может иметь дополнительные преимущества. Вместе с тем авторы алгоритма указывают на необходимость незамедлительного назначения инсулинотерапии при снижении уровня С-пептида.

Назначение препаратов сульфонилмочевины при LADA нежелательно, так как препараты этой группы могут способствовать более быстрой потере функции β -клеток [9, 27, 31].

Мы выявили группу пациентов с аутоиммунным СД (8,9% выборки), которые на момент последнего обновления анкеты в БД СД получали только ПССП и/или аргПП-1. На сроке 3 [2; 7,5] года от дебюта заболевания уровень HbA_{1c} у них составил 6,7 [6,2; 7,75] %. Более того, 24 пациентам инсулин не назначался вообще, и на всем протяжении заболевания они получали только ПССП и/или аргПП-1, имея при этом удовлетворительную компенсацию углеводного обмена на сроке 5 [3; 8] лет от дебюта СД.

По всей видимости, в нетипичных клинических случаях, помимо исследования антител к антигенам β -клетки, определение уровня С-пептида может быть полезным для выбора тактики лечения, как в дебюте, так и в динамике.

Немаловажно, что назначение неинсулиновых препаратов у пациентов LADA может быть затруднено тем, что согласно действующей классификации LADA относится к СД1. Эти особенности находят отражение и в наших результатах: так, несмотря на наличие антител, у 18,6% пациентов в качестве итогового диагноза был указан СД2 (Е11). По данным БД СД, на сроке 6 [3; 8] лет от дебюта заболевания 56,5% этих пациентов получали ПССП и/или арГПП-1 (в том числе в комбинации с инсулином) и имели при этом такую же компенсацию заболевания, как при назначении только инсулинотерапии. В дебюте заболевания у этих пациентов наблюдался сохранный уровень С-пептида (1,7 [1,26; 2,26] нг/мл). Понимая возможность различной тактики лечения пациентов с LADA, эксперты ВОЗ в 2019 г. предложили выделить медленно прогрессирующий СД взрослых в категорию гибридных форм СД [32], что предполагало бы возможность назначения как инсулина, так и неинсулиновых препаратов.

Дифференциальная диагностика аутоиммунного СД

В то время как диагностика классического СД1 обычно не вызывает затруднений и основывается на клинической картине заболевания, выявление случаев аутоиммунного СД среди пациентов с фенотипом СД2 остается актуальной проблемой [33]. Неоднократно предпринимались попытки разработки инструментов для выявления аутоиммунного СД на основании клинических параметров [34–36]. Однако основой диагностики аутоиммунного СД остается анализ крови на аутоантитела к β -клеткам поджелудочной железы. Так, по нашим данным, результат иммунологического анализа позволил диагностировать СД1 у 92 пациентов с первоначальным диагнозом СД2 или неуточненным СД.

Наконец, в нашем исследовании находит отражение необходимость дифференциальной диагностики моногенных форм СД у взрослых молодых пациентов. Так, в группе взрослых пациентов с окончательным диагнозом СД1 у 125 пациентов (98 из них — молодого возраста) антитела к антигенам β -клеток были отрицательными, при этом МГИ были проведены только у 11 из них. Остается открытым вопрос о необходимости проведения молекулярно-генетического исследования (МГИ) и возможном наличии моногенных форм СД у остальных пациентов. Отсутствие достаточного объема данных о наследственном анамнезе в МИС и БД СД указывает на то, что, к сожалению, в реальной клинической практике уделяется недостаточное внимание наличию отягощенного семейного анамнеза в отношении СД.

ВЫВОДЫ

1. Дебют СД в возрасте 35 [27; 46] лет (т.е. у молодых взрослых пациентов) вызывает наибольшие трудности в дифференциальной диагностике различных типов СД. Наличие антител к антигенам β -клетки остается основным маркером аутоиммунного СД и является предиктором снижения функции β -клеток и развития инсулинопотребности.
2. Наличие антител ассоциировалось с более низким ИМТ, уровнем триглицеридов и мочевой кислоты.
3. Комбинация 2-х и более антител в дебюте заболевания наблюдалась у 63,7% взрослых пациентов.

4. У 50,0% пациентов с аутоиммунным СД с дебютом заболевания в возрасте 34 [25; 47] лет в течение первого года заболевания уровень С-пептида был выше 1,1 нг/мл.
5. У 36,8% пациентов с дебютом аутоиммунного СД во взрослом возрасте потребность в назначении инсулинотерапии возникала позже 6 мес от дебюта заболевания. В 50,7% случаев данным пациентам исходно был поставлен диагноз СД2. Данные пациенты характеризовались более поздним возрастом дебюта, более высоким ИМТ и уровнем триглицеридов, более высоким уровнем С-пептида в дебюте и на сроке до 5 лет от начала заболевания.
6. Несмотря на наличие антител к антигенам β -клеток, у некоторых больных отсутствует потребность в назначении инсулинотерапии даже спустя 5 [3; 8] лет от начала заболевания.

Ограничения исследования

В нашей выборке доля «неклассических» случаев СД1 может быть выше, чем в генеральной совокупности, так как выборку составили пациенты, которым проводилось исследование антител в реальной клинической практике, по всей видимости, для уточнения типа СД и тактики лечения. Исследование антител проводилось на разных сроках заболевания, что может влиять на уровень антител.

Оценка потребности в инсулине основывалась на сведениях о назначенной врачом терапии. Объективные данные об уровне С-пептида на разных этапах заболевания были ограничены и не позволяли всесторонне оценить взаимосвязь между этим показателем и степенью компенсации углеводного обмена в группе пациентов с положительными антителами, получающих только неинсулиновую терапию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Аутоиммунный СД у взрослых характеризуется фенотипической гетерогенностью, которая проявляется различными темпами снижения функции β -клеток и развития инсулинопотребности. Базальный уровень С-пептида может находиться выше референсного значения у 50% пациентов в дебюте заболевания, а у некоторых пациентов и спустя 1–5 лет от начала заболевания. Для своевременной диагностики аутоиммунного СД в молодом взрослом возрасте необходимо исследование антител к антигенам β -клетки.

Наличие антител является предиктором снижения функции β -клеток и развития потребности в инсулине. Назначение инсулинотерапии в срок более чем через 6 мес от постановки диагноза ассоциировано с более старшим возрастом дебюта заболевания, наличием избыточной массы тела или ожирения (более высоким ИМТ), с более высоким уровнем триглицеридов, а также С-пептида как в дебюте заболевания, так и в течение первых 5 лет.

Медленные темпы аутоиммунной деструкции β -клеток у взрослых требуют дальнейших исследований, поиска возможных мишеней для разработки новых лекарственных препаратов. Применение ПССП и/или арГПП1 у пациентов с сохранным уровнем С-пептида может

быть рассмотрено при условии регулярного контроля показателей углеводного обмена и уровня С-пептида. Основным патогенетическим средством лечения при аутоиммунном СД остается заместительная инсулинотерапия.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Исследование выполнено в рамках гранта КНП № 075-15-2024-645 от 12 июля 2024 г.

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

Участие авторов. Русяева Н.В. — разработка дизайна исследования, сбор материала, статистическая обработка и интерпретация результатов, написание статьи; Кононенко И.В. — разработка концепции исследования, сбор материала, интерпретация результатов, написание статьи; Викулова О.К. — разработка дизайна исследования, интерпретация результатов, внесение существенных правок в текст статьи; Смирнова О.М. — интерпретация результатов, внесение существенных правок в текст статьи; Шестакова М.В. — существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, внесение существенных правок в текст 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.

ПРИЛОЖЕНИЕ | SUPPLEMENT

ПРИЛОЖЕНИЕ 1.

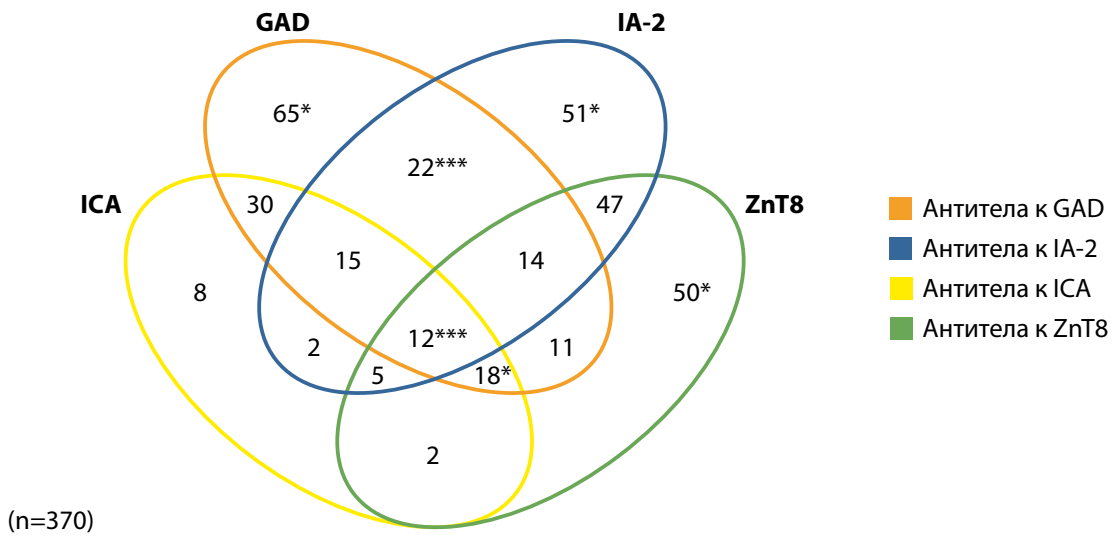


Рисунок 1. Количество пациентов с повышенными антителами и их комбинациями (n=370).

Примечание. На данной диаграмме отражены все обследованные пациенты, без ограничения по количеству исследованных антител.
* — +1 пациент с повышенными антителами к инсулину;
*** — +3 пациента с повышенными антителами к инсулину.
Изолированное повышение антител к инсулину до начала ИТ наблюдалось только у 8 пациентов (не отображены на рисунке).

ПРИЛОЖЕНИЕ 2.

Таблица 1. Характеристика пациентов с положительными и отрицательными антителами на момент последнего визита

	Пациенты с положительными антителами (n=370)		Пациенты с отрицательными антителами (n=347)		Р-значение
	n	Me [Q1; Q3]	n	Me [Q1; Q3]	
Возраст, лет	333	41 [32; 54]	331	44 [36; 54]	0,007
Длительность наблюдения, лет	333	5 [3; 7]	331	6 [3; 12]	<0,001
ИМТ, кг/м²	254	24,0 [21,7; 27,6]	227	26,1 [22,5; 29,6]	<0,001
HbA _{1c} , %	284	7,15 [6,5; 8]	280	7,0 [6,5; 8]	0,514
Пациенты, у которых достигнут индивидуальный целевой уровень HbA _{1c} , n (%)	115 (41,2)		124 (47,3)		0,497

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Gregory GA, Robinson TIG, Linklater SE, et al. Global incidence, prevalence, and mortality of type 1 diabetes in 2021 with projection to 2040: a modelling study [published correction appears in *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022 Nov;10(11):e11. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00280-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00280-7). *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(10):741-760. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00218-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00218-2)
- Ogrotis I, Koufakis T, Kotsa K. Changes in the Global Epidemiology of Type 1 Diabetes in an Evolving Landscape of Environmental Factors: Causes, Challenges, and Opportunities. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59(4):668. doi: <https://doi.org/10.3390/medicina59040668>
- International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 11th edn. Brussels, Belgium; 2025 [cited 10.02.2025]. Available from: <https://diabetesatlas.org/resources/idf-diabetes-atlas-2025/>
- Котова Е.Г., Кобякова О.С., Стародубов В.И., и др. Заболеваемость взрослого населения России в 2022 году с диагнозом, установленным впервые в жизни: статистические материалы. — М.: ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России; 2023. [Kotova EG, Kobyakova OS, Starodubov VI, et al. Zaboлеваemost' vzroslogo naseleniya Rossii v 2022 godu s diagnozom, ustanovlennym v pervye v zhizni: statisticheskie materialy. — М.: ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России; 2023. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.21045/978-5-94116-113-3-2023>
- Котова Е.Г., Кобякова О.С., Стародубов В.И., и др. Заболеваемость детского населения России (0-14 лет) в 2022 году с диагнозом, установленным впервые в жизни: статистические материалы. — М.: ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России; 2023. [Kotova EG, Kobyakova OS, Starodubov VI, et al. Zaboлеваemost' detskogo naseleniya Rossii (0-14 let) v 2022 godu s diagnozom, ustanovlennym v pervye v zhizni: statisticheskie materialy. — М.: ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России; 2023. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.21045/978-5-94116-115-7-2023>
- Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, et al. Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2015;38(10):1964-1974. doi: <https://doi.org/10.2337/dc15-1419>
- Kobayashi T, Sugimoto T, Itoh T, et al. The prevalence of islet cell antibodies in Japanese insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetic patients studied by indirect immunofluorescence and by a new method. *Diabetes*. 1986;35(3):335-340. doi: <https://doi.org/10.2337/diab.35.3.335>
- Turner R, Stratton I, Horton V, et al. UKPDS 25: autoantibodies to islet-cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes. UK Prospective Diabetes Study Group [published correction appears in *Lancet* 1998 Jan 31;351(9099):376]. *Lancet*. 1997;350(9087):1288-1293. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)03062-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)03062-6)
- Buzzetti R, Tuomi T, Mauricio D, et al. Management of Latent Autoimmune Diabetes in Adults: A Consensus Statement From an International Expert Panel. *Diabetes*. 2020;69(10):2037-2047. doi: <https://doi.org/10.2337/dbi20-0017>
- Battaglia M, Ahmed S, Anderson MS, et al. Introducing the Endotype Concept to Address the Challenge of Disease Heterogeneity in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2020;43(1):5-12. doi: <https://doi.org/10.2337/dc19-0880>
- Jiang Z, Ren W, Liang H, et al. HLA class I genes modulate disease risk and age at onset together with DR-DQ in Chinese patients with insulin-requiring type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2021;64(9):2026-2036. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05476-6>
- Mikk ML, Pfeiffer S, Kiviniemi M, et al. HLA-DR-DQ haplotypes and specificity of the initial autoantibody in islet specific autoimmunity. *Pediatr Diabetes*. 2020;21(7):1218-1226. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.13073>
- Ilonen J, Laine AP, Kiviniemi M, et al. Associations between deduced first islet specific autoantibody with sex, age at diagnosis and genetic risk factors in young children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2022;23(6):693-702. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.13340>
- Arif S, Leete P, Nguyen V, et al. Blood and islet phenotypes indicate immunological heterogeneity in type 1 diabetes [published correction appears in *Diabetes*. 2015 Sep;64(9):3334. doi: <https://doi.org/10.2337/db15-er09a>]. *Diabetes*. 2014;63(11):3835-3845. doi: <https://doi.org/10.2337/db14-0365>
- Leete P, Willcox A, Krogvold L, et al. Differential Insulinitic Profiles Determine the Extent of β -Cell Destruction and the Age at Onset of Type 1 Diabetes. *Diabetes*. 2016;65(5):1362-1369. doi: <https://doi.org/10.2337/db15-1615>
- Никонова Т.В., Апанович П.В., Пекарева Е.В., и др. Иммуногенетические аспекты медленно прогрессирующего аутоиммунного диабета у взрослых (LADA). // *Сахарный диабет*. — 2011. — Т.14. — №1. — С.28-34. [Nikonova TV, Apanovich PV, Pekareva EV, et al. Immunogenetic characteristics of LADA. *Diabetes mellitus*. 2011;14(1):28-34. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-6247>
- Никонова Т.В., Апанович П.В., Пекарева Е.В., и др. Роль регуляторных CD4+CD25+high Т-лимфоцитов и их функциональной активности в развитии и прогрессировании сахарного диабета 1 типа. // *Сахарный диабет*. — 2010. — Т.13. — №3. — С.25-31. [Nikonova TV, Apanovich PV, Pekareva EV, et al. The role of regulatory CD4+CD25+high T-lymphocytes and their functional activity in the development of type 1 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2010;13(3):25-31. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5483>
- Никонова Т.В. Сахарный диабет 1 типа и латентный аутоиммунный диабет взрослых (LADA): клинические, иммуногенетические и гормонально-метаболические аспекты. Дисс. ... докт. мед. наук. — Москва; 2011. [Nikonova TV. Sakharnyi diabet 1 tipa i latentnyi autoimmunnyi diabet vzroslykh (LADA): klinicheskie, immunogeneticheskie i gormonal'no-metabolicheskie aspekty. Diss. ... dokt. med. nauk. — Moskva; 2011. (In Russ.)]
- Lohmann T, Kellner K, Verlohren HJ, et al. Titre and combination of ICA and autoantibodies to glutamic acid decarboxylase discriminate two clinically distinct types of latent autoimmune diabetes in adults (LADA). *Diabetologia*. 2001;44(8):1005-1010. doi: <https://doi.org/10.1007/s001250100602>
- Shimada A, Kawasaki E, Abiru N, et al. New diagnostic criteria (2023) for slowly progressive type 1 diabetes (SPIDDM): Report from Committee on Type 1 Diabetes of the Japan Diabetes Society (English version) [published correction appears in *J Diabetes Investig*. 2024 May;15(5):643. doi: <https://doi.org/10.1111/jdi.14190>]. *J Diabetes Investig*. 2024;15(2):254-257. doi: <https://doi.org/10.1111/jdi.14121>
- Zampetti S, Campagna G, Tiberti C, et al. High GADA titer increases the risk of insulin requirement in LADA patients: a 7-year follow-up (NIRAD study 7). *Eur J Endocrinol*. 2014;171(6):697-704. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-14-0342>
- Rajkumar V, Levine SN. Latent Autoimmune Diabetes. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; March 1, 2024.
- Maioli M, Pes GM, Delitala G, et al. Number of autoantibodies and HLA genotype, more than high titers of glutamic acid decarboxylase autoantibodies, predict insulin dependence in latent autoimmune diabetes of adults. *Eur J Endocrinol*. 2010;163(4):541-549. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-10-0427>
- Голодников И.И., Русяева Н.В., Никонова Т.В., и др. Латентный аутоиммунный диабет взрослых — современное представление // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т.26. — №3. — С.262-274. [Golodnikov II, Rusaeva NV, Nikonova TV, et al. Modern understanding of latent autoimmune diabetes in adults. *Diabetes mellitus*. 2023;26(3):262-274. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM12994>
- Cervin C, Lyssenko V, Bakhtadze E, et al. Genetic similarities between latent autoimmune diabetes in adults, type 1 diabetes, and type 2 diabetes. *Diabetes*. 2008;57(5):1433-1437. doi: <https://doi.org/10.2337/db07-0299>
- Andersen MK, Sterner M, Forsén T, et al. Type 2 diabetes susceptibility gene variants predispose to adult-onset autoimmune diabetes. *Diabetologia*. 2014;57(9):1859-1868. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-014-3287-8>
- Wang W, Huang F, Han C. Efficacy of regimens in the treatment of latent autoimmune diabetes in adults: a network meta-analysis. *Diabetes Ther*. 2023;14(10):1723-1752. doi: <https://doi.org/10.1007/s13300-023-01459-5>
- Zhao Y, Yang L, Xiang Y, et al. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitor sitagliptin maintains β -cell function in patients with recent-onset latent autoimmune diabetes in adults: one year prospective study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(5):E876-E880. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-3633>

29. Yin W, Luo S, Xiao Z, et al. Latent autoimmune diabetes in adults: a focus on β -cell protection and therapy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:959011. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.959011>
30. Musso G, Sircana A, Saba F, et al. Assessing the risk of ketoacidosis due to sodium-glucose cotransporter (SGLT)-2 inhibitors in patients with type 1 diabetes: A meta-analysis and meta-regression. *PLoS Med*. 2020;17(12):e1003461. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003461>
31. Johansen OE, Boehm BO, Grill V, et al. C-peptide levels in latent autoimmune diabetes in adults treated with linagliptin versus glimepiride: exploratory results from a 2-year double-blind, randomized, controlled study. *Diabetes Care*. 2014;37(1):e11-e12. doi: <https://doi.org/10.2337/dc13-1523>
32. World Health Organization. Classification of diabetes mellitus. 2019 [cited 13.02.2022]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/325182>
33. Смирнова О.М., Кононенко И.В., Дедов И.И. Гетерогенность сахарного диабета. Аутоиммунный латентный сахарный диабет у взрослых (LADA): определение, распространенность, клинические особенности, диагностика, принципы лечения // *Сахарный диабет*. — 2008. — Т. 11. — №4. — С.18-23. [Smirnova OM, Kononenko IV, Dedov II. Geterogennost' sakharnogo diabeta. Autoimmunnyy latentnyy sakharnyy diabet u vzroslykh (LADA): opredelenie, rasprostranennost', klinicheskie osobennosti, diagnostika, printsipy lecheniya. *Diabetes mellitus*. 2008;11(4):18-23. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5583>
34. Monge L, Bruno G, Pinach S, et al. A clinically orientated approach increases the efficiency of screening for latent autoimmune diabetes in adults (LADA) in a large clinic-based cohort of patients with diabetes onset over 50 years. *Diabet Med*. 2004;21(5):456-459. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2004.01177.x>
35. Furlanos S, Perry C, Stein MS, et al. A clinical screening tool identifies autoimmune diabetes in adults. *Diabetes Care*. 2006;29(5):970-975. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.295970>
36. Lynam A, McDonald T, Hill A, et al. Development and validation of multivariable clinical diagnostic models to identify type 1 diabetes requiring rapid insulin therapy in adults aged 18-50 years. *BMJ Open*. 2019;9(9):e031586. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-031586>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Русяева Надежда Владимировна**, аспирант [Nadezhda V. Rusyaeva, MD, PhD student]; адрес: Россия, 117036 Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3628-2102>; Researcher ID: AAY-6365-2021; Scopus Author ID: 57220024968; eLibrary SPIN: 7256-6090; e-mail: nadshul@gmail.com

Кононенко Ирина Владимировна, к.м.н., доцент [Irina V. Kononenko, MD, PhD, Associate Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4929-1526>; Researcher ID: H-5947-2016; Scopus Author ID: 35744972400; eLibrary SPIN: 6528-7986; e-mail: shakhtarina@bk.ru

Викулова Ольга Константиновна, д.м.н., доцент [Olga K. Vikulova, MD, PhD, Associate Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0571-8882>; Researcher ID: AAB-1682-2020; Scopus Author ID: 8697054500; eLibrary SPIN: 9790-2665; e-mail: gos.registr@endocrincentr.ru

Смирнова Ольга Михайловна, д.м.н., профессор, гл.н.с. [Olga M. Smirnova, MD, PhD, Professor, chief research associate]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3885-8988>; eLibrary SPIN: 9742-8875; e-mail: dr_smr@mail.ru

Шестакова Марина Владимировна, д.м.н., профессор, академик РАН [Marina V. Shestakova, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5057-127X>; Researcher ID: D-9123-2012; Scopus Author ID: 7004195530; eLibrary SPIN: 7584-7015; e-mail: shestakova.mv@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Русяева Н.В., Кононенко И.В., Викулова О.К., Смирнова О.М., Шестакова М.В. Гетерогенность аутоиммунного сахарного диабета у взрослых: данные реальной клинической практики // *Сахарный диабет*. — 2025. — Т. 28. — №2. — С. 136-150. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13319>

TO CITE THIS ARTICLE:

Rusyaeva NV, Kononenko IV, Vikulova OK, Smirnova OM, Shestakova MV. Heterogeneity of autoimmune diabetes mellitus in adults: real-world clinical practice. *Diabetes Mellitus*. 2025;28(2):136-150. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13319>

МАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ, ФИБРОЗА, ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ, ПОДОЦИТОПАТИИ У ПАЦИЕНТОВ С ДЛИТЕЛЬНЫМ ТЕЧЕНИЕМ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА



© М.И. Евлоева*, М.С. Арутюнова, Л.В. Никанкина, А.И. Слепцова, О.Н. Науменко, З.Т. Зураева, А.С. Северина, Н.П. Трубицына, М.Ш. Шамхалова, М.В. Шестакова

ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии», Москва

ОБОСНОВАНИЕ. Комплексная оценка биомаркеров системного воспаления у пациентов с длительным течением сахарного диабета 1 типа (СД1), сопровождающегося кардиальной и почечной патологиями, может позволить стратифицировать пациентов по уровню воспалительной активности и помочь в поиске новых терапевтических возможностей профилактики и лечения.

ЦЕЛЬ. Оценить маркеры воспаления, фиброза, эндотелиальной дисфункции, подоцитопатии у пациентов с длительным течением СД1 (≥ 20 лет).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Исследование состояло из 2-х этапов. В рамках первого этапа было проведено одноцентровое одномоментное исследование 133 пациентов. Из них 87 пациентов, у которых были доступны данные 10-летней давности, были включены во второй этап исследования с динамической оценкой показателей. Все пациенты проходили обследование и лечение в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России с 2011 по 2024 гг. Пациенты были распределены на несколько групп: без хронической болезни почек (ХБП) и с ХБП на разных стадиях. Помимо стандартных лабораторных показателей, исследованы уровни матриксной металлопротеиназы-9 (MMP-9), мозгового натрийуретического гормона (Na-proBNP), трансформирующего фактора роста бета-1 (TGF- β 1), асимметричного диметиларгинина (ADMA), моноцитарного хемотаксического фактора-1 (MCP-1), остеопонтина, рецепторов фактора некроза опухоли 1 (TNFRSF1A) и 2 (TNFRSF1B) типов, цистатина С в крови, нефрина, подоцина в моче с использованием коммерческих наборов в соответствии с рекомендациями производителей.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Сохранная функция почек согласно критериям ХБП наблюдалась у 43,2% пациентов ($n=54$), остальные находились на различных стадиях ХБП. У лиц с ХБП отмечалось повышение уровней ADMA ($P<0,005$), TNFRSF1A и TNFRSF1B ($P<0,001$) и снижение уровня TGF- β 1 ($P<0,006$) по сравнению с лицами без ХБП. В группе динамического контроля ($n=87$) обнаружены статистически значимое повышение уровня TGF- β 1, нефрина, подоцина, снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) ($P<0,001$) в течение периода наблюдения на фоне прогрессирования ХБП и ССЗ. В этой же группе определена обратная корреляционная связь (сильная и заметная) рСКФ с TNFRSF1A и TNFRSF1B, ADMA. Исходя из значений регрессионных коэффициентов, рСКФ имела обратную связь с развитием хронической сердечной недостаточности (ХСН), подоцин — положительную с острым повреждением почек (ОПП). При повышении рСКФ на 1 мл/мин/1,73 м² уменьшается шанс развития ХСН в 1,12 раза (95% ДИ: 1,02; 1,22, $P=0,015$). Увеличение подоцина на 1 нг/мл ассоциировано с повышением эпизодов ОПП в 1,43 раза (95% ДИ: 1,01; 2,03), $P=0,047$.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. У лиц с длительным анамнезом СД1 определена значимая роль факторов эндотелиальной дисфункции, воспаления и фиброза, подоцитопатии в развитии и прогрессировании ХБП с вовлечением в патологический процесс сердечно-сосудистой системы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хроническая болезнь почек; микрососудистые осложнения; макрососудистые осложнения; сердечно-сосудистые заболевания; подоцитопатия; эндотелиальная дисфункция; фиброз; воспаление.

MARKERS OF INFLAMMATION, FIBROSIS, ENDOTHELIAL DYSFUNCTION, AND PODOCYTOPATHY IN PATIENTS WITH LONG-TERM TYPE 1 DIABETES MELLITUS

© Madina I. Yevloeva*, Margarita S. Arutyunova, Liudmila V. Nikankina, Arina I. Sleptsova, Oksana N. Naumenko, Zamira T. Zuraeva, Anastasia S. Severina, Natalia P. Trubitsyna, Minara S. Shamkhalova, Marina V. Shestakova

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

BACKGROUND: A comprehensive assessment of biomarkers involved in the development of systemic inflammation in patients with long-term type 1 diabetes mellitus (T1D), accompanied by the development and progression of cardiac and renal pathology, may allow stratification of patients according to specific inflammatory activity and help in the search for new therapeutic prevention and treatment options.

AIM: To evaluate markers of inflammation, fibrosis, endothelial dysfunction, and podocytopathy in patients with prolonged course of T1D (≥ 20 years).



MATERIALS AND METHODS: The study consisted of 2 stages. In the first stage, a single-center, cross-sectional study of 133 patients was conducted. Of these, 87 patients with 10-year data available were included in the second stage of the study with dynamic assessment of parameters. All patients were examined and treated at the Endocrinology Research Centre of the Ministry of Health of Russia from 2011 to 2024. Patients were divided into several groups: without chronic kidney disease (CKD) and with CKD at different stages. In addition to standard laboratory parameters, the levels of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), brain natriuretic hormone (NT-proBNP), transforming growth factor beta-1 (TGF- β 1), asymmetric dimethylarginine (ADMA), monocyte chemotactic factor-1 (MCP-1), osteopontin, and tumor necrosis factor receptors type 1 (TNFRSF1A) and type 2 (TNFRSF1B), cystatin C in blood, nephrin, podocin in urine were studied using commercial kits in accordance with manufacturers' recommendations. Based on the values of the regression coefficients, the estimated glomerular filtration rate (eGFR) showed an inverse relationship with the development of chronic heart failure (CHF), while podocin exhibited a positive relationship with acute kidney injury (AKI). The risk of CHF decreased with every 1 mL/min/1.73 m² increase in eGFR, OR=1.12 (95% CI: 1.02–1.22, P=0.015). The risk of AKI increased with every 1 ng/mL increase in podocin level, OR = 1.43 (95% CI: 1.01–2.03, P=0.047).

RESULTS: According to the criteria of CKD, preserved kidney function was observed in 43.2% of patients (n=54), the rest were at various stages of CKD. The prevalence of late complications of diabetes among the examined patients was high and increased as renal dysfunction progressed. Individuals with CKD showed increased levels of ADMA (P<0.005), TNFRSF1A and TNFRSF1B (P<0.001) and decreased levels of TGF- β 1 (P<0.006) compared with those without CKD. In the dynamic control group (n=87), statistically significant increases in the levels of TGF- β 1, nephrin, podocin, a decrease in the estimated glomerular filtration rate (eGFR) (P<0.001), and a statistical trend towards an increase in cystatin C during the follow-up period against the background of progression of renal and cardiovascular pathology were detected. In the same group, an inverse correlation (strong and noticeable) was determined between eGFR and TNFRSF1A and TNFRSF1B, ADMA.

CONCLUSION: In individuals with a long history of T1D, a significant role of factors of endothelial dysfunction, inflammation and fibrosis, podocytopathy in the development and progression of CKD with involvement of the cardiovascular system in the pathological process has been determined.

KEYWORDS: chronic kidney disease; microvascular complications; macrovascular complications; cardiovascular diseases; podocytopathy; endothelial dysfunction; fibrosis; inflammation.

ВВЕДЕНИЕ

Ранняя манифестация сахарного диабета 1 типа (СД1) способствует развитию тяжелых сосудистых осложнений, что существенно снижает качество и продолжительность жизни пациентов в период профессиональной и социальной активности, когда человек достигает пика физической и умственной работоспособности, а также занимает ключевые позиции в обществе [1].

Диабетическая нефропатия (ДН) в рамках хронической болезни почек (ХБП) занимает 3 место среди прочих поздних осложнений СД в Российской Федерации (РФ) (до 20–30%) с увеличением с 21,5 до 27,1% (в 1,3 раза) за период 2010–2022 гг. у взрослых пациентов с СД1 [2]. Пациенты с СД1 и почечной патологией подвержены высокому риску развития терминальной ХБП (тХБП) и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Именно ССЗ, по данным Базы клинко-эпидемиологического мониторинга СД, на территории РФ являются основными причинами смерти пациентов с СД1 (38,6%) [3]. Смертность от всех причин у лиц с ДН примерно в 30 раз выше, чем у пациентов с диабетом без нефропатии, и подавляющее большинство пациентов с ДН умирает от ССЗ до достижения тХБП [4].

Патологическое взаимодействие между почечной и сердечной дисфункцией при СД1, классифицируемое как нефрокардиальный синдром, требует тонкого понимания механизмов, общих для повреждений обеих систем. Развитие и прогрессирование ХБП и ССЗ при диабете обусловлено метаболическими и гемодинамическими факторами, нейрогормональной активностью, эндотелиальной дисфункцией, окислительным стрессом (ОС), активацией воспалительных и профиброзных путей, ми-

тохондриальной дисфункцией, стрессом эндоплазматического ретикулума, нарушением регуляции генов. Эти процессы взаимодействуют друг с другом в патологическом прямом цикле, в итоге приводя к функциональным и структурным аномалиям почек и сердечно-сосудистой системы (ССС).

Текущее лечение пациентов с СД1 и ХБП сосредоточено на контроле гликемии, ингибировании ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и контроле факторов риска, включая артериальное давление (АД), дислипидемию, избыточный вес. Выявление специфических биомаркеров и новых механизмов, основанных на конкретных мишенях, имеют решающее значение для разработки подходов точной медицины к лечению и профилактике ХБП и ССЗ у лиц с СД1.

Убедительные данные указывают на то, что субклиническое хроническое воспаление играет ключевую роль в развитии и прогрессировании ДН. Протеомное профилирование циркулирующих белков у субъектов из трех независимых когорт с СД1 и СД2 выявило чрезвычайно сильную воспалительную характеристику, состоящую из 17 белков, обогащенных членами суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли (TNF), что было связано с 10-летним риском тХБП [5].

Воспалительная среда может вызывать и прямое повреждение кардиомиоцитов, что приводит к дисфункции миокарда. Кроме того, воспаление способствует формированию и прогрессированию атеросклероза, ключевого фактора развития ССЗ. Было описано несколько системных воспалительных биомаркеров, связанных с ССЗ, включая хроническую сердечную недостаточность (ХСН) [6]. В экспериментальных моделях СД1 показаны повышенная инфильтрация макрофагами, высокие уровни

провоспалительных цитокинов ((фактора некроза опухоли α (TNF- α), интерлейкинов-1 β и 6 (IL-1 β и 6)), увеличение экспрессии молекулы адгезии, снижение активности разрушающей коллаген матриксной металлопротеиназы-9 (MMP-9), что приводило к профибротическим реакциям и ремоделированию сердца [6, 7].

Наиболее важными провоспалительными цитокинами являются IL-6 и TNF- α , а основным фактором транскрипции, ответственным за инициирование провоспалительного ответа, является ядерный фактор транскрипции каппа-би (NF- κ B), нисходящие эффекты которого являются провоспалительными через регуляцию моноцитарного хемотаксического фактора-1 (MCP-1), TNF- α и IL-6 [8]. В последнее время исследования, посвященные изучению ДН, расширяют ряд потенциальных маркеров ее развития и прогрессирования. Выделены рецепторы 1-го (TNFRSF1A) и 2-го типов (TNFRSF1B) фактора некроза опухоли, задействованных в процессах воспаления, пролиферации, дифференцировке, миграции клеток и индукции их гибели [9].

Фиброз почек — наиболее распространенный гистологический признак ХБП, характеризующийся повышенным накоплением компонентов внеклеточного матрикса (ВКМ) в интерстиции [10]. Подобные фиброзные изменения, реализуемые избыточным образованием активных форм кислорода (АФК), факторов роста, накоплением конечных продуктов гликирования (AGE), профибротическими цитокинами, также наблюдаются в тканях сердца, что приводит к диабетическому поражению миокарда [11].

Белковые компоненты подоцитарной щелевой диафрагмы (ЩД) широко изучены как биомаркеры заболеваний почек. Основными белками этой группы являются нефрин — трансмембранный белок, внеклеточный домен которого является компонентом ЩД, и подоцин-мембранно-ассоциированный белок, взаимодействующий с цитоплазматическим доменом нефрина и отвечающий за соединение нефрина с актиновым цитоскелетом подоцитов. В исследовании FinnDiane пациентов с СД1 и разной степенью альбуминурии [12] нефрин мочи определен как возможный прогностический маркер раннего поражения почечного барьера на доальбуминурической стадии, причем чаще у женщин, чем у мужчин (35% vs 19%, $P=0,02$).

Список биомаркеров почечных и сердечно-сосудистых повреждений у лиц с СД1 неумолимо нарастает. Интеграция новых биомаркеров в диагностику и лечение ХБП и связанных с ней ССЗ является многообещающей.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить уровни маркеров воспаления, фиброза, эндотелиальной дисфункции, подоцитопатии у пациентов с длительным течением СД1 (≥ 20 лет).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучаемая популяция

Все участники исследования — пациенты с СД1 длительностью ≥ 20 лет.

Все пациенты проходили обследование и лечение в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России с 2011 по 2024 гг.

Пациенты были распределены на несколько групп: без ХБП и с ХБП на разных стадиях. Критерии диагностики ХБП: расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) < 60 мл/мин/1,73 м² (по формуле СКД-EPI) и/или повышение соотношения альбумин/креатинин в утренней разовой порции мочи до 3–30 мг/ммоль (30–300 мг/г) (A2) и > 30 мг/ммоль (> 300 мг/г) (A3) или альбумина в утренней разовой порции мочи 20–200 мг/л и > 200 мг/л соответственно, или повышение скорости экскреции альбумина 30–300 мг/сутки, > 300 мг/сутки соответственно.

Дизайн исследования

Исследование состояло из двух этапов. В рамках **первого этапа** было проведено одноцентровое одномоментное исследование 133 пациентов. Из них 87 пациентов, у которых были доступны данные 10-летней давности, были включены во **второй этап** исследования с динамической оценкой показателей.

Методы

В клинко-диагностической лаборатории ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (зав. лабораторией — к.м.н. Л.В. Никанкина) проведена оценка контроля углеводного обмена, исходя из определения уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) методом жидкостной ионнообменной хроматографии «Diasat» («BioRad», США). Функциональное состояние почек оценивалось путем определения рСКФ по уровню креатинина сыворотки крови и альбуминурии. Расчет СКФ проводился по формуле СКД-EPI [12]: СКФ (мл/мин/1,73 м²) = $141 \times [\text{min креатинин плазмы (мг/дл) / к или 1}]^\alpha \times [\text{max креатинин плазмы (мг/дл) / к или 1}]^{-1,209} \times 0,993^{\text{возраст (лет)}} \times 1,018$ (для женщин) $\times 1,159$ (для представителей негроидной расы). κ — 0,7 для женщин и 0,9 для мужчин, α — (–0,329) для женщин и (–0,411) для мужчин, креатинин (мкмоль/л) = креатинин (мг/дл) $\times 88,4$. Альбуминурия оценивалась в утренней порции мочи на автоматическом анализаторе «ARCHITECT c8000 pro (Abbott, США) с использованием реактивов того же производителя согласно стандартной методике. Биохимические показатели крови (холестерин общий, холестерин ЛПНП, холестерин ЛПВП, триглицериды, креатинин, мочевины, кальций общий, альбумин, фосфор, железо, ферритин, трансферрин, общий белок, натрий, калий, хлор) оценивались на аппарате ARCHITECT c8000 (Abbott, США), паратгормон (ПТГ) — на электрохемилюминесцентном анализаторе Cobas 6000 («Roche», Германия) с использованием реактивов того же производителя согласно стандартной методике. Исследование MMP-9, MCP-1, TNFRSF1A, TNFRSF1B, мозгового натрийуретического пептида (Na-proBNP), трансформирующего фактора роста бета-1 (TGF- β 1), асимметричного диметиларгинина (ADMA), остеопонтина, цистатина С в крови, нефрина и подоцина в моче проводилось с использованием коммерческих наборов в соответствии с рекомендациями производителей.

Эхокардиографическое исследование осуществлялось на аппарате iE 33 Xmatrix (Agilent Technologist, США). С целью оценки распространенности атеросклеротического поражения периферических артерий всем пациентам было проведено ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС) брахиоцефальных артерий (БЦА),

артерий нижних конечностей (АНК) на аппарате Voluson expert E8 (General Electric Medical Systems). Ключевым критерием для диагностики гемодинамически значимого стеноза являлось сужение просвета артерии более чем на 50%.

Офтальмологическое исследование проводилось всем пациентам на базе «Лечебно-диагностического отделения диабетической ретинопатии и офтальмохирургии» ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». Диагноз «Диабетическая ретинопатия» (ДР) верифицировался согласно действующей классификации стадий ДР. Диагнозы «Диабетическая полинейропатия, синдром диабетической стопы (СДС), диабетическая нейроостеоартропатия (ДНОАП)» верифицированы специалистами отделения диабетической стопы.

Статистический анализ

Статистический анализ проведен в программном пакете Statistica v.13 (StatSoft, США), Statistical Package for the Social Sciences» (SPSS, версия IBM SPSS Statistics 22, 2013). Для определения соответствия распределения количественных данных нормальному закону использовался критерий Колмогорова-Смирнова. Описательная статистика количественных показателей представлена медианами, первым и третьим квартилями в виде Me [Q1; Q3], качественных в виде абсолютных и относительных частот. Критический уровень статистической значимости при проверке статистических гипотез принят равным 0,05. Для сравнения зависимых наблюдений по количественным и порядковым признакам применен критерий Уилкоксона, для сравнения зависимых наблюдений — ANOVA Краскела-Уоллиса с дальнейшим *post-hoc* анализом. Сравнение количественных данных при последовательных измерениях выполнялось с помощью критерия Уилкоксона. Статистически значимым признавали уровень ошибки первого рода менее 0,05. Для нивелирования проблем множественных сравнений применялась поправка Бонферрони. После применения поправки значения *P* в диапазоне между рассчитанными и 0,05 интерпретировались как статистическая тенденция. Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, разрабатывалась с помощью метода логистической регрессии. Критический уровень статистической значимости P_0 при проверке статистических гипотез принят равным 0,05. При множественных сравнениях применяли поправку Бонферрони. Значения *P* в диапазоне от критического до 0,05 интерпретировали как индикаторы статистической тенденции.

Этическая экспертиза

Протокол исследования №18 от 12 октября 2022 г. был рассмотрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава РФ, принято положительное решение. Информированные согласия пациентов по поводу участия в исследовании были получены.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общая характеристика пациентов, включенных в 1 этап исследования, представлена в табл. 1.

При анализе возраста манифестации СД1 получены следующие данные: дебют СД1 в возрасте до 7 лет наблюдался у 19 (14,3%) пациентов, от 7 до 17 лет — у 81 (60,9%), от 18 лет и старше — у 33 (24,8%) исследуемых. СД1 дебютировал с кетоацидотической комы у 17 (12,8%) пациентов, диабетического кетоацидоза — у 45 (33,8%). В анамнезе хотя бы 1 гипогликемическая или гипергликемическая комы развились у 24 (18%) и 35 (26,3%) пациентов соответственно. Эпизоды острого повреждения почек (ОПП) отмечались у 15 (11,3%) исследуемых. Целевой уровень углеводного обмена по показателю HbA_{1c} достигнут лишь у 34 (25,6%) исследуемых, целевой уровень контроля ЛПНП достигнут только у 13 (9,7%) человек.

У всех пациентов исследованы маркеры воспаления, фиброза, эндотелиальной дисфункции, подоцитопатии в зависимости от стадии ХБП (табл. 2).

Согласно критерию Краскела-Уоллиса с поправкой Бонферрони, выявлены статистически значимые различия уровней $TGF-\beta 1$ ($P=0,006$), $TNFRSF1A$ и $TNFRSF1B$ ($P<0,001$), $ADMA$ ($P=0,005$) в зависимости от стадии ХБП. При парных сравнениях с использованием критерия Данна и поправки Бонферрони уровень $TGF-\beta 1$ был значимо выше в 1-й группе, чем во 2-й группе; $ADMA$ значимо выше в 3-й группе, чем в 1-й; $TNFRSF1A$, $TNFRSF1B$ значимо выше в 3-й и 4-й группах в сравнении с 1-й и 2-й группами.

Отдельно проанализирована группа пациентов ($n=87$), которым удалось провести оценку искомых параметров в динамике с 2011–2015 гг. по 2022–2025 гг.

Общая характеристика 87 пациентов, включенных во 2-й этап исследования, представлена в табл. 3.

Медиана наблюдения 87 пациентов составила 10 лет [9; 12]. Дебют СД1 в возрасте до 7 лет наблюдался у 11 пациентов (12,6%), от 7 до 17 лет — у 52 (59,8%), от 18 лет и старше — у 24 исследуемых (27,6%). СД1 дебютировал с кетоацидотической комы у 12 пациентов (13,8%), диабетического кетоацидоза — у 21 (24,1%). В анамнезе хотя бы 1 гипогликемическая или гипергликемическая кома развивалась у 13 (14,9%) и 25 (28,7%) пациентов соответственно. Эпизоды ОПП отмечались у 9 исследуемых (10,3%). ИМ у 6 (8,0%), ОНМК у 3 пациентов (3,9%), ХСН развилась у 11 (14,7%). Целевой уровень контроля углеводного обмена по уровню HbA_{1c} достигнут лишь у 16 исследуемых (18,4%). Среди 60 пациентов с артериальной гипертензией (АГ) на фоне антигипертензивной терапии нормотония достигнута у 33 пациентов (55%), целевой уровень ЛПНП на фоне липидоснижающей терапии достигнут лишь у 10 человек.

За этот период оценена динамика почечной функции у 81 пациента в соответствии с рСКФ и альбуминурией (на момент начала исследования и через 10 лет) (рис. 1).

В начале исследования 8 пациентов находились на заместительной почечной терапии (ЗПТ) программным гемодиализом (ПГД), к моменту проведения контрольного исследования 16 пациентов находились на ЗПТ: 13 пациентам проведена изолированная трансплантация почки (ИТП) или сочетанная трансплантация с поджелудочной железой (СТПиПЖ): у 5 сохранилась нормальная функция почечного трансплантата, у 8 развилась ХБП вплоть до возобновления ПГД ($n=2$). Еще 2 пациентам была инициирована ЗПТ ПГД в период наблюдения, 1 пациентка получала ЗПТ ПГД в течение 19 лет.

Таблица 1. Общая характеристика обследованных пациентов

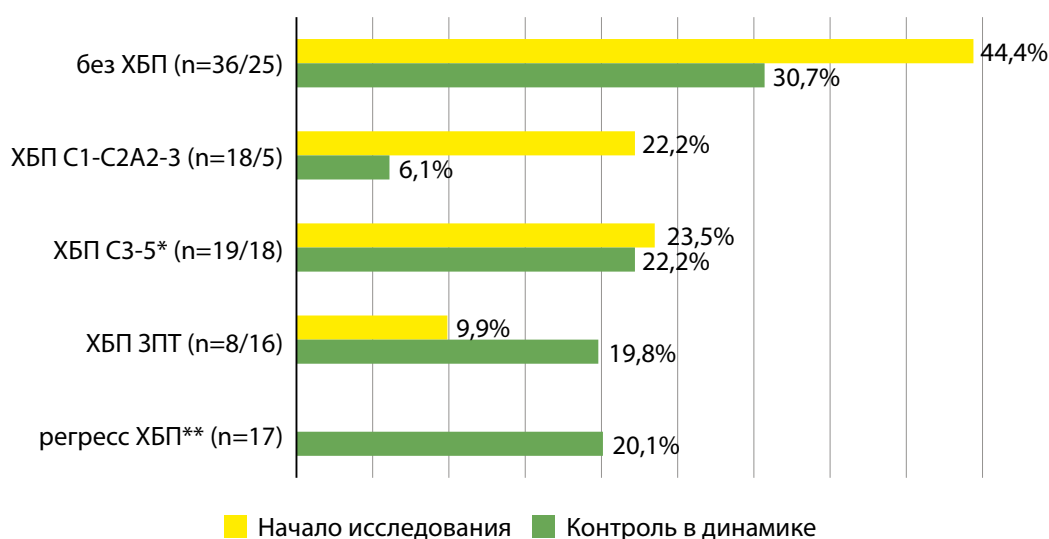
Параметры	Число пациентов	Значение
Ж/М, n (%)	133	89 (66,9) / 44 (33,1)
Возраст, годы	133	48 [36; 58]
ИМТ, кг/м ²	133	23,9 [21,7; 27,3]
Возраст дебюта СД1, годы	133	13 [6; 17]
Длительность СД1, годы	133	40 [36; 41]
Начало ХБП после дебюта СД1, годы	133	15 [11; 24]
Длительность ХБП, годы	133	21,5 [18,5; 25,5]
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	127	42,9 [31,0; 70,0]
Альбуминурия, мг/ммоль	114	6,89 [1,58; 15,92]
HbA _{1c} , %	130	8,4 [7,8; 9,2]
ЛПНП, ммоль/л	130	1,88 [1,51; 2,33]
ТГ, ммоль/л	130	0,96 [0,81; 1,07]
Кальций, скорректированный на альбумин, ммоль/л	102	2,39 [2,29; 2,48]
ПТГ, пг/мл	79	49,4 [31,8; 82,0]
Гемоглобин, г/л	133	111,5 [104,5; 122,5]
Ферритин, нг/мл	84	65,9 [39,8; 142,7]
НТЖ, %	84	27,9 [18,9; 32,5]
Без ХБП, n (%)	54 (43,2)	
ХБП С1-2 А2-А3, n (%)	7 (5,6)	
ХБП С3-5 (додиализные), n (%)	30 (24,0)	
ХБП (ЗПТ), n (%)	34 (27,2)	
Диабетическая ретинопатия, n (%)	121 (97,6)	
- непролиферативная стадия, n (%)	38 (31,4)	
- препролиферативная стадия, n (%)	6 (5)	
- пролиферативная стадия, n (%)	77 (63,6)	
- отсутствуют диабетические микрососудистые изменения глазного дна, n (%)	3 (2,4)	
Диабетическая нейропатия:		
- дистальная, n (%)	123 (92,5)	
- автономная, n (%)	57 (42,9)	
АГ, n (%)	96 (72,2)	
Длительность АГ, годы	96	21 [11; 24]
ИБС, n (%)	19 (14,3)	
ЦВБ, n (%)	8 (6)	
ОИМ, n (%)	8 (6)	
ОНМК, n (%)	5 (3,8)	
ХСН, n (%)	20 (15%)	
ГЛЖ, n (%)	64 (48,1%)	
NT-proBNP, пг/мл	52	15,51 [4,84; 94,1]
Атеросклероз периферических артерий, n (%)	106 (79,7)	
Ингибиторы РААС, n (%)	103 (77,4)	
Гиполипидемическая терапия, n (%)	98 (72,2)	
Антиагреганты, n (%)	87 (65,4)	

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; СД1 — сахарный диабет 1 типа; ХБП — хроническая болезнь почек; рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации; HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности; ТГ — триглицериды; ПТГ — паратиреоидный гормон; НТЖ — насыщение трансферрина железом; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ОИМ — острый инфаркт миокарда; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; АГ — артериальная гипертензия; РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка; NT-proBNP — мозговой натрийуретический гормон.

Таблица 2. Сравнение показателей специфических биомаркеров крови и мочи у пациентов с сахарным диабетом 1 типа 20 и более лет на момент контрольного исследования в зависимости от стадии хронической болезни почек (n=125)

	Без ХБП (n=54) (группа №1)	ХБП С1-2A2-3 (n=7) (группа №2)	ХБП С3-5* (n=30) (группа №3)	ХБП 3ПТ (n=34) (группа №4)	P-value, K-W test
TGF-β1, пг/мл, (n=122)	42302,52 [36264,42; 47300,28]	23026,02 [18169,05; 24777,63]	39466,98 [23922,78; 47156,46]	27237,45 [17134,20; 33920,61]	P=0,006 P₁₋₂=0,010
ADMA, мкмоль/л, (n=58)	0,59 [0,53; 0,62]	0,66 [0,66; 0,68]	0,66 [0,63; 0,72]	0,65 [0,56; 0,71]	P=0,005 P₁₋₃=0,004
Нефрин, нг/мл, (n=113)	4,783 [3,317; 7,515]	5,261 [3,979; 6,778]	6,434 [3,982; 8,517]	4,265 [2,041; 8,419]	P=0,466
Пододцин, нг/мл, (n=113)	5,708 [3,518; 13,612]	7,619 [5,050; 11,485]	7,106 [4,418; 14,263]	9,301 [3,885; 14,770]	P=0,644
Цистатин С, нг/мл, (n=125)	11104 [8314; 12227]	10398 [9652; 11014]	17514 [14082; 23686]	19854 [12723; 31178]	P=0,478
TNFRSF1A, пг/мл, (n=123)	1135,12 [955,48; 1467,67]	1715,24 [1183,85; 2069,95]	2140,45 [1794,43; 3596,75]	4248,23 [3076,49; 9299,89]	P<0,001 P₁₋₃<0,001 P₁₋₄<0,001 P₂₋₃=0,028 P₂₋₄=0,006
TNFRSF1B, пг/мл, (n=123)	3040,26 [2566,03; 3749,47]	3985,45 [3187,79; 5232,10]	4142,45 [3741,61; 9400,48]	9917,49 [7265,82; 17144,4]]	P<0,001 P₁₋₃<0,001 P₁₋₄<0,001 P₂₋₃=0,010 P₂₋₄=0,007
MMP-9, нг/мл (n=129)	421,6 [357,3; 503,8]	226,5 [183,1; 303,9]	463,3 [283,2; 541,1]	438,1 [346,3; 699,0]	P=0,324
MCP-1, пг/мл (n=122)	502,21 [408,97; 665,64]	711,53 [481,30; 713,28]	526,21 [389,60; 584,75]	533,38 [429,06; 609,28]	P=0,819
Остеопонтин, нг/ мл, (n=119)	157,07 [55,13; 259,72]	38,42 [28,79; 136,62]	132,69 [27,61; 215,02]	144,88 [27,57; 204,27]	P=0,500

Примечание. MMP-9 — матриксная металлопротеиназа-9; MCP-1 — моноцитарный хемотаксический фактор-1; TGF-β1 — трансформирующий фактор роста бета 1; TNFRSF1A — рецептор фактора некроза опухоли 1 типа; TNFRSF1B — рецептор фактора некроза опухоли 2 типа; ADMA — асимметричный диметиларгинин; *додиализные.

**Рисунок 1.** Распределение пациентов с сахарным диабетом 1 типа длительного течения (20 и более лет) в соответствии с расчетной скоростью клубочковой фильтрации и альбуминурией на момент начала исследования (выделены желтым) и при контроле в динамике (выделены зеленым).

Примечание: ХБП — хроническая болезнь почек; С — стадия хронической болезни почек; А — степень альбуминурии; *додиализные; **на фоне регулярной нефропротективной терапии.

Таблица 3. Общая характеристика обследованных 87 пациентов на момент контрольного исследования

Параметры	Число пациентов	Значение
Ж/М, n (%)	52 (59,8) / 35 (40,2)	
Возраст, годы	87	48 [43; 56]
ИМТ, кг/м ²	87	25,3 [22,0; 28,3]
Возраст дебюта СД1, годы	87	13 [10; 18]
Длительность СД1, годы	87	35 [30; 41]
Начало ХБП после дебюта СД1, годы	87	14 [0; 21]
Длительность ХБП, годы	87	13 [0; 19]
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	82	72,5 [43,0; 91,0]
Альбуминурия, мг/ммоль	87	1,30 [0,72; 4,56]
HbA _{1c} , %	130	8,1 [7,3; 9,2]
ЛПНП, ммоль/л	87	2,39 [1,88; 3,12]
ТГ, ммоль/л	87	0,91 [0,70; 1,29]
Кальций, скорректированный на альбумин, ммоль/л	80	2,29 [2,22; 2,41]
ПТГ, пг/мл	62	55,3 [36,3; 87,7]
Гемоглобин, г/л	78	128,5 [113,0; 146,0]
Ферритин, нг/мл	51	81,0 [37,3; 141,1]
Без ХБП, n (%)	39 (44,8)	
ХБП С1-2 А2-А3, n (%)	9 (10,3)	
ХБП С3-5 (додиализные)	23 (26,4)	
ХБП (ЗПТ), n (%)	16 (18,4)	
Диабетическая ретинопатия, n (%)	76 (98,7)	
- неproлиферативная стадия, n (%)	27 (35,5)	
- препролиферативная стадия, n (%)	4 (5,3)	
- пролиферативная стадия, n (%)	45 (59,2)	
- отсутствуют диабетические микрососудистые изменения глазного дна, n (%)	1 (1,3)	
Диабетическая нейропатия:		
- дистальная, n (%)	77 (88,5)	
- автономная, n (%)	34 (39,1)	
АГ, n (%)	81	60 (74,1)
Длительность АГ, годы	81	21 [11; 24]
ИБС, n (%)	79	13 (16,5)
ЦВБ, n (%)	79	5 (6,3)
ОИМ, n (%)	75	6 (8,0)
ОНМК, n (%)	77	3 (3,9)
ХСН, n (%)	75	11 (14,7)
ГЛЖ, n (%)	62	33 (53,2)
NT-proBNP, пг/мл	40	8,99 [3,88; 22,09]
Атеросклероз периферических артерий, n (%)	56	55 (98,2)
Ингибиторы РААС, n (%)	47 (54)	
Гиполипидемическая терапия, n (%)	61 (70,1)	
Антиагреганты, n (%)	34 (39,1)	

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; СД1 — сахарный диабет 1 типа; ХБП — хроническая болезнь почек; рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации; HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности; ТГ — триглицериды; ПТГ — паратиреоидный гормон; НТЖ — насыщение трансферрина железом; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ОИМ — острый инфаркт миокарда; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; АГ — артериальная гипертензия; РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка; NT-proBNP — мозговой натрийуретический гормон.

В табл. 4 представлены результаты анализа HbA_{1c} , рСКФ, альбуминурии в динамике.

В табл. 5 представлена динамика маркеров воспаления, фиброза, эндотелиальной дисфункции, подоцитопатии среди 87 пациентов.

Согласно критерию Уилкоксона (с поправкой Бонферрони) обнаружены статистически значимые повышения уровней TGF- β 1, нефрина, подоцина, снижение рСКФ ($P < 0,001$), а также статистическая тенденция в отношении повышения цистатина С.

По результатам проведенного корреляционного анализа были установлены следующие статистически значимые связи среди исследуемых показателей у 87 пациентов (табл. 6).

Была проведена логистическая регрессия для определения отношения шансов увеличения рисков ХСН, ИМ, ОНМК, гипогликемической и гипергликемической комы, ОПП с возрастом пациентов, длительностью СД1 и ХБП, длительностью АГ в зависимости от повышения уровней специфических биомаркеров, рСКФ, HbA_{1c} , альбуминурии. Исходя из значений регрессионных коэффициентов, рСКФ имеет обратную связь с развитием ХСН, подоцин положительную с ОПП. При повышении рСКФ на 1 мл/мин/1,73 м² уменьшается шанс развития ХСН в 1,12 раза (95% ДИ: 1,02; 1,22, $P = 0,015$). Увеличение подоцина на 1 нг/мл ассоциировано с повышением эпизодов ОПП в 1,43 раза (95% ДИ: 1,01; 2,03), $P = 0,047$.

Таблица 4. Динамика гликированного гемоглобина, расчетной скорости клубочковой фильтрации, альбуминурии

Показатели	Исходные значения		Значения при динамическом контроле		P-value, W-test
	n	Me [Q1; Q3]	n	Me [Q1; Q3]	
HbA_{1c} , %	83	8,4 [7,6; 9,2]	83	8,1 [7,3; 9,2]	0,181
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	82	88,0 [43,0; 105,0]	82	72,5 [43,0; 91,0]	<0,001
Альбумин/креатинин в утренней моче, мг/ммоль	57	1,23 [0,61; 3,04], n=57	87	1,30 [0,72; 4,56], n=87	0,717

Примечание: HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации.

Таблица 5. Динамика показателей и концентрации специфических маркеров воспаления, фиброза, эндотелиальной дисфункции, подоцитопатии среди 87 пациентов

Показатели	Исходные значения		Значения при динамическом контроле		P-value, W-test
	n	Me [Q1; Q3]	n	Me [Q1; Q3]	
ММР-9 сыворотки крови, нг/мл, n=26	26	2500,4 [309,6; 655,0]	26	387,0 [340,5; 675,2]	0,925
TGF- β 1 сыворотки крови, пг/мл, n=38	38	8071,9 [1905,0; 12136,2]	38	43669,1 [28350,1; 48368,5]	<0,001
ADMA плазмы крови, мкмоль/л, n=33	33	0,68 [0,60; 0,78]	33	0,66 [0,59; 0,71]	0,551
МСП-1 сыворотки крови, пг/мл, n=42	42	610,4 [389,7; 1355,9]	42	496,2 [287,4; 612,6]	0,140
Остеопонтин сыворотки крови, нг/мл	33	76,4 [60,7; 110,5]	32	102,3 [15,6; 234,8]	0,140
Нефрин в моче, нг/мл, n=33	33	0,11 [0,06; 0,18]	33	4,28 [3,14; 5,26]	<0,001
Подоцин в моче, нг/мл, n=35	35	0,34 [0,12; 0,73]	35	4,64 [3,52; 5,87]	<0,001
Цистатин С плазмы крови, нг/мл, n=34	34	1189,95 [897,38; 1943,49]	34	12272,0 [9082,0; 12652,0]	0,011

Примечание: $P_0 = 0,05/8 = 0,006$ (поправка Бонферрони);

ММР-9 — матриксная металлопротеиназа-9; МСП-1 — моноцитарный хемотаксический фактор-1; TGF- β 1 — трансформирующий фактор роста бета 1; ADMA — асимметричный диметиларгинин.

Таблица 6. Статистически значимые корреляционные связи специфических биомаркеров у 87 пациентов с сахарным диабетом 1 типа длительностью 20 и более лет

N	Показатели	Значение уровня коэффициента корреляции (r) и P-value	Оценка тесноты корреляционной связи по шкале Чеддока
			прямые связи
80	нефрин и подоцин	$r = 0,914$; $P < 0,001$	заметная связь
62	ADMA и TNFRSF1A	$r = 0,670$; $P < 0,001$	
62	ADMA и TNFRSF1B	$r = 0,655$; $P < 0,001$	
85	TNFRSF1A и цистатин С	$r = 0,642$; $P < 0,001$	
85	TNFRSF1B и цистатин С	$r = 0,657$; $P < 0,001$	
54	TNFRSF1A и альбуминурия	$r = 0,544$; $P < 0,001$	
54	TNFRSF1B и альбуминурия	$r = 0,512$; $P < 0,001$	
обратные связи			высокая связь
78	pCKФ и TNFRSF1A	$r = -0,831$; $P < 0,001$	
78	pCKФ и TNFRSF1B	$r = -0,791$; $P < 0,001$	
78	pCKФ и цистатин С	$r = -0,629$; $P < 0,001$	заметная связь
57	pCKФ и ADMA	$r = -0,523$; $P < 0,001$	

Примечание: ADMA — асимметричный диметиларгинин; TNFRSF1A — рецептор фактора некроза опухоли 1 типа; TNFRSF1B — рецептор фактора некроза опухоли 2 типа.

ОБСУЖДЕНИЕ

Нефрокардиальный синдром при СД1 требует глубокого понимания механизмов повреждения почек и сердца, обусловленных метаболическими и гемодинамическими нарушениями, нейрогормональной активностью, эндотелиальной дисфункцией, ОС, воспалением и фиброзом. Эти факторы формируют патологический цикл, ведущий к дисфункции обоих органов.

Медиана возраста начала СД1 в исследуемой когорте пациентов составила 13 лет, что соответствует установленным представлениям о повышенном риске развития ХБП при дебюте заболевания в период полового созревания. Подростки и молодые люди с хроническими заболеваниями демонстрируют низкую приверженность к режиму приема медикаментов и общим рекомендациям.

В нашем исследовании в дебюте СД1 диабетический кетоацидоз (ДКА) был у 33,8%, кетоацидотическая кома зарегистрирована у 12,8% пациентов, повторные случаи развития кетоацидотических ком в анамнезе у 6%, причем у 1 пациентки как минимум 22 раза. Эпизоды ОПП впоследствии случились у 11,3%. Возраст дебюта СД1 и сопутствующие проблемы в данной когорте пациентов, вероятно, способствовали достаточно раннему развитию ХБП через 15 лет, что согласуется с информацией в Базе данных клинико-эпидемиологического мониторинга СД на территории Российской Федерации, где средняя длительность до начала ХБП с момента дебюта СД1 составляет 14,8 года [2]. Сохранная функция почек согласно критериям ХБП наблюдалась у 43,2% пациентов ($n=54$), остальные находились на различных стадиях ХБП, включая лиц на ЗПТ ($n=34$).

Медиана длительности ХБП составила 21,5 года. В обзоре Rivetti G. и соавт. [14] вопросу дебюта и острых осложнений СД1 уделено особое внимание: ДКА в дебюте увеличивает число случаев ОПП до 65%, повторные эпизоды ДКА — до 81%. В свою очередь, каждый эпизод ОПП увеличивает риски развития микроальбуминурии в 1,56 раза, ХБП — в 2 раза, АГ — в 1,22 раза. В нашем исследовании у 72,2% подтверждена АГ, медиана длительности которой составила 21 год. Ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) получали 77,4%, из них 7 пациентов (6,8%) исключительно с целью нефропротекции. Нормотония на фоне антигипертензивной терапии достигнута у 57,3% пациентов, несмотря на применение современных средств управления заболеванием (при всех ее ограничениях для лиц с СД1). В популяционном ретроспективном когортном исследовании лиц с дебютом СД1 в возрасте до 15 лет ($n=1500$) в 1970–1999 гг. (база данных Финского института здравоохранения и социального обеспечения) достижение тХБП через 15 лет после диагностики макроальбуминурии наблюдалось у 36% пациентов. Важно отметить, что частота макроальбуминурии в когорте 1980–1989 гг. снизилась примерно вдвое по сравнению с когортой 1970–1979 гг. (отношение рисков (ОР) 0,55 (95% ДИ: 0,42–0,72), $P < 0,0001$), тогда как между когортами 1980–1989 гг. и 1990–1999 гг. дальнейшего снижения не наблюдалось (ОР 0,83 (95% ДИ: 0,54–1,26), $P=0,38$) [15]. Улучшение, наблюдаемое в когорте 1980-х гг., совпало с появлением блокаторов РААС, но отсутствие дальнейшей положительной динамики после 1980-х гг. подчеркивает острую необходимость в создании новых нефро- и кардиопротективных препаратов для лиц с СД1.

Из 133 пациентов 26,3% достигли целевого уровня HbA_{1c} , при этом регулярный самоконтроль гликемии проводился только 55,6% исследуемыми. Нарушение распознавания гипогликемии отмечено у 48,1% исследуемых, что также оказывает влияние на возможности компенсации углеводного обмена. Как доклинические, так и клинические данные убедительно свидетельствуют о том, что гипергликемия играет причинную роль в развитии ХСН, связанной с диабетом [6]. Стойкая гипергликемия вызывает деструктивные изменения в метаболизме и функции клеток почек и миокарда посредством различных механизмов: активация внутриклеточных сигнальных процессов, нарушающих синтез компонентов базальной мембраны клубочков (БМК), внеклеточного матрикса (ВКМ), проницаемость сосудистой стенки, эндотелий-зависимую вазодилатацию и иницирующих окислительный стресс (ОС), эндотелиальную дисфункцию, профиброзные пути [16].

В ходе оценки распространенности других поздних осложнений СД более чем у половины пациентов диагностирована пролиферативная стадия ДР, почти у 100% — дистальная форма диабетической нейропатии, у 43,6% — кардиоваскулярная форма автономной нейропатии (КАН). По результатам субанализа DCCT/EDIC [17], наличие микрососудистых диабетических осложнений (особенно макроальбуминурия и снижение $rСКФ < 60$ мл/мин/1,73 м²) и КАН повышало риски ССЗ, в частности неблагоприятных ССЗ (нефатальный инфаркт миокарда (ИМ), нефатальное острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), внезапная сердечная смерть).

Дислипидемия — частое осложнение ХБП, способствующее развитию атеросклероза и, соответственно, повышению сердечно-сосудистой нагрузки у пациентов с ХБП. В нашем исследовании медиана уровня ЛПНП составила 1,88 мм/л, ТГ — 0,96 мм/л, только у 9,7% были достигнуты целевые значения ЛПНП на фоне регулярной гиполипидемической терапии, хотя эту терапию получали 72,2% пациентов. Атеросклероз периферических артерий диагностирован у 79,7%, в частности коронарных артерий у 6 пациентов, еще по 2 пациента с атеросклерозом аорты и почечных артерий, подвздошной артерии у одного. Эндоваскулярное хирургическое лечение было проведено 8 пациентам. Проблема дислипидемии особенно принципиальна для пациентов с СД1: высокие уровни холестерина ЛПНП и их окисление вносят свой вклад в развитие гломерулярного склероза, свободные жирные кислоты напрямую повреждают подоциты [18].

После разделения 125 пациентов на 4 группы в зависимости от почечной функции проведено сравнение уровней маркеров воспаления, фиброза, эндотелиальной дисфункции, подоцитопатии (MMP-9, Na-proBNP, TGF- β 1, ADMA, MCP-1, остеоопонтин, TNFRSF1A, TNFRSF1B, цистатин С, нефрин, подоцин) между группами, что продемонстрировало нарастание практически всех биомаркеров этих процессов в зависимости от стадии ХБП. TNFRSF1A и TNFRSF1B, задействованные в процессах воспаления, пролиферации, дифференцировке, миграции клеток и индукции их гибели [9], нарастали особенно ярко и значимо ($P < 0,001$). Недавние исследования определили TNFRSF1A и TNFRSF1B как значимые детерминанты почеч-

ной дисфункции [19, 20]. Статистически значимые различия также были выявлены в отношении ADMA ($P=0,005$) и TGF- β 1 ($P=0,006$). У лиц с ХБП отмечалось повышение уровня ADMA и снижение уровня TGF- β 1 относительно лиц без ХБП. Повышение ADMA у пациентов с ХБП связано со снижением его выведения почками. ADMA выделен как независимый маркер риска ССЗ и сердечно-сосудистой смертности у пациентов с тХБП: было доказано, что высокие уровни ADMA крови связаны с развитием эндотелиальной дисфункции и повышенным риском атеросклероза [21, 22]. В группе пациентов на ЗПТ незначительное снижение уровня маркера может быть обусловлено изменением клеточного и молекулярного состава крови в ходе диализной терапии, а также нормализацией почечной функции после аллотрансплантации.

Нетипичное снижение TGF- β 1 по мере прогрессирования ХБП, наблюдающееся в нашем исследовании и обозначенное как статистически значимое, упомянуто в нескольких работах. В исследовании Швангирадзе Т.А. и соавт. [23] среди пациентов с СД2 и ССЗ отмечалась отрицательная корреляция TGF- β с факторами, определяющими прогрессирование и тяжесть ССЗ, и регистрировалась среди пациентов с более тяжелыми стадиями ХБП (низкие значения TGF- β были ассоциированы с высоким сердечно-сосудистым риском). В работе Stefoni S. и соавт. [24] уровень TGF- β 1 был значимо снижен у пациентов на гемодиализе, в частности у пациентов с тяжелыми ССЗ. В работе Zhao L. и соавт. [25] и Sharma K. и соавт. [26] подобное снижение объяснялось подавлением активности РААС за счет ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина-II (БРА-II). Исследования продемонстрировали, что ангиотензин II (Ang) стимулирует выработку матрикса в клетках гладких мышц сосудов, мезангиальных клетках и эпителиальных клетках канальцев, опосредованной индуцированной Ang аутокринной выработкой TGF- β . В исследованиях на животных лечение крыс с СД ингибиторами РААС снизило повышенную экспрессию TGF- β в клубочках. В исследованиях на людях было продемонстрировано влияние лозартана и каптоприла на уровень TGF- β 1: они значимо снижали его уровень, в том числе среди пациентов с СД1. Yuan Q. и соавт. [27] подошли к данному вопросу с другой стороны: они предложили идею сохраняющейся секреторной функции миофибробластов (ключевых эффекторов фиброза ткани) даже в условиях гипоксии, утраты нормальной функции, однако в более низкой концентрации в сравнении со здоровыми клетками. Тем более интересно поведение этого маркера (значимое нарастание) у лиц с динамическим наблюдением в течение 10 лет. Не исключен «эффект ускользания» от блокады РААС и многофакторность контроля TGF- β в условиях прогрессирования почечной дисфункции у лиц с длительным течением СД1.

Выделенная для динамического контроля группа пациентов из 87 человек по многим анамнестическим и клиническим параметрам соответствует общей группе. Можно предположить, что продемонстрированная динамика структуры ХБП за 10 лет отражает эволюцию развития патологии. С одной стороны, снизилась численность лиц без ХБП (с 44,4 до 30,7%), с начальными стадиями патологии (с 22,2 до 6,1%) и увеличилось количество пациентов на ЗПТ (с 9,9 до 19,8%). С другой

стороны, появилась группа пациентов в состоянии регресса ХБП на фоне нефропротективной терапии (20,1%). Невольно возникает вопрос о причинах. Известен факт спонтанного регресса почечной дисфункции, преимущественно за счет нормализации патологической альбуминурии [28]. Подтверждением этого может служить стабильность альбуминурии за 10 лет наблюдения. Высока вероятность эффективности проводимой нефропротективной терапии, несмотря на все ее ограничения при СД1. Могла ли быть она выше при нацеливании на воспалительные пути или применении современных сахароснижающих средств при СД2 с кардио- и нефропротективным воздействием?

В ходе сравнения групп с исходными значениями и значениями в динамике нашлись статистически значимые различия относительно рСКФ ($P < 0,001$), уровней TGF- $\beta 1$ крови, нефрина и подоцина мочи ($P < 0,001$). Очевидны снижение рСКФ по мере прогрессирования ХБП, а также увеличение уровней TGF- $\beta 1$, нефрина и подоцина. Повышение уровней компонентов подоцитарной ЩД свидетельствует об изменениях подоцитов. Гипергликемия способна изменять их фенотип, вызывая потерю нефрина, отслоение подоцитов, нарушение аутофагии, гипертрофию и их апоптоз, вовлекая TGF- $\beta 1$ [10, 29]. Нарушение специфической цитоархитектоники упорядоченных актиновых волокон вдоль оси ножек лишает подоциты пластичности, способности сокращаться и прикрепляться к БМК [30, 31]. Сглаживание ножек на ранних стадиях ХБП имеет обратимый характер при компенсации углеводного обмена, в противном случае повреждение прогрессирует до полного исчезновения отростков [10]. Подоциты относятся к постмитотическим клеткам [30, 32], поэтому апоптоз подоцитов — необратимый процесс, сопровождающийся развитием тяжелых осложнений [33]. В нашем исследовании увеличение уровня подоцина в моче на 1 нг/мл (как результат их повреждения) было ассоциировано с повышением эпизодов ОПП в 1,43 раза (95% ДИ: 1,01; 2,03), $P = 0,047$. Известно, что повторные эпизоды ОПП ведут к необратимой потере числа подоцитов, ускоряя прогрессирование почечной дисфункции.

За период наблюдения 87 пациентов ИМ развился у 6 (8,0%), ОНМК — у 3 пациентов (3,4%), ХСН — у 11 (14,7%). СД и ХБП связаны с повышенным риском возникновения ХСН. Роль биомаркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции в динамике ХБП и ССЗ у пациентов динамического контроля несомненна. Она отражена в достаточно сильных прямых корреляционных связях TNFRSF1A, TNFRSF1B с ADMA, а также с цистатином С и альбуминурией. Высокая обратная связь определена между TNFRSF1A, TNFRSF1B, ADMA и рСКФ. Прямое и опосредованное через рСКФ влияние этих факторов определяет и риск прогрессирования ССЗ. Показательно, что при повышении рСКФ на 1 мл/мин/1,73 м² уменьшается шанс развития ХСН в 1,12 раза (95% ДИ: 1,02; 1,22, $P = 0,015$). Сочетание этих 3 заболеваний связано со значительно повышенным риском госпитализации и смертности. Механизмы, лежащие в основе взаимоотношений между ХСН, СД и ХБП, сложны, но, вероятно, связаны с общими сердечно-сосудистыми и метаболическими факторами риска, а также с последующими эффектами на воспаление,

ОС и нейрогормональные пути. Кроме того, связь ХБП с ХСН обусловлена наряду с высокой распространенностью традиционных, а также связанных с уремией факторов риска (анемия, минерально-костные нарушения при ХБП, гипоальбуминемия, альбуминурия, электролитные нарушения и др.). Важно, что большинство жизненно важных методов лечения сердечной патологии имеет прямое влияние на почечную гемодинамику, что в ряде случаев может быть лимитирующим фактором.

Ограничения исследования

1. Одноцентровое исследование с преимущественным включением пациентов из специализированного отделения.
2. Использование разных коммерческих наборов реагентов при анализе специфических биомаркеров на момент включения в исследование и при контроле в динамике.
3. Отсутствие валидации и неопределенность клинической значимости исследуемых биомаркеров в различных группах населения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, биомаркеры повреждения сердца и почек играют решающую роль в диагностике и прогнозировании ХБП и ССЗ у пациентов с длительным течением СД1. Они предоставляют ценную информацию о прогрессировании патологии и помогают врачам адаптировать стратегии лечения, включая мониторинг реакции на вмешательство. Список биомаркеров почечных и сердечно-сосудистых повреждений у лиц с СД1 неумолимо увеличивается. Интеграция новых биомаркеров в диагностику и лечение ХБП и связанных с ней ССЗ является многообещающей.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование проведено в рамках выполнения Государственного задания Минздрава России (№123021000038-6).

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

Участие авторов. Шамхалова М.Ш. — анализ полученных данных, коррекция текста, окончательное утверждение для публикации рукописи; Зураева З.Т. — проведение лабораторных исследований, интерпретация данных, коррекция текста; Слепцова А.И. — проведение лабораторных исследований, интерпретация данных, коррекция текста; Никанкина Л.В. — проведение лабораторных исследований, интерпретация данных, финальное утверждение текста; Северина А.С. — разработка концепции и дизайна, проверка критически важного интеллектуального содержания; Евлоева М.И. — сбор, анализ и интерпретация данных, написание текста; Арутюнова М.С., Науменко О.Н. — сбор, анализ и интерпретация данных, написание текста; Трубицына Н.П. — сбор данных, коррекция текста; Шестакова М.В. — разработка концепции исследования, анализ данных, редактирование текста 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

- Gregory GA, Robinson TIG, Linklater SE, et al. Global incidence, prevalence, and mortality of type 1 diabetes in 2021 with projection to 2040: a modelling study [published correction appears in *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022 Nov;10(11):e11. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00280-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00280-7). *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(10):741-760. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00218-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00218-2)
- Шамхалова М.Ш., Викулова О.К., Железнякова А.В., и др. Эпидемиология хронической болезни почек у пациентов с диабетом в Российской Федерации по данным Федерального регистра сахарного диабета (2010–2022 гг.) // *Сахарный диабет.* — 2023. — Т. 26. — № 5. — С. 404-417. [Shamkhalova MS, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, et al. Trends in the epidemiology of chronic kidney disease in patients with diabetes in Russian Federation according to the Federal diabetes register (2010–2022). *Diabetes mellitus.* 2023;26(5):404-417. (In Russ.)) doi: <https://doi.org/10.14341/DM13090>
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг. // *Сахарный диабет.* — 2023. — Т. 26. — № 2. — С. 104-123. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010–2022. *Diabetes Mellitus.* 2023;26(2):104-123. (In Russ.))]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13035>
- Sagoo MK, Gnudi L. Diabetic Nephropathy: An Overview. *Methods Mol Biol.* 2020;2067:3-7. doi: https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9841-8_1
- Niewczas MA, Pavkov ME, Skupien J, et al. A signature of circulating inflammatory proteins and development of end-stage renal disease in diabetes. *Nat Med.* 2019;25(5):805-813. doi: <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0415-5>
- Julián MT, Pérez-Montes de Oca A, Julve J, Alonso N. The double burden: type 1 diabetes and heart failure—a comprehensive review. *Cardiovasc Diabetol.* 2024;23(1):65. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-024-02136-y>
- Riehle C, Bauersachs J. Key inflammatory mechanisms underlying heart failure. *Herz.* 2019;44(2):96-106. doi: <https://doi.org/10.1007/s00059-019-4785-8>
- Jha J, Banal C, Chow B, et al. Diabetes and Kidney Disease: Role of Oxidative Stress. *Antioxid Redox Signal.* 2016 Oct 20;25(12):657-684. doi: <https://doi.org/10.1089/ars.2016.6664>
- Kucka K, Wajant H. Receptor Oligomerization and Its Relevance for Signaling by Receptors of the Tumor Necrosis Factor Receptor Superfamily. *Front Cell Dev Biol.* 2021;8:615141. doi: <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.615141>
- Barutta F, Bellini S, Gruden G. Mechanisms of podocyte injury and implications for diabetic nephropathy. *Clin Sci (Lond).* 2022;136(7):493-520. doi: <https://doi.org/10.1042/CS20210625>
- Tuleta I, Frangogiannis NG. Diabetic fibrosis. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2021;1867(4):166044. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2020.166044>
- Pătări A, Forsblom C, Havana M, et al. Nephropathy in diabetic nephropathy of type 1 diabetes. *Diabetes.* 2003;52(12):2969-74. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.52.12.2969>
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 11-й выпуск // *Сахарный диабет.* — 2023. — Т. 26. — № 25. — С. 1-157. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Standards of Specialized Diabetes Care / Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. 11th Edition. *Diabetes mellitus.* 2023;26(25):1-157. (In Russ.)) doi: <https://doi.org/10.14341/DM13042>
- Rivetti G, Hursh BE, Miraglia Del Giudice E, Marzuillo P. Acute and chronic kidney complications in children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Nephrol.* 2023;38(5):1449-1458. doi: <https://doi.org/10.1007/s00467-022-05689-w>
- Jansson Sigfrids F, Groop PH, Harjutsalo V. Incidence rate patterns, cumulative incidence, and time trends for moderate and severe albuminuria in individuals diagnosed with type 1 diabetes aged 0-14 years: a population-based retrospective cohort study [published correction appears in *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2023 Jan;11(1):e1. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00347-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00347-3). *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(7):489-498. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00099-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00099-7)
- Pan D, Xu L, Guo M. The role of protein kinase C in diabetic microvascular complications. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:973058. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.973058>
- Gubitosi-Klug R, Gao X, Pop-Busui R, et al.; DCCT/EDIC Research Group. Associations of microvascular complications with the risk of cardiovascular disease in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2021;44(7):1499-1505. doi: <https://doi.org/10.2337/dc20-3104>
- Kawanami D, Matoba K, Utsunomiya K. Dyslipidemia in diabetic nephropathy. *Ren Replace Ther.* 2016;2:16. doi: <https://doi.org/10.1186/s41100-016-0028-0>
- Krolewski AS, Niewczas MA, Skupien J, et al. Early progressive renal decline precedes the onset of microalbuminuria and its progression to macroalbuminuria. *Diabetes Care.* 2014;37(1):226-34. doi: <https://doi.org/10.2337/dc13-0985>
- Murakoshi M, Gohda T, Suzuki Y. Circulating Tumor Necrosis Factor Receptors: A Potential Biomarker for the Progression of Diabetic Kidney Disease. *Int J Mol Sci.* 2020;21(6):1957. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21061957>
- Altinova AA, Arslan M, Sepici-Dincel A, et al. Uncomplicated type 1 diabetes is associated with increased asymmetric dimethylarginine concentrations, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2007;92(5):1881-1885. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2006-2643>
- Liu X, Xu X, Shang R, Chen Y. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) as an important risk factor for the increased cardiovascular diseases and heart failure in chronic kidney disease. *Nitric Oxide.* 2018;78:113-120. doi: <https://doi.org/10.1016/j.niox.2018.06.004>
- Швангирадзе Т.А., Бондаренко И.З., Трошина Е.А., и соавт. Влияние ангиотензина II и трансформирующего фактора роста β на сердечно-сосудистые заболевания и поражение почек у пациентов с сахарным диабетом 2 типа // *Ожирение и метаболизм.* — 2019. — Т.16. — № 3. — С. 55-61. [Shvangiradze TA, Bondarenko IZ, Troshina EA, et al. Angiotensin II and transforming growth factor β affect cardiovascular and renal disease in patients with type 2 diabetes mellitus: benefits of dpp-4 inhibitors treatment. *Obesity and metabolism.* 2019;16(3):55-61. (In Russ.)) doi: <https://doi.org/10.14341/omet10346>
- Stefoni S, Cianciolo G, Donati G, et al. Low TGF-β1 serum levels are a risk factor for atherosclerosis disease in ESRD patients. *Kidney Int.* 2002;61(1):324-35. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2002.00119.x>
- Zhao L, Zou Y, Liu F. Transforming Growth Factor-Beta1 in Diabetic Kidney Disease. *Front Cell Dev Biol.* 2020;8:187. doi: <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00187>
- Sharma K, McGowan TA. TGF-β in diabetic kidney disease: role of novel signaling pathways. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2000;11(1-2):115-23. doi: [https://doi.org/10.1016/S1359-6101\(99\)00035-0](https://doi.org/10.1016/S1359-6101(99)00035-0)
- Yuan Q, Tan RJ, Liu Y. Myofibroblast in kidney fibrosis: origin, activation, and regulation. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1165:253-283. doi: https://doi.org/10.1007/978-981-13-8871-2_12
- Perkins BA, Ficociello LH, Silva KH, et al. Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2003;348(23):2285-93. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa021835>
- Zhang L, Wen Z, Han L, et al. Research Progress on the Pathological Mechanisms of Podocytes in Diabetic Nephropathy. *J Diabetes Res.* 2020;2020:7504798. doi: <https://doi.org/10.1155/2020/7504798>
- Reiser J, Lee HW, Gupta V, Altintas MM. A high-content screening technology for quantitatively studying podocyte dynamics. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2017;24(3):183-188. doi: <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2017.04.001>
- Garg P. A review of podocyte biology. *Am J Nephrol.* 2018;47 Suppl 1:3-13. doi: <https://doi.org/10.1159/000481633>
- Shankland SJ, Rule AD, Kutz JN, et al. Podocyte senescence and aging. *Kidney360.* 2023;4(12):1784-1793. doi: <https://doi.org/10.34067/KID.0000000000000284>
- Lasagni L, Lazzeri E, Shankland SJ, et al. Podocyte mitosis - a catastrophe. *Curr Mol Med.* 2013;13(1):13-23. doi: <https://doi.org/10.2174/1566524011307010013>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Евлоева Мадина Иссаевна**, аспирант [Madina I. Yevloyeva, postgraduate student]; адрес: Россия, 117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [11 Dmitry Ulyanov street, 117292 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6009-9872>; eLibrary SPIN: 4887-5455; e-mail: madevis_6@mail.ru

Арутюнова Маргарита Станиславовна [Margarita S. Arutyunova]; e-mail: rituzik-uezd@mail.ru

Никанкина Лариса Вячеславовна, к.м.н. [Larisa V. Nikankina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1120-8240>; eLibrary SPIN: 2794-0008; e-mail: larisa.nikankina@yandex.ru

Слепцова Арина Игоревна [Arina I. Sleptsova]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-3273-6930>; eLibrary SPIN: 6331-2066; e-mail: arishanja@mail.ru

Науменко Оксана Николаевна [Oksana N. Naumenko, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-7011-094X>; e-mail: ox.esina2011@yandex.ru

Зураева Замира Тотразовна, к.м.н. [Zamira T. Zuraeva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6953-6928>; eLibrary SPIN: 6002-0455; e-mail: zuraeva_zamira@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

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>; eLibrary SPIN: 8816-8380; e-mail: trubicina@mail.ru

Шамхалова Минара Шамхаловна, д.м.н. [Minara S. Shamkhalova, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3433-0142>; eLibrary SPIN: 4942-5481; e-mail: shamkhalova@mail.ru

Шестакова Марина Владимировна, д.м.н., профессор, академик РАН [Marina V. Shestakova, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5057-127X>; eLibrary SPIN: 7584-7015; e-mail: shestakova.marina@endocrincentr.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Евлоева М.И., Арутюнова М.С., Никанкина Л.В., Слепцова А.И., Науменко О.Н., Зураева З.Т., Северина А.С., Трубицына Н.П., Шамхалова М.Ш., Шестакова М.В. Маркеры воспаления, фиброза, эндотелиальной дисфункции, подоцитопатии у пациентов с длительным течением сахарного диабета 1 типа // *Сахарный диабет*. — 2025. — Т. 28. — №2. — С. 151-163. doi: <https://doi.org/https://doi.org/10.14341/DM13332>

TO CITE THIS ARTICLE:

Yevloyeva MI, Arutyunova MS, Nikankina LV, Sleptsova AI, Naumenko ON, Zuraeva ZT, Severina AS, Trubitsyna NP, Shamkhalova MS, Shestakova MV. Markers of inflammation, fibrosis, endothelial dysfunction, and podocytopathy in patients with long-term type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2025;28(2):151-163. doi: <https://doi.org/https://doi.org/10.14341/DM13332>

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

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

Преимущества лечения в Институте диабета ГНЦ РФ ФГБУ
«НМИЦ эндокринологии» Минздрава России

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 ГНЦ РФ
ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»
Минздрава России – 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



ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России – 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 гипопиза, 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.

АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ ТЕРАПИИ НА РАЗВИТИЕ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА И ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ ГЛИКЕМИИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК



© Т.Н. Маркова^{1,2}, В.О. Яворская^{1*}, А.И. Ушакова², В.А. Бердинский², Т.В. Ибрагимова², Л.А. Кумахова², А.Д. Орлова², С.С. Усатюк²

¹Российский университет медицины, Москва

²Городская клиническая больница №52, Москва

ОБОСНОВАНИЕ. Диализные методы лечения являются факторами риска развития нарушений углеводного обмена (НУО) и вариабельности гликемии (ВГ) у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП).

ЦЕЛЬ. Провести анализ влияния заместительной почечной терапии (ЗПТ) на развитие НУО у больных с ХБП без сахарного диабета (СД) в анамнезе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Обследовано 90 больных с ХБП с отсутствием СД в анамнезе (60 пациентов — с ХБП на ЗПТ методами программного гемодиализа (ПГД) и постоянного амбулаторного перитонеального диализа (ПАПД) и 30 пациентов — с ХБП 3–5 стадий (без ЗПТ)). Пациентам проводился сбор анамнеза, измерение уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), глюкозы плазмы натощак (ГПН) и глюкозы капиллярной крови в 5 точках в группе ПГД и ХБП продвинутых стадий и в 9 точках в группе ПАПД. Оценивались индексы ВГ и динамика медианы глюкозы по Friedman во всех группах.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В общей группе (n=90) медиана HbA_{1c} составила 5,1 [4,9; 5,4]%, ГПН — 5,2 [4,72; 5,94] ммоль/л, пострандиальной гликемии (ППГ) — 6,0 [5,5; 6,8] ммоль/л. НУО в общей группе имели 32,2% (n=29) пациентов: впервые выявленный СД — 2,2% (2 пациента), нарушенную гликемию натощак (НГТ) и нарушенную толерантность к глюкозе (НТГ) — 3,3% (3 пациента), НГН — 17,8% (16 пациентов), НТГ — 8,9% (8 пациентов). Распространенность НУО в общей группе по уровню ГПН и/или ППГ была выше, чем по значению HbA_{1c} (31,3% vs 10%, p<0,001). НУО на ЗПТ имели 33,3% пациентов, в группе с ХБП без ЗПТ выявлены у 30% больных (p=0,025). У больных на ПАПД встречались чаще НУО, чем у пациентов на ПГД (46,7% vs 20%, p=0,028), преимущественно за счет НГН. У больных с ХБП на ПГД, в сравнении с пациентами на ПАПД, выявлена склонность к гипогликемиям по данным индекса LBGi (0,67±0,17 vs 1,66±0,67), p<0,001. Доказана высокая ВГ внутри групп независимо от вида ЗПТ, наличия ХБП продвинутых стадий, дня диализа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. У пациентов с ХБП выявлена высокая распространенность НУО — 32,2%. Пациенты с ХБП на ЗПТ, в сравнении с группой с ХБП продвинутых стадий без диализа, имеют большую частоту НУО за счет НГН и склонны к развитию гипогликемии (группа на ПГД). Выявлена высокая ВГ внутри групп независимо от вида ЗПТ, наличия ХБП продвинутых стадий, дня диализа.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: нарушения углеводного обмена; впервые выявленный сахарный диабет; постоянный амбулаторный перитонеальный диализ; программный гемодиализ; заместительная почечная терапия; хроническая болезнь почек.

ANALYSIS OF THE INFLUENCE OF RENAL REPLACEMENT THERAPY ON THE DEVELOPMENT OF CARBOHYDRATE METABOLISM DISORDERS AND GLYCEMIA VARIABILITY IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

© Tatiana N. Markova^{1,2}, Victoria O. Yavorskaya^{1*}, Anzhela I. Ushakova², Vitaly A. Berdinsky², Tamila V. Ibragimova², Lyana A. Kumakhova², Alyona D. Orlova², Sergei S. Usatiuk²

¹Russian University of Medicine, Moscow, Russia

²Moscow City Clinical Hospital №52, Moscow, Russia

BACKGROUND: Dialysis treatment is a risk factor for the development of carbohydrate metabolism disorders (CMD) and glycemia variability (VG) in patients with chronic kidney disease (CKD).

AIM: To analyse the impact of renal replacement therapy (RRT) on the development of CMD in patients with CKD without a history of diabetes mellitus (DM).

MATERIALS AND METHODS: 90 patients were examined with CKD without DM in the history (60 patients with CKD on RRT using program hemodialysis (pHD) and continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) and 30 patients with CKD 3–5 (without RRT)). Patients were collected anamnesis, measured the level of glycated hemoglobin (HbA_{1c}), fasting plasma glucose (FPG) and capillary blood glucose at 5 points in the HD and advanced CKD stages groups and at 9 points in the CAPD group. Indices of VG and dynamics of the glucose median for Friedman in all groups were evaluated. Patients with impaired fasting glycemia (IFG), impaired glucose tolerance (IGT), IGT and FPG, with first diagnosed DM were included in the CMD.



RESULTS: In the total group (n=90), the median HbA_{1c} was 5,1 [4,9; 5,4] %, median FPG was 5,2 [4,72; 5,94] mmol/L, and median postprandial glycemia (PPG) was 6,0 [5,5; 6,8] mmol/L. 32,2% (n=29) patients of the total group had CMD: first-diagnosed DM — 2,2% (2 patients), IFG and IGT — 3,3% (3 patients), IFG — 17,8% (16 patients), IGT — 8,9% (8 patients). The prevalence of CMD in the total group was higher according to FPG and/or PPG level than according to HbA_{1c} value (31,3% vs 10%, p<0,001). 33,3% of patients on RRT had CMD; in the group with CKD without RRT, CMD was detected in 30% of patients (p=0,025). CMD were more frequent in patients on CAPD than in patients on pHD (46,7% vs 20%, p=0,028), mainly due to IFG. Patients with CKD on pHD, compared to patients on CAPD, showed a propensity for hypoglycemia as measured by the LBGI index (0,67±0,17 vs 1,66±0,67), p<0,001.

CONCLUSION: A high prevalence of CKD was found in patients with CKD — 32,2%. Patients with CKD on RRT, compared to the group with advanced stage CKD without dialysis, have a higher incidence of CMD due to IFG and are prone to hypoglycemia development (group on pHD). A high VG within the groups was revealed regardless of the type of RRT, presence of advanced stages of CKD, day of dialysis.

KEYWORDS: carbohydrate metabolism disorders; first diagnosed diabetes mellitus; continuous ambulatory peritoneal dialysis; program hemodialysis; renal replacement therapy; chronic kidney disease.

Среди неинфекционных пандемий XXI века хроническая болезнь почек (ХБП) занимает одну из главенствующих позиций. Мировая распространенность ХБП, согласно данным Hill с соавт., представленным в систематическом обзоре и метаанализе, составила 13,4% [1]. Количество пациентов с ХБП 5 стадии (расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) <15 мл/мин/1,73 м²), получающих заместительную почечную терапию (ЗПТ) программным гемодиализом (ПГД) и перитонеальным диализом (ПД), увеличивается ежегодно и составит 5 млн пациентов в 2030 г., по прогнозам Liyanage с соавт., представленным в систематическом обзоре [2]. Категория пациентов на ЗПТ заслуживает отдельного внимания вследствие коморбидности данной группы, высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений, приводящих к сокращению продолжительности и ухудшению качества жизни, а также увеличению летального исхода [3, 4]. Стоит отметить, что на сегодня в научной литературе роль ХБП в возникновении углеводных нарушений у пациентов, особенно на ЗПТ, до конца не ясна. Известно, что такие предиабетические нозологии, как нарушенная гликемия натощак (НГН) и нарушенная толерантность к углеводам (НТГ), приближают развитие сердечно-сосудистых катастроф у пациентов на диализе [5]. В обзоре Ma L. с соавт. продемонстрировали, что у пациентов на ПГД, как с сахарным диабетом (СД), так и без него, риск смертности от сердечно-сосудистых катастроф возрастал из-за повышенного уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) [4]. Отметим, что данных о распространенности нарушений углеводного обмена (НУО) среди пациентов на ПГД больше, чем на ПД. Вышеупомянутый факт обусловлен преобладанием ГД в структуре всех видов ЗПТ в Российской Федерации (РФ) и за рубежом. Так, ПГД занимает первое место в структуре ЗПТ: в РФ (79,1% пациентов по данным Российского диализного общества на 31.12.2020 г. [6]), в Америке (согласно US Renal Data Report на 31.12.2021 г. 58,3% больных [7]), в Европе (58% пациентов получают ЗПТ ПГД согласно ERA registry 2021 [8]), всегда превалируя над ПД (4,4% — в РФ, 8,3% — в США, 5% — в Европе).

Таким образом, изучение влияния ХБП продвинутых стадий и ЗПТ на развитие НУО у пациентов без СД в анамнезе представляет практический и научный интерес.

ЦЕЛЬ

Оценить влияние ХБП и ЗПТ на развитие НУО у больных без СД.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения

Исследование проводилось в ГБУЗ г. Москвы «ГКБ №52 ДЗМ» в отделении дневного стационара гемодиализа, нефрологическом отделении №4 (перитонеального диализа) и нефрологическом отделении №2.

Время проведения

Длительность исследования: с мая 2022-го по февраль 2024 гг.

Объекты (участники) исследования

Критерии включения:

- 1) В группу на ЗПТ:
 - наличие у пациента ХБП 5 стадии (рСКФ <15 мл/мин/1,73 м²) на ЗПТ ПГД или постоянном амбулаторном перитонеальном диализе (ПАПД);
 - длительность диализной терапии ≥1 месяца;
 - возраст ≥18 лет;
 - подписанное информированное согласие.
- 2) В группу с ХБП 3–5 стадий (без ЗПТ):
 - наличие у пациента ХБП 3–5 стадий (без ЗПТ);
 - возраст ≥18 лет;
 - подписанное информированное согласие.

Критерии исключения:

Пациенты с СД в анамнезе, получавшие глюкокортико-стероидную терапию, с онкологическими заболеваниями в анамнезе, с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) III ст., участвовавшие в других клинических исследованиях, неспособные выполнять условия исследования.

Обследованы 90 пациентов с ХБП без СД в анамнезе в возрасте 18–83 лет: 60 пациентов — с ХБП, получающие ЗПТ диализными методами лечения (30 человек — ПГД, 30 человек — ПАПД) и 30 человек с ХБП 3–5 стадий (без ЗПТ). Медиана возраста — 58 лет [46,0; 70,0], доля мужчин — 63,3% (n=57), доля женщин — 36,7% (n=33).

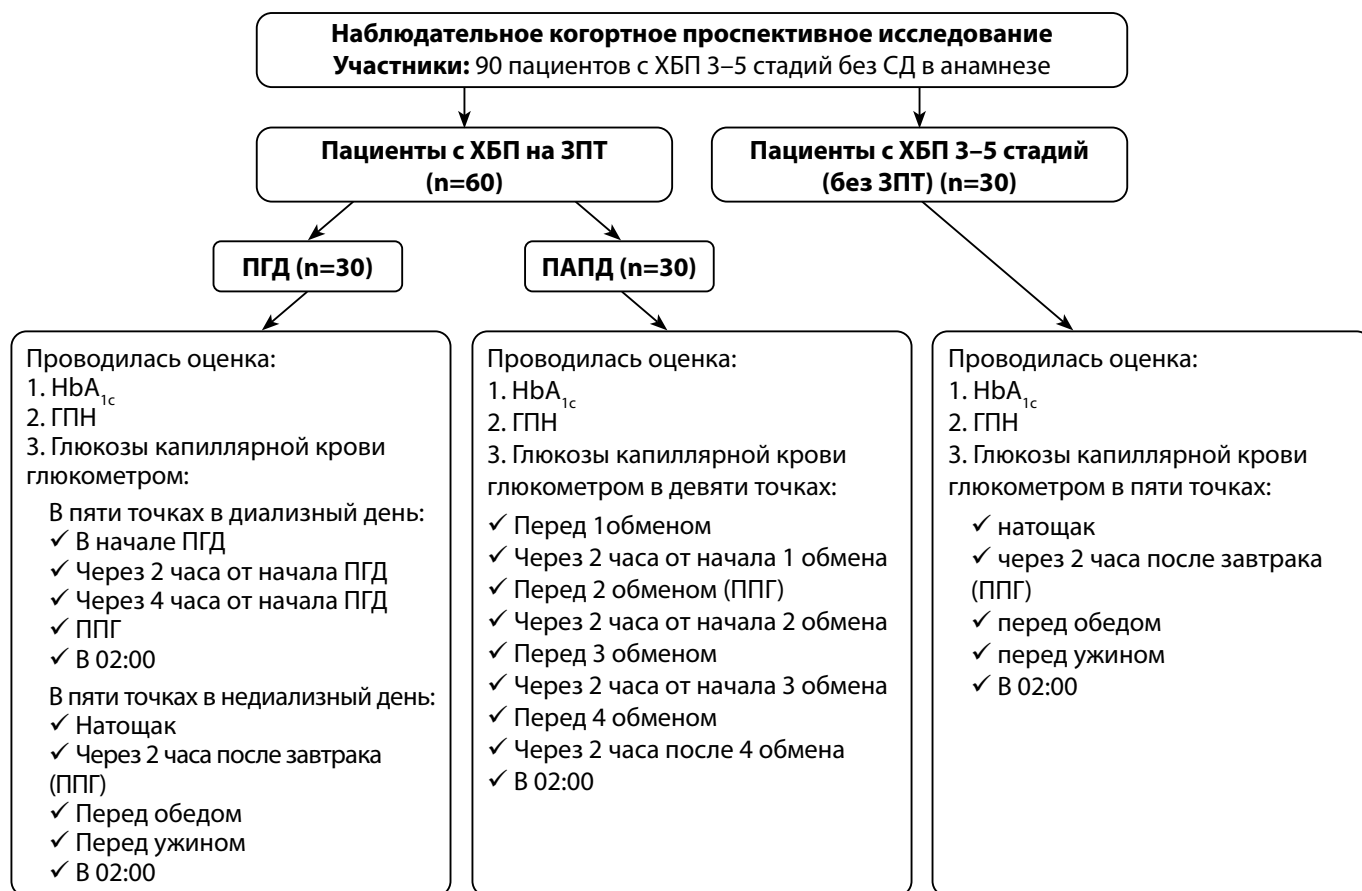


Рисунок 1. Дизайн исследования.

Примечание. HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; ГПН — глюкоза плазмы натощак; ЗПТ — заместительная почечная терапия; ПАПД — постоянный амбулаторный перитонеальный диализ; ПГД — программный гемодиализ; ППГ — постпрандиальная гликемия; СД — сахарный диабет; ХБП — хроническая болезнь почек.

Дизайн исследования

Проведено наблюдательное когортное проспективное исследование 60 пациентов с ХБП на ЗПТ и 30 пациентов с ХБП С3–С5 (без ЗПТ), не имеющих СД в анамнезе, на базе ГБУЗ г. Москвы «ГКБ №52 ДЗМ» с марта 2022-го по февраль 2024 гг. Дизайн исследования представлен на рис. 1.

Описание медицинского вмешательства

Данные 90 человек включены в статистический анализ. У всех пациентов изучали следующие показатели: HbA_{1c}, глюкозу плазмы натощак (ГПН). У пациентов с терминальной хронической почечной недостаточностью (тХПН) на ПГД изучали уровень глюкозы капиллярной крови в пяти точках: в диализный день (в начале ПГД, через 2 часа от начала ПГД, через 4 часа от начала ПГД, постпрандиальную гликемию (ППГ), в 02:00) и в недиализный день также в пяти точках (натощак, через 2 часа после завтрака (ППГ), перед обедом, перед ужином, в 02:00), в группе ПАПД — в девяти точках: до начала каждого обмена (всего 4 обмена), через 2 часа от начала каждого обмена и в 02:00, в группе с ХБП С3–С5 (без ЗПТ) — в пяти точках: натощак, через 2 часа после завтрака (ППГ), содержащего 65–70 г углеводов, перед обедом, перед ужином и в 02:00. Проводили оценку динамики медианы глюкозы по Friedman, а также расчет следующих индексов ВГ по данным СКГ (самоконтроля гликемии) с учетом 695 измерений глюкозы капиллярной крови: стандартное отклонение (SD), средняя амплитуда колебаний гликемии (MAGE), индекс риска гипогликемии (LBGI), индекс риска гипергликемии (HBGI), индекс ла-

бильности (Lability index), качество контроля гликемии (J-index), M-значение (M-value).

Все пациенты на ПГД получали раствор с содержанием глюкозы 5,5 ммоль/л, на ПАПД — одинаковую схему, наиболее часто используемую для лечения данной группы на ЗПТ: первый и второй обмены — раствор с содержанием глюкозы 2,27%, при проведении третьего и четвертого обменов — раствор с содержанием глюкозы 1,36%. Не использовались гипертонические растворы.

Исходы исследования

Основные исходы исследования

Оценка распространенности НУО по данным HbA_{1c}, ГПН, ППГ, а также 5-точечному измерению глюкозы крови на ПГД в диализный день, по 9-точечному измерению глюкозы крови у пациентов на ПАПД и по 5-точечному измерению у пациентов с ХБП 3–5 стадий (без ЗПТ).

Дополнительные исходы исследования

Оценка внутригрупповой вариабельности медианы глюкозы и индексов вариабельности гликемии (ВГ) в группах ПАПД, ПГД в диализные и недиализные дни, в группе с ХБП С3–С5 (без ЗПТ).

Анализ в подгруппах

Пациенты с ХБП (n=90) без СД в анамнезе разделены на две группы в зависимости от потребности и вида ЗПТ.

Первая группа: пациенты с ХБП на ЗПТ в возрасте 20–83 лет (30 пациентов на ПГД, 30 пациентов — на ПАПД).

без СД в анамнезе. Медиана возраста составила 61,0 [50,0; 70,0] год. Доля мужчин — 58,3% (35 человек), доля женщин — 41,7% (25 человек). Медиана диализного стажа — 36,0 [2,75; 92,5] месяцев.

Вторая группа (контрольная группа): пациенты с ХБП С3–С5 стадий (без ЗПТ) в возрасте 18–78 лет ($n=30$) без СД в анамнезе, из них мужчин — 73,3% (22 пациента), женщин — 26,7% (8 пациентов). Медиана возраста составила 53,0 [40,8; 65,8] года.

Методы регистрации исходов

Уровень HbA_{1c} , ГПН определяли стандартизированными методами, ППГ оценивали с помощью глюкометра OneTouch Verio Pro+ после стандартного завтрака, содержащего 65–70 г углеводов. НУО оценивали по уровню HbA_{1c} , ГПН, ППГ. Верифицировали СД и другие нарушения гликемии согласно ВОЗ (1999–2013 гг.): НГН, НТГ, впервые выявленный СД. НГН диагностировали при гликемии натощак $\geq 6,1 < 7,0$ ммоль/л, НТГ — при ППГ $\geq 7,8 < 11,1$ ммоль/л, впервые выявленный СД — при наличии двух показателей выше нормы: $HbA_{1c} \geq 6,5\%$ и ГПН $\geq 7,0$ ммоль/л или ГПН $\geq 7,0$ ммоль/л и ППГ $\geq 11,1$ ммоль/л. Пациентов только с ГПН $\geq 7,0$ ммоль/л относили в группу НГН. Пациентов только с гипергликемией натощак $\geq 6,1 < 7,0$ ммоль/л и с постпрандиальной гликемией $\geq 7,8 < 11,1$ ммоль/л выделили в группу НГН и НТГ. НУО верифицировали при наличии показателей гликемии, соответствующих СД, НГН, НТГ и НГН в сочетании с НТГ.

Анемия диагностировалась при следующих значениях гемоглобина: у женщин — < 120 г/л, у мужчин — < 130 г/л.

Оценка индексов ВГ проводилась с помощью Оксфордского калькулятора EasyGV (версия 9.0R2) [9]. Для построения графиков вариабельности медианы гликемии в группе ПАПД использовались данные 9-точечного измерения гликемии, для ПГД (в диализный и недиализный дни) и пациентов с ХБП 3–5 стадий (без ЗПТ) — 5-точечного измерения гликемии.

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывали. Статистический анализ данных выполнен в программе Jamovi 2.3.28. С помощью критерия Shapiro-Wilk оценивалась нормальность распределения выборки. Количественные признаки при ненормальном распределении представлены в виде $Me [Q1; Q3]$, при нормальном распределении — в виде $M \pm SD$. Категориальные данные представлены с помощью абсолютных (n) и относительных (%) частот. Для выявления различий между независимыми группами по количественным признакам применен U -критерий Mann-Whitney, по качественным признакам — критерий χ^2 . Динамика изменения показателей в группах оценена с применением рангового дисперсионного анализа по Friedman. Различия считались статистически значимыми при значениях $p < 0,05$.

Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен межвузовским этическим комитетом ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», выписка из протокола №05-21 от 20.05.2021. Пациенты подписали добровольное согласие на использование их данных в научных целях.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Основную группу составили 60 человек, контрольную группу — 30 человек. Анализ проводился с учетом данных 90 пациентов.

В общей группе ($n=90$) медиана HbA_{1c} составила 5,1 [4,9; 5,4]%, медиана ГПН — 5,2 [4,72; 5,94] ммоль/л, медиана ППГ — 6,0 [5,5; 6,8] ммоль/л. НУО в общей группе по критериям ВОЗ имели 32,2% ($n=29$ человек): впервые выявленный СД — 2,2% (2 пациента), НГН и НТГ — 3,3% (3 пациента), НГН — 17,8% (16 пациентов), НТГ — 8,9% (8 пациентов).

Из 90 пациентов $HbA_{1c} \geq 5,7\%$ выявлен у 10% (9 пациентов), показатели ГПН $\geq 6,1$ ммоль/л и/или ППГ $\geq 7,8$ ммоль/л — у 31,3% (28 пациентов). Таким образом, распространенность НУО, диагностированных по уровню ГПН и/или ППГ в общей группе, была выше, чем по содержанию HbA_{1c} (31,3% vs 10%, $p < 0,001$). Данный факт может быть обусловлен высокой распространенностью анемии в группе пациентов с ХБП, которая способствует занижению показателя HbA_{1c} . Так, анемия в общей группе выявлена у 64,4% (58 пациентов) со статистически значимым преобладанием ($p=0,013$) в группе на ЗПТ (табл. 1).

Сравнительное исследование диализной группы и группы с ХБП 3–5 стадий (без диализа)

Группы были сопоставимы по возрасту, индексу массы тела (ИМТ), полу (табл. 1). Среди пациентов с ХБП на ЗПТ выявлены достоверно более низкие значения медианы HbA_{1c} (5,0 ммоль/л vs 5,3 ммоль/л, $p=0,005$). Не выявлено значимых различий между группами по показателю медианы ППГ ($p=0,052$) и медианы ГПН ($p=0,283$), однако распространенность НУО по ГПН была достоверно выше у пациентов на ЗПТ ($p=0,034$).

Распространенность НУО, по данным многопольной таблицы в группе с ХБП на ЗПТ, была статистически значимо выше, чем в группе с ХБП 3–5 стадий без диализа (33,3% vs 30,0%, $p=0,025$). При анализе распространенности НУО по частоте НТГ и НГН (табл. 1) также получены достоверные различия ($p=0,009$, $p=0,050$ соответственно).

Данные по распространенности НУО по уровням HbA_{1c} , ГПН, ППГ в изучаемых группах представлены на рис. 2 и 3.

Таким образом, распространенность НУО у пациентов с продвинутыми стадиями ХБП и на ЗПТ составила 32,2%, преимущественно за счет НГН. Распространенность НУО по HbA_{1c} значительно ниже, чем по уровню ГПН и/или ППГ, что обусловлено «занижением» HbA_{1c} у больных с ХБП. Пациенты на ЗПТ имеют большую распространенность НУО, чем пациенты с ХБП без ЗПТ, преимущественно за счет НГН.

Сравнительное исследование групп на ЗПТ

Участники на диализной терапии без СД ($n=60$) разделены на 2 группы по виду ЗПТ: ПГД $n=30$ и ПАПД $n=30$. Группы сопоставимы по возрасту, ИМТ, полу (табл. 2).

Распространенность НУО статистически значимо выше в группе ПАПД 46,7% (14 пациентов), чем в группе ПГД (20% (6 пациентов), $p=0,028$), преимущественно за счет НГН (табл. 2). Пациенты на ПАПД продемонстрировали статистически значимые более

Таблица 1. Характеристика качественных и количественных показателей в группах с хронической болезнью почек на заместительной почечной терапии и с хронической болезнью почек 3–5 стадий (без заместительной почечной терапии)

Показатель	Группа с ХБП на ЗПТ n=60	Группа с ХБП 3–5 без ЗПТ n=30	p χ^2
Мужчины, n (%)	35 (58)	22 (73)	0,164
Женщины, n (%)	25 (42)	8 (27)	0,164
Анемия, n (%)	44 (73)	14 (47)	0,013
Глюкоза плазмы натощак $\geq 6,1$ ммоль/л, n (%)	18 (30)	3 (10)	0,034
$< 6,1$ ммоль/л, n (%)	42 (70)	27 (90)	0,034
Постприандиальная гликемия $\geq 7,8$ ммоль/л, n (%)	6 (10)	6 (20)	0,188
$< 7,8$ ммоль/л, n (%)	54 (90)	24 (80)	0,188
HbA _{1c} $< 5,7\%$, n (%)	56 (93)	25 (83)	0,136
$\geq 5,7\%$, n (%)	4 (7)	5 (17)	0,136
Сахарный диабет, n (%)	1 (2)	1 (3)	0,613
НГН, n (%)	14 (23)	2 (7)	0,050
НТГ, n (%)	2 (3)	6 (20)	0,009
НГН и НТГ, n (%)	3 (5)	0 (0)	0,213
HbA _{1c} , %	5,0 [4,8; 5,2]	5,3 [4,9; 5,4]	0,005
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	5,4 [4,5; 6,1]	4,9 [4,7; 5,6]	0,283
Постприандиальная гликемия, ммоль/л	6,0 [5,3; 6,5]	6,1 [5,8; 7,2]	0,052
Возраст, годы	61,0 [50; 70]	53,0 [41; 66]	0,068
ИМТ, кг/м ²	25,9 [23,1; 28,5]	25,6 [22; 30,1]	0,918
Гемоглобин, г/л	106 $\pm$ 14,6	116 $\pm$ 23,5	0,066

Примечание. HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; ИМТ — индекс массы тела; ЗПТ — заместительная почечная терапия; НГН — нарушенная гликемия натощак; НТГ — нарушенная толерантность к глюкозе; ХБП — хроническая болезнь почек.

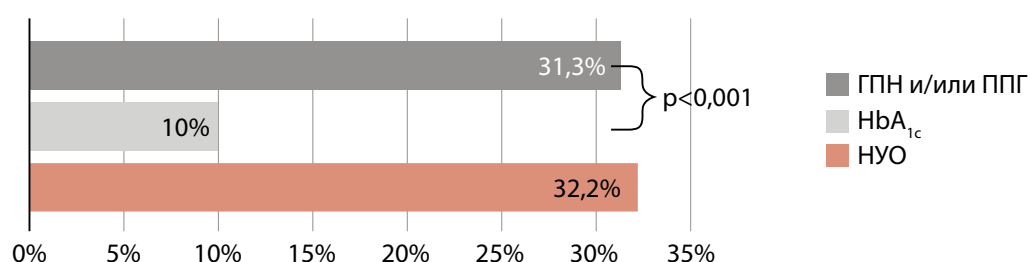


Рисунок 2. Распространенность нарушений углеводного обмена в общей группе по уровням гликированного гемоглобина, глюкозы плазмы натощак и/или постприандиальной гликемии.

Примечание. HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; НУО — нарушение углеводного обмена; ГПН — глюкоза плазмы натощак; ППГ — постприандиальная гликемия.

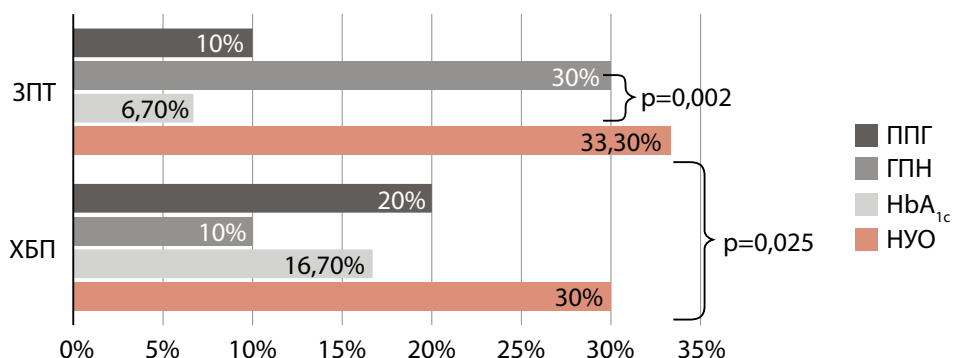


Рисунок 3. Распространенность нарушений углеводного обмена в группе с хронической болезнью почек продвинутой стадии без заместительной почечной терапии и в группе с хронической болезнью почек на заместительной почечной терапии по уровням гликированного гемоглобина, глюкозы плазмы натощак и постприандиальной гликемии.

Примечание. HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; ЗПТ — заместительная почечная терапия; ГПН — глюкоза плазмы натощак; НУО — нарушение углеводного обмена; ППГ — постприандиальная гликемия; ХБП — хроническая болезнь почек.

Таблица 2. Характеристика количественных и качественных показателей в группах на программном гемодиализе и постоянном амбулаторном перитонеальном диализе

Показатель	Группа с ХБП на ЗПТ ПГД n=30	Группа с ХБП на ЗПТ ПАПД n=30	p χ^2
HbA _{1c} , %	4,9 [4,8; 5,07]	5,2 [5,0; 5,4]	0,004
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	4,9 [4,2; 5,7]	5,7 [4,9; 6,4]	0,024
Постпрандиальная гликемия, ммоль/л	5,5 [5,0; 6,2]	6,4 [5,8; 6,7]	0,004
Возраст, годы	59,0 [47; 69]	65,5 [52,3; 71,5]	0,325
ИМТ, кг/м ²	25,9 [23,1; 28,5]	26,4 [22; 30,1]	0,194
Мужчины, n (%)	17/56,7%	18/60%	0,793
Женщины, n (%)	13/43,3%	12/40%	0,793
Глюкоза плазмы натощак ≥6,1 ммоль/л, n (%)	6/20%	12/40%	0,091
<6,1 ммоль/л, n (%)	24/80%	18/60%	0,091
Постпрандиальная гликемия ≥7,8 ммоль/л, n (%)	1/3,3%	5/16,7%	0,085
<7,8 ммоль/л, n (%)	29/96,7%	25/83,3%	0,085
HbA _{1c} ≥5,7%, n (%)	1/3,3%	3/10,0%	0,301
<5,7%, n (%)	29/96,7%	27/90,0%	0,301
Сахарный диабет, n (%)	0/0%	1/3,3%	0,313
НГН, n (%)	5/16,7%	9/30%	0,222
НТГ, n (%)	0/0%	2/6,7%	0,150
НГН и НТГ, n (%)	1/3,3%	2/6,7%	0,554

Примечание. HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; ИМТ — индекс массы тела; ЗПТ — заместительная почечная терапия; НГН — нарушенная гликемия натощак; НТГ — нарушенная толерантность к глюкозе; ПАПД — постоянный амбулаторный перитонеальный диализ; ПГД — программный гемодиализ.

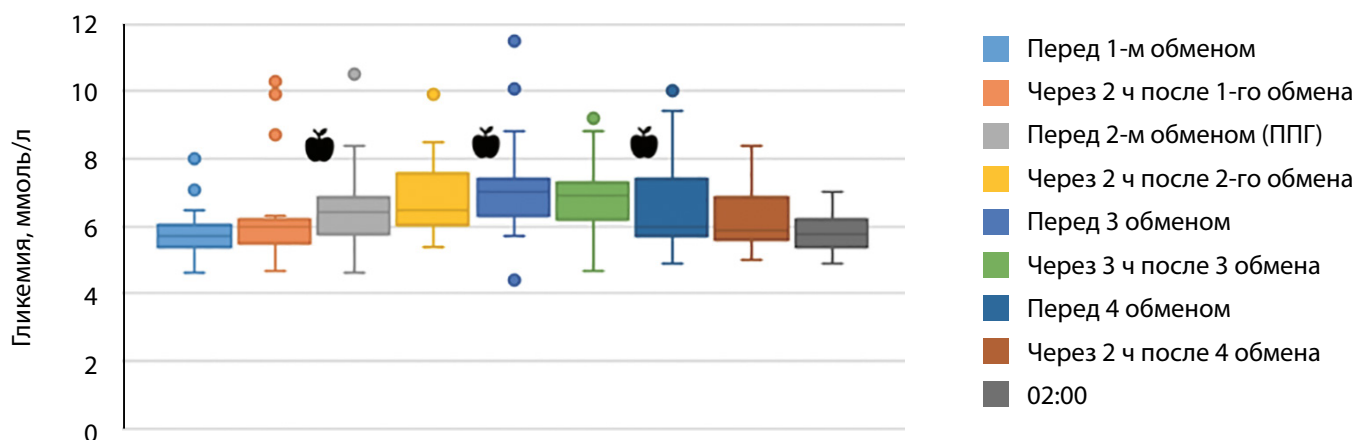
высокие показатели HbA_{1c} (p=0,004), медианы ГПН (p=0,024) и медианы ППГ (p=0,004) в сравнении с пациентами на ПГД (табл. 2).

Распространенность НУО у пациентов на ЗПТ (рис. 3), диагностированная по уровню ГПН, была выше, чем по значению HbA_{1c} (30% vs 6,7%, p=0,002).

Таким образом, пациенты с ХБП на ПАПД характеризовались большей выявляемостью НУО, чем на ПГД (46,7% vs 20%, p=0,028).

Вариабельность гликемии

При оценке ВГ внутри групп достоверной динамики претерпевают показатели гликемии независимо от вида ЗПТ, наличия ХБП продвинутых стадий, дня диализа: при проведении обменов ПАПД, p Friedman <0,001 (рис. 4), ПГД в диализный день, p Friedman=0,001 (рис. 5), в группе ПГД в недиализный день, p Friedman <0,001 (рис. 6) и в группе пациентов с ХБП 3–5 (без ЗПТ), p Friedman <0,001 (рис. 7).

**Рисунок 4.** Вариабельность медианы гликемии у пациентов без сахарного диабета на постоянном амбулаторном перитонеальном диализе, p Friedman <0,001.

Примечание: 🍏 — прием пищи; ППГ — постпрандиальная гликемия после стандартного завтрака, содержащего 65–70 г углеводов.

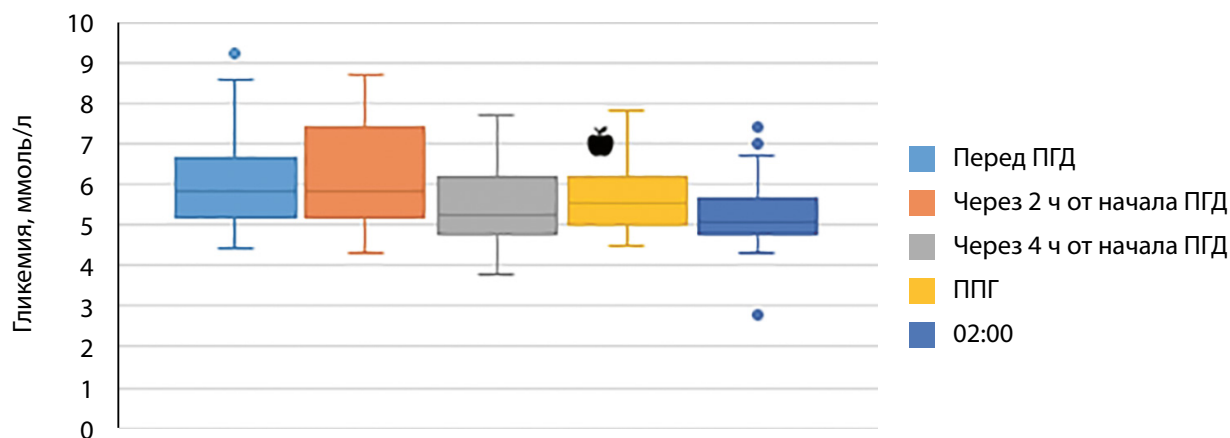


Рисунок 5. Вариабельность медианы гликемии у пациентов без сахарного диабета на программном гемодиализе в диализный день, p Friedman=0,001.

Примечание: 🍏 — прием пищи; ПГД — программный гемодиализ; ППГ — постпрандиальная гликемия после стандартного завтрака, содержащего 65–70 г углеводов.

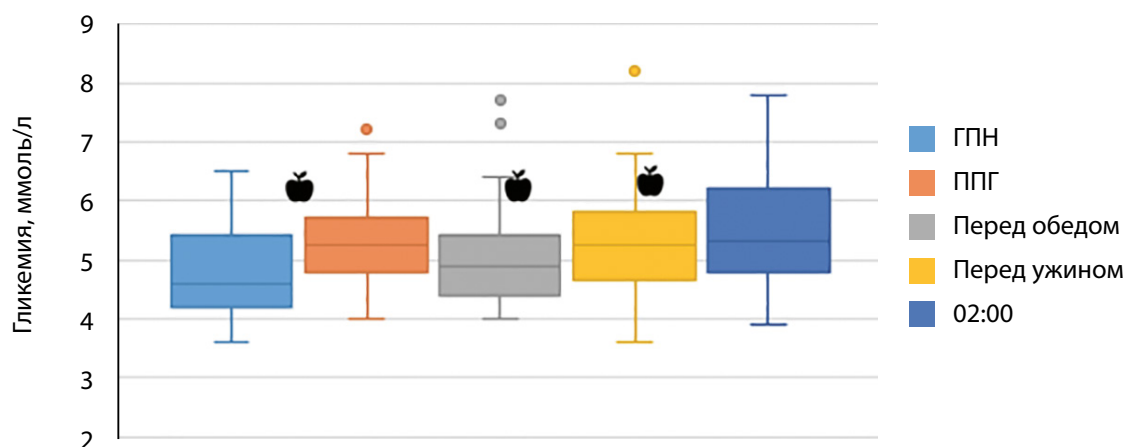


Рисунок 6. Вариабельность медианы гликемии у пациентов без сахарного диабета на программном гемодиализе в недиализный день, p Friedman <0,001.

Примечание: 🍏 — прием пищи; ГПН — глюкоза плазмы натощак; ППГ — постпрандиальная гликемия после стандартного завтрака, содержащего 65–70 г углеводов.

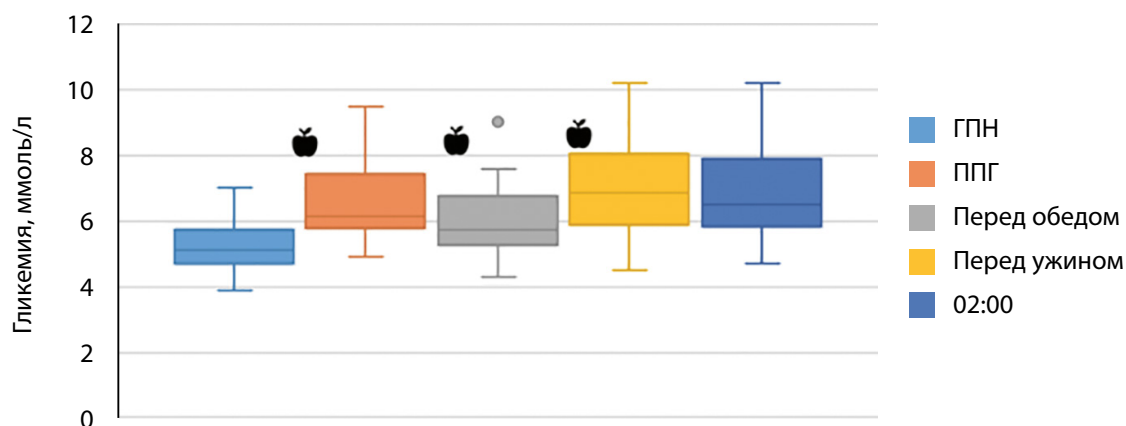


Рисунок 7. Вариабельность медианы гликемии у пациентов без сахарного диабета с хронической болезнью почек 3–5 стадий (без заместительной почечной терапии), p Friedman <0,001.

Примечание: 🍏 — прием пищи; ГПН — глюкоза плазмы натощак; ППГ — постпрандиальная гликемия.

В ходе процедуры ПАПД отмечается повышение уровня медианы глюкозы в течение дня (p Friedman $<0,001$), с 1-го по 3-й обмены (с 5,7 [5,4; 6,0] ммоль/л до 7,0 [6,3; 7,4] ммоль/л), с пиком в начале 3-го обмена. Через 2 часа после начала 3-го обмена, в сравнении с предыдущими значениями, начинается снижение уровня медианы глюкозы крови до 6,1 [5,6; 6,8] ммоль/л через 2 часа после начала 4-го обмена. Выявлены критические точки: перед третьим обменом (гипергликемия $\geq 11,1$ ммоль/л зафиксирована у 1,7% пациентов), максимальное значение гликемии — 11,5 ммоль/л, минимальное значение гликемии — 4,4 ммоль/л (рис. 4).

Во время процедуры ПГД выявлено: постепенное снижение гликемии с пиком снижения после 2-го часа ПГД (в апостериорном тесте при попарном сравнении $p < 0,05$ между 0–3 и 2–4 часами ПГД), критической точкой являлся 4-й час от начала процедуры ПГД, при этом 1,7% пациентов имели гипогликемию (гликемия $\leq 3,9$ ммоль/л), а максимальное значение гликемии составило 9,2 ммоль/л, минимальное — 2,8 ммоль/л (рис. 5).

У пациентов на ПГД в недиализный день (рис. 6) зафиксированы максимальные значения медианы глюкозы

в двух точках: ППГ (5,3 [4,8; 5,6] ммоль/л) и в ночные часы (5,3 [4,8; 6,1] ммоль/л). Максимальное значение гликемии составило 8,6 ммоль/л, минимальное значение — 3,6 ммоль/л.

Больные с ХБП 3–5 стадий (без ЗПТ) характеризуются повышенным уровнем гликемии в течение дня, с максимальным значением медианы глюкозы — 6,9 [5,9; 7,9] ммоль/л перед ужином, максимальное значение гликемии составило 10,2 ммоль/л, минимальное — 3,9 ммоль/л (рис. 7).

Таким образом, пациенты с ХБП как на ЗПТ, так и без таковой, имеют высокую статистически значимую ВГ. За период ПГД зафиксирован самый низкий уровень гликемии на 4-й час (1,7% пациентов имели гликемию $\leq 3,9$ ммоль/л), за период ПАПД гипогликемии не регистрировалось, но выявлен пик гипергликемии перед 3-м обменом.

Проведена оценка индексов ВГ между группами: в группе пациентов с ХБП на ЗПТ в сравнении с группой с ХБП 3–5 (без ЗПТ) выявлены статистически достоверно значимые более высокие показатели по индексу LI, $p < 0,001$ (табл. 3), что свидетельствует о склонности пациентов на ЗПТ к риску развития гипогликемии.

Таблица 3. Оценка индексов вариабельности гликемии у пациентов без сахарного диабета в анамнезе с хронической болезнью почек на заместительной почечной терапии и с хронической болезнью почек 3–5 стадий (без заместительной почечной терапии)

Показатель	Референсные значения индекса	Общая группа (n=90)	Группа с ХБП на ЗПТ (n=60)	Группа с ХБП 3–5 (без ЗПТ) (n=30)	p M-W (для групп с ХБП на ЗПТ и ХБП 3–5 (без ЗПТ))
MEAN, ммоль/л	3,9–7,8	6,24 $\pm$ 0,59	6,19 $\pm$ 0,56	6,35 $\pm$ 0,73	0,559
SD, ммоль/л	1,5 $\pm$ 0,7	1,12 $\pm$ 0,27	1,08 $\pm$ 0,25	1,22 $\pm$ 0,33	0,391
MAGE, ммоль/л	1,4 $\pm$ 0,7	2,17 $\pm$ 0,60	2,07 $\pm$ 0,52	2,46 $\pm$ 0,80	0,247
LI	0,4 $\pm$ 2,2	1,76 $\pm$ 1,15	2,23 $\pm$ 0,94	0,44 $\pm$ 0,32	<0,001
LBGI, усл. ед.	0,0–6,9	0,88 [0,62; 1,09]	0,86 [0,58; 1,11]	1,00 [0,73; 1,05]	0,823
HBGI, усл. ед.	0,0–7,7	1,39 [0,71; 1,86]	1,22 [0,71; 1,44]	1,66 [1,5; 2,31]	0,219
J-index, (ммоль/л) ²	10-20-идеальный гликемический контроль	17,7 [13,8; 20,3]	17,73 [13,8; 19,8]	18,9 [16,9; 22,7]	0,559
M-value	4,7 $\pm$ 3,8	1,16 [0,66; 1,16]	0,94 [0,63; 1,11]	1,10 [1,02; 1,21]	0,500

Примечание. MEAN — среднее значение гликемии; SD — стандартное отклонение (standard deviation); MAGE — средняя амплитуда колебаний гликемии (mean amplitude of glycemic excursions); LI — индекс лабильности гликемии (lability index); LBGI — индекс риска гипогликемии (low blood glucose index); HBGI — индекс риска гипергликемии (high blood glucose index); J-index — качество контроля гликемии; M-value — значение M; ЗПТ — заместительная почечная терапия; ХБП — хроническая болезнь почек.

Таблица 4. Оценка индексов вариабельности гликемии у пациентов с хронической болезнью почек в зависимости от типа заместительной почечной терапии

Показатель	Референсные значения индекса	Группа с ХБП на ПГД (n=30)	Группа с ХБП на ПАПД (n=30)	p M-W (для групп ПГД и ПАПД)
MEAN, ммоль/л	3,9–7,8	5,73±0,41	6,44±0,47	0,012
SD, ммоль/л	1,5±0,7	1,03±0,20	1,10±0,28	0,606
MAGE, ммоль/л	1,4±0,7	1,93±0,30	2,15±0,61	0,230
LI	0,4±2,2	2,24±0,96	2,22±0,99	0,898
LBGI, усл. ед	3,1±1,9	1,66±0,67	0,67±0,17	<0,001
HBGI, усл. ед	0,2±3,8	0,92±0,43	1,50±1,09	0,438
J-index, (ммоль/л) ²	10–20-идеальный гликемический контроль	14,94±2,62	18,62±3,40	0,060
M-value	4,7±3,8	1,81±1,16	0,74±0,24	0,012

Примечание. MEAN — среднее значение гликемии; SD — стандартное отклонение (standard deviation); MAGE — средняя амплитуда колебаний гликемии (mean amplitude of glycemic excursions); LI — индекс лабильности гликемии (lability index); LBGI — индекс риска гипогликемии (low blood glucose index); HBGI — индекс риска гипергликемии (high blood glucose index); J-index — качество контроля гликемии; M-value — значение M; ПАПД — постоянный амбулаторный перитонеальный диализ; ПГД — программный гемодиализ.

При сравнительном исследовании групп ПГД и ПАПД без СД в анамнезе зафиксировано, что у пациентов на ПГД меньше показатель MEAN ($p=0,012$), выше LBGI ($p<0,001$) и M-value ($p=0,012$), что свидетельствует о склонности группы пациентов на ПГД к гипогликемиям (табл. 4).

Таким образом, при оценке индексов ВГ выявлена склонность к гипогликемиям у пациентов на ЗПТ за счет группы пациентов на ПГД.

ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодня в научной литературе сведения о распространенности НУО у диализных пациентов представлены тремя метаанализами [10–12], а вопрос НУО у пациентов без СД с продвинутыми стадиями ХБП крайне мало освещен. Так, de Boer с соавт. в кросс-секционном исследовании SUGAR определяли толерантность к глюкозе, чувствительность к инсулину, а также секрецию и клиренс инсулина с помощью эугликемического клэмп-теста и орального глюкозотолерантного (ОГТТ) теста у 59 пациентов с недиабетической ХБП (средняя рСКФ=36 мл/мин/1,73 м²) и 39 пациентов без ХБП в качестве группы контроля [13]. Авторы продемонстрировали, что для пациентов с ХБП в сравнении с пациентами без ХБП характерны более низкая чувствительность к инсулину ($3,9\pm2,0$ vs $5,0\pm2,0$ mg/min per $\mu\text{U/ml}$; $p<0,01$) и более низкий клиренс инсулина (876 ± 226 vs 998 ± 212 ml/min; $p<0,01$). Несмотря на отсутствие достоверных различий между группами по уровню толерантности к глюкозе и секреции инсулина, авторы отметили, что 65% пациентов с ХБП вследствие комбинации инсулинорезистентности и неадекватной секреции инсулина имели НТГ по данным ОГТТ [13].

T. Idorn с соавт. доказали влияние глюкагона и инкретиновой системы на развитие НУО у пациентов с ХБП без СД в анамнезе в оригинальном исследовании [14]. У 20 пациентов без СД в анамнезе с терминальной стадией ХБП была зафиксирована высокая концентрация глю-

кагона и сниженный постприандиальный инсулиновый ответ при повышенной секреции глюкагоноподобного пептида-1 после проведения пищевого теста [14].

Относительно работ о распространенности НУО у диализных пациентов стоит отметить, что они в основном ретроспективные и выполнены в Тайване из-за наличия национальной базы данных исследований, включающих сведения о пациентах на ЗПТ, что позволяет проводить исследования с включением показателей большого числа пациентов [15]. По данным зарубежных авторов, в диализной когорте пациентов распространенность НУО (в частности, СД) выше, чем в общей популяции. Так, С. Хие с соавт. утверждают, что частота НУО у пациентов без СД с ХБП на ПД выше в 6 раз, чем распространенность СД в общей популяции, опираясь на данные метаанализа NCD RISK Factor Collaboration [11].

В метаанализе С. Хие с соавт., проанализировав 9 исследований с включением 13 789 пациентов на ПАПД, выявили, что у половины пациентов на ПАПД могут развиться НУО: впервые выявленный диабет зафиксирован у 8% пациентов (95% ДИ 4–12), НГН — у 32% (95% ДИ 27–37) и НТГ у 15% (95% ДИ 3–31) [11]. В другом метаанализе Shi с соавт. проанализировали данные 56 390 пациентов на ПД и получили идентичные данные: распространенность впервые выявленного СД составила 12% (95% ДИ: 9,15%; $p<0,001$), НТГ — 17% (95% ДИ: 4,10%; $P<0,001$) и на долю НГН приходилось 32% (95% ДИ: 3,30%, $p<0,001$) [12]. В нашем исследовании также у пациентов на ПАПД выявлена высокая распространенность НУО (46,7%), преимущественно за счет НГН (в группе ПАПД выявлена в 30% случаев).

Высокая распространенность НУО в группе ПАПД, в сравнении с ПГД, обусловлена, вероятно, использованием глюкозосодержащих растворов (1,36%, 2,27%) в качестве осмотического агента при проведении обменов. Ежедневно через брюшину, выступающую в качестве диализирующей мембраны, абсорбируется 100–300 г глюкозы в день, что может приводить к усилению

инсулинорезистентности и развитию НУО [16], что доказывает наше исследование, поскольку в группе ПАПД при проведении обменов выявлено повышение уровня глюкозы в течение диализного дня, а пик гипергликемии $\geq 11,1$ ммоль/л зафиксирован у 1,7% пациентов перед третьим обменом.

Интерпретация значений HbA_{1c} в диализной когорте пациентов при установлении диагноза «СД» затруднена в связи с «занижением» данного показателя. Данный феномен прежде всего обусловлен анемией у пациентов на ЗПТ в связи с дефицитом эритропоэтина и разрушением молекул эритроцитов при миграции через диализирующую мембрану [17, 18]. Дефицит железа и воспаление также являются двумя весомыми факторами в развитии анемии у пациентов, получающих ЗПТ [17, 18].

Интересен факт склонности пациентов на ПГД без СД в анамнезе к гипогликемиям, поскольку механизм снижения уровня гликемии в данной когорте до конца неясен [19, 20]. Имеющиеся данные освещают следующие причины развития гипогликемии у пациентов на ЗПТ ПГД: диффузия интрадиализической глюкозы в эритроциты во время сеансов ПГД, накопление уремических токсинов с глюкозоснижающим эффектом, ограниченный доступ к продуктам питания во время процедуры, использование более низких концентраций глюкозы в диализе [19, 20].

О склонности пациентов на ЗПТ к гипогликемиям в нашем исследовании свидетельствуют показатели LI и LBG1, превышающие референсные значения. Стоит подчеркнуть, что отсутствие официально утвержденных референсных значений параметров ВГ для пациентов без СД усложняет интерпретацию данных показателей, особенно для диализных пациентов. В работах Климонтова В.В. и соавт. представлены референсные значения для индексов ВГ, как для данных НМГ, так и полученных с помощью самоконтроля гликемии [21, 22]. Оценка риска тяжелой гипогликемии осуществляется с помощью индекса LI, а индекс LBG1 отражает высокую чувствительность к гипогликемиям.

Все авторы метаанализов сходятся в едином мнении, что пациенты с впервые выявленными НУО ассоциированы с повышенным риском смертности: в группе ПГД

($OR=1,59$, 95% ДИ: 1,28, 1,98; $p<0,001$) в метаанализе Y. Shi с соавт. и в группе ПД (OR 1,06 (95% ДИ 1,01–1,44); $p<0,001$) в работе С. Хуе с соавт.

Ограничения исследования

Ограничением данного исследования является малая выборка пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов без СД с ХБП на ЗПТ и без таковой выявлена высокая распространенность НУО — 32,2%, при этом выявляемость НУО значительно выше по показателям ГПН и/или ППГ, чем по уровню HbA_{1c} . Пациенты с ХБП на ЗПТ, в сравнении с группой с ХБП продвинутых стадий без диализа, имеют больше НУО за счет НГН и склонны к гипогликемиям в группе ПГД. Выявлена высокая ВГ внутри групп независимо от вида ЗПТ, наличия ХБП продвинутых стадий, дня диализа. Учитывая высокую распространенность НУО в группе на ЗПТ, можно заключить, что диализные методы лечения способствуют развитию НУО и эту группу пациентов необходимо более усиленно скринировать на выявление предиабета и СД.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник 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. Маркова Т.Н. — концепция и дизайн статьи, внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи; Яворская В.О. — сбор и обработка материалов, написание текста; Ушакова А.И. — сбор и обработка материалов; Бердинский В.А. — сбор и обработка материалов; Ибрагимова Т.В. — сбор и обработка материалов; Кумахова Л.А. — сбор и обработка материалов; Орлова А.Д. — сбор и обработка материалов; Усатюк С.С. — сбор и обработка материалов.

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

- Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(7):e0158765. Published 2016 Jul 6. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158765>
- Liyanage T, Ninomiya T, Jha V, et al. Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review. *Lancet*. 2015;385(9981):1975-1982. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61601-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61601-9)
- Ricks J, Molnar MZ, Kovesdy CP, et al. Glycemic control and cardiovascular mortality in hemodialysis patients with diabetes: a 6-year cohort study. *Diabetes*. 2012;61(3):708-715. doi: <https://doi.org/10.2337/db11-1015>
- Ma L, Zhao S. Risk factors for mortality in patients undergoing hemodialysis: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2017;238:151-158. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.02.095>
- Lin-Tan DT, Lin JL, Wang LH, et al. Fasting glucose levels in predicting 1-year all-cause mortality in patients who do not have diabetes and are on maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(8):2385-2391. doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.2006121409>
- Андрусев А.М., Перегудова Н.Г., Шинкарев М.Б., Томилина Н.А. Заместительная почечная терапия хронической болезни почек 5 стадии в Российской Федерации 2016-2020 гг. Краткий отчет по данным Общероссийского Регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества // *Нефрология и диализ*. — 2022. — Т.24. — №4. — С.555–565. [Andrusev AM, Peregudova NG, Shinkarev MB, Tomilina NA. Kidney replacement therapy for end Stage Kidney disease in Russian Federation, 2016-2020 Russian National Kidney Replacement Therapy. Registry Report of Russian Public Organization of Nephrologists "Russian Dialysis Society". *Nephrology and Dialysis*. 2022;24(4):555-565. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.28996/2618-9801-2022-4-555-565>
- Home USRDS [Internet]. USRDS. 2022 [cited 08 January 2024]. Available from: <http://usrds.org/>
- Boerstra BA, Boenink R, Astley ME, et al. The ERA Registry Annual Report 2021: a summary [published correction appears in *Clin Kidney J*. 2024 Oct 21;17(10):sfae311. doi: <https://doi.org/10.1093/ckj/sfae311>]. *Clin Kidney J*. 2023;17(2):sfad281. doi: <https://doi.org/10.1093/ckj/sfad281>

9. Glycaemic variability calculator: EasyGv (2019) [Internet]. Oxford University Innovation [cited 2024 Jan 9]. Available from: <http://innovation.ox.ac.uk/licence-details/glycaemic-variability-calculator-easygv/>
10. Yarragudi R, Gessl A, Vychytal A. New-Onset Diabetes Mellitus in Peritoneal Dialysis and Hemodialysis Patients: Frequency, Risk Factors, and Prognosis-A Review. *Ther Apher Dial.* 2019;23(6):497-506. doi: <https://doi.org/10.1111/1744-9987.12800>
11. Xue C, Gu YY, Cui CJ, et al. New-onset glucose disorders in peritoneal dialysis patients: a meta-analysis and systematic review. *Nephrol Dial Transplant.* 2020;35(8):1412-1419. doi: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfz116>
12. Shi Y, Cai J, Shi C, Liu C, Li Z. Incidence and mortality of new-onset glucose disorders in peritoneal dialysis patients in China: a meta-analysis. *BMC Nephrol.* 2020;21(1):152. Published 2020 Apr 29. doi: <https://doi.org/10.1186/s12882-020-01820-x>
13. de Boer IH, Zelnick L, Afkarian M, et al. Impaired Glucose and Insulin Homeostasis in Moderate-Severe CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27(9):2861-2871. doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.2015070756>
14. Idorn T, Knop FK, Jørgensen M, Holst JJ, Hornum M, Feldt-Rasmussen B. Postprandial responses of incretin and pancreatic hormones in non-diabetic patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29(1):119-127. doi: <https://doi.org/10.1093/ndt/gft353>
15. Hsieh CY, Su CC, Shao SC, et al. Taiwan's National Health Insurance Research Database: past and future. *Clin Epidemiol.* 2019;11:349-358. doi: <https://doi.org/10.2147/CLEPS196293>
16. Szeto CC, Chow KM, Kwan BC, et al. New-onset hyperglycemia in nondiabetic chinese patients started on peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis.* 2007;49(4):524-532. doi: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2007.01.018>
17. Fishbane S, Spinowitz B. Update on Anemia in ESRD and Earlier Stages of CKD: Core Curriculum 2018. *Am J Kidney Dis.* 2018;71(3):423-435. doi: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.09.026>
18. Barratt J, Andric B, Tataradze A, et al. Erratum to: Roxadustat for the treatment of anaemia in chronic kidney disease patients not on dialysis: A Phase 3, randomised, open-label, active-controlled study (DOLOMITES). *Nephrol Dial Transplant.* 2022;37(4):805. doi: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfab349>
19. Moen MF, Zhan M, Hsu VD, et al. Frequency of hypoglycemia and its significance in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(6):1121-1127. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.00800209>
20. Rhee CM, Kalantar-Zadeh K, Tuttle KR. Novel approaches to hypoglycemia and burnt-out diabetes in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2022;31(1):72-81. doi: <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000756>
21. 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. [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. (In Russ).] doi: <https://doi.org/10.14341/DM12793>
22. Климонтов В.В., Маякина Н.Е. Вариабельность гликемии при сахарном диабете: инструмент для оценки качества гликемического контроля и риска осложнений // *Сахарный диабет.* — 2014. — Т. 17. — № 2. — С. 76-82. [Klimontov VV, Myakina NE. Glycaemic variability in diabetes: a tool for assessing the quality of glycaemic control and the risk of complications. *Diabetes mellitus.* 2014;17(2):76-82. (In Russ).] doi: <https://doi.org/10.14341/DM2014276-82>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Яворская Виктория Олеговна**, аспирант [Victoria O. Yavorskaya, MD, PhD student]; адрес: Россия, 127473, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1 [address: 20/1 Delegatskaja street, Moscow, 127473 Russian Federation]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8062-7847>; eLibrary SPIN: 9987-6733; e-mail: victoria.tsuprova@gmail.com

Маркова Татьяна Николаевна, д.м.н., профессор [Tatiana N. Markova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8798-887X>; eLibrary SPIN: 5914-2890; e-mail: markovatn18@yandex.ru

Ушакова Анжела Ильинична [Anzhela I. Ushakova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3959-6281>; eLibrary SPIN: 5471-7436; e-mail: anzhela_52@inbox.ru

Бердинский Виталий Андреевич [Vitaly A. Berdinsky, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5966-0415>; eLibrary SPIN: 7649-8358; e-mail: vitaly.berdinsky@yandex.ru

Ибрагимова Тамила Вахаевна [Tamila V. Ibragimova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-0406-9522>; eLibrary SPIN: 6053-8027; e-mail: alimat1281@gmail.com

Кумахова Ляна Александровна [Lyana A. Kumakhova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-0954-0677>; eLibrary SPIN: 9712-5247; e-mail: kumakhova3108@gmail.com

Орлова Алёна Дмитриевна [Alyona D. Orlova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-5428-3649>; eLibrary SPIN: 5492-9502; e-mail: doc.alena.orlova@mail.ru

Усатюк Сергей Сергеевич [Sergei S. Usatiuk, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8742-3860>; e-mail: usatuk-doc@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Маркова Т.Н., Яворская В.О., Ушакова А.И., Бердинский В.А., Ибрагимова Т.В., Кумахова Л.А., Орлова А.Д., Усатюк С.С. Анализ влияния заместительной почечной терапии на развитие нарушений углеводного обмена и вариабельность гликемии у больных с хронической болезнью почек // *Сахарный диабет.* — 2025. — Т. 28. — №2. — С. 164-174. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13194>

TO CITE THIS ARTICLE:

Markova TN, Yavorskaya VO, Ushakova AI, Berdinsky VA, Ibragimova TV, Kumakhova LA, Orlova AD, Usatiuk SS. Analysis of the influence of renal replacement therapy on the development of carbohydrate metabolism disorders and glycemia variability in patients with chronic kidney disease. *Diabetes Mellitus.* 2025;28(2):164-174. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13194>

ПРИМЕНЕНИЕ ИНДЕКСОВ СТЕАТОЗА И ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТОВ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА И ОЖИРЕНИЕМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА



© Н.Н. Мусина*, Д.А. Петрухина, Я.С. Славкина, О.В. Родионова, Д.Е. Алибиев, С.В. Фомина, А.П. Зима, Т.В. Саприна

Сибирский государственный медицинский университет, Томск

ОБОСНОВАНИЕ. В настоящее время большое внимание уделяется поиску высокоинформативных и неинвазивных методов скрининга прогрессирования неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) по стадиям «стеатогепатоз-стеатогепатит-фиброз». К таким неинвазивным методам относят тесты, основанные на сывороточных маркерах и/или биометрических показателях. Факт различия отрезных диагностических значений одних индексов фиброза и использование при расчете других индексов (NAFLD-LFS, BARD, NFS) балльной шкалы, включающей наличие/отсутствие сахарного диабета (СД) или других нарушений углеводного обмена (НУО), делает актуальным вопрос изучения применимости данных индексов в когорте пациентов с предиабетом и СД 2 типа (СД2).

ЦЕЛЬ. Изучить клинико-лабораторные ассоциации индексов печеночного стеатоза и фиброза у пациентов с избыточной массой тела и ожирением в зависимости от наличия и типа НУО, а также оценить диагностическую значимость отдельных индексов стеатоза и фиброза в данной когорте пациентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Всем пациентам выполнено комплексное клиническое и лабораторное обследование, проведен скрининг фиброза печени с помощью непрямой ультразвуковой фиброэластометрии печени, выполнено МРТ печени в режиме IDEAL-IQ с оценкой содержания внутрипеченочного жира. Рассчитаны индекс стеатоза FLI и индексы фиброза FIB-4, APRI, BARD и NFS. Статистическая обработка результатов включала сравнительный анализ, частотный анализ, корреляционный и ROC-анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В исследование включены 114 пациентов с избыточной массой тела или ожирением. Пациенты разделены на группы в зависимости от наличия и типа НУО: группа 1 — без НУО ($n=52$), группа 2 — предиабет ($n=34$), группа 3 — впервые диагностированный СД2 ($n=28$). Только для индекса NFS были получены значимые различия в зависимости от наличия и вида НУО: у лиц с СД2 индекс NFS был значимо выше, чем у лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ), и значимо выше, чем в группе без НУО. У пациентов с НТГ значения NFS достоверно превышали таковые в группе без НУО. По результатам оценки APRI и FIB4, в полученной выборке больных вообще не установлено случаев продвинутого ($\geq F2$) фиброза. Индексы FIB-4 и NFS положительно коррелировали с параметрами углеводного обмена — гликированным гемоглобином (HbA_{1c}) и гликемией натощак. Индекс APRI показал достаточную информативность в отношении F2 фиброза (площадь под кривой=0,687; $p=0,008$) в когорте больных ожирением и избыточной массой тела без учета НУО.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Неинвазивные тесты потенциально перспективны в установлении фиброза печени, однако требуют дальнейшего изучения в отношении применимости для когорты больных с НУО.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: неалкогольная жировая болезнь печени; сахарный диабет 2 типа; нарушение толерантности к глюкозе; фиброз печени; неинвазивные фибротесты.

USE OF LIVER STEATOSIS AND FIBROSIS INDICES IN OVERWEIGHT AND OBESE PATIENTS WITH OR WITHOUT CARBOHYDRATE METABOLISM DISORDERS

© Nadezhda N. Musina*, Daria A. Petrukhina, Yana S. Slavkina, Oksana V. Rodionova, Duman E. Alibiev, Svetlana V. Fomina, Anastasiia P. Zima, Tatiana V. Saprina

Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

BACKGROUND: Currently, much attention is paid to the search for highly informative and non-invasive methods for screening the progression of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) through the stages of «steatohepatosis-steatohepatitis-fibrosis». Such non-invasive methods include tests based on serum markers and/or biometric indicators. The differences in cut-off diagnostic thresholds for some fibrosis indices and the use of a point scale, which includes the presence/absence of diabetes or other carbohydrate metabolism disorders (CMDs) in calculating other indices (NAFLD-LFS, BARD, NFS) make the issue of the applicability of these indices in a cohort of patients with prediabetes and T2DM relevant.

AIM: To study clinical and laboratory associations of liver steatosis and fibrosis indices in overweight and obese patients depending on CMD, and to evaluate the diagnostic significance of individual steatosis and fibrosis indices in this cohort of patients.

MATERIALS AND METHODS: All patients underwent a comprehensive clinical and laboratory examination, liver fibrosis screening by ultrasound liver fibroelastometry, and liver MRI in IDEAL-IQ mode. The steatosis index FLI and fibrosis indices FIB-4, APRI, BARD, and NFS were calculated. Statistical processing of the results included comparative analysis, frequency analysis, correlation — and ROC analysis.



RESULTS: The study included 114 patients with overweight or obesity divided into groups depending on the CMD: group 1 — without CMD (n=52), group 2 — prediabetes (n=34), group 3 — newly diagnosed T2DM (n=28). We verified significant differences depending on CMD only for the NFS index: in individuals with T2DM, the NFS index was significantly higher than in individuals with impaired glucose tolerance (IGT) and significantly higher than in the group without CMD. In IGT patients, the NFS values significantly exceeded those in the group without CMD. According to the APRI and FIB4 assessment, no cases of advanced ($\geq F2$) fibrosis were found in the obtained sample. The APRI index demonstrated sufficient informative value regarding F2 fibrosis (area under the curve=0.687; $p=0.008$) in the cohort of obese and overweight patients without taking into account the CMD.

CONCLUSION: Non-invasive tests have potential for detecting liver fibrosis, but require further study regarding applicability to a cohort of patients with CMD.

KEYWORDS: *non-alcoholic fatty liver disease; type 2 diabetes mellitus; impaired glucose tolerance; liver fibrosis; non-invasive fibrotests.*

Согласно данным отечественной и зарубежной литературы, от 25 до 30% взрослых жителей развитых стран, в том числе США и России, страдают неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), что позволяет считать данное заболевание самым частым хроническим заболеванием печени в современном мире [1]. НАЖБП проходит последовательно несколько стадий прогрессии, определяющих тяжесть заболевания, — от стеатоза до неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) с исходом в цирроз печени. Как печеночные причины, включая цирроз и гепатоцеллюлярный рак, так и внепеченочные проявления, и осложнения — метаболический синдром, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет 2 типа (СД2) — определяют неблагоприятные исходы НАЖБП. Результаты современных исследований позволяют рассматривать НАЖБП в качестве печеночной манифестации метаболического синдрома, и более того, рядом исследователей предлагается использовать новый термин — метаболически-ассоциированная болезнь печени (МАЖБП). Все больше данных свидетельствует о том, что коморбидные состояния — НАЖБП, метаболический синдром, ожирение, СД2 и сердечно-сосудистые заболевания — оказывают взаимонаправленное влияние на свое естественное течение [1]. Было неоднократно показано, что частота выявления НАЖБП у лиц с СД значительно превышает таковую для общей популяции и составляет от 30 до 75% [2, 3].

Высокая распространенность НАЖБП в общей популяции и особенно в популяции больных с нарушениями углеводного обмена (НУО) обуславливает необходимость поиска высокоинформативных и неинвазивных методов скрининга прогрессирования данной патологии по стадиям «стеатогепатоз-стеатогепатит-фиброз». Несмотря на тот факт, что золотым стандартом верификации НАЖБП, и особенно фиброза печени, остается биопсия, высокая стоимость и риски данной процедуры ограничивают ее применение [1, 3]. В связи с этим биопсия печени для установления и стадирования НАЖБП в реальной клинической практике проводится далеко не всегда и, согласно данным Американской ассоциации изучения заболеваний печени (AASLD), должна быть «зарезервирована» для конкретных клинических сценариев [3]. В настоящее время на первый план выходят методы неинвазивной диагностики. Ведется активный поиск таковых для скрининга заболевания, его стадирования, и для формирования прогноза и оценки эффективности проводимой терапии [1, 3]. Среди неинвазивных методов можно выделить визуальные методы: ультразвуковое исследование (УЗИ) с измерением затухания ультразвуковой эховолны и магнитно-резонансную томографию (МРТ) с расчетом количества жира

(FF — fat fraction) в печени. Неинвазивные тесты также относятся к неинвазивным методам диагностики НАЖБП и основываются на сывороточных маркерах и/или биометрических показателях.

Для разных стадий НАЖБП валидизированы отдельные неинвазивные методы скрининга. Так, для быстрого и стандартизированного установления стеатоза предлагается опираться на результаты УЗИ-эластометрии с оценкой CAP (Controlled attenuation parameter), однако для количественной оценки стеатоза более информативен метод МРТ с вычислением протонной плотности фракции жира (Proton Density Fat Fraction — PDFF). В качестве расчетных тестов стеатоза авторами национальных консенсусов и рекомендаций [1, 3, 4] предлагаются следующие индексы: FLI (Fatty Liver Index); NAFLD-LFS (NAFLD — liver fat score), HSI (Hepatic Steatosis Index) и LAP (Lipid accumulation product). Первые два (FLI и NAFLD-LFS) признаны наиболее валидизированными.

Действующие клинические рекомендации не советуют ни одну из предложенных ранее неинвазивных методик диагностики НАСГ, включая биохимические маркеры, такие как СК-18 (цитокератин 18), и методы визуализации. На сегодняшний день в отношении неинвазивных методик при НАСГ существует дефицит валидационных исследований, либо они недоступны для широкого и простого воспроизведения [1], эталонным стандартом для данной стадии НАЖБП остается биопсия печени [1].

Поскольку основным фактором прогноза течения НАЖБП является фиброз печени, при этом тяжелый фиброз становится независимым фактором риска летальности, разработка и валидизация неинвазивных диагностических тестов ориентирована именно на определение тяжелого фиброза (F3–4 стадий по шкале METAVIR). В качестве расчетных тестов фиброза современными международными рекомендациями [1, 3, 4] предлагаются: NFS (NAFLD fibrosis score), FIB-4 (index for liver fibrosis), BARD (шкала для оценки фиброза), APRI (отношение АСТ к тромбоцитам), AAR (отношение АСТ к АЛТ). Наиболее валидизированным признан индекс FIB-4, а также, согласно Российскому национальному консенсусу [1], NFS, за счет его высокой специфичности. При этом отрезные значения для установления низкого и высокого рисков фиброза по результатам FIB-4 несколько расходятся по данным разных консенсусов [1, 3]. Согласно документу AASLD [3], значения индекса $<1,3$ соответствуют низкой вероятности фиброза, диапазон значений 1,3–2,67 — среднему риску, а уровень $>2,67$ — высокому риску фиброза. Авторами Российских рекомендаций [1] верхний отрезной

порог FIB-4, обеспечивающий высокую специфичность в установлении высокого риска фиброза, предлагается равным 3,25.

Не только факт различия отрезных диагностических значений одних индексов фиброза, но и использование при расчете других индексов (NAFLD-LFS, BARD, NFS) балльной шкалы, включающей наличие/отсутствие СД или других НУО, делает актуальным вопрос изучения применимости данных индексов в когорте пациентов с предиабетом и СД2.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить клинико-лабораторные ассоциации индексов печеночного стеатоза и фиброза у пациентов с избыточной массой тела и ожирением в зависимости от наличия и типа НУО, а также оценить диагностическую значимость отдельных индексов стеатоза и фиброза в данной когорте пациентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Исследование проводилось в эндокринологической клинике Сибирского государственного медицинского университета, г. Томск, Россия.

Время исследования. За период с 01 марта 2023 г. до 30 января 2024 г. комплексное обследование прошли 114 пациентов с избыточной массой тела или ожирением.

Изучаемые популяции (одна или несколько)

Критерии включения: Общими критериями включения в исследование являлись мужской и женский пол; возраст — от 18 до 55 лет; избыточная масса тела или ожирение на момент включения в исследование ($ИМТ \geq 25,0$ кг/м² и $< 45,0$ кг/м²). По результатам оценки углеводного обмена (пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ) с 75 г глюкозы и исследования гликированного гемоглобина (HbA_{1c})) мы стратифицировали пациентов в группы соответственно лабораторным критериям:

- 1) без НУО: глюкоза венозной плазмы натощак $< 6,1$ ммоль/л, глюкоза венозной плазмы через 2 часа после нагрузки глюкозой $< 7,8$ ммоль/л, уровень HbA_{1c} $< 6,0\%$;
- 2) предиабет (нарушение толерантности к глюкозе (НТГ)): глюкоза венозной плазмы натощак менее 7,0 ммоль/л, глюкоза венозной плазмы через 2 часа после нагрузки глюкозой $\geq 7,8$ ммоль/л и $< 11,1$ ммоль/л; уровень HbA_{1c} — 6,0–6,4%;
- 3) СД2, диагностированный впервые на момент включения в исследование: глюкоза венозной плазмы натощак $\geq 7,0$ ммоль/л, глюкоза венозной плазмы через 2 часа после нагрузки глюкозой $\geq 11,1$ ммоль/л; уровень HbA_{1c} $\geq 6,5\%$ и $< 7,5\%$.

Критерии исключения: В исследование не включались пациенты, находящиеся в постоперационном периоде; перенесшие бариатрические оперативные вмешательства в анамнезе; имевшие гемотрансфузии в период 1 месяца до включения в исследование; имеющие положительные маркеры HBsAg и/или anti-HCV; злоупотреблявшие алкоголем в анамнезе; пациенты с диагности-

рованным ранее циррозом печени; пациенты с острой печеночной недостаточностью, а также со снижением расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) ниже 30 мл/мин/1,73 м² по формуле СКД-EPI; пациенты с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) стадий II и выше (по NYHA) и/или стадий IIA и выше по классификации Стражеско-Василенко; не подписавшие информированное согласие на участие в исследовании. В исследование также не вошли пациенты, принимавшие когда-либо ранее любые сахароснижающие препараты.

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

Истинно-случайный.

Дизайн исследования

Одноцентровое, наблюдательное, одномоментное, одновыборочное, сравнительное (при сравнении подгрупп) исследование.

Методы

Всем пациентам выполнялись антропометрия: измерение роста (см), веса (кг), расчет ИМТ по формуле: $ИМТ = \text{вес в кг} / \text{рост в м}^2$, измерение окружности талии (ОТ, см), окружности бедер (ОБ, см) и расчет индекса ОТ/ОБ. Лабораторное обследование включало общий анализ крови (анализатор XN1000, «Sysmex», Япония), биохимический анализ крови с исследованием трансаминаз, гамма-глутамилтранспептидазы (анализатор ARCHITECT i2000SR, «Abbott», США), оценка липидного спектра, исследование гликемии в ходе ПГТТ с 75 г глюкозы и исследование гликированного гемоглобина (анализатор D10, «BIORAD», США).

Скрининг фиброза печени выполнялся для всех пациентов с помощью непрямой ультразвуковой фиброэластометрии печени на аппарате TOSHIBA Aplio 700 (сдвиговой волной). Стадирование по шкале METAVIR по результатам эластометрии проводилось с учетом показателя жесткости печени: F0/1 $< 7,1$ кПа, F2 = 7,1–9,5 кПа, F3 = 9,5–10,5 кПа, F4 $\geq 10,5$ кПа. Всем пациентам также выполняли исследование сывороточных маркеров фиброза с расчетом индексов фиброза печени: FIB-4, APRI, ACT/АЛТ, BARD и NFS.

Расчет индексов фиброза печени проводился с использованием онлайн-калькуляторов (<https://fibrotests.narod.ru/> и <https://medsoftpro.ru/kalkulyatory/nfs-score.html>) с учетом соответствующих параметров клинических и лабораторных данных.

1. Для индекса APRI (aspartate aminotransferase to platelet ratio index): АСТ и количество тромбоцитов. Значение $APRI > 1,0$ расценивалось как соответствующее высокому риску выраженного фиброза; значение индекса $< 0,5$ — низкому риску выраженного фиброза.
2. Индекс BARD рассчитывался как сумма трех показателей: соотношение $ACT/АЛТ \geq 0,8 = 2$ балла; $ИМТ \geq 28$ кг/м² = 1 балл; наличие СД2 = 1 балл. Индекс BARD 0–1 расценивался как отсутствие высокого риска выраженного фиброза печени; 2–4 — как высокий риск выраженного фиброза.
3. Для расчета FIB-4 (Fibrosis-4) учитывали показатели: возраст (лет), АСТ, количество тромбоцитов.

Полученные значения FIB-4 <1,45 говорят об отсутствии высокого риска фиброза, результат >3,25 с высокой вероятностью свидетельствует о выраженном фиброзе.

4. Для расчета индекса NFS (NAFLD fibrosis score) учитывали показатели: возраст (лет), ИМТ (кг/м²), факт наличия или отсутствия СД (есть СД — 1, нет СД — 0), АСТ, АЛТ, количество тромбоцитов и альбумин (г/дл).

Индекс NFS>0,676 свидетельствует о высоком риске продвинутого F3–F4 фиброза печени; <1,455 — соответствует F0–F2 фиброзу; диапазон значений 1,455–0,676 расценивается как сомнительный результат («серая зона»).

Для расчета индекса стеатоза печени FLI (fatty liver index) учитывали показатели: уровень ТГ, ИМТ, содержание ГГТП, ОТ, где ТГ — триглицериды, ИМТ — индекс массы тела, ГГТП — гамма-глутамилтранспептидаза, ОТ — окружность талии.

Значения индекса FLI находятся в интервале от 1 до 100. Показатель менее 30 говорит об отсутствии стеатоза печени; результат от 30 до 59 считается неопределенным; 60 и более — считается предиктором стеатоза (вероятность стеатоза>78%).

Некоторым включенным в исследование пациентам — в зависимости от технической возможности аппарата, — было проведено МРТ-исследование печени с использованием томографа GE 1.5T SIGNA CREATOR. Режим выполнения исследования — IDEAL-IQ, по результатам проводилась оценка последовательности FatFraction. Данная последовательность позволяет напрямую, без вторичного математического анализа оценивать в % значение доли жира на область печени [5].

Мы оценивали применимость и диагностическую эффективность индексов фиброза печени относительно фиброэластометрии, без использования золотого стандарта (биопсии печени). Диагностическая значимость индексов фиброза печени определялась путем построения характеристических кривых (ROC-анализ).

Статистический анализ

Для статистической обработки данных использовали пакет программ SPSS STATISTICS 23. Для проверки нормальности распределения признаков использовался критерий Колмогорова-Смирнова. Ряд показателей имел ненормальное распределение, в связи с чем мы приняли решение все количественные показатели представить медианой и интерквартильным диапазоном, Me [Q1; Q3]. Для оценки значимости различий показателей между независимыми группами сравнения использовали критерий Манна-Уитни, с пороговым уровнем значимости $p < 0,05$. Корреляционные связи между признаками определяли с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Сравнение частот бинарного признака в двух независимых группах осуществлялось с помощью двустороннего точного критерия Фишера или критерия χ^2 с поправкой Йейтса. Пороговый уровень статистической значимости составлял $\alpha = 0,05$.

Этическая экспертиза

Протокол исследования №9388 одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России 27.02.2023 г. Все включенные пациенты дали добро-

вольное информированное согласие на включение в исследование.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включены 114 пациентов: 41 (36,0%) мужчина и 73 (64,0%) женщины. Пациенты были разделены на группы в зависимости от НУО: группа 1 — без НУО ($n=52$; 45,6% от общей выборки), группа 2 — НТГ ($n=34$; 29,8% от общей выборки), группа 3 — СД2 ($n=28$; 24,6% от общей выборки). Общая клиническая и лабораторная характеристика пациентов в зависимости от НУО представлена в табл. 1.

Пациенты, имевшие НУО — как НТГ, так и впервые выявленный СД2, — были значимо старше лиц без патологии углеводного обмена. Аналогичная тенденция имела место при сравнении больных СД2 и НТГ, однако статистическая достоверность для данных различий не была достигнута. Пациенты всех групп были сопоставимы и по ИМТ, и по соотношению ОТ/ОБ. Ожидаемо, самый высокий уровень HbA_{1c} был получен в группе СД2, при этом различий между группами без НУО и с НТГ выявлено не было.

Индекс стеатоза печени FLI был значимо выше у лиц с СД2 в сравнении с пациентами без НУО, но не отличался от такового в группе предиабета, хотя очевидная тенденция нарастания индекса по мере прогрессирования патологии углеводного обмена имела место.

Хотя ни медиана, ни значения четвертого квартиля индекса фиброза FIB-4 не превышали 3,25 (референс, свидетельствующий о высоком риске фиброза) и даже не попадали в «серую зону» (1,45–3,25), показатель FIB-4 у пациентов с СД2 был значимо выше, чем в группе без НУО. Значения индекса APRI также находились в пределах, соответствующих низкому риску фиброза во всех группах и значимо не различались в зависимости от наличия и выраженности НУО. Поскольку расчет индекса BARD непосредственно основан на учете факта наличия СД, самые высокие средние значения и значения 75 перцентиля данного маркера были ожидаемо в группе больных СД2, хотя и в группе лиц без НУО значения данного индекса фиброза превышали пороговые для установления высокого риска фиброза. В то же время значимых различий BARD между указанными группами мы не получили. Другой индекс фиброза, NFS, также включает в формулу расчета факт наличия у пациента СД или НТГ. Как и в случае BARD, ожидаемо наиболее высокие значения NFS отмечались в группе больных СД2. Кроме того, были получены значимые различия значений индекса в зависимости от состояния углеводного обмена: у лиц с СД2 индекс NFS был значимо выше, чем у лиц с НТГ, и значимо выше, чем в группе без НУО. У пациентов с НТГ значения NFS также достоверно превышали таковые в группе без НУО. При этом средние значения и значения 75 перцентиля данного индекса не достигали референса, свидетельствующего о высоком риске F3–4 фиброза (0,676) ни в одной из групп, хотя у лиц с СД находились в «серой зоне».

В табл. 2 приведена инструментальная характеристика пациентов в зависимости от состояния углеводного обмена — показатели жесткости печени по данным эластометрии, а также содержание жира в печени по данным МРТ.

Таблица 1. Клиническая и лабораторная характеристика пациентов в зависимости от наличия и вида нарушений углеводного обмена

Параметры	Группа 1 (без НУО) (n=52)	Группа 2 (НТГ) (n=34)	Группа 3 (СД2) (n=28)	Р между группами 1 и 2	Р между группами 1 и 3	Р между группами 2 и 3
Возраст, лет	31,0 [22,0; 40,0]	40,0 [35,5; 47,5]	48,0 [41,5; 53,0]	0,007	<0,0001	0,055
ИМТ, кг/м ²	33,7 [29,0; 37,0]	34,0 [30,7; 38,1]	38,00 [30,5; 46,3]	0,268	0,151	0,450
ОТ, см	102,0 [89,0; 111,0]	104,5 [93,8; 112,0]	102,0 [99,0; 128,0]	0,482	0,143	0,245
ОБ, см	115,0 [109,0; 124,0]	114,0 [108,0; 124,3]	125,0 [109,5; 131,0]	0,893	0,315	0,610
ОТ/ОБ	0,85 [0,78; 0,95]	0,89 [0,83; 0,95]	0,93 [0,89; 0,99]	0,376	0,094	0,223
Инсулин крови натощак, мкМЕ/мл	13,6 [8,90; 20,2]	14,9 [12,0; 17,3]	15,2 [10,7; 25,8]	0,467	0,528	0,843
Индекс НОМА	2,92 [2,03; 4,32]	3,29 [2,89; 3,89]	4,90 [2,94; 8,25]	0,398	0,049	0,203
HbA _{1c} , %	5,40 [5,20; 5,60]	5,60 [5,25; 6,10]	6,60 [6,25; 7,35]	0,084	<0,0001	0,001
Мочевая кислота, мкмоль/л	0,34 [0,29; 0,41]	0,37 [0,29; 0,48]	0,43 [0,36; 0,53]	0,402	0,042	0,247
ГГТП, Ед/л	20,0 [13,0; 42,0]	31,0 [26,0; 48,0]	39,0 [27,0; 59,0]	0,126	0,046	0,414
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	25,0 [16,0; 34,0]	28,0 [19,5; 43,5]	25,0 [16,0; 37,5]	0,119	0,745	0,589
Аспартатаминотрансфераза, Ед/л	20,0 [16,0; 26,8]	22,0 [16,5; 33,0]	21,0 [18,0; 27,0]	0,395	0,596	0,850
Маркеры стеатоза и фиброза печени						
Индекс FLI	76,0 [22,0; 91,0]	92,0 [66,0; 94,0]	97,0 [74,0; 99,0]	0,086	0,032	0,340
АСТ/АЛТ	0,91 [0,70; 1,18]	0,68 [0,64; 1,03]	0,76 [0,65; 1,26]	0,082	0,569	0,434
Индекс FIB-4	0,50 [0,33; 0,71]	0,59 [0,43; 0,83]	0,73 [0,67; 0,91]	0,137	0,004	0,063
Индекс APRI	0,21 [0,15; 0,28]	0,21 [0,15; 0,33]	0,22 [0,17; 0,28]	0,634	0,506	0,787
Индекс BARD	2,0 [1,0; 3,0]	1,0 [1,00; 3,00]	2,00 [2,00; 4,00]	0,552	0,069	0,055
Индекс NFS	-2,94 [-3,40; -2,19]	-1,71 [-2,13; -0,88]	-0,77 [-1,43; -0,34]	<0,0001	<0,0001	0,038

Примечание. APRI — индекс отношения АСТ к тромбоцитам (AST to Platelet Ratio Index); BARD — шкала оценки фиброза печени при НАЖБП (BARD Score: BMI, AST/ALT ratio, Diabetes); FIB4 — индекс фиброза печени (index for liver fibrosis); FLI — индекс стеатоза печени (Fatty Liver Index); HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; НОМА — индекс инсулинорезистентности (Homeostasis Model Assessment); NFS — шкала оценки фиброза при НАЖБП (NAFLD Fibrosis Score); АСТ — аспартатаминотрансфераза; АЛТ — аланинаминотрансфераза; ГГТП — гамма-глутамилтранспептидаза; НУО — нарушения углеводного обмена; НТГ — нарушенная толерантность к глюкозе; СД2 — сахарный диабет 2 типа; ОТ — окружность талии; ОБ — окружность бедер; ИМТ — индекс массы тела.

Таблица 2. Инструментальная характеристика пациентов в зависимости от наличия и вида нарушений углеводного обмена

Параметры	Группа 1 (без НУО) (n=52)	Группа 2 (НТГ) (n=34)	Группа 3 (СД2) (n=28)	Р между группами 1 и 2	Р между группами 1 и 3	Р между группами 2 и 3
Коэффициент жесткости печени, кПа	6,90 [5,83; 7,70]	7,50 [5,75; 8,00]	6,10 [5,35; 6,60]	0,569	0,071	0,079
FatFraction правой доли, %	4,00 [3,00; 7,00]	8,50 [3,75; 16,3]	7,00 [3,00; 8,00]	0,019	0,267	0,950
FatFraction левой доли, %	3,00 [2,00; 5,25]	8,00 [3,75; 16,0]	6,00 [1,00; 7,25]	0,016	0,577	0,659

Примечание. НУО — нарушения углеводного обмена; НТГ — нарушенная толерантность к глюкозе; СД2 — сахарный диабет 2 типа.

Показатели жесткости печени значимо не различались в зависимости от НУО. Без учета статистической достоверности максимальные значения жесткости печени были получены в группе НТГ.

Достоверные различия в содержании внутрипеченочного жира были получены для групп 1 и 2: показатель FatFraction был выше при НТГ. Интересно, что достоверных различий в указанных параметрах отложения жира в печени между группами без НУО и СД2 получено не было.

Среди всех включенных в исследование пациентов стеатогепатит встречался только в 15 (13,2%) случаев. В группе НТГ стеатогепатит встречался значимо чаще, чем в группах без НУО и СД2 (χ^2 Пирсона=11,278 $p=0,024$) (табл. 3).

Несмотря на полученную статистическую значимость различий, результат проведенного частотного анализа представляется достаточно дискуссионным ввиду ограниченности выборки.

Интересно отметить, что индекс FLI менее 30, соответствующий низкому риску стеатоза печени, встречался только в группе лиц без НУО ($n=16$, 30,7% от общего количества пациентов в группе), тогда как в группах предиабета и СД2 все пациенты имели значения FLI в «серой зоне» (30–59) или зоне высокого риска стеатоза (≥ 60). Тем не менее значимых различий в структуре стеатоза в зависимости от наличия и типа НУО выявлено не было.

По данным расчета индекса фиброза BARD, высокий риск фиброза ожидаемо чаще выявлялся у пациентов с СД2 (χ^2 Пирсона=42,622 $p<0,0001$) (табл. 4).

Мы также установили, что высокий индекс BARD чаще встречался у пациентов женского пола (χ^2 Пирсона=8,021 $p=0,005$) (табл. 5).

По структуре фиброза печени, согласно данным фиброэластографии, группы пациентов без НУО и с НУО различной выраженности (предиабет и СД2) были сопоставимы (табл. 6).

Таблица 3. Частота случаев стеатогепатита в зависимости от наличия и вида нарушений углеводного обмена

	Общая выборка (n=114)	Группа 1 (без НУО) (n=52)	Группа 2 (НТГ) (n=34)	Группа 3 (СД2) (n=28)
Нет стеатогепатита, n (%)	99 (86,8)	46 (88,5)	27 (79,4)	26 (92,8)
Стеатогепатит минимальной активности, n (%)	13 (11,4)	6 (11,5)	7 (20,6)	0 (0)
Стеатогепатит умеренной активности, n (%)	2 (1,8)	0 (0)	0 (0)	2 (7,2)

Примечание. НУО — нарушения углеводного обмена; НТГ — нарушенная толерантность к глюкозе; СД2 — сахарный диабет 2 типа.

Таблица 4. Частота выявления рисков фиброза печени по шкале BARD в зависимости от наличия и вида нарушений углеводного обмена

	Общая выборка (n=114)	Нет НУО (n=52)	НТГ (n=34)	СД2 (n=28)
BARD 1, n (%)	44 (38,6)	21 (40,4)	15 (44,1)	8 (28,6)
BARD 2, n (%)	22 (19,3)	8 (15,4)	2 (5,9)	12 (42,8)
BARD 3, n (%)	40 (35,1)	23 (44,2)	17 (50,0)	0 (0)
BARD 4, n (%)	8 (7,0)	0 (0)	0 (0)	8 (28,6)

Примечание. BARD — шкала оценки фиброза печени при НАЖБП (BARD Score: BMI, AST/ALT ratio, Diabetes); НУО — нарушения углеводного обмена; НТГ — нарушенная толерантность к глюкозе; СД2 — сахарный диабет 2 типа.

Таблица 5. Частота выявления рисков фиброза по шкале BARD в зависимости от пола

	Мужчины, n=41	Женщины, n=73
BARD 0–1 балла, n=44 (%)	22 (50,0)	22 (50,0)
BARD 2–4 балла, n=70 (%)	19 (27,1)	51 (72,9)

Примечание. BARD — шкала оценки фиброза печени при НАЖБП (BARD Score: BMI, AST/ALT ratio, Diabetes).

Таблица 6. Частота выявления различных стадий фиброза печени по шкале METAVIR (УЗИ-эластометрия) в зависимости от наличия и вида нарушений углеводного обмена

УЗИ-эластометрия	Общая выборка (n=114)	Нет НУО (n=52)	НТГ (n=34)	СД2 (n=28)
METAVIR 0, n (%)	38 (33,3)	16 (30,8)	12 (35,3)	10 (35,7)
METAVIR 1, n (%)	33 (28,9)	14 (26,9)	4 (11,8)	15 (53,6)
METAVIR 2, n (%)	42 (36,8)	21 (40,4)	18 (52,9)	3 (10,7)
METAVIR 3, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
METAVIR 4, n (%)	1 (1,0)	1 (1,9)	0 (0)	0 (0)

Примечание. METAVIR — система оценки фиброза и активности воспаления в печени (Meta-analysis of Histological Data in Viral Hepatitis); НУО — нарушения углеводного обмена; НТГ — нарушенная толерантность к глюкозе; СД2 — сахарный диабет 2 типа; УЗИ — ультразвуковое исследование.

С учетом того, что только по результатам расчета индекса BARD были получены значения, соответствующие высокому риску фиброза печени, мы повторно стратифицировали всех включенных пациентов в две группы: 1) с низким риском фиброза по шкале BARD (0–1 балла) и 2) с высоким риском фиброза по шкале BARD (2–4 балла). Во вновь сформированных группах мы провели сравнительный анализ отдельных параметров метаболического контроля и маркеров углеводного обмена (табл. 7).

Полученные результаты сравнительного анализа представляются не вполне ожидаемыми: пациенты с низким риском фиброза по шкале BARD имели более выраженный дисметаболический портрет: значимо большую ОТ и, соответственно, индекс ОТ/ОБ, более высокое содержание инсулина, более высокий индекс HOMA, хотя и без достижения статистической значимости, а также более высокое содержание жира в печени. Данные результаты не согласуются с имеющимися на текущий момент данными литературы и могут быть пересмотрены при расширении выборки исследования.

Пациенты с высоким риском фиброза, по результатам оценки BARD, были значимо старше лиц с низким риском. Согласно EASL, возраст >50 лет является одним из значимых факторов риска продвинутого ($\geq F2$) фиброза печени наряду с фактом наличия у пациента СД2 [4]. Можно предположить, что для когорты больных НУО отрезное значение возраста как риск-фактора будет ниже, как и в представленных в табл. 7 результатах, а также предположить, что риск фиброза имеет сильную зависимость с длительностью диабета и возрастом дебюта СД.

Сравнение аналогичных показателей метаболического контроля и маркеров углеводного обмена в зависимости от индекса стеатоза печени FLI (группа 1 — низкий риск стеатоза печени, FLI <30, n=16; группа 2 — высокий риск стеатоза печени, FLI ≥ 60 , n=46) дало более предсказуемые результаты. Пациенты с высоким индексом FLI имели значимо большие ИМТ, ОТ, ОБ, соотношение ОТ/ОБ, содержание инсулина крови, индекс HOMA и содержание внутривисцерального жира (табл. 8).

Таблица 7. Параметры метаболического контроля и углеводного обмена в зависимости от риска фиброза печени по шкале BARD

Параметры	Группа 1 BARD 0–1 балла, n=44	Группа 2 BARD 2–4 балла, n=70	p между группами 1 и 2
Возраст, лет	23,0 [22,0; 40,0]	40,0 [34,0; 45,0]	0,005
ИМТ, кг/м ²	35,0 [31,0; 37,1]	33,0 [29,0; 38,0]	0,309
ОТ, см	107,5 [99,3; 115,5]	101,5 [89,3; 108,0]	0,010
ОБ, см	115,0 [112,0; 122,0]	113,5 [109,0; 126,0]	0,808
ОТ/ОБ	0,94 [0,87; 0,98]	0,85 [0,79; 0,91]	0,001
Инсулин крови натощак, мкМЕ/мл	16,1 [11,93; 27,88]	12,6 [9,10; 17,08]	0,015
Индекс HOMA	3,65 [2,49; 5,82]	2,95 [2,15; 3,86]	0,079
HbA _{1c} , %	5,40 [5,20; 5,60]	5,60 [5,30; 6,00]	0,109
FatFraction правой доли, %	7,00 [5,00; 14,00]	4,00 [3,00; 7,75]	0,012
FatFraction левой доли, %	5,00 [4,00; 12,00]	3,00 [2,00; 7,00]	0,016

Примечание. BARD — шкала оценки фиброза печени при НАЖБП (BARD Score: BMI, AST/ALT ratio, Diabetes); HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; HOMA — индекс инсулинорезистентности (Homeostasis Model Assessment); ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; ОБ — окружность бедер.

Таблица 8. Параметры метаболического контроля и углеводного обмена в зависимости от риска стеатоза печени по шкале FLI

Параметры	Группа 1 FLI <30, n=16	Группа 2 FLI ≥ 60 , n=46	p между группами 1 и 2
ИМТ, кг/м ²	27,1 [26,0; 29,0]	36,0 [33,2; 39,0]	<0,0001
ОТ, см	80,0 [78,5; 85,5]	105,0 [101,5; 112,0]	<0,0001
ОБ, см	109,0 [107,0; 110,0]	119,0 [112,00; 126,50]	0,001
ОТ/ОБ	0,75 [0,72; 0,79]	0,91 [0,83; 0,97]	<0,0001
Инсулин крови натощак, мкМЕ/мл	8,50 [7,90; 14,80]	14,9 [11,4; 20,2]	0,028
Индекс HOMA	2,00 [1,70; 3,26]	3,37 [2,58; 5,21]	0,015
HbA _{1c} , %	5,55 [5,30; 5,70]	5,40 [5,20; 6,00]	0,941
FatFraction правой доли, %	2,00 [2,00; 3,00]	6,00 [3,00; 15,00]	0,002
FatFraction левой доли, %	2,00 [2,00; 3,00]	7,00 [2,00; 12,00]	0,030

Примечание. FLI — индекс стеатоза печени (Fatty Liver Index); HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; HOMA — индекс инсулинорезистентности (Homeostasis Model Assessment); ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; ОБ — окружность бедер.

Таблица 9. Корреляционные связи между индексами стеатоза, фиброза печени и параметрами метаболического контроля и углеводного обмена

Показатели	Коэффициент Спирмена	Индекс FLI	Индекс FIB-4	Индекс APRI	АСТ/АЛТ	Индекс BARD	Индекс NFS
ИМТ	r	0,864 p<0,0001	ns	0,306 p=0,007	-0,274 p=0,015	ns	0,262 p=0,022
ОТ	r	0,860 p<0,0001	ns	0,353 p=0,003	-0,446 p<0,0001	-0,244 p=0,039	ns
ОБ	r	0,709 p<0,0001	ns	0,323 p=0,006	ns	ns	ns
ОТ/ОБ	r	0,598 p<0,0001	ns	ns	-0,494 p<0,0001	-0,325 p=0,005	ns
Инсулин	r	0,468 p=0,001	ns	ns	ns	ns	ns
Индекс НОМА	r	0,519 0,468 p=0,001	ns	0,327 p=0,005	-0,307 p=0,007	ns	ns
HbA _{1c}	r	0,302 p=0,037	0,400 p<0,0001	ns	ns	ns	0,454 p<0,0001
Глюкоза натощак	r	ns	0,276 p=0,021	ns	ns	0,277 p=0,019	0,266 p=0,020
Глюкоза ч/з 2 часа в ПГТТ	r	0,358 p=0,016	ns	ns	-0,246 p=0,038	ns	0,298 p=0,013
FatFraction правой доли	r	0,627 p<0,0001	ns	ns	-0,404 p=0,002	ns	ns
FatFraction левой доли	r	0,431 p=0,022	ns	ns	-0,331 p=0,014	ns	ns
Индекс FLI	r	NA	ns	0,501 p<0,0001	-0,499 p<0,0001	ns	ns

Примечание. APRI — индекс отношения АСТ к тромбоцитам (AST to Platelet Ratio Index); BARD — шкала оценки фиброза печени при НАЖБП (BARD Score: BMI, AST/ALT ratio, Diabetes); FIB-4 — индекс фиброза печени (index for liver fibrosis); NFS — шкала оценки фиброза при НАЖБП (NAFLD Fibrosis Score); FLI — индекс стеатоза печени (Fatty Liver Index); HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; НОМА — индекс инсулинорезистентности (Homeostasis Model Assessment); АСТ — аспартатаминотрансфераза; АЛТ — аланинаминотрансфераза; ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; ОБ — окружность бедер; ПГТТ — пероральный глюкозотолерантный тест.

С целью установления возможных взаимосвязей между параметрами метаболического контроля, углеводного обмена и непрямыми индикаторами фиброза печени, мы провели корреляционный анализ (табл. 9).

В отношении индекса стеатоза FLI были получены сильные положительные корреляционные связи с ИМТ, ОТ, ОБ, содержанием внутривисцерального жира (по результатам МРТ), а также средней силы корреляции с соотношением ОТ/ОБ, содержанием инсулина крови и индексом НОМА. Индекс FLI также слабopоложительно коррелировал с уровнем HbA_{1c}, гликемией через 2 часа в ходе ПГТТ. Наличие взаимосвязей между расчетным индексом стеатоза печени и вышеупомянутыми параметрами метаболического и гликемического контроля в целом представляется ожидаемым и согласуется с данными мировой литературы.

С такими параметрами метаболического контроля, как ИМТ, ОБ, ОТ и индекс НОМА, слабopоложительно коррелировал индекс APRI. С параметрами углеводного обмена, а именно HbA_{1c} и гликемией натощак, слабopоложительно коррелировал индекс FIB-4. Индекс NFS положительно коррелировал с ИМТ, HbA_{1c} и гликемией, как натощак, так и постпрандиальной.

Интересно отметить, что коэффициент де Ритиса (соотношение АСТ/АЛТ) и основанный в том числе на его подсчете индекс BARD слабopрицательно коррелировали с параметрами метаболического контроля. Этот результат корреляционного анализа перекликается с полученными нами результатами сравнительного анализа (табл. 7) и, несомненно, требует пересмотра на более широкой выборке пациентов.

Индекс стеатоза FLI положительно с умеренной силой коррелировал с единственным индексом фиброза — APRI, и отрицательно — с индексом BARD. В ходе работы нами также было отмечено наличие только очень слабых и слабых корреляционных связей между разными индексами фиброза.

Мы провели оценку диагностической значимости индексов фиброза относительно фиброэластометрии с применением построения характеристических кривых (ROC-анализ). С учетом того, что в нашей выборке пациентов, по результатам УЗИ-эластометрии, из клинически значимых стадий фиброза выявлялся только F2-фиброз (не считая единичного случая F4), оценивалась диагностическая значимость расчетных индексов FIB-4, APRI, BARD и NFS именно в выявлении F2-фиброза.

Результат ROC-анализа представлен на рис. 1 и 2.

В общей выборке лиц ($n=114$) информативным оказался только индекс APRI: чувствительность — 76,9%, специфичность — 63,8% при диагностическом пороге 0,21 (площадь под кривой=0,687 $p=0,008$, рис. 1).

При оценке информативности тех же индексов фиброза в группе пациентов с НУО — и НТГ, и СД2 — ($n=62$), не было достигнуто уровней статистической достоверности. Так, для APRI чувствительность составила 80,0%, специфичность — 62,5% при аналогичном диагностическом пороге 0,21 (площадь под кривой=0,722 $p=0,061$),

для NFS чувствительность составила 90,0%, специфичность — 62,5% при аналогичном диагностическом пороге -1,68 (площадь под кривой=0,725 $p=0,058$) (рис. 2).

Из представленных и обсуждаемых в данной статье расчетных индексов фиброза печени наиболее перспективным в применении у пациентов с НУО на данный момент представляется индекс APRI. Использование индекса BARD в неинвазивной диагностике фиброза печени в данной когорте пациентов видится пока сомнительным и однозначно требует изучения на больших выборках больных НТГ и СД2.

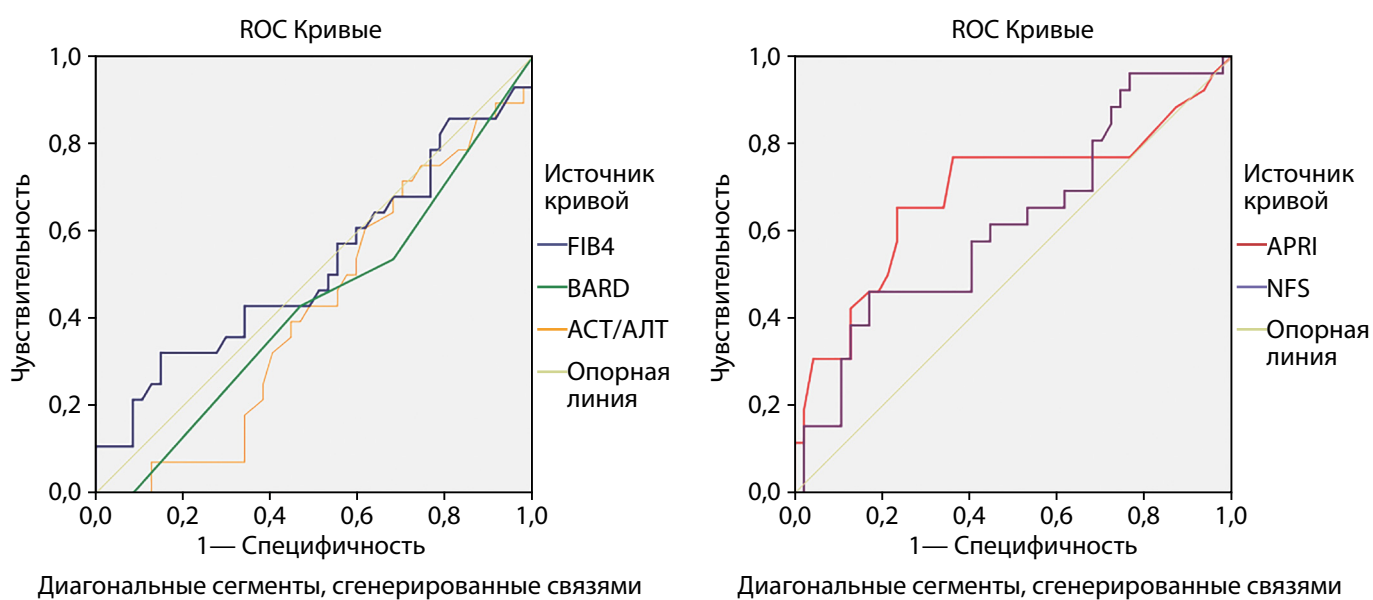


Рисунок 1. Информативность расчетных индексов фиброза печени относительно ультразвуковой эластометрии у пациентов с избыточной массой тела и ожирением независимо от состояния углеводного обмена.

Примечание. APRI — индекс отношения АСТ к тромбоцитам (AST to Platelet Ratio Index); BARD — шкала оценки фиброза печени при НАЖБП (BARD Score: BMI, AST/ALT ratio, Diabetes); FIB-4 — индекс фиброза печени (index for liver fibrosis); NFS — шкала оценки фиброза при НАЖБП (NAFLD Fibrosis Score); АСТ — аспартатаминотрансфераза; АЛТ — аланинаминотрансфераза.

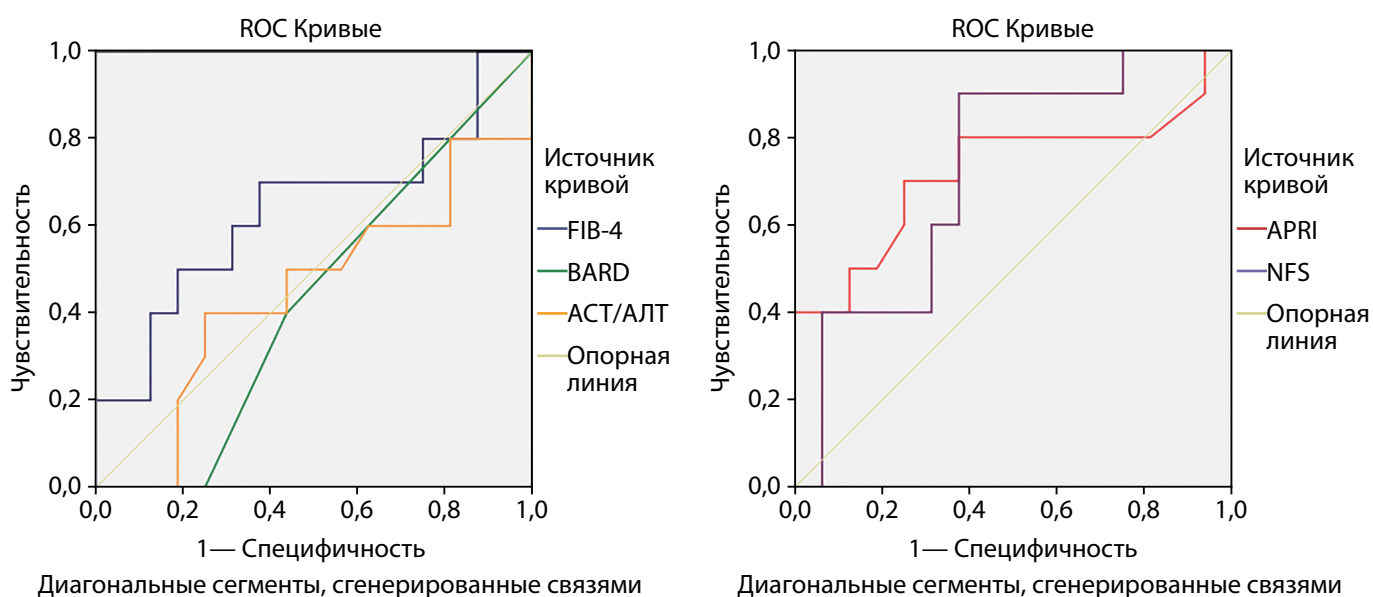


Рисунок 2. Информативность расчетных индексов фиброза печени относительно ультразвуковой эластометрии у пациентов с избыточной массой тела и ожирением и нарушениями углеводного обмена.

Примечание. APRI — индекс отношения АСТ к тромбоцитам (AST to Platelet Ratio Index); BARD — шкала оценки фиброза печени при НАЖБП (BARD Score: BMI, AST/ALT ratio, Diabetes); FIB-4 — индекс фиброза печени (index for liver fibrosis); NFS — шкала оценки фиброза при НАЖБП (NAFLD Fibrosis Score); АСТ — аспартатаминотрансфераза; АЛТ — аланинаминотрансфераза.

ОБСУЖДЕНИЕ

Репрезентативность выборок

Для установления объема выборки мы использовали несколько стратегий:

- 1) табличный метод К.А. Отдельной: необходимый объем выборки для проведения исследования средней точности с учетом уровня значимости $p=0,05$, составил 100 человек;
- 2) калькулятор расчета выборки: при выборе доверительной вероятности, равной 95%, а доверительного интервала, равному 5%, необходимый размер репрезентативной выборки составил от 383 человек;
- 3) дополнительно в ходе исследования использована последовательная стратегия расчета объема выборки с учетом коэффициента вариации (среднеквадратичное отклонение от среднеарифметического в процентах), которая показала, что необходимый объем выборки составляет от 71 человека. Выборка исследования представляется репрезентативной, однако для повышения точности результатов ведется работа над ее расширением.

Сопоставление с другими публикациями и клиническая значимость результатов

В обсуждении результатов данного исследования стоит отметить отсутствие традиционных различий между группами лиц без НУО, группой предиабета и СД2 — в соотношении ОТ/ОБ, ИМТ, уровне инсулинемии и инсулинорезистентности. Это обусловлено особенностями выборки и, в частности, «портретом» группы 3 — ранний диабет с умеренной гипергликемией, — по сути, сходным с «портретом» группы 2. Данные особенности выборки объясняют и отсутствие значимых различий индекса стеатоза FLI между лицами с предиабетом и СД2, а также отсутствие различий в частоте случаев низкого и высокого риска стеатоза по результатам расчета FLI. В то же время полученные нами результаты свидетельствуют о более высоком индексе стеатоза у пациентов с СД2 в сравнении с таковым в группе без НУО, а также о наличии прочной ассоциации данного индекса с ожирением, инсулинорезистентностью и гликемией. Эти результаты сопоставимы с данными мировой литературы, показавшими, что высокий индекс FLI является предиктором развития НАЖБП, предиабета, СД2, а также надежным предиктором конверсии предиабета в СД2 [6, 7, 8].

Результаты оценки индексов фиброза печени у лиц в зависимости от наличия и выраженности НУО представляется более дискуссионной. В нашем исследовании мы проводили оценку индексов фиброза печени, доступных для широкого использования в рутинной клинической практике и рекомендованных вышеупомянутыми клиническими рекомендациями и консенсусами Европы, США и Российской Федерации [1, 3, 4].

Согласно всем действующим рекомендациям и консенсусам, для диагностики фиброза печени в когорте больных предиабетом и СД2 применимы те же неинвазивные маркеры, что и в общей популяции. Однако, как уже упоминалось, в расчете некоторых из этих индексов заложен факт наличия НУО у пациента. В связи с этим актуально проведение исследований, направленных на установление диагностической значимости неинвазивных марке-

ров фиброза для популяции лиц с различными НУО. Подобные исследования на данный момент единичны.

В российской литературе I.G. Bakulin и соавт. опубликованы два последовательных исследования, целью которых стала скрининговая оценка стеатоза и фиброза печени у пациентов с СД2 с применением неинвазивных методов фиброэластометрии и коммерческих панелей — фибротестов [9, 10]. Принципиальными отличиями выборки коллег являются старший возраст больных (до 82 лет) и большая вариабельность в отношении длительности СД, вероятно, обусловившие большую частоту значимого (F2–F4) фиброза, как по данным эластометрии, так и по результатам фибротестов [10]. В указанном исследовании не было выявлено корреляционных связей между ИМТ и показателями фибротестов, тогда как, согласно нашим результатам, ИМТ положительно коррелировал и с индексом стеатоза FLI, и с одним из индексов фиброза — APRI. Кроме того, в исследованиях российских коллег [9, 10] не было выявлено корреляций между стеатозом и фиброзом, установленными на основании фибротестов, в то время как наши результаты свидетельствуют о наличии взаимосвязи между индексами FLI и APRI. I.G. Bakulin и соавт. также не использовали в качестве золотого стандарта биопсию печени. Авторы оценивали информативность двух неинвазивных методов — фиброэластометрии и фибротестов — друг относительно друга и показали, что точность этих методов сопоставима. Для фибротестов чувствительность составила 55%, а специфичность — 82%, при этом значения площади под кривой нарастали по мере прогрессирования фиброза от F0 до F4 и, в частности, для F2 составили 0,56 [9, 10]. Это значение ниже полученного нами в ходе собственного исследования для индекса APRI. Авторами было сделано заключение, что достоверность фибротестов является очень хорошей для стадии F4, но неудовлетворительной для стадий F0–1 и F2–3 [9, 10]. В отличие от исследования российских коллег мы оценивали диагностическую значимость не коммерческих панелей, а отдельных наиболее валидизированных тестов, и показали, что для когорты больных НУО наиболее перспективным в выявлении F2 фиброза представляется индекс APRI. Оценить информативность индексов в отношении более прогрессивных стадий фиброза нам не удалось ввиду ограниченности выборки и количества случаев $\geq F3$ внутри нее. Еще одним фактором, обуславливающим более высокую частоту выявления продвинутых стадий фиброза в выборке коллег в сравнении с нашей выборкой больных, может быть распространенность и тяжесть ХСН у пациентов. ХСН, как известно, является одним из факторов риска развития и прогрессирования НАЖБП по стадиям «печеночного континуума» «стеатоз – стеатогепатит – фиброз – цирроз – гепатоцеллюлярная карцинома», а также рассматривается в качестве одного из коморбидных НАЖБП-состояний [1, 11]. I.G. Bakulin и соавт. в своей работе не приводят характеристики выборки больных относительно ХСН, однако, с учетом старшего возраста включения, можно предположить, что пациенты в большинстве своем страдали данной патологией. Мы стремились создать максимально «чистой» выборку с целью оценки взаимного влияния НУО и НАЖБП. Стоит также отметить, что других исследований, направленных на оценку диагностической значимости неинвазивных

расчетных индексов фиброза у лиц с патологией углеводного обмена, в отечественной литературе не представлено.

Наиболее валидизированный и не включающий в формулу расчета наличие НУО индекс FIB-4 не только не показал высокой диагностической значимости в выявлении фиброза в нашем исследовании, но и находился в диапазоне низкого риска — как в общей выборке, так и в группах НТГ и СД2. Тот факт, что традиционно используемые расчетные тесты фиброза, включая валидизированные АСТ/АЛТ, FIB-4 и NFS, могут иметь низкую чувствительность и отрицательную прогностическую ценность для выявления фиброза печени у пациентов с диабетом, уже обсуждался ранее [12, 13, 14]. Amandeep Singh с соавт. была разработана новая прогностическая модель «Шкала фиброза печени при диабете» (DLFS) включающая такие параметры, как возраст, наличие артериальной гипертензии, хронической болезни почек, использование антилипидемических препаратов, количество тромбоцитов и АСТ [14]. Авторы апробировали собственную модель на 592 пациентах с сочетанием СД2 и НАЖБП, показав, что DLFS превосходит используемые в настоящее время шкалы фиброза и может помочь в выявлении пациентов с диабетом, имеющих значительный риск заболеваний, связанных с печенью.

Ограничения исследования

Основным ограничением исследования является численность выборки. Данное ограничение обусловлено не только фактом начала набора пациентов, но и стремлением создать максимально «чистую» выборку, которая позволит оценить клинко-лабораторные ассоциации индексов печеночного стеатоза и фиброза у пациентов с избыточной массой тела и ожирением в зависимости от наличия и типа НУО, установить диагностическую значимость отдельных индексов стеатоза и фиброза в данной когорте пациентов без влияния сторонних факторов, обладающих высокой значимостью в формировании фиброза, таких как возраст и ХСН. В настоящее время продолжается работа над расширением объема выборки исследования.

Направления дальнейших исследований

В продолжении работы на расширенном объеме выборки пациентов планируется изучение диагностической значимости неинвазивных фибротестов в выявлении более продвинутых стадий фиброза (F3–4) у пациентов с избыточной массой тела и ожирением в зависимости от наличия и вида НУО. В перспективе исследования мы также рассчитываем изучить вклад различных нарушений обмена железа (латентного де-

фицита железа, анемии, дисметаболической перегрузки железом и/или изолированной гиперферритинемии) в прогрессирование НАЖБП и формирование фиброза печени.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенное нами исследование является актуальным с позиции продолжающегося поиска доступных в широкой клинической практике неинвазивных и при этом обладающих высокой диагностической значимостью в специфичной когорте больных НУО маркеров фиброза печени при НАЖБП/МАЖБП. Полученные результаты не претендуют на масштабность, но обладают несомненной научной новизной ввиду уникальности выборки — больные с ранними НУО, и методологического подхода — установления информативности отдельных непатентованных индексов фиброза в зависимости от типа НУО, и, соответственно, могут внести вклад в мировой пул данных, полученных при изучении проблемы диагностики и стадирования НАЖБП у пациентов с СД.

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. Мусина Н.Н. — участие в разработке концепции и дизайна исследования, сбор и анализ полученных данных, написание статьи; Петрухина Д.А. — сбор и анализ полученных данных, написание статьи; Славкина Я.С. — сбор и анализ полученных данных, написание статьи; Родионова О.В. — анализ полученных данных, обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания, внесение правок с целью повышения научной ценности текста; Алибиев Д.Е. — сбор и анализ полученных данных, написание статьи; Фомина С.В. — анализ полученных данных, обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания, внесение правок с целью повышения научной ценности текста; Зима А.П. — разработка концепции и дизайна исследования, анализ полученных данных; обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания; Саприна Т.В. — разработка концепции и дизайна исследования, анализ полученных данных, обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания, внесение правок с целью повышения научной ценности 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. Маевская М.В., Котовская Ю.В., Ивашкин В.Т., и др. Национальный Консенсус для врачей по ведению взрослых пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и ее основными коморбидными состояниями. // *Терапевтический архив*. — 2022. — Т. 94. — № 2. — С. 216–253. [Maevskaya MV, Kotovskaya YV, Ivashkin VT, et al. The National Consensus statement on the management of adult patients with non-alcoholic fatty liver disease and main comorbidities. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2022;94(2):216–253. (In Russ).] doi: <https://doi.org/10.26442/0040366.0.2022.02.201363>
2. Ajmera V, Cepin S, Tesfai K, et al. A prospective study on the prevalence of NAFLD, advanced fibrosis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma in people with type 2 diabetes. *J Hepatol*. 2023;78(3):471–478. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.11.010>

3. Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2023;77(5):1797-1835. doi: <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000323>
4. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64(6):1388-1402. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004>
5. Szczepaniak LS, Nurenberg P, Leonard D, et al. Magnetic resonance spectroscopy to measure hepatic triglyceride content: prevalence of hepatic steatosis in the general population. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2005;288(2):E462-E468. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00064.2004>
6. Cuthbertson DJ, Koskinen J, Brown E, et al. Fatty liver index predicts incident risk of prediabetes, type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Ann Med*. 2021;53(1):1256-1264. doi: <https://doi.org/10.1080/07853890.2021.1956685>
7. Kaneva AM, Bojko ER. Fatty liver index (FLI): more than a marker of hepatic steatosis. *J Physiol Biochem*. 2024;80(1):11-26. doi: <https://doi.org/10.1007/s13105-023-00991-z>
8. Busquets-Cortés C, Bannasar-Veny M, López-González AA, et al. Fatty liver index and progression to type 2 diabetes: a 5-year longitudinal study in Spanish workers with pre-diabetes. *BMJ Open*. 2021;11(8):e045498. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-045498>
9. Бакулин И.Г., Винницкая Е.В., Сандлер Ю.Г., и др. Оценка фиброза печени у пациентов с сахарным диабетом // *Фарматека*. — 2016. — №2. — С.43-48. [Bakulin IG, Vinnytskaya EV, Sandler YG, et al. Assessment of liver fibrosis in patients with diabetes mellitus. *Farmateka*. 2016;2:43–48. (In Russ.)]
10. Бакулин И. Г., Сандлер Ю. Г., Винницкая Е. В., и др. Сахарный диабет и новый взгляд на проблему: от стеатоза к фиброзу печени // *Доктор.Ру*. — 2016. — Т. 10. — № 127. — С.16–22. [Bakulin IG, Sandler YG, Vinnytskaya EV, et al. Diabetes Mellitus and New Point of View: from Hepatic Steatosis to Fibrosis. *Doctor.Ru*. 2016;10(127):16–22. (In Russ.)]
11. Столбова С.К., Драгомирецкая Н.А., Беляев Ю.Г., Подзолков В.И. Клинико-лабораторные ассоциации индексов печеночного фиброза у больных с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности II–IV функциональных классов // *Кардиология*. — 2020. — Т.60. — №5. — С.90–99. [Stolbova SK, Dragomiretskaya NA, Beliaev IG, Podzolkov VI. Clinical and laboratory associations of liver fibrosis indexes in patients with decompensated Chronic Heart Failure II-IV Functional Classes. *Kardiologiya*. 2020;60(5):90–99. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.5.n920>
12. Bertot LC, Jeffrey GP, de Boer B, et al. Diabetes impacts prediction of cirrhosis and prognosis by non-invasive fibrosis models in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. 2018;38(10):1793-1802. doi: <https://doi.org/10.1111/liv.13739>
13. Singh A, Gosai F, Siddiqui MT, et al. Accuracy of noninvasive fibrosis scores to detect advanced fibrosis in patients with type-2 diabetes with biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Gastroenterol*. 2020;54(10):891-897. doi: <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000001339>
14. Singh A, Garg R, Lopez R, Alkhouri N. Diabetes liver fibrosis score to detect advanced fibrosis in diabetics with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(3):e624-e626. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.01.010>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Мусина Надежда Нурлановна**, к.м.н. [Nadezhda N. Musina, MD, PhD]; адрес: Россия, 634050, Томск, Московский тракт, д. 2 [address: 2 Moskowski Trakt, 634050 Tomsk, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7148-6739>; eLibrary SPIN: 3468-8160; e-mail: nadiezhda-musina@mail.ru

Петрухина Дарья Андреевна [Daria A. Petrukhina, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-1887-3782>; eLibrary SPIN: 2971-6010; e-mail: petrukhina_dasha98@mail.ru

Славкина Яна Сергеевна [Yana S. Slavkina, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4670-5076>; eLibrary SPIN: 2194-2470; e-mail: slavkina.ys@ssmu.ru

Родионова Оксана Валерьевна, к.м.н. [Oksana V. Rodionova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6994-3950>; e-mail: rodionova.ov@ssmu.ru

Алибиев Думан Ерланович [Duman E. Alibiev, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8775-802X>; e-mail: aisetyupegog777@gmail.com

Фомина Светлана Викторовна, к.м.н. [Svetlana V. Fomina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7517-3393>; eLibrary SPIN: 9287-0926; e-mail: fomina.sv@ssmu.ru

Зима Анастасия Павловна, д.м.н., профессор [Anastasiia P. Zima, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9034-7264>; eLibrary SPIN: 5710-4547; e-mail: zima2302@gmail.com

Саприна Татьяна Владимировна, д.м.н., профессор [Tatiana V. Saprina, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9011-8720>; eLibrary SPIN: 2841-2371; e-mail: tanja.v.saprina@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Мусина Н.Н., Петрухина Д.А., Славкина Я.С., Родионова О.В., Алибиев Д.Е., Фомина С.В., Зима А.П., Саприна Т.В. Применение индексов стеатоза и фиброза печени у пациентов с избыточной массой тела и ожирением в зависимости от наличия нарушений углеводного обмена // *Сахарный диабет*. — 2025. — Т. 28. — №2. — С. 175-186. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13229>

TO CITE THIS ARTICLE:

Musina NN, Petrukhina DA, Slavkina YS, Rodionova OV, Alibiev DE, Fomina SV, Zima AP, Saprina TV. Use of liver steatosis and fibrosis indices in overweight and obese patients with or without carbohydrate metabolism disorders. *Diabetes Mellitus*. 2025;28(2):175-186. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13229>

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ НЕЙРОПРОТЕКТИВНЫХ СВОЙСТВ ИНГИБИТОРОВ НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО КОТРАНСПОРТЕРА-2 И АГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРОВ ГЛЮКАГОНОПОДОБНОГО ПЕПТИДА-1 У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА



© А.В. Мурашева*, Т.Л. Каронова, О.С. Фукс, Н.В. Тимкина, А.Д. Федотова, Е.Н. Гринева, Е.В. Шляхто

Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург

ОБОСНОВАНИЕ. Хроническая недостаточность мозгового кровообращения (ХНМК) — частое осложнение сахарного диабета 2 типа (СД2), приводящее к развитию когнитивной дисфункции и деменции. Несмотря на наличие данных о способности агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) и ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера (иНГЛТ-2) снижать риск инсульта при СД2, их влияние на ХНМК изучено недостаточно.

ЦЕЛЬ. Оценить и сопоставить влияние иНГЛТ-2 различной селективности и арГПП-1 на биохимические и функциональные параметры повреждения центральной нервной системы (ЦНС) у пациентов с СД2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Пациенты с СД2 с целевым уровнем гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) на монотерапии метформином были включены в группу «МЕТ» ($n=43$), с нецелевым HbA_{1c} были разделены на группы: «МЕТ+ЭМПА», $n=47$ (терапия эмпаглифлозином), «МЕТ+КАНА», $n=41$ (терапия канаглифлозином), «МЕТ+арГПП-1», $n=66$ (терапия инъекционными арГПП-1). Группу «Контроль» ($n=23$) составили здоровые добровольцы. В группах «Контроль» и «МЕТ» исходно, а в группах «МЕТ+ЭМПА», «МЕТ+КАНА» и «МЕТ+арГПП-1» также через 3 и 6 мес. определялся уровень нейрон-специфической енолазы (НСЕ), легких цепей нейрофиламента (ЛЦН) в сыворотке крови и оценивался когнитивный статус.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Уровень НСЕ был выше у всех пациентов с СД2, чем в контрольной группе. Терапия арГПП-1 не привела к снижению НСЕ. Концентрация НСЕ значительно снизилась в группе «МЕТ+ЭМПА» через 3 мес., в группе «МЕТ+КАНА» — через 6 мес. Уровень ЛЦН был повышен у пациентов с нецелевым HbA_{1c} по сравнению с группой «Контроль». Оба иНГЛТ-2 вызвали более выраженное снижение ЛЦН, чем арГПП-1 через 3 мес., через 6 мес. концентрация ЛЦН во всех группах терапии не отличалась от группы «Контроль». Исходно все пациенты с СД2 имели нарушение когнитивной функции по валидизированным международным шкалам (Монреальская шкала когнитивной оценки (МОСА), Краткая шкала оценки психического статуса (MMSE)). Терапия эмпаглифлозином вызвала улучшение, но не нормализацию когнитивного статуса по шкале МОСА. Терапия канаглифлозином привела к нормализации когнитивной функции уже через 3 мес. терапии и удержанию эффекта. Применение арГПП-1 было ассоциировано с нормализацией ментальной функции через 6 мес. терапии. Во всех группах был достигнут удовлетворительный контроль гликемии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. СД2 характеризуется повреждением ЦНС даже при удовлетворительном контроле гликемии. арГПП-1 и иНГЛТ-2 обладают защитным эффектом в условиях ХНМК при СД2, протективный потенциал низкоселективного канаглифлозина, вероятно, является более выраженным, так как проявляется в улучшении биохимических и функциональных параметров. Нейротропный эффект арГПП-1 и иНГЛТ-2 обусловлен не только их влиянием на гликемический профиль.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 2 типа; хроническая недостаточность мозгового кровообращения; нейропротекция; агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1; ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2.

COMPARATIVE EVALUATION OF SGLT-2I AND GLP-1RA NEUROPROTECTIVE PROPERTIES IN TYPE 2 DIABETIC PATIENTS

© Anna V. Murasheva*, Tatiana L. Karonova, Oksana S. Fuks, Natalya V. Timkina, Arina D. Fedotova, Elena N. Grineva, Evgeny V. Shlyakhto

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

BACKGROUND: Chronic brain dyscirculation (CBD) is a common type 2 diabetes mellitus (DM) complication that leads to the cognitive dysfunction. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RA) and sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors (SGLT-2i) can reduce the stroke risk but their effect on CBD is not fully studied.

AIM: To study and to compare the effect of SGLT-2i of various selectivity and GLP-1RA on the biochemical and functional parameters of CNS damage in patients with type 2 DM.

MATERIALS AND METHODS: Type 2 diabetic patients with target HbA_{1c} level on metformin monotherapy were included in "MET" group ($n=43$), with non-target HbA_{1c} were divided into groups: "MET+EMPA", $n=47$, (empagliflozin therapy), "MET+CANA", $n=41$, (canagliflozin therapy), "MET+GLP-1RA", $n=66$ (therapy with injectable GLP-1RA). The "Control" group ($n=23$) consisted of healthy volunteers. In "Control" and "MET" groups at baseline, in the rest groups also after 3 and 6 months neuron-specific enolase (NSE), neurofilament light chains (NLC) levels and cognitive status were determined.



RESULTS: NSE was increased in all DM patients. GLP-1RA therapy did not lead to NSE decrease. NSE decreased in "MET+EMPA" group after 3 months and in "MET+CANA" group after 6 months. NLC levels were elevated in patients with non-target HbA_{1c} compared to "Control". Both SGLT-2i caused a more pronounced decrease in LCN than GLP-1RA after 3 months; after 6 months NLC in all treatment groups did not differ from "Control" group. At baseline all DM patients had impaired cognitive function according to MOCA and MMSE. Empagliflozin treatment resulted in the improvement, but not normalization, of cognitive status by MOCA scale. Canagliflozin led to cognitive function normalization after 3 months and retention of the effect. GLP-1RA use was associated with mental function normalization after 6 months. Satisfactory glycemic control was achieved in all groups.

CONCLUSION: Type 2 DM is characterized by CNS damage even with satisfactory glycemic control. GLP-1RA and SGLT-2i have a protective effect in CBD in DM; the protective potential of low-selective canagliflozin is probably more pronounced, as it manifests in biochemical and functional parameters improvement. The neurotropic effect of GLP-1RA and SGLT-2i is not due solely to their effect on the glycemic profile.

KEYWORDS: type 2 diabetes mellitus; chronic brain dyscirculation; neuroprotection; glucagon-like peptide-1 receptor agonists; sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors.

ОБОСНОВАНИЕ

Сахарный диабет 2 типа (СД2) остается одним из наиболее распространенных и значимых с социально-экономической точки зрения заболеваний. Это связано прежде всего с тем, что выявление СД2 в настоящее время приходится на активный и трудоспособный возраст (45–46 лет) [1]. В структуре смертности пациентов с СД2, согласно базе данных клинко-эпидемиологического мониторинга СД на территории РФ 2023 года, одну из ведущих позиций продолжает занимать острое нарушение мозгового кровообращения, составляя около 10% причин смерти больных [2]. Хорошо известно, что инсульт при СД2 характеризуется тяжелым течением, высокой степенью инвалидизации и большой частотой летальных исходов [3].

Помимо того, что СД2 является независимым фактором риска развития инсульта, хроническая недостаточность мозгового кровообращения (ХНМК) также встречается с высокой частотой у данной когорты пациентов [4]. В основе патогенеза ХНМК лежит повреждение головного мозга по типу лакунарных инсультов и, реже, микрогеморрагий, которые, не вызывая очаговой или общемозговой симптоматики, приводят к нарушению когнитивного статуса, прогрессирующего вплоть до развития деменции или изменений, подобных таковым при болезни Альцгеймера [5]. Методы нейровизуализации позволяют обнаружить участки гиперинтенсивности белого вещества, церебральной атрофии и уменьшение объема серого вещества, а также собственно очаги ишемических лакунарных инсультов.

Современные российские и зарубежные клинические рекомендации отдают предпочтение сахароснижающим лекарственным средствам с доказанным протективным потенциалом — прежде всего, в отношении сердечно-сосудистой системы и почек [6, 7]. Двумя приоритетными классами препаратов с кардио- и нефропротективными свойствами признаны ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2 (иНГЛТ-2) и агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) [8]. Однако их влияние на центральную нервную систему (ЦНС) остается предметом изучения. По данным рандомизированных клинических исследований, только два представителя арГПП-1 способны снижать риск ишемического инсульта [9]. В то же время накапливаются сведения о позитивном влиянии иНГЛТ-2 на течение фибрилляции предсердий, а следовательно, об их возможности снижать риск кардиоэмболического инсульта [10]. При этом данные о способности арГПП-1 и/или иНГЛТ 2 типа улучшать те-

чение ХНМК у пациентов с СД2 крайне немногочисленны. Нами не были обнаружены российские или зарубежные исследования, направленные на прямое сравнение нейропротективного потенциала иНГЛТ-2 и арГПП-1 в условиях ХНМК при СД2.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить и сопоставить влияние иНГЛТ-2 различной селективности и арГПП-1 на биохимические и функциональные параметры повреждения ЦНС у пациентов с СД2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Исследование выполнено на базе НМИЦ им. В.А. Алмазова.

Время исследования. Включение пациентов в исследование и проспективное наблюдение за ними продолжалось с июля 2022 по июнь 2024 гг.

Исследуемые популяции

В исследование были включены мужчины и женщины 40–75 лет с СД2 на монотерапии метформином. Пациенты, имевшие целевой уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), в соответствии с Алгоритмами специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом [6], были включены в группу «МЕТ» — у них метформин был продолжен последующие 6 мес. Если HbA_{1c} превышал целевой уровень не более, чем на 2,5%, то терапия была усилена одним из препаратов: эмпаглифлозином (группа «МЕТ+ЭМПА»), канаглифлозином («МЕТ+КАНА») или одним из арГПП-1: лираглутидом, инъекционной формой семаглутида или дулаглутидом («МЕТ+арГПП-1»). Соответствующая терапия продолжалась 6 мес.

Критерии включения:

- возраст 40–75 лет;
 - монотерапия МЕТ не менее 3 мес. до включения в исследование;
 - стабильная эффективная антигипертензивная, гиполипидемическая и другая сопутствующая терапия не менее 3 мес. до включения в исследование.
- Основные критерии не включения:**
- доказанные несосудистые причины когнитивных расстройств;
 - хроническая болезнь почек 4 стадии и выше;

- уровень АЛТ, АСТ в крови в 3 и более раз выше верхней границы нормы, уровень билирубина в 2 и более раз выше верхней границы нормы;
- хроническая сердечная недостаточность III и IV функционального класса;
- фибрилляция предсердий;
- острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе;
- злокачественные новообразования;
- гастропарез любой этиологии;
- инфекция мочевыводящих путей;
- острый панкреатит в анамнезе или наличие верифицированного хронического панкреатита.

Участие пациентов в исследовании прекращалось при развитии некупируемых нежелательных эффектов исследуемых препаратов (непереносимости), основные из которых рвота на фоне терапии арГПП-1, мочевые инфекции на фоне терапии иНГЛТ-2.

Дополнительно была создана группа здорового контроля («Контроль») — мужчины и женщины 40–75 лет без СД2, с неотягощенным сердечно-сосудистым анамнезом и не имеющие других значимых патологий.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции

Выборка формировалась путем распределения больных в группы терапевтического вмешательства.

Дизайн исследования

Исследование представляло собой проспективное сравнительное интервенционное исследование.

В группах «Контроль» и «МЕТ» однократно, а в группах «МЕТ+ЭМПА», «МЕТ+КАНА» и «МЕТ+арГПП-1» исходно, через 3 мес. и 6 мес. выполнялись следующие исследования:

- сбор и анализ жалоб и данных анамнеза, осмотр, оценка антропометрических параметров;
- анализ крови на HbA_{1c} ;
- анализ крови на маркеры нейронального повреждения: нейрон-специфическую енолазу (НСЕ), легкие цепи нейрофиламента (ЛЦН);
- исследование когнитивного статуса с помощью валидизированных международных шкал (Монреальская шкала когнитивной оценки (МОСА), Краткая шкала оценки психического статуса (MMSE), Батарея лобных тестов, Тест рисования часов, Таблицы Шульте).

Описание медицинского вмешательства

В случае, если исходный уровень HbA_{1c} превышал целевой не более, чем на 2,5%, терапия была усилена вторым сахароснижающим препаратом:

- группа «МЕТ+ЭМПА» — таб. эмпаглифлозин (Джардинс, Берингер Ингельхайм Фарма, Германия) в дозе 10 мг per os 1 раз в день;
- группа «МЕТ+КАНА» — таб. канаглифлозин (Инвокана, Янссен Орто ЛЛС, США) 100 мг per os 1 раз в день;
- группа «МЕТ+арГПП-1»:
 - раствор лираглутид (Виктоза, НовоНордиск, Дания) 0,6 мг п/к 1 раз в день в течение 7 дней, затем 1,2 мг п/к 1 раз в день;
 - раствор семаглутид (Оземпик, НовоНордиск, Дания) 0,25 мг п/к 1 раз в 7 дней в течение 1 месяца, затем 0,5 мг п/к 1 раз в 7 дней;

- раствор дулаглутид (Трулисити, Эли Лилли энд Компани, США) 0,75 мг п/к 1 раз в 7 дней.

Через 3 мес. повторно оценивался HbA_{1c} ; если на фоне терапии целевой уровень был достигнут, дозы препаратов оставляли прежними. В случае недостижения целевого уровня HbA_{1c} через 3 мес. дозы препаратов увеличивали согласно инструкции — эмпаглифлозина до 25 мг, канаглифлозина до 300 мг, лираглутида до 1,8 мг, семаглутида до 1,0 мг и дулаглутида до 1,5 мг. Помимо этого, с пациентами осуществлялся дистанционный контакт для оценки эффективности терапии и приверженности к лечению. В случае если, по данным самоконтроля гликемии, пациент описывал недостижение целевых показателей, он приглашался на внеочередной визит для коррекции дозы препаратов.

Через 6 мес. пациентам, имевшим удовлетворительный контроль гликемии, было рекомендовано продолжить проводимую терапию. При недостижении целевого HbA_{1c} или снижении концентрации HbA_{1c} менее, чем на 1,0% за 6 мес., терапия корректировалась, в том числе с добавлением третьего препарата.

Методы

Концентрации НСЕ и ЛЦН определялись в сыворотке крови иммуноферментным методом на анализаторе Cobas Roche с использованием наборов NSE Elysis (Roche) и Bio-Techne соответственно.

Когнитивный статус исследовался при помощи валидизированных шкал: МОСА (норма — 26–30 баллов), MMSE (норма — 28–30 баллов, умеренные когнитивные нарушения — 25–27 баллов, легкая деменция — 20–24 балла, умеренная деменция — 11–19 баллов, тяжелая деменция — 0–10 баллов), Батарея лобных тестов (норма — 16–18 баллов, умеренная лобная дисфункция — 12–15 баллов, деменция лобного типа — менее 11 баллов), Теста рисования часов (норма — 10 баллов), Таблиц Шульте (норма — 25–30 сек).

Статистический анализ

Статистическая обработка полученных данных производилась при помощи программного пакета IBM SPSS Statistics-26 (разработчик — IBM Corporation). Статистический анализ производился при помощи непараметрических методов. Значимость различий между группами оценивалась с помощью непараметрического критерия Краскела-Уоллиса и Манна-Уитни для независимых выборок с применением непараметрического дисперсионного анализа (апостериорное попарное сравнение групп при помощи критерия Данна), внутри группы — с помощью критерия Фридмана и Вилкоксона с введением поправки Бонферрони с false discovery rate. Все показатели представлены в виде «медиана [25%; 75%]». Значения p меньше 0,05 рассматривались как значимые.

Этическая экспертиза

Пациентам разъяснялась суть исследования и осуществлялось подписание информированного согласия. Исследование одобрено этическим комитетом НМИЦ им. В.А. Алмазова 04.07.2022 г. (протокол №07-22-01С).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исходные характеристики

В исследование были включены 23 здоровых добровольца, составившие группу «Контроль», и 197 пациентов с СД2 на монотерапии МЕТ, из которых 43 человека имели удовлетворительный контроль гликемии и были включены в группу «МЕТ», а 154 человека были распределены на группы «МЕТ+ЭМПА» (n=47), «МЕТ+КАНА» (n=41) и «МЕТ+арГПП-1» (n=66). Среди пациентов группы «МЕТ+арГПП-1» 6 человек получали лираглутид, 26 — семаглутид и 34 — дулаглутид.

Пациенты групп «МЕТ+ЭМПА», «МЕТ+КАНА» и «МЕТ+арГПП-1» значимо не различались по анамнестическим и лабораторным параметрам, в том числе по возрасту, уровню HbA_{1c} , длительности СД2. Кроме того, пациенты с нецелевым уровнем гликемии также не отличались от пациентов группы «МЕТ» по длительности

анамнеза СД2, наличию и длительности анамнеза гипертонической болезни (ГБ), а также по основным антропометрическим характеристикам — массе тела, индексу массы тела (ИМТ) (табл. 1).

Оценка эффективности и переносимости терапии.

Влияние исследуемых препаратов на гликемический профиль и антропометрические показатели

Применение всех препаратов привело к улучшению гликемического профиля через 3 мес. и в большинстве случаев сохранению удовлетворительного контроля гликемии. При этом уровень HbA_{1c} в группе «МЕТ+КАНА» был ниже такового в группе «МЕТ+ЭМПА» через 3 и через 6 мес. терапии (табл. 2). В то же время через 6 мес. у 3 пациентов группы «МЕТ+ЭМПА», 1 пациента группы «МЕТ+КАНА» и 5 пациентов группы «МЕТ+арГПП-1» (1 на терапии лираглутидом, 2 на терапии дулаглутидом, 2 на терапии семаглутидом) уровень HbA_{1c}

Таблица 1. Основные исходные клинико-лабораторные характеристики пациентов исследуемых групп

Параметр	Контроль (n=23)	МЕТ (n=43)	МЕТ+ ЭМПА (n=47)	МЕТ+ КАНА (n=41)	МЕТ+ арГПП-1 (n=66)
Пол, муж, n (%)	7 (30,4)	15 (34,9)	13 (27,7)	12 (29,3)	20 (30,3)
Возраст, лет	53 [49; 61]	58 [50; 67]	64 [61; 69]*#	58 [54; 64]	50 [47; 54]
Масса тела, кг	79 [63; 87]	95 [85; 103]*	93 [84; 110]*	85 [79; 106]*	95 [79; 116]*
ИМТ, кг/м ²	29,8 [23,4; 32,4]	32,2 [30,0; 6,4]*	33,1 [30,3; 36,0]*	30,0 [28,6; 35,0]	33,4 [31,1; 42,5]*
ОТ, см	94 [83; 99]	107 [94; 118]	108 [99; 112]*	99 [92; 110]§	120 [108; 130]**
HbA_{1c} , %	-	6,3 [6,0; 6,6]	8,1 [7,3; 8,7]**	7,5 [7,2; 8,9]**	8,0 [7,2; 9,5]**
Длительность СД, лет	-	5 [2; 10]	5 [4; 9]	3 [1; 8]	5 [1; 11]
Наличие полинейропатии, n (%)	-	20 (46,5)	15 (31,9)	12 (29,3)	19 (28,8)
Наличие ГБ, n (%)	-	37 (86,0)	33 (70,2)	31 (75,6)	40 (60,6)
Длительность ГБ, лет	-	10 [3; 12]	10 [6; 20]	10 [4; 12]	10 [6; 12]
Наличие ИБС, n (%)	-	6 (14,0)	4 (8,5)	3 (7,3)	10 (15,2)

Примечание.

* $p < 0,05$ по сравнению с группой «Контроль»,

$p < 0,05$ по сравнению с группой «МЕТ»,

§ $p < 0,05$ по сравнению с группой «МЕТ+арГПП-1».

HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; арГПП-1 — агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1; ГБ — гипертоническая болезнь; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ИМТ — индекс массы тела; КАНА — канаглифлозин; МЕТ — метформин; ОТ — окружность талии; СД — сахарный диабет; ЭМПА — эмпаглифлозин.

Таблица 2. Динамика уровня гликированного гемоглобина (%) в исследуемых группах больных сахарным диабетом 2 типа на различной сахароснижающей терапии

Визит	МЕТ	МЕТ+ ЭМПА	МЕТ+ КАНА	МЕТ+ арГПП-1
Исходно	6,30 [5,98; 6,63]	8,10 [7,30; 8,70]#	7,50 [7,20; 8,90]#	8,04 [7,20; 9,50]#
3 мес.	-	7,10 [6,90; 8,30]#~	6,70 [6,50; 7,10]#~	6,40 [6,00; 8,20]~
6 мес.	-	7,65 [6,85; 8,05]#	6,80 [6,28; 7,25]†	7,00 [5,90; 7,75]

Примечание.

$p < 0,05$ по сравнению с группой «МЕТ»,

† $p < 0,05$ между группами «МЕТ+ЭМПА» и «МЕТ+КАНА»,

~ $p < 0,05$ по сравнению с предыдущим измерением.

арГПП-1 — агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1; КАНА — канаглифлозин; МЕТ — метформин; ЭМПА — эмпаглифлозин.

не соответствовал целевому, в связи с чем терапия была интенсифицирована третьим препаратом.

Одна пациентка из группы «МЕТ+ЭМПА» и один пациент из группы «МЕТ+КАНА» прекратили участие в исследовании на ранних сроках в связи с развитием побочной реакции со стороны мочеполовой системы; их данные не были включены в анализ. В остальном переносимость исследуемых препаратов была удовлетворительной во всех группах.

Исходная масса тела во всех группах пациентов с СД2 была больше таковой в контрольной группе (табл. 3). Все исследуемые препараты вызвали снижение массы тела через 3 мес., причем масса тела и ИМТ в группе «МЕТ+КАНА» через 3 и 6 мес. были ниже, чем в группе «МЕТ+ЭМПА». Терапия обоими ИНГЛТ-2 привела к значимому снижению массы тела в течение первых трех месяцев с момента ее инициации, а в дальнейшем наблюдалась стабилизация массы тела, в то время как терапия арГПП-1 сопровождалась проградентным снижением массы тела в течение 6 мес. наблюдения. Все исследуемые препараты вызвали уменьшение окружности талии, то есть оказали положительное влияние на выраженность абдоминального ожирения (табл. 3).

Влияние исследуемых препаратов на концентрацию маркеров нейронального повреждения

Во всех группах пациентов с СД2 исходный уровень НСЕ был выше, чем у здоровых добровольцев, при этом в группах «МЕТ+КАНА» и «МЕТ+арГПП-1» концентрация

НСЕ была выше, чем в группе «МЕТ» ($p=0,000$ и $p=0,026$, соответственно). Добавление к терапии ИНГЛТ-2 привело к снижению НСЕ по сравнению с исходным уровнем. В группе «МЕТ+ЭМПА» уровень НСЕ не отличался от такового в группе «Контроль» уже через 3 мес., в группе «МЕТ+КАНА» — через 6 мес. В то же время в группе «МЕТ+арГПП-1» данный показатель оставался выше, чем в контрольной группе, все время наблюдения (рис. 1А).

Исходно концентрация ЛЦН в сыворотке крови была наибольшей в группах пациентов с СД2 с неудовлетворительным контролем гликемии. Все исследуемые препараты вызвали снижение ЛЦН по сравнению с исходным уровнем, при этом через 3 мес. уровень ЛЦН в группах «МЕТ+ЭМПА» и «МЕТ+КАНА» был достоверно ниже, чем в группе «МЕТ+арГПП-1», различий между ИНГЛТ-2 не было. Через 6 мес. терапии концентрация ЛЦН во всех группах терапии не отличалась от контрольной группы (рис. 1Б).

Мы выявили 14 случаев (6 в группе «МЕТ+ЭМПА», 5 в группе «МЕТ+КАНА» и 3 в группе «МЕТ+арГПП-1») нарастания уровня НСЕ через 3 мес. с дальнейшим снижением через 6 мес. Так, исходный уровень НСЕ у этих пациентов был 6,19 [3,16; 10,42] нг/мл, а через 3 мес. — 8,92 [3,77; 11,50] нг/мл ($p=0,023$). При этом подобной тенденции в отношении уровня ЛЦН у данных больных не наблюдалось. Мы сравнили исходные ключевые характеристики пациентов, имевших нарастание НСЕ, с характеристиками остальных пациентов исследуемых групп и не выявили различий в возрасте, уровне HbA_{1c} ,

Таблица 3. Динамика антропометрических показателей в исследуемых группах

Параметр	Визит	Контроль	МЕТ	МЕТ+ЭМПА	МЕТ+КАНА	МЕТ+арГПП-1
Масса тела, кг	Исходно	79 [63; 87]	95 [85; 103]*	93 [84; 110]*	85 [79; 106]*	95 [79; 116]*
	3 мес.	-	-	90 [83; 106]*#~	79 [75; 100]*#~	90 [75; 107]*#~
	6 мес.	-	-	90 [83; 109]*#	80 [75; 94]*#	85 [70; 85]*#
ИМТ, кг/м ²	Исходно	29,8 [23,4; 32,4]	32,2 [30,0; 36,4]*	33,1 [30,3; 36,0]*	30,0 [28,6; 35,0]	33,4 [31,0; 42,5]*
	3 мес.	-	-	32,0 [30,9; 37,1]*~	28,2 [26,5; 32,2]*#~	31,5 [28,5; 35,6]*~
	6 мес.	-	-	33,0 [31,1; 36,7]*	28,6 [26,8; 34,4]*#	28,2 [26,5; 38,4]*#
ОТ, см	Исходно	94 [83; 100]	107 [94; 118]	108 [99; 113]*	99 [92; 110]* [§]	120 [108; 130]*#
	3 мес.	-	-	103 [98; 117]*	93 [83; 100]*#~	116 [111; 116]*
	6 мес.	-	-	105 [96; 117]*	94 [83; 100]*# [§]	112 [104; 112]*

Примечание.

* $p<0,05$ по сравнению с группой «Контроль»,

$p<0,05$ по сравнению с группой «МЕТ»,

† $p<0,05$ между группами «МЕТ+ЭМПА» и «МЕТ+КАНА»,

§ $p<0,05$ по сравнению с группой «МЕТ+арГПП-1»,

~ $p<0,05$ по сравнению с предыдущим измерением.

арГПП-1 — агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1; ИМТ — индекс массы тела; КАНА — канаглифлозин; МЕТ — метформин; ОТ — окружность талии; ЭМПА — эмпаглифлозин.

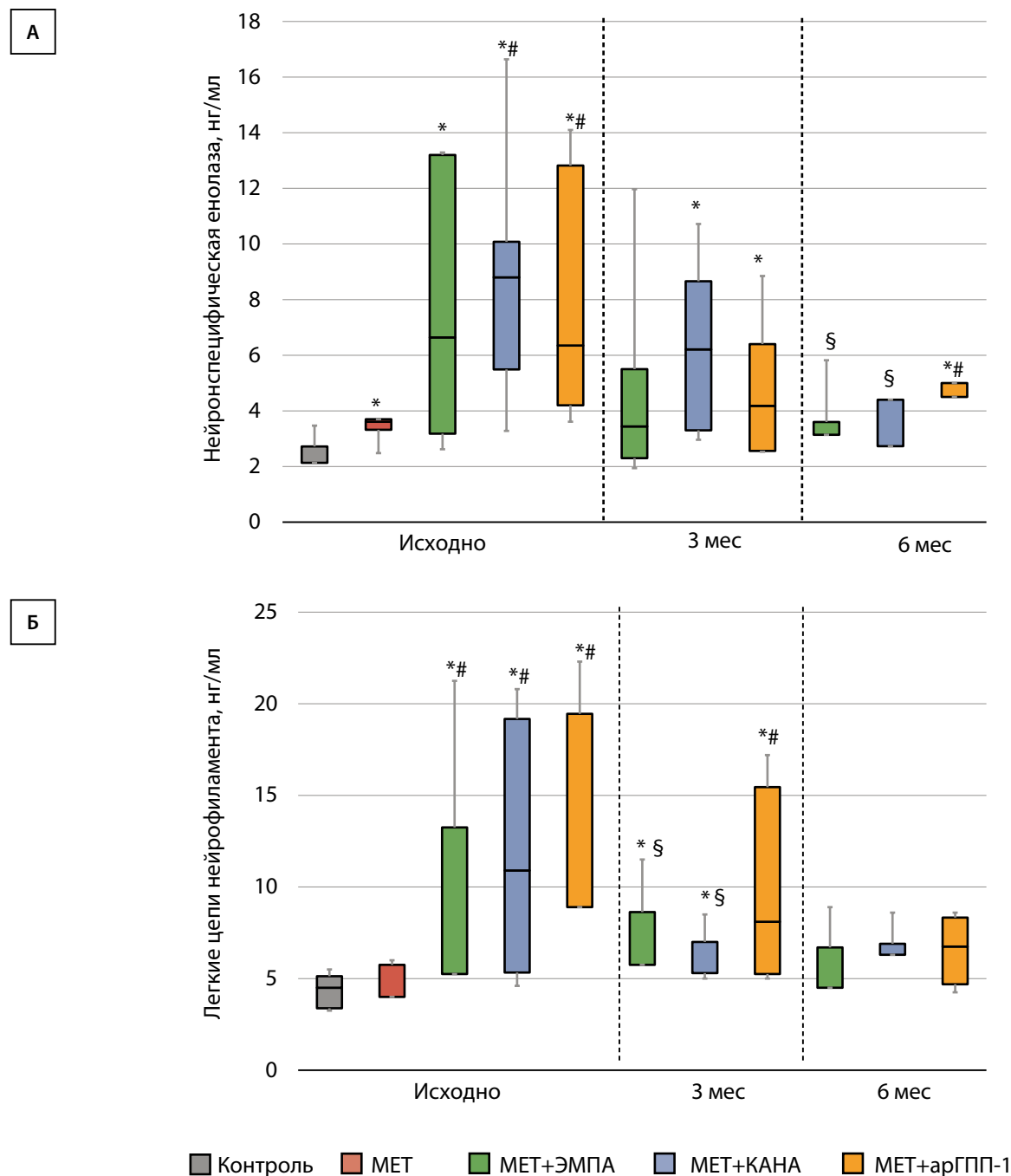


Рисунок 1. Динамика маркеров нейронального повреждения на фоне терапии ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2 типа или агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида-1.

(А) Динамика концентрации нейрон-специфической енолазы. (Б) Динамика концентрации легких цепей нейрофиламента.

Примечание.

* $p < 0,05$ по сравнению с группой «Контроль»,

$p < 0,05$ по сравнению с группой «MET»,

§ $p < 0,05$ по сравнению с группой «MET+арГПП-1».

арГПП-1 — агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1; MET — метформин.

длительности СД2, массе тела и ИМТ. В то же время пациенты, демонстрировавшие транзиторное нарастание НСЕ, имели выраженный положительный ответ на проводимую сахароснижающую терапию, а следовательно, более значительное снижение уровня HbA_{1c} за первые 3 мес. терапии. Так, дельта снижения HbA_{1c} за первые три мес. составила 0,5 [0,3; 1,5], 0,5 [0,4; 0,8] и 1,1 [0,5; 1,8] % в группах «MET+ЭМПА», «MET+КАНА» и «MET+арГПП-1» соответственно, и 1,60 [0,70; 2,10] % в группе пациентов с нарастанием НСЕ ($p < 0,05$, по сравнению со всеми группами).

Влияние исследуемых препаратов на когнитивную функцию

Большинство пациентов с СД2 имели когнитивную дисфункцию, при оценке по шкалам МОСА и MMSE. Выраженность когнитивного дефицита достоверно не различалась у пациентов группы «MET» и групп «MET+ЭМПА», «MET+КАНА» и «MET+арГПП-1». Терапия эмпаглифлозином вызвала нарастание количества баллов по шкале МОСА через 3 мес. и сохранение данного уровня через 6 мес. (рис. 2А), однако в течение всего периода наблюдения когнитивный статус в этой группе оставался хуже, чем

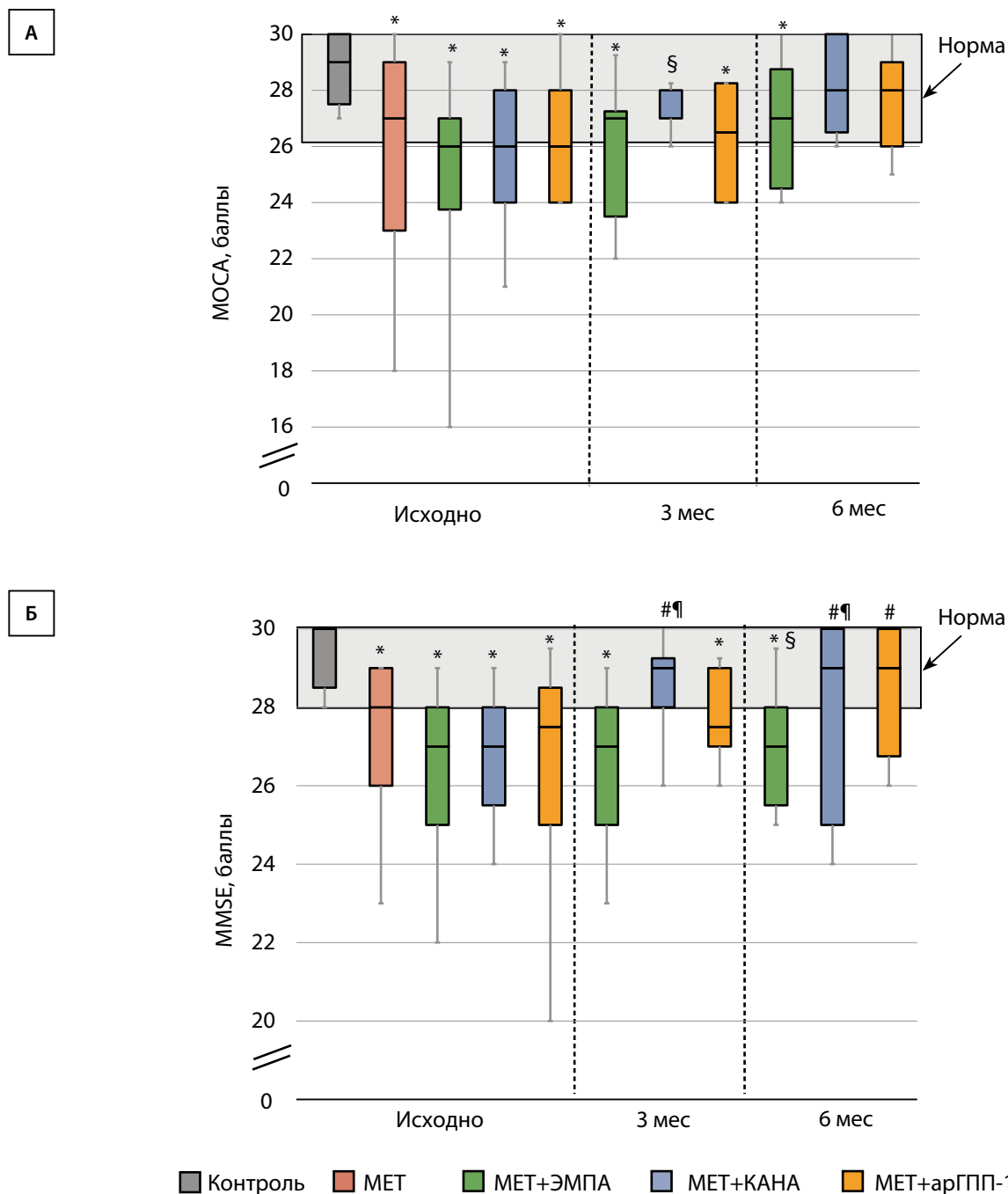


Рисунок 2. Динамика параметров когнитивного статуса на фоне терапии ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2 типа или агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида-1.

(А) Данные по Монреальской шкале когнитивной оценки (МОСА). (Б) Данные по Краткой шкале оценки психического статуса (ММСЕ).

Примечание.

* $p < 0,05$ по сравнению с группой «Контроль»,

$p < 0,05$ по сравнению с группой «МЕТ»,

¶ $p < 0,05$ между группами «МЕТ+ЭМПА» и «МЕТ+КАНА»,

§ $p < 0,05$ по сравнению с группой «МЕТ+арГПП-1».

арГПП-1 — агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1; КАНА — канаглифлозин; МЕТ — метформин; ЭМПА — эмпаглифлозин.

в группе здорового контроля. Применение канаглифлозина привело к уменьшению когнитивного дефицита через 3 мес. и сохранению данного показателя через 6 мес., когнитивный статус в группе «МЕТ+КАНА» не отличался от такового в группе «Контроль», по данным обеих шкал (рис. 2А, 2Б). В то же время в группе арГПП-1 было отмечено более медленное нарастание числа баллов (рис. 2А, 2Б).

Корреляционный анализ выявил взаимосвязь между уровнем ЛЦН и количеством баллов по ММСЕ ($r = -0,321$, $p = 0,012$), что может отражать патогенетическую взаи-

мосвязь между биохимическими и функциональными параметрами.

У 14 пациентов, имевших нарастание НСЕ, не наблюдалось одновременного ухудшения когнитивного статуса по шкалам МОСА и ММСЕ. Так, эти пациенты имели исходно 24,0 [23,0; 26,0] и 26,0 [24,0; 27,25] баллов по шкалам МОСА и ММСЕ соответственно, 26,0 [24,5; 27,0] и 28,0 [27,5; 28,5] баллов через 3 мес.

По данным Батареи лобных тестов, мы выявили исходное снижение количества баллов в группе «МЕТ+ЭМПА»

(15,5 [14,0; 17,0]) по сравнению с группами «Контроль» (17,0 [17,0; 18,0]) и «МЕТ» (17,0 [15,0; 18,0] баллов) и постепенное нарастание количества баллов в данной группе. В то же время выявленные изменения представляются клинически незначимыми, так как медиана во всех группах находилась в пределах нормальных значений во всех точках измерения (кроме исходного значения в группе «МЕТ+ЭМПА»).

В соответствии с Тестом рисования часов, все пациенты с СД2 демонстрировали когнитивные нарушения по сравнению со здоровыми людьми, без значимых различий между группами. Так, количество баллов составило 10,0 [9,0; 10,0] в группе «Контроль», 9,0 [4,5; 10,0], 9,0 [4,0; 9,5], 8,0 [4,5; 9,0], 8,0 [4,5; 9,0 баллов] в группах «МЕТ», «МЕТ+ЭМПА», «МЕТ+КАНА» и «МЕТ+арГПП-1» соответственно. Характер назначенной терапии не повлиял на данный показатель.

Исходно все пациенты с СД2 имели замедление скорости реакции, определенной при помощи таблиц Шульте; достоверных различий между группами не было. Так, скорость поиска чисел составила 40,0 [39,5; 48,5] сек. в группе «Контроль», 47,0 [35,0; 59,75], 46,0 [38,5; 58,5], 44,0 [38,25; 55,0], 45,0 [40,0; 57,0] сек. в группах «МЕТ», «МЕТ+ЭМПА», «МЕТ+КАНА» и «МЕТ+арГПП-1» соответственно. В группе «МЕТ+ЭМПА» отсутствовала динамика показателей. В группе «МЕТ+КАНА» через 6 мес. терапии было обнаружено значимое улучшение скорости реакции (42,0 [40,0; 43,0] сек.), последняя не отличалась от группы контроля и была лучше, чем в группе «МЕТ+ЭМПА» (51,0 [48,0; 79,0] сек.). На фоне терапии арГПП-1 наблюдалось транзиторное улучшение показателей через 3 мес. (37,0 [31,75; 60,0] сек.) и возвращение к исходному уровню через 6 мес. (48,0 [34,0; 60,0] сек.).

ОБСУЖДЕНИЕ

Репрезентативность выборок

Используемые выборки представляют репрезентативными, так как включают пациентов с СД2 и классическим спектром сопутствующих патологий, таких как ГБ, ожирение, без значимого ограничения по спектру получаемой сопутствующей терапии.

Сопоставление с другими публикациями

Наше исследование показало, что СД2 характеризуется повреждением ЦНС, что отражается в повышении маркеров нейронального повреждения и в нарушении когнитивного статуса. Указанные изменения мы наблюдали даже у пациентов, имевших удовлетворительный контроль гликемии, что подтверждает гипотезу о том, что СД2 характеризуется повреждением ЦНС вне прямой зависимости от уровня гликемии. Вероятно, негативную роль может оказывать длительная экспозиция неудовлетворительного контроля гликемии в анамнезе, так называемая негативная «метаболическая память» [11].

Полученные нами данные соотносятся с данными других исследователей. Так, Varghese SM с соавт. показали, что СД2, а также предиабет являются независимыми факторами риска как развития когнитивной дисфункции, так и ее прогрессирования до деменции, подчеркивая тем самым, что даже незначительное повышение гликемии, не соответствующее диагнозу СД2, ассоциировано

с повреждением ЦНС. При этом авторы показали, что наиболее выраженное негативное влияние оказывает сочетание нарушений углеводного обмена и сердечно-сосудистых заболеваний [12].

В рамках настоящего исследования мы впервые провели прямое сравнение влияния иНГЛТ-2 с различной селективностью и арГПП-1 в отношении метаболических параметров и повреждения ЦНС в условиях ХНМК.

На фоне всех вариантов сахароснижающей терапии удалось достичь удовлетворительного контроля гликемии, что позволяет рассматривать эффекты исследуемых препаратов в отношении ЦНС как самостоятельные, не обусловленные исключительно влиянием на гликемический профиль. Все препараты вызвали уменьшение массы тела, причем выраженность данного эффекта на фоне применения иНГЛТ-2 не уступала таковой на фоне терапии арГПП-1, что идет несколько вразрез с имеющимися литературными данными о более выраженном анорексигенном эффекте арГПП-1 [13]. Эффект канаглифлозина в отношении массы тела превосходил таковой у эмпаглифлозина, что, наиболее вероятно, связано со способностью канаглифлозина дополнительно ингибировать натрий-глюкозный котранспортер (НГЛТ) 1 типа, локализирующийся в кишечнике, тем самым уменьшая всасывание глюкозы [14].

Мы продемонстрировали, что как иНГЛТ-2, так и арГПП-1 обладают защитным эффектом в отношении ЦНС в условиях ХНМК при СД2. Ранее мы изучали нейропротективный потенциал эмпаглифлозина у больных с СД2 и показали, что данный препарат способен снижать уровень ЛЦН, а также улучшать когнитивный статус [15]. В условиях эксперимента мы выяснили, что защитное действие эмпаглифлозина при ХНМК на фоне СД2 реализуется как путем прямого положительного влияния на нейроны [15], так и путем снижения патологической гиперактивации микроглии [16].

В ходе настоящего исследования мы провели прямое сравнение нейротропного эффекта иНГЛТ-2 с различной селективностью и показали, что низкоселективный канаглифлозин имеет преимущества над высокоселективным эмпаглифлозином. Терапия обоими иНГЛТ-2 была ассоциирована со снижением концентрации маркеров нейронального повреждения НСЕ и ЛЦН, однако влияние канаглифлозина на функциональные параметры, а именно на когнитивный статус, определенный при помощи шкал когнитивной оценки МОСА, MMSE и таблиц Шульте, превосходило таковое у эмпаглифлозина.

Приоритет канаглифлозина по сравнению с эмпаглифлозином, наиболее вероятно, обусловлен способностью канаглифлозина дополнительно ингибировать НГЛТ 1 типа, который широко представлен в ткани головного мозга: в пирамидальных клетках коры, клетках Пуркинье мозжечка, пирамидальных и гранулярных клетках гиппокампа [17].

Предположительно, именно активация 1 типа НГЛТ может являться звеном патогенеза повреждения ЦНС в условиях острой и хронической ишемии. Так, НГЛТ-1 оказывается вовлечен в развитие и прогрессирование асептического воспаления, усиление ишемического-реперфузионного повреждения с последующей гибелью нейронов, и, как следствие, нарастание когнитивной дисфункции [17].

Клинические данные о влиянии ИНГЛТ-2 на течение ХНМК и когнитивную дисфункцию на настоящий момент немногочисленны. В августе 2024 г. опубликованы результаты исследования эффекта ИНГЛТ-2 по сравнению с ингибиторами дипептидилпептидазы-4 (ИДПП-4) в отношении развития деменции у пациентов с СД2 [18]. Было показано, что ИНГЛТ-2 имеют преимущества, причем прежде всего у пациентов старше 60 лет, у которых они снижают риск развития как сосудистой деменции, так и болезни Альцгеймера.

По результатам нашего исследования, терапия арГПП-1 также продемонстрировала нейропротективный потенциал при СД2, однако менее выраженный, чем низкоселективный ИНГЛТ-2 канаглифлозин. Так, применение арГПП-1 практически не оказало влияния на уровень НСЕ, а снижение концентрации ЛЦН было медленнее, чем в группе терапии канаглифлозином. Аналогично улучшение когнитивного статуса в группе терапии арГПП-1 происходило медленнее, нормализация была достигнута через 6 мес.

Как известно, именно арГПП-1 представляют собой класс сахароснижающих препаратов с доказанными нейропротективными свойствами, однако они касаются прежде всего способности этих препаратов уменьшать риск инсульта [8], что описано для арГПП-1 пролонгированного действия дулаглутид и семаглутид [9].

Нейропротективные свойства арГПП-1 в условиях ХНМК начинают активно изучаться лишь в последние годы. Было показано позитивное влияние лираглутид на когнитивную дисфункцию у пациентов с предиабетом и недавно выявленным СД2. Лираглутид улучшал ряд когнитивных параметров, в том числе краткосрочную и долгосрочную память [19]. В 2022 г. были обобщены результаты трех двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, суммарно включавших более 15 000 пациентов, и данные Национального регистра Дании, включавшего более 120 000 пациентов. Было выявлено, что арГПП-1 обладают способностью снижать риск развития деменции по сравнению с плацебо, а также обладают доказанным преимуществом в этом отношении по сравнению с производными сульфонилмочевины, меглитинидами, ИДПП-4 и инсулином [20]. Как мы показали ранее, механизм нейропротективного эффекта арГПП-1 при диабет-индуцированном повреждении ЦНС является комплексным и включает прямое воздействие на структуру нейронов и уменьшение активации микроглии [21].

В то же время, насколько нам известно, ранее не выполнялось прямых сравнительных клинических исследований нейропротективных свойств арГПП-1 и ИНГЛТ-2.

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что как арГПП-1, так и ИНГЛТ-2, оказывают нейропротективный эффект при СД2, однако защитное действие низко-селективного ИНГЛТ-2 канаглифлозина более выражено, чем эмпаглифлозина, и, вероятно, является более комплексным, чем у арГПП-1, так как проявляется в улучшении как биохимических, так и функциональных показателей.

Необходимо отметить, что у нескольких пациентов наблюдалось парадоксальное нарастание уровня НСЕ через 3 мес. от начала терапии с последующим снижением этого показателя. Указанный феномен не сопровождался

негативными функциональными изменениями. Мы выявили, что у этих 14 пациентов с транзиторным подъемом НСЕ имела место быстрая динамика снижения гликемии на фоне инициации терапии ИНГЛТ-2 или арГПП-1, несмотря на то, что титрация дозы производилась традиционным путем. Мы полагаем, что данное нарастание маркера повреждения ЦНС может считаться клинически незначимым, так как не сопровождалось отрицательными клиническими проявлениями. В то же время полученные данные позволяют нам рекомендовать избегать быстрых титраций доз препаратов в клинической практике с целью профилактики транзиторной негативной реакции со стороны ЦНС у больных СД2.

Клиническая значимость результатов

СД2, даже при удовлетворительном контроле гликемии, характеризуется повреждением ЦНС, что диктует необходимость назначения ранней эффективной сахароснижающей терапии с дополнительным защитным действием в отношении головного мозга. Такой нейропротективный потенциал, по нашим данным, присутствует у арГПП-1 и ИНГЛТ-2, причем наиболее выраженный защитный эффект оказывает низкоселективный ИНГЛТ-2 канаглифлозин, в связи с чем он может быть рекомендован в качестве препарата выбора у пациентов с ХНМК на фоне СД2.

Ограничения исследования

Ограничением нашего исследования является применение лишь биохимических и функциональных тестов для оценки выраженности повреждения ЦНС. Предпочтительно проведение дополнительного исследования с использованием методов нейровизуализации.

Направления дальнейших исследований

Изучение нейропротективного потенциала арГПП-1 и ИНГЛТ-2 у пациентов после перенесенного ОНМК в анамнезе, то есть имеющих неврологический дефицит как на фоне ХНМК, так и в качестве последствия ОНМК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СД2 может характеризоваться повреждением ЦНС, даже в условиях эугликемии, в случае применения препаратов без дополнительного нейротропного потенциала. Данное повреждение проявляется биохимическими и функциональными изменениями и является потенциально обратимым. Современные классы сахароснижающих препаратов, арГПП-1 и ИНГЛТ-2 обладают защитным действием в отношении ЦНС у пациентов с СД2 с признаками ХНМК. Наиболее выраженный нейропротективный потенциал выявлен у низко-селективного ИНГЛТ-2 канаглифлозина, так как он проявляется в комплексном улучшении биохимических и функциональных параметров. Нейротропный эффект арГПП-1 и ИНГЛТ-2 не обусловлен только их влиянием на гликемический профиль.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено при поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации (соглашение № 124021600064-8), Министерства науки и высшего

образования Российской Федерации (соглашение № 075-15-2022-301 от 20.04.2022).

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

Участие авторов. Гринев Е.Н., Шляхто Е.В. — существенный вклад в концепцию исследования; Каронова Т.Л. — существенный вклад в дизайн исследования, внесение в рукопись существен-

ной правки с целью повышения научной ценности статьи; Мурашева А.В., Фукс О.С., Тимкина Н.В., Федотова А.Д. — существенный вклад в получение, анализ и интерпретацию результатов, написание 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

- Carrillo-Larco RM, Guzman-Vilca WC, Xu X, Bernabe-Ortiz A. Mean age and body mass index at type 2 diabetes diagnosis: Pooled analysis of 56 health surveys across income groups and world regions. *Diabet Med.* 2024;41(2):e15174. doi: <https://doi.org/10.1111/dme.15174>
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг. // *Сахарный диабет.* — 2023. — Т. 26. — № 2. — С. 104–123. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010–2022. *Diabetes mellitus.* 2023;26(2):104–123. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM13035>
- Tang H, Zhang S, Yan S, et al. Unfavorable neurological outcome in diabetic patients with acute ischemic stroke is associated with incomplete recanalization after intravenous thrombolysis. *J Neurointerv Surg.* 2016;8(4):342–346. doi: <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2014-011643>
- Cao F, Yang F, Li J, et al. The relationship between diabetes and the dementia risk: a meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr.* 2024;16(1):101. doi: <https://doi.org/10.1186/s13098-024-01346-4>
- Roy B, Ehler L, Muller R, et al. Regional Brain Gray Matter Changes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Sci Rep.* 2020;10(1):9925. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-67022-5>
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 11-й выпуск // *Сахарный диабет.* — 2023. — Т. 26. — № 25. — С. 1–157. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Standards of Specialized Diabetes Care / Edited by Dedov I, Shestakova M, Mayorov A. 11th Edition. *Diabetes mellitus.* 2023;26(25):1–157. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM13042>
- Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2022;45(11):2753–2786. doi: <https://doi.org/10.2337/dci22-0034>
- Giugliano D, Scappaticcio L, Longo M, Bellastella G, Esposito K. GLP-1 receptor agonists vs. SGLT-2 inhibitors: the gap seems to be leveling off. *Cardiovasc Diabetol.* 2021;20(1):205. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01400-9>
- Bellastella G, Maiorino MI, Longo M, et al. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists and Prevention of Stroke Systematic Review of Cardiovascular Outcome Trials With Meta-Analysis. *Stroke.* 2020;51(2):666–669. doi: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.027557>
- Li HL, Lip GYH, Feng Q, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i) and cardiac arrhythmias: a systematic review and meta-analysis [published correction appears in *Cardiovasc Diabetol.* 2021 Sep 4;20(1):177. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01371-x>]. *Cardiovasc Diabetol.* 2021;20(1):100. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01293-8>
- Testa R, Bonfigli AR, Prattichizzo F, La Sala L, De Nigris V, Ceriello A. The «Metabolic Memory» Theory and the Early Treatment of Hyperglycemia in Prevention of Diabetic Complications. *Nutrients.* 2017;9(5):437. doi: <https://doi.org/10.3390/nu9050437>
- Varghese SM, Joy N, John AM, George G, Chandy GM, Benjamin AI. Sweet Memories or Not? A Comparative Study on Cognitive Impairment in Diabetes Mellitus. *Front Public Health.* 2022;10:822062. doi: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.822062>
- Ma H, Lin YH, Dai LZ, Lin CS, Huang Y, Liu SY. Efficacy and safety of GLP-1 receptor agonists versus SGLT-2 inhibitors in overweight/obese patients with or without diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open.* 2023;13(3):e061807. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-061807>
- Yu AS, Hirayama BA, Timbol G, et al. Functional expression of SGLTs in rat brain. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2010;299(6):C1277–C1284. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00296.2010>
- Симаненкова А.В., Фукс О.С., Тимкина Н.В., и др. Высокоselectивный ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2 типа эмпаглифлозин как средство защиты головного мозга в условиях хронической недостаточности мозгового кровообращения (клинико-экспериментальное исследование) // *Проблемы Эндокринологии.* — 2024. — Т. 70. — № 4. — С. 44–56. [Simanenkova AV, Fuks OS, Timkina NV, et al. Highly selective sodium-glucose co-transporter type 2 inhibitor empagliflozin as means of brain protection in conditions of chronic brain dyscirculation. *Problems of Endocrinology.* 2024;70(4):44–56. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl13336>
- Simanenkova AV, Fuks OS, Timkina NV, et al. An experimental study of the neuroprotective effect of sodium–glucose cotransporter type 2 inhibitors. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology.* 2022;58(5):1540–1553. doi: <https://doi.org/10.1134/S0022093022050234>
- Pawlos A, Broncel M, Woźniak E, Gorzelak-Pabiś P. Neuroprotective Effect of SGLT2 Inhibitors. *Molecules.* 2021;26(23):7213. doi: <https://doi.org/10.3390/molecules26237213>
- Shin A, Koo BK, Lee JY, Kang EH. Risk of dementia after initiation of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors versus dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in adults aged 40–69 years with type 2 diabetes: population based cohort study [published correction appears in *BMJ.* 2024 Sep 2;386:q1911. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.q1911>]. *BMJ.* 2024;386:e079475. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj-2024-079475>
- Vadini F, Simeone PG, Boccattoda A, et al. Liraglutide improves memory in obese patients with prediabetes or early type 2 diabetes: a randomized, controlled study. *Int J Obes (Lond).* 2020;44(6):1254–1263. doi: <https://doi.org/10.1038/s41366-020-0535-5>
- Nørgaard CH, Friedrich S, Hansen CT, et al. Treatment with glucagon-like peptide-1 receptor agonists and incidence of dementia: Data from pooled double-blind randomized controlled trials and nationwide disease and prescription registers. *Alzheimers Dement (N Y).* 2022;8(1):e12268. doi: <https://doi.org/10.1002/trc2.12268>
- Simanenkova A, Fuks O, Timkina N, et al. Microglia Involvement into Acute and Chronic Brain Damage in Diabetic Rats: Impact of GLP-1RA and SGLT-2i. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2024;29(7):265. doi: <https://doi.org/10.31083/j.fbl2907265>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Мурашева Анна Владимировна**, к.м.н. [Anna V. Murasheva, MD, PhD]; адрес: Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2 [address: 2 Akkuratova street, 197341 Saint-Petersburg, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3300-1280>; ResearcherID: AAG-9468-2020; Scopus Author ID: 55418812500; eLibrary SPIN: 3675-9216; e-mail: annasimanenkova@mail.ru

Каронова Татьяна Леонидовна, д.м.н., профессор [Tatiana L. Karonova, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1547-0123>; ResearcherID: V-7179-2018; Scopus Author ID: 56953234200;
eLibrary SPIN: 3337-4071; e-mail: karonova@mail.ru

Фукус Оксана Станиславовна [Oksana S. Fuks, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0112-5027>;
ResearcherID: HNV-2293-2023; Scopus Author ID: 57226561049; eLibrary SPIN: 2899-7812; e-mail: fuks_os@mail.ru

Тимкина Наталья Владимировна [Natalya V. Timkina, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9836-5427>;
ResearcherID: ABG-3536-2021; Scopus Author ID: 57222553770; eLibrary SPIN: 6259-7745;
e-mail: n.timkina2014@yandex.ru

Федотова Арина Дмитриевна [Arina D. Fedotova]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-8809-2778>;
e-mail: arisha.fedotova@mail.ru

Гринева Елена Николаевна, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [Elena N. Grineva, MD, PhD, Professor,
Corresponding member of Russian Academy of Sciences]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0042-7680>;
ResearcherID: V-8221-2018; Scopus Author ID: 6507138145; eLibrary SPIN: 2703-0841; e-mail: grineva_e@mail.ru

Шляхто Евгений Владимирович, д.м.н., профессор, академик РАН [Evgeny V. Shlyakhto, MD, PhD, professor,
Academician of Russian Academy of Sciences]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2929-0980>; ResearcherID: A-6939-2014;
Scopus Author ID: 16317213100; eLibrary SPIN: 6679-7621; e-mail: shlyakhto@almazoncentre.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Мурашева А.В., Каронова Т.Л., Фукус О.С., Тимкина Н.В., Федотова А.Д., Гринева Е.Н., Шляхто Е.В. Сравнительное исследование нейропротективных свойств ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера-2 и агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа // *Сахарный диабет*. — 2025. — Т. 28. — №2. — С. 187-197. doi: <https://doi.org/https://doi.org/10.14341/DM13255>

TO CITE THIS ARTICLE:

Murasheva AV, Karonova TL, Fuks OS, Timkina NV, Fedotova AD, Grineva EN, Shlyakhto EV. Comparative evaluation of SGLT-2i and GLP-1RA neuroprotective properties in type 2 diabetic patients. *Diabetes Mellitus*. 2025;28(2):187-197. doi: <https://doi.org/https://doi.org/10.14341/DM13255>

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ АЛОГЛИПТИНА И ПИОГЛИТАЗОНА В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ PROSPERITY*



© М.В. Шестакова^{1*}, М.И. Харахулах², Я.А. Белолипецкий³

¹ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии», Москва

²Томская областная клиническая больница, Томск

³АО «Нижфарм», Москва

ЦЕЛЬ. Оценить терапевтическую эффективность и безопасность применения новой фиксированной комбинации алоглиптина с пиоглитазоном у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) в реальной клинической практике.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проведено многоцентровое наблюдательное неинтервенционное проспективное исследование единственного препарата — фиксированной комбинации алоглиптина и пиоглитазона на территории Российской Федерации (РФ) (коммерческое название «Инкресинк») в дозировках 25 мг+15 мг и 25 мг+30 мг соответственно (PROsperity). Включено 1999 пациентов с СД2 в возрасте 18 лет и старше, наблюдавшихся в течение 6 мес в 52 исследовательских центрах РФ с впервые диагностированным СД2 или не достигших целевых показателей гликемии на предшествующей терапии. Исходно, через 3 и 6 мес от начала терапии Инкресинком, регистрировались уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), гликемия натощак и после приема пищи, а также широкая панель кардио-рено-метаболических показателей, сопутствующей терапии, индекса инсулинорезистентности (HOMA-IR) и антропометрических показателей (масса тела, окружность талии) на фоне терапии. В качестве первичной конечной точки выбраны изменение HbA_{1c} через 3 и 6 мес терапии, доля пациентов, достигших индивидуальной цели по HbA_{1c} через 6 мес терапии; вторичных конечных точек — динамика остальных показателей. Для сопутствующих гипогликемических препаратов фиксировались международные непатентованные наименования (МНН), торговое название, режим дозирования и длительность лечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Длительность заболевания составила 68,4±62,0 мес. Среднее снижение уровня HbA_{1c} через 6 мес составило –1,3% от исходного уровня 8,2% (p<0,001). В группе пациентов, стартовавших с дозы Инкресинка 25+30 мг, снижение HbA_{1c} было более выраженным и составило –1,5% от исходного уровня 8,2% (p<0,001). Максимальное снижение HbA_{1c} –2,8% зафиксировано в группе пациентов с исходным HbA_{1c} >9,0% (n=300, 15% всей выборки). Целевых показателей HbA_{1c} (<7,0%) достигли 70,2% всех пациентов и 80,1% пациентов, получавших Инкресинк 25мг+30 мг (n=915, 46% выборки).

На фоне терапии Инкресинком в течение 6 мес зарегистрировано улучшение липидного спектра крови, снижение инсулинорезистентности, систолического артериального давления и массы тела.

Применение Инкресинка характеризовалось благоприятным профилем безопасности: зарегистрировано 23 нежелательных явления (~1%), которые в основном относились к легким и неспецифическим и не потребовали прекращения терапии.

После завершения исследования 94% пациентов остались на терапии Инкресинком, а 94% врачей оценили ее как «очень эффективную» или «эффективную».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Результаты многоцентрового наблюдательного неинтервенционного исследования PROsperity подтверждают высокую эффективность и безопасность Инкресинка, позволяя рассматривать новую комбинацию как следующий шаг в лечении пациентов с СД2, не достигающих целевого уровня гликемического контроля на предшествующей терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 2 типа; инсулинорезистентность; ингибиторы дипептидипептидазы-4; пиоглитазон; алоглиптин; фиксированная комбинация.

*PROsperity study: неинтервенционное многоцентровое проспективное исследование фиксированной комбинации алоглиптина и пиоглитазона у российских пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

ASSESSMENT OF THE EFFECTIVENESS AND SAFETY OF FIXED-DOSE COMBINATION OF ALOGLIPTIN AND PIOGLITAZONE IN REAL CLINICAL PRACTICE: RESULTS OF THE PROSPERITY STUDY*

© Marina V. Shestakova^{1*}, Marina I. Kharakhulakh², Yaroslav A. Belolipetsky³

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²Tomsk Regional Clinical Hospital, Tomsk, Russia

³JSC "Nizhpharm", Moscow, Russia



OBJECTIVE. To evaluate the therapeutic efficacy and safety of the new fixed-dose combination of alogliptin and pioglitazone, in patients with type 2 diabetes mellitus, in real-world clinical practice.

MATERIALS AND METHODS. A multicenter, observational, non-interventional, prospective study of the only fixed-dose combination of alogliptin and pioglitazone, available under the brand name «Incesync», was conducted in the Russian Federation. The study included two dosage regimens (25 mg+15 mg and 25 mg+30 mg, respectively) of the medication (PROsperity).

The study included 1,999 patients who were observed in 52 research centers in the Russian Federation over a period of six months (24 weeks). Inclusion criteria: patients aged 18 or older with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus or who had not achieved glycemic targets with previous treatment, and exclusion criteria: contraindications to using alogliptin or pioglitazone.

Study design: Initially, after 3 and 6 months of Incesync therapy, researchers recorded the target and current levels of HbA_{1c}, fasting and post-prandial glycemic indices, as well as a wide range of cardiorenal-metabolic markers, including assessments of lipid profile, renal function, blood pressure, cardiovascular risk factors, concurrent medication, insulin resistance (HOMA-IR), and anthropometric measurements such as body weight and waist circumference, on the background of treatment.

Two key glycemic indicators were chosen as the primary endpoints for evaluating the efficacy of T2DM treatment: 1) changes in HbA_{1c} after 3 and 6 months of Incesync treatment; 2) the proportion of patients who achieved individual HbA_{1c} targets after 6 months. Secondary endpoints included assessment of other glycemic and non-glycemic markers, including the dynamics of these markers. In the case of combined therapy, the dosage regimens and duration of international nonproprietary name (INN) treatment were recorded for all hypoglycemic drugs.

RESULTS. The average duration of the disease was 68.4±62.0 months. At the end of the study, after 6 months, the average decrease in HbA_{1c} levels was -1.3%, compared to the initial level of 8.2%. This decrease was statistically significant ($p<0.001$). In the group of patients who started with a dose of 25+30 mg HbA_{1c} reduction was more pronounced, amounting to -1.5% compared to baseline levels of 8.2% (also statistically significant $p<0.001$). The maximum reduction in HbA_{1c} (-2.8%) was seen in patients with baseline HbA_{1c} >9.0% ($n=300$, which is 15% of the total sample). Overall, 70.2 % of patients achieved goal HbA_{1c} (<7.0%), including 80.1 % of those treated with Incesync 25 mg+30 mg ($n=915$, which is 46% of the total sample).

Also, improvements of blood lipids, reduction of insulin resistance, systolic blood pressure and body weight were seen during 6 months of Incesync treatment. The use of Incesync was characterized by a favorable safety profile: 23 adverse events (~1%) were registered during the study period, which were mainly mild and non-specific and did not require discontinuation of therapy. After end of the study, 94% of patients remained on Incesync therapy, and 94% of physicians rated it as "very effective" or "effective".

CONCLUSION. The results of the multicenter, observational, non-interventional «PROsperity» study confirm the high efficacy and safety of Incesync. This allows the new combination to be considered the next step in the treatment for all groups of patients with type 2 diabetes mellitus who have not reached the target glycemic control on previous therapy.

KEYWORDS: type 2 diabetes mellitus, insulin resistance, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, pioglitazone, alogliptin, fixed-dose combination.

*PROsperity study: Non-interventional PROspective Study of fixed combination alogliptin and Pioglitazone in participants with Type 2 diabetes mellitus.

По данным за первую половину 2024 г., в Российской Федерации (РФ) заболеваемость сахарным диабетом 2 типа (СД2) превысила 3200 случаев на 100 тысяч населения, что составило примерно 4,8 млн человек [1]. Наибольшая распространенность заболевания наблюдается в возрасте 65–69 лет [2].

СД2 относится к неизлечимым прогрессирующим заболеваниям, поэтому выбор терапии определяет долгосрочный прогноз качества жизни пациентов. Согласно современным рекомендациям по терапии СД2, ориентиром правильно подобранной терапии служит достижение целевого уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) [3].

Опасность СД2 связана с высоким риском развития микро- и макроваскулярных осложнений, что значительно ухудшает долгосрочные прогнозы пациентов [4–6]. Наиболее часто у пациентов с СД2 развиваются атеросклеротические изменения сосудов, приводящие к фатальным исходам [7]. Сопутствующие метаболические нарушения в виде ожирения, дислипидемии, инсулинорезистентности увеличивают риск сердечно-сосудистых событий [5, 8].

Поэтому клинические рекомендации по лечению СД2 в качестве контрольных точек терапии включают целевые значения пре- и постпрандиального уровня глюкозы

плазмы, показателей липидного обмена и артериального давления, достижение которых способствует снижению сердечно-сосудистого риска [9].

Тактика терапии СД2 предусматривает раннее назначение комбинации противодиабетических препаратов, если исходный показатель HbA_{1c} превышает индивидуальный целевой уровень на 1,0–2,5% или отсутствует достижение целевого уровня HbA_{1c} на монотерапии [9].

Несмотря на высокую эффективность сахароснижающих препаратов в клинических исследованиях, по данным реальной клинической практики, не более 50% пациентов достигают целевого уровня HbA_{1c} менее 7,0% [2, 9].

К рациональным относится комбинация ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (ИДПП-4) (алоглиптин) с представителями класса тиазолидиндионов (ТЗД), к которым относится пиоглитазон. Пиоглитазон, обладающий выраженным сахароснижающим действием, повышающий чувствительность к инсулину, и алоглиптин, повышающий постпрандиальную секрецию инсулина и ограничивающий секрецию глюкагона, взаимодополняют друг друга. Эта комбинация уже подтвердила свою эффективность в клинических исследованиях [10]. Такая комбинация обладает эффективным сахароснижающим действием, дополнительно снижая риск сердечно-

сосудистых заболеваний [11]. Алоглиптин при совместном применении позволяет снизить дозу пиоглитазона до 30–15 мг, что обеспечивает безопасность терапии при сохранении высокой эффективности [12].

С учетом возможного расхождения показателей эффективности клинических исследований и реальной клинической практики оценка эффективности и переносимости новой фиксированной комбинации алоглиптина и пиоглитазона у пациентов с СД2 и нецелевым уровнем HbA_{1c} в условиях российской практики представляет значительный интерес.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка терапевтической эффективности и безопасности применения препарата Инкресинк (фиксированной комбинации алоглиптина с пиоглитазоном) у пациентов с СД2 в реальной клинической практике.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

В 2022–2024 гг. на базе 52 российских медицинских центров проведено наблюдательное неинтервенционное проспективное исследование эффективности новой фиксированной комбинации ингибитора ДПП4 алоглиптина с единственным актуальным представителем класса тиазолидиндионов пиоглитазоном (препарат Инкресинк) у пациентов с СД2 в реальной клинической практике (PROsperity).

Изучаемая популяция

В исследовании приняли участие 1999 пациентов СД2, соответствующих критериям включения.

Основные критерии включения: возраст 18 лет и старше с впервые диагностированным СД2 или недостижение целевых показателей гликемии на предшествующей терапии.

Критерии не включения: при наличии в анамнезе СД 1 типа (СД1), хронической сердечной недостаточности (ХСН) I–IV как диагностированной, так и при наличии характерных клинических признаков и симптомов, тяжелой печеночной недостаточности (>9 баллов по шкале Чайлд-Пью), почечной недостаточности (расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) <50 мл/мин/1,73 м²), кетоацидоза, макрогематурии, рака мочевого пузыря, индивидуальной непереносимости действующих компонентов препарата. Также в исследовании не могли принять участие пациенты, принимающие другие препараты инкретинового ряда (иДПП-4 или агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (арГПП-1)), женщины во время беременности или периода грудного вскармливания.

Описание медицинского вмешательства

Назначение препарата Инкресинк производилось врачом-исследователем в соответствии с инструкцией по применению и индивидуальными особенностями пациентов. Доза препарата Инкресинк 25+15 или 25+30 выбиралась на усмотрение лечащего врача.

Первичными конечными точками являлись следующие параметры:

- изменение уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) у пациентов на фоне лечения препаратом Инкресинк через 3 и 6 мес терапии;
- оценка доли пациентов (%), достигших индивидуальной цели по HbA_{1c} через 6 мес терапии, а также произведен анализ по подгруппам в зависимости от исходного уровня HbA_{1c} : группа с исходным HbA_{1c} <7,5%, группа с исходным HbA_{1c} 7,5–9,0%, группа с исходным HbA_{1c} >9,0%.

Вторичные конечные точки включали динамику показателей содержания глюкозы в плазме натощак (ГПН) и постпрандиальной гликемии (ППГ), определяемой двухчасовым глюкозотолерантным тестом с 75 г глюкозы (ПГТТ); долю пациентов, ответивших на терапию в виде снижения HbA_{1c} ≥0,3%; динамику показателей липидов в плазме крови; динамику индексов инсулинорезистентности HOMA-IR и функции β-клеток HOMA-β (формулы расчета: HOMA-IR = инсулин натощак (мкЕд/мл) * глюкоза натощак (ммоль/л) / 22,5. HOMA-β = (20 × инсулин натощак (мкЕд/мл)) / (глюкоза натощак (ммоль/л) - 3,5); динамику массы тела, индекса массы тела (ИМТ), окружности талии; уровня систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД), частоты сердечных сокращений (ЧСС); динамику лабораторных показателей (рСКФ, величина альбуминурии) относительно исходных значений.

Наблюдение за пациентами продолжалось 6 мес, за это время проводилось три визита: включение (Визит 1), наблюдение через 3 мес от включения (Визит 2) и заключительный визит через 6 мес (Визит 3). Во время Визита 1 назначался препарат Инкресинк в рамках рутинной практики, в Визиты 2 и 3 проводилась оценка эффективности терапии, антропометрических показателей, уровня САД и ДАД, мониторинг нежелательных явлений (НЯ). Во время всех визитов собирались данные рутинного лабораторного обследования.

Проведена оценка безопасности препарата Инкресинк с учетом частоты и вида НЯ.

Оценка лечения препаратом Инкресинк исследователями

Во время последнего визита проводилась оценка удовлетворенности исследователей проводимой терапией (5-пунктная шкала Лайкерта). Предлагалось ответить на вопрос, как исследователь оценивает терапию Инкресинком: «очень хорошо», «хорошо», «нейтрально», «неудовлетворительно», «очень плохо».

В последний визит исследователи фиксировали, продолжает ли пациент прием препарата Инкресинк в текущей суточной дозе, планируется ли продолжение лечения препаратом после завершения исследования, занесены ли данные о проводимой терапии в «Базу данных клинко-эпидемиологического мониторинга СД на территории РФ».

Статистический анализ

Статистическая обработка непрерывных переменных включала показатели описательной статистики: средние значения (М) и средние квадратические отклонения (SD) для количественных признаков, имеющих нормальное распределение. В процессе статистической обработки данных применены методы описательной

статистики, корреляционный анализ Спирмена, значимость изменений показателей оценивалась с помощью критерия Уилкоксона. Сравнение качественных показателей проводилось при помощи критерия Пирсона. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Категориальные переменные оценены с помощью частоты и процентов. Для переменных, обозначаемых как «бинарные», рассчитаны точные (Clopper-Pearson) 95% доверительные интервалы. Для категориальных переменных с более чем двумя категориями 95% доверительные интервалы рассчитаны с использованием метода Goodman.

При подготовке исследования планировалось рассчитывать результаты для популяции подлежащих включению пациентов, All Enrolled Set (AES), популяции всех включенных пациентов, Full Data Set (FAS) и популяция безопасности, Safety Population (SP). По окончании исследования популяции FAS и SP полностью совпали и составили 100% включенных участников.

Обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения, предназначенного для статистического анализа данных: SAS 9.4 (SAS Institute Inc, Cary, NC) — финальный анализ и генерация таблиц и графиков и R 4.3.1 (R Core Team, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) — подготовка данных, расчет дополнительных переменных, изменение формы наборов данных.

Специальных методов замещения пропущенных данных в процессе анализа не применялось.

Этическая экспертиза

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено на этических советах и в этических комитетах всех клинических центров, где проводилось исследование.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего в исследовании приняли участие 1999 пациентов с СД2, из них 1084 человека принимали препарат Инкресинк в дозе 25+15 мг, 915 — в дозе 25+30 мг. В табл. 1 представлены основные исходные характеристики включенных пациентов.

Сбор данных по сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) и факторам сердечно-сосудистого риска показал наличие артериальной гипертензии у 59,4% участников, дислипидемии — у 53%, ССЗ — у 5,7% (наиболее распространенные — ишемическая болезнь сердца и фибрилляция предсердий). Инфаркт миокарда и инсульт были в анамнезе у 1%. При оценке сердечно-сосудистого риска высокий риск отмечен у 56,7%, еще у 22,3% — очень высокий. Кроме того, у 16,8% пациентов имелись другие сопутствующие эндокринные заболевания, в основном патология щитовидной железы.

Анализ предшествующей терапии СД2

Большинство пациентов (89%) получали сахароснижающую терапию до начала исследования. Наиболее распространенным препаратом был метформин (89% пациентов). Другие часто используемые препараты включали иДПП-4 (18%), натрий-глюкозного котранспортера 2 (иНГЛТ-2) (21%) и производные сульфонилмочевины (ПСМ), 9%. Менее 1% пациентов применяли инсулин или арГПП-1. Комбинированная терапия была более распространена (85%), чем монотерапия (15%), и, в основном, была представлена комбинацией метформина с иДПП-4, иНГЛТ-2 или ПСМ.

Сопутствующая терапия

После начала исследования 71% пациентов продолжали получать сопутствующую терапию совместно

Таблица 1. Исходные характеристики включенных пациентов

Показатели	Инкресинк 25+15 мг (n=1084)	Инкресинк 25+30 мг (n=915)	Все пациенты (n=1999)
Средний возраст, годы	58,5±11,01	57,0±11,30	57,8±11,17
ИМТ, кг/м ²	32,2±5,39	32,6±5,27	32,4±5,34
Окружность талии, см	99,5±15,1	101,7±15,08	100,5±15,08
Курильщики, n (%)	109 (10,1)	106 (11,6)	215 (10,8)
HbA _{1c} , %	8,1±0,97	8,2±1,33	8,2±1,15
ГПН, ммоль/л	8,5±1,68	8,7±2,12	8,6±1,90
ППГ, ммоль/л	10,4±1,84	10,4±2,41	10,4±2,13
НОМА-β	88,5±95,24	94,7±47,12	91,5±75,80
НОМА-IR	5,9±3,40	7,3±3,13	6,6±3,34
Длительность СД2, мес	68,7±59,89	68,2±64,44	68,4±62,06
Ретинопатия, n (%)	214 (19,7)	113 (12,3)	327 (16,4)
Нейропатия, n (%)	270 (24,9)	235 (25,7)	505 (25,3)
Нефропатия, n (%)	80 (7,4)	54 (5,9)	134 (6,7)

Примечание: данные представлены в формате среднего и стандартного отклонения (M±SD). HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; НОМА-β — гомеостатическая модель оценки функции β-клеток (Homeostatic Model Assessment of β-cell function); НОМА-IR — гомеостатическая модель оценки инсулинорезистентности (Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance); ИМТ — индекс массы тела; ГПН — уровень глюкозы в плазме натощак; ППГ — постприандиальная гликемия; СД2 — сахарный диабет 2 типа.

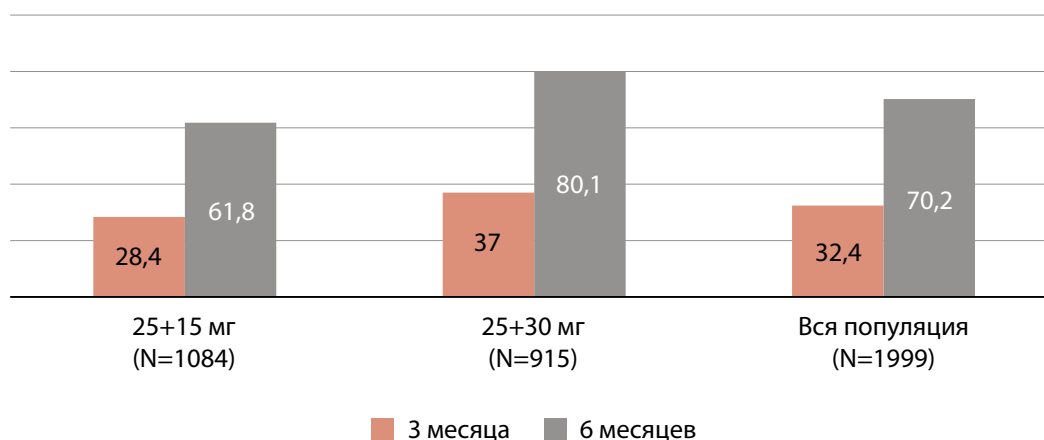


Рисунок 1. Доля участников, достигших целевого уровня гликированного гемоглобина, (%).

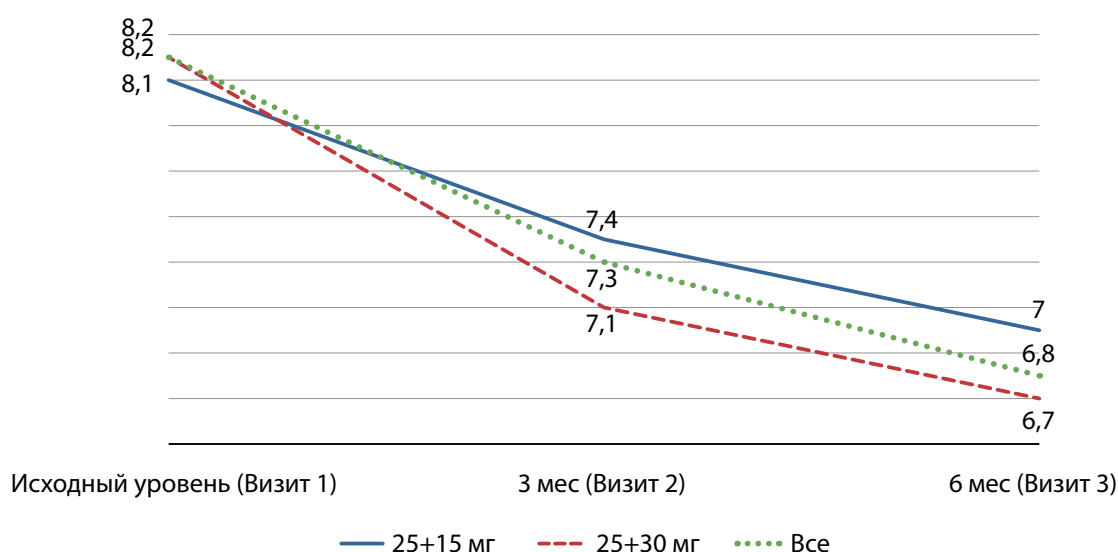


Рисунок 2. Средние значения гликированного гемоглобина (%) на визитах.

с Инкресинком. Метформин оставался наиболее часто используемым препаратом (67%). ИНГЛТ-2 использовались у 16% пациентов. Терапия иДПП-4, ПСМ, инсулином и аргПП-1 была отменена (0% пациентов соответственно). Инкресинк использовался в комбинации с метформин или ИНГЛТ-2 в составе тройной сахароснижающей терапии, а у части пациентов в составе квадротерапии метформин + ИНГЛТ-2 + Инкресинк (порядка 6% пациентов).

Первичная конечная точка

При оценке первичной конечной точки выявлено снижение HbA_{1c} через 3 мес наблюдения у 91,7% пациентов, получавших Инкресинк в дозе 25+15 мг, и у 96,5% — в дозе 25+30 мг. Через 6 мес терапии снижение HbA_{1c} отмечено у 89,3% пациентов, принимавших дозу 25+15 мг, и у 94,4%, получавших дозу 25+30 мг. Различия между группами достигали статистической значимости ($p < 0,001$ на каждом визите). Индивидуальные цели HbA_{1c} на Инкресинке в дозе 25+15 мг были достигнуты к Визиту 2 у 308 пациентов (28,4%), к Визиту 3 — у 670 пациентов (61,8%); на Инкресинке в дозе 25+30 мг были достигнуты

к Визиту 2 у 339 пациентов (37,0%), к Визиту 3 — у 733 пациентов (80,1%). Различия между группами и визитами статистически значимое $p < 0,001$. В совокупности более 30% участников достигли целевого уровня HbA_{1c} через 3 мес, 70,2% через 6 мес терапии препаратом Инкресинк (рис. 1).

Анализ данных ответа на терапию показал, что через 3 мес наблюдения доля пациентов со снижением HbA_{1c} на 0,3% и больше в группе принимавших Инкресинк в дозе 25+15 мг составила 67,7%, в дозе 25+30 мг — 75,2%; через 6 мес наблюдения — 82,4% и 90,7% соответственно. В общем доля ответчиков к Визиту 2 составила 71,1%, к Визиту 3 — 86,2%. Во всех группах достигнуто статистически значимое различие ($p < 0,001$). Динамика уровня HbA_{1c} по визитам представлена на рис. 2.

Субанализ изменения уровня HbA_{1c} в группах с разным исходным HbA_{1c} показал, что при начальном $HbA_{1c} < 7,5\%$ ($N=516$) через 6 мес наблюдения произошло снижение HbA_{1c} на $0,7 \pm 0,48$, при 7,5 — 9,0% ($N=1181$) — на $1,2 \pm 0,58$, при $> 9,0$ ($N=300$) — на $2,8 \pm 1,66$. Различия между группами статистически значимы ($p < 0,0001$).

Вторичные конечные точки

Результаты оценки вторичных конечных точек через 3 и 6 мес наблюдения представлены в табл. 2.

На фоне терапии препаратом «Инкресинк» отмечена положительная динамика уровня глюкозы натощак и после еды, а также уменьшение инсулинорезистентности (рис. 3).

Положительное плеiotропное действие комбинации алоглиптина и пиоглитазона проявлялось снижением уровня общего холестерина, триглицеридов и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) (рис. 4).

При анализе функции почек в динамике за 6 мес наблюдения выявлено, что применение обеих доз обеспечило снижение альбуминурии, начиная с 3 мес терапии, и особо значимо — через полгода приема препарата (с 17,6 на исходном уровне до 8,7 мг/г к окончанию наблюдения). При этом отсутствовало снижение величины рСКФ.

За время исследования положительные сдвиги отмечены в отношении массы тела, окружности талии и, соответственно, ИМТ (рис. 5).

Таблица 2. Параметры антропометрии, витальных функций, уровня глюкозы, липидного обмена, функции почек и их динамика через 3 и 6 месяцев наблюдения (M±SD)

Показатель/визиты	Инкресинк 25+15 мг	Инкресинк 25+30 мг	Все пациенты
ГПН, ммоль/л			
Визит 2	7,2±1,19	6,9±1,20	7,0±1,20
Динамика к Визиту 2*	-1,2±1,45	-1,8±1,93	-1,5±1,73
Визит 3	6,7±1,03	6,3±0,90	6,5±0,98
Динамика к Визиту 3*	-1,7±1,64	-2,3±2,05	-2,0±1,88
ППГ, ммоль/л			
Визит 2	8,8±1,68	8,3±1,38	8,6±1,57
Динамика к Визиту 2*	-1,5±1,51	-2,0±2,09	-1,8±1,83
Визит 3	8,3±1,46	7,7±1,05	8,0±1,31
Динамика к Визиту 3*	-2,0±1,62	-2,7±2,31	-2,4±2,01
Масса тела, кг			
Визит 2	88,8±16,30	90,6±16,27	89,7±16,30
Динамика к Визиту 2	-1,2±2,91	-1,5±4,65	-1,3±3,82
Визит 3	87,5±16,06	89,3±16,17	88,4±16,13
Динамика к Визиту 3	-2,5	-2,8	-2,7
ИМТ, кг/м²			
Визит 2	31,6±5,17	32,1±5,16	31,8±5,17
Динамика к Визиту 2	-0,4±1,05	-0,5±1,60	-0,5±1,33
Визит 3	31,2±5,15	31,6±5,17	31,4±5,16
Динамика к Визиту 3	-0,9±4,92	-1,0±5,68	-0,9±5,29
Окружность талии, см			
Визит 2	98,2±14,64	99,4±14,52	98,8±14,59
Динамика к Визиту 2**	-1,6±3,07	-2,0±3,66	-1,8±3,36
Визит 3	96,4±14,36	97,3±14,59	96,8±14,47
Динамика к Визиту 3**	-3,5±4,93	-4,1±5,68	-3,8±5,29
ЧСС, уд/мин			
Визит 2	72,4±6,86	72,1±6,33	72,2±6,61
Динамика к Визиту 2*	-1,1±6,96	-2,3±6,95	-1,7±6,98
Визит 3	71,8±6,42	72,0±6,55	71,9±6,48
Динамика к Визиту 3**	-1,7±7,36	-2,4±7,92	-2,0±7,64
САД, мм рт.ст.			
Визит 2	126,5±9,27	124,9±8,98	125,8±9,17
Динамика к Визиту 2**	-2,3±9,96	-3,3±10,79	-2,8±10,36
Визит 3	125,8±8,92	124,1±8,62	125,0±8,82
Динамика к Визиту 3**	-3,0±11,18	-4,1±11,38	-3,5±11,28

Продолжение таблицы 2

Показатель/визиты	Инкресинк 25+15 мг	Инкресинк 25+30 мг	Все пациенты
ДАД, мм рт.ст.			
Визит 2	77,5±7,98	77,3±7,14	77,4±7,60
Динамика к Визиту 2	-1,9±8,41	-2,6±7,63	-2,2±8,06
Визит 3	77,4±7,98	77,6±6,59	77,5±7,37
Динамика к Визиту 3	-2,0±9,24	-2,3±8,24	-2,1±8,79
НОМА-IR			
Визит 2	4,3±2,45	4,3±2,13	4,3±2,30
Динамика к Визиту 2*	-1,6±2,46	-2,6±2,28	-2,1±2,43
Визит 3	4,0±3,02	4,0±1,82	4,0±2,55
Динамика к Визиту 3*	-2,2±2,98	-3,6±2,35	-2,8±2,79
ОХС, ммоль/л			
Визит 2	4,9±0,89	5,0±1,00	5,0±0,95
Динамика к Визиту 2**	-0,3±0,85	-0,4±1,06	-0,4±0,97
Визит 3	4,8±0,79	4,9±0,93	4,9±0,87
Динамика к Визиту 3	-0,5±1,01	-0,6±1,20	-0,6±1,12
ТГ, ммоль/л			
Визит 2	1,6±0,73	1,7±0,86	1,6±0,80
Динамика к Визиту 2	-0,3±1,23	-0,4±1,23	-0,4±1,22
Визит 3	1,±0,68	1,7±0,75	1,6±0,72
Динамика к Визиту 3	-0,6±-0,3	-0,5±-0,3	-0,6±-0,3
ЛПНП, ммоль/л			
Визит 2	2,7±0,90	2,8±0,96	2,8±0,94
Динамика к Визиту 2	-0,3±0,78	-0,3±0,86	-0,3±0,82
Визит 3	2,5±0,91	2,8±0,96	2,6±0,95
Динамика к Визиту 3	-0,5±1,00	-0,5±1,05	-0,5±1,02
ЛПВП, ммоль/л			
Визит 2	1,4±0,38	1,5±0,46	1,4±0,42
Динамика к Визиту 2**	0,0±0,36	0,1±0,38	0,0±0,37
Визит 3	1,4±0,31	1,4±0,44	1,4±0,38
Динамика к Визиту 3	0,1±0,38	0,1±0,38	0,1±0,38
рСКФ, мл/мин/1,73 м²			
Визит 2	90,1±18,86	90,8±19,67	90,5±19,30
Динамика к Визиту 2**	-0,1±10,59	1,7±12,28	0,9±11,61
Визит 3	88,7±16,10	86,8±16,10	87,7±16,10
Динамика к Визиту 3	-0,9±12,54	0,2±14,86	-0,3±13,89
Альбумин/креатинин, мг/г			
Визит 2	18,4±25,83	17,1±32,09	17,6±29,66
Динамика к Визиту 2	-2,2±27,21	-2,5±9,24	-2,3±19,40
Визит 3	9,7±17,22	8,0±29,32	8,7±24,99
Динамика к Визиту 3	-7,5±34,49	-8,3±22,92	-7,9±29,04

Примечание. НОМА-IR — гомеостатическая модель оценки инсулинорезистентности (Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance); ГПН — уровень глюкозы в плазме натощак; ДАД — диастолическое артериальное давление; ИМТ — индекс массы тела; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ОХС — общий холестерин; ППГ — постпрандиальная гликемия; рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации; САД — систолическое артериальное давление; ТГ — триглицериды; ЧСС — частота сердечных сокращений.

Р — значение при сравнении с исходными значениями: * $p<0,001$, ** $p<0,05$.

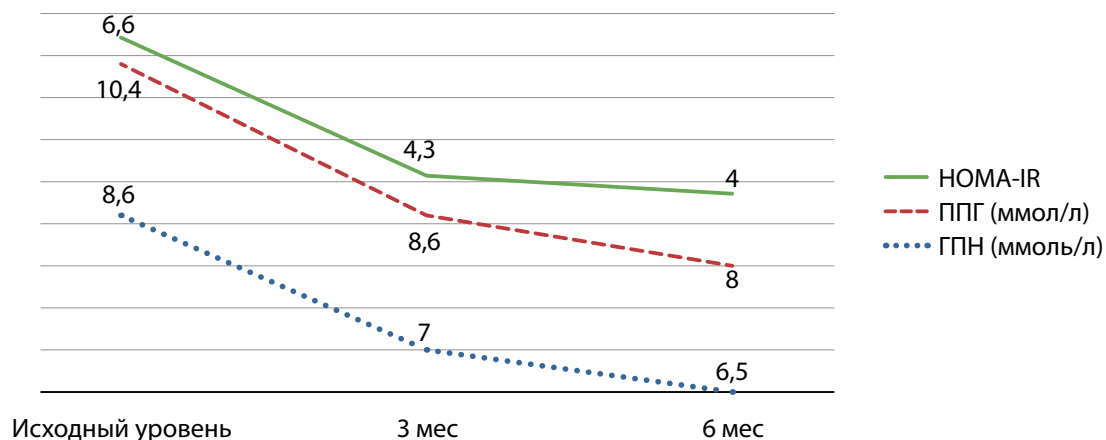


Рисунок 3. Динамика глюкозы плазмы натощак, постприанальной гликемии, HOMA-IR по визитам.

Примечание. HOMA-IR — гомеостатическая модель оценки инсулинорезистентности (Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance); ГПН — уровень глюкозы в плазме натощак (ммоль/л); ППГ — постприанальная гликемия (ммоль/л).

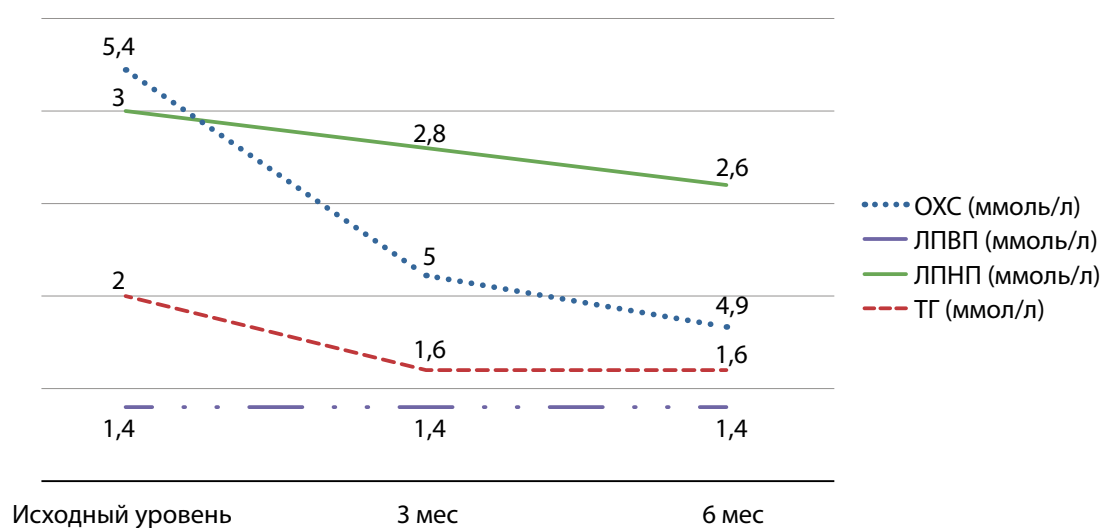


Рисунок 4. Динамика показателей липидного обмена.

Примечание. ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ОХС — общий холестерин; ТГ — триглицериды (ммоль/л).

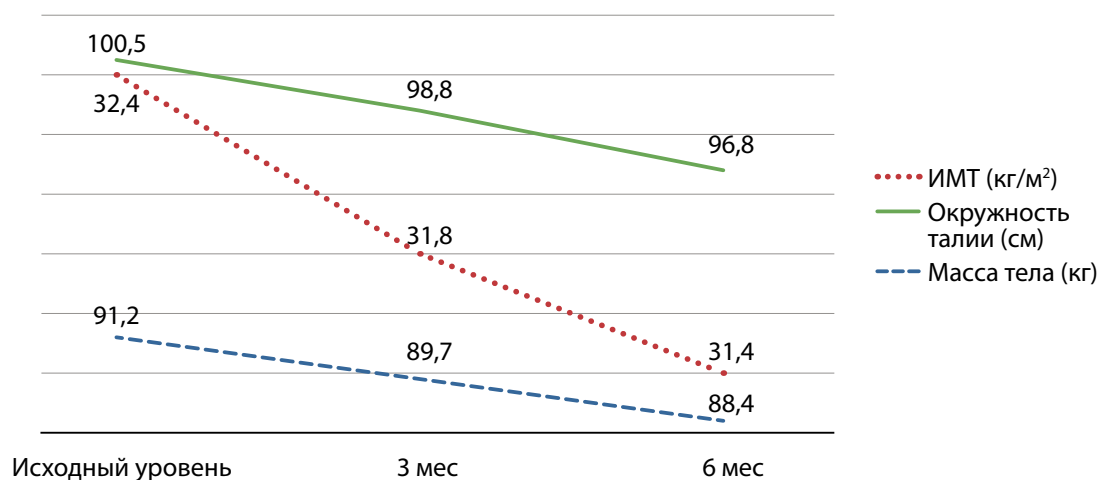


Рисунок 5. Динамика антропометрических данных ИМТ (кг/м²), масса тела (кг), окружность талии (см).

Примечание. ИМТ — индекс массы тела.

Повышение дозы препарата с 25+15 мг до 25+30 мг потребовалось 28,8% пациентов через 3 мес и 6,6% пациентов через 6 мес терапии. Среди пациентов, изначально принимавших 25+30 мг, снижение дозы препарата потребовалось только 1% через 3 мес и 0,5% через 6 мес, что свидетельствует о высокой безопасности и эффективности комбинации.

Оценка безопасности

За все время наблюдения зарегистрировано 23 НЯ у 20 пациентов, из них 5 — на Визите 2 и 15 — на Визите 3. Только одно НЯ, острый панкреатит, было оценено как серьезное, но не связанное с приемом препарата (табл. 3).

Четыре НЯ были связаны с применением препарата Инкресинк: по одному случаю — боли в верхних отделах живота, вздутия живота в группе дозы 25+15 мг, диареи и отека в группе 25+30 мг. Все НЯ разрешились самостоятельно и не потребовали назначения сопутствующей терапии. По поводу развития отека (группа 25+30 мг) было принято решение снизить дозу препарата на 25+15 мг.

Оценка приверженности и удовлетворенности проводимой терапии

После завершения исследования более 94% пациентов остались на терапии Инкресинком, при этом только менее 1% пациентов закончили участие в исследовании досрочно. 94% врачей оценили терапию Инкресинком как «очень эффективную» (74%) или «эффективную» (20%). При этом важно заметить, что на дозировке 25+30 мг исследователи гораздо чаще оценивали лечение как «очень эффективное»: в 82,2% случаев против 67,3% в группе 25+15 мг.

ОБСУЖДЕНИЕ

Лечение СД2 традиционно основывалось на ступенчатом подходе: начиналось с диеты, физических упражнений и пероральных сахароснижающих препаратов с последующей эскалацией сахароснижающей терапии при ухудшении контроля гликемии. Сегодня этот «инертный» подход признан устаревшим, так как ступенчатая эскалация отстает от темпов прогрессирования СД2 и не компенсирует постепенное снижение функции β -клеток, что лежит в основе ухудшения контроля уровня сахара в крови. Сегодня известно, что дисфункция β -клеток развивается раньше манифестации гипергликемии и является более выраженной, чем считалось ранее. К моменту постановки диагноза функция β -клеток может снижаться более чем на 50% от исходной [13]. Это указывает на необходимость широкого применения «проактивного» подхода и применения ранней комбинированной терапии СД2 в дебюте заболевания.

Ральф ДеФронзо в своей лекции Бантинга, 2009 г. [4], предложил изменить парадигму лечения СД2, основываясь на следующих принципах:

1. эффективное лечение требует комбинации препаратов, воздействующих на различные патологические механизмы;
2. терапия должна быть направлена на устранение патогенетических нарушений, а не только на снижение уровня HbA_{1c} ;

3. лечение необходимо начинать как можно раньше, чтобы предотвратить прогрессирующую дисфункцию β -клеток.

Комбинация алоглиптина и пиоглитазона соответствует этим требованиям, так как оба препарата действуют через взаимодополняющие механизмы: алоглиптин стимулирует секрецию инсулина и снижает уровень глюкозы после еды, а пиоглитазон повышает чувствительность к инсулину в периферических тканях и печени. Объединение эффектов двух препаратов реализуется в улучшении функции β -клеток, что способствует более продолжительному гликемическому контролю и замедлению темпов прогрессирования СД2. Ранее проведенные клинические исследования подтвердили эффективность комбинации алоглиптина и пиоглитазона у пациентов с СД2. В исследованиях продолжительностью от 12 до 52 недель комбинация показала значительное снижение уровня HbA_{1c} (на 0,6–1,0% больше, чем при монотерапии каждым из компонентов) и улучшение других показателей гликемического контроля. Эффективность не зависела от возраста, пола, индекса массы тела, длительности диабета или этнической принадлежности. При этом на комбинации показан благоприятный профиль переносимости, без повышения риска гипогликемии по сравнению с отдельными компонентами [14].

Проведенное исследование реальной клинической практики включило данные почти 2 тысяч пациентов из 52 российских исследовательских центров. Такой масштабный охват, как по числу пациентов, так и по вовлеченным территориям, позволяет достоверно оценить эффективность и безопасность препарата «Инкресинк» и перенести результаты на общую популяцию пациентов СД2.

По данным исследования, через 6 мес наблюдения 70,2% пациентов независимо от дозы достигали целевых уровней HbA_{1c} ; количество пациентов, принимавших Инкресинк в дозе 25 мг+30 мг 1 раз/сут и достигших целевых показателей HbA_{1c} составило 80,1%. При этом около трети пациентов достигли целевых значений уже через 3 мес терапии.

Данные, полученные в нашем исследовании реальной клинической практики, превосходят результаты ранее проведенных рандомизированных клинических исследований. В исследованиях Pratley R.E. (2009 г.) [15] и Kim H.J. (2022 г.) [16] уровня $HbA_{1c} \leq 7,0\%$ на 24-й и 26-й неделе терапии 25 мг алоглиптина и 15 мг пиоглитазона достигли 49% и 55% пациентов соответственно. И выше, чем в исследовании Rosenstock J. (2010 г.), в котором 63% пациентов, принимавших 25 мг алоглиптина в сочетании с 30 мг пиоглитазона, достигли целевого уровня HbA_{1c} [17].

Величина снижения HbA_{1c} при применении препарата зависела от исходного уровня: чем выше было первоначальное значение, тем сильнее в последующем снижался HbA_{1c} .

Немалая роль в патогенезе СД2 принадлежит феномену инсулинорезистентности. Применение препарата «Инкресинк» способствовало уменьшению массы тела и окружности талии, снижению ИМТ и HOMA-IR. Уменьшение массы тела достаточно неожиданно для препаратов из группы ТЗД. Известно, что на этой группе препаратов происходит перераспределение массы тела:

Таблица 3. Список нежелательных явлений

Нежелательные явления	Тяжесть	Связь с исследуемым препаратом	Исход	Предпринятые меры
Лабораторные и инструментальные данные				
Повышение уровня трансаминаз	Легкая	не связано	разрешилось	снижение дозы
Повышение уровня трансаминаз	Легкая	не связано	разрешилось	не применялись
Повышение артериального давления	Легкая	не связано	разрешилось	назначение сопутствующей терапии
Повышение артериального давления	Легкая	не связано	разрешилось	назначение сопутствующей терапии
Повышение артериального давления	Легкая	не связано	разрешилось	не применялись
Желудочно-кишечные нарушения				
Боль в верхних отделах живота	Легкая	связано	разрешилось	не применялись
Вздутие живота	Легкая	связано	разрешилось	не применялись
Диарея	Легкая	связано	разрешилось	не применялись
Панкреатит острый	Тяжелая	не связано	разрешилось	назначение сопутствующей терапии
Инфекции и инвазии				
Пневмония	Умеренная	не связано	разрешилось	не применялись
Фарингит	Легкая	не связано	разрешилось	назначение сопутствующей терапии
Инфекция дыхательных путей	Легкая	не связано	разрешилось	назначение сопутствующей терапии
Ринит	Легкая	не связано	разрешилось	назначение сопутствующей терапии
Инфекция дыхательных путей	Легкая	не связано	разрешилось	назначение сопутствующей терапии
Нарушения со стороны нервной системы				
Головная боль	Легкая	не связано	разрешилось	назначение сопутствующей терапии
Головокружение	Легкая	не связано	разрешилось	не применялись
Головная боль	Легкая	не связано	разрешилось	не применялись
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы				
Нейтропения	Легкая	не связано	неизвестен	не применялись
Нарушения со стороны сосудов				
Гипертонический криз	Легкая	не связано	разрешилось	назначение сопутствующей терапии
Гипертонический криз	Легкая	не связано	разрешилось	назначение сопутствующей терапии
Гипертонический криз	Легкая	не связано	разрешилось	назначение сопутствующей терапии
Гипертонический криз	Легкая	не связано	разрешилось	назначение сопутствующей терапии
Общие нарушения				
Отек	Легкая	связано	разрешилось	снижение дозы

уменьшение висцерального жира и увеличение подкожного, что имеет благоприятный метаболический эффект. В нашем исследовании уменьшение окружности талии свидетельствовало об уменьшении висцерального жира. Общее уменьшение массы тела в среднем на 3 кг может быть обусловлено наличием в фиксированной комбинации препарата из группы иДПП4 алоглиптина [10].

Известно, что опасность СД2 заключается в развитии сосудистых осложнений, ускорении атеросклеротических процессов. По данным анамнеза включенных пациентов, большая часть имела высокий и очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений. Результаты исследования продемонстрировали плеiotропное действие комбинации алоглиптина и пиоглитазона, которое позволило улучшить показатели липидного обмена и снизить уровень общего холестерина, триглицеридов и ЛПНП. Исследование показало, что через 6 мес терапии у пациентов улучшился уровень артериального давления, в частности наблюдалась отчетливая динамика в снижении САД. Учитывая широкую распространенность артериальной гипертензии, а также вклад данного фактора риска в кардиоваскулярный прогноз, снижение артериального давления относится к дополнительным положительным эффектам терапии Инкресинком. Важно отметить, что пиоглитазон оказывает положительное влияние не только на факторы риска и суррогатные маркеры ССЗ, но также снижает частоту сердечных событий у пациентов с СД2, что было подтверждено результатами рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) сердечно-сосудистых исходов [18].

Также в ходе нашего исследования подтверждена безопасность терапии препаратом «Инкресинк» со стороны функции почек: помимо устойчивой не изменившейся рСКФ, на фоне лечения зафиксировано снижение уровня альбуминурии уже после 3 мес, что говорит о благоприятном эффекте и, возможно, о наличии ренопротективных свойств у комбинации. Полученные результаты согласуются с предшествующим клиническим опытом. Так, в ряде РКИ и метаанализов показано снижение альбуминурии у пациентов с СД2, нормо- или микроальбуминурией на фоне терапии ТЗД, в т.ч. пиоглитазоном. Аналогичный эффект показан на иДПП-4 и алоглиπτине. При этом важно заметить, что пока не проведено больших продолжительных РКИ иДПП-4 и ТЗД, оценивающих влияние этих классов сахароснижающих препаратов на «твердые» почечные конечные точки, возможные протективные эффекты комбинации требуют дальнейшего изучения [19, 20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование реальной клинической практики подтвердило высокую эффективность препарата «Инкресинк», фиксированной комбинации

алоглиптина и пиоглитазона, в отношении достижения и поддержания компенсации углеводного обмена. Результаты исследования также показали дополнительные плеiotропные эффекты терапии в виде улучшения модифицируемых факторов кардиоваскулярного риска, безопасность со стороны функции почек и высокую приверженность к терапии. Комбинация алоглиптина и пиоглитазона соответствует современным требованиям к лечению СД2, воздействуя на несколько патологических механизмов и сохраняя функцию β-клеток. Удобство применения фиксированной комбинации в одной таблетке может улучшить приверженность лечению и повысить его эффективность. Это позволяет рассматривать комбинацию алоглиптина и пиоглитазона как следующий шаг в лечении пациентов с СД2, не достигающих удовлетворительного гликемического контроля на предшествующей терапии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Исследование проведено при поддержке компании АО «Нижфарм».

Конфликт интересов. Шестакова М.В. как национальный координатор исследования принимала участие в экспертных советах, связанных с проведением исследования, а также представлением промежуточных и финальных результатов исследования в рамках Национального эндокринологического конгресса в 2023 и 2024 гг.

Участие авторов. Шестакова М.В. — разработка концепции и дизайна исследования, внесение существенных правок в текст статьи; Харахулах М.И. — разработка дизайна исследования, сбор данных, внесение существенных правок в текст статьи; Белолипецкий Я.А. — сбор и статистический анализ данных, написание текста 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.

Авторы выражают глубокую благодарность всем исследователям, принявшим участие в этом проекте: Абакумовой А.А., Авалиани Д.А., Андреевой Н.В., Андреевой Т.З., Арутюнян А.В., Атанесян Р.А., Ахмеровой Е.В., Балковой С.Ф., Барановой Е.Н., Барыкиной И.Н., Белошапкиной Н.В., Бородкиной Д.А., Вазуровой Н.Г., Вербовой М.В., Волковой Т.В., Воробьеву С.В., Голомидовой И.Л., Гюльмагомедовой А.Н., Денисовой К.И., Доценко Д.А., Елсуковой О.С., Золкиной И.А., Зубаткиной Т.Н., Игнариной О.С., Калининой И.А., Касумовой С.А., Каторжанской Т.Ю., Каторжанскому В.К., Коломойцевой И.И., Косимову Ж.У., Кудинову В.И., Кузьминой В.А., Курову С.В., Лазаренко Ф.Э., Малаховой М.С., Малых Н.Э., Махалиной Т.В., Мовсесян С.Д., Муратовой А.В., Нечунаевой Т.С., Омельчук Н.Н., Онопе В.В., Первушиной В.Ю., Пресняковой О.Ю., Рымар О.Д., Рябовой А.А., Согомонян К.В., Соколовой А.В., Соколовой Е.Н., Сунагатулиной Г.Р., Тананакиной Н.В., Ткач Е.В., Филатовой Т.Е., Фроловой Е.В., Хамражанову З.А., Харахулах М.И., Хмельницкому О.К., Шабановой Е.С., Шуваловой Е.В., Шуваловой И.Г., Эйхенбау И.Ю., Юневой Г.Л.

Статья подготовлена при поддержке АО «Нижфарм» (группа компаний STADA). Мнение автора может не совпадать с мнением компании.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- База данных клинико-эпидемиологического мониторинга сахарного диабета на территории Российской Федерации [Интернет]. [доступ от 13.09.2024]. [Baza dannyh kliniko-epidemiologicheskogo monitoringa saharnogo diabeta na territorii Rossijskoj Federacii [Internet]. [dostup ot 13.09.2024]. (In Russ.)] Available from: <https://sd.diaregistry.ru/?ysclid=m10r5tepjz411837192>
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и соавт. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-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>
- ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. 6. Glycemic Targets: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023;46(Suppl 1):S97-S110. doi: <https://doi.org/10.2337/dc23-S006>
- DeFronzo RA. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*. 2009;58(4):773-795. doi: <https://doi.org/10.2337/db09-9028>
- Ma CX, Ma XN, Guan CH, Li YD, Mauricio D, Fu SB. Cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus: progress toward personalized management. *Cardiovasc Diabetol*. 2022;21(1):74. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-022-01516-6>
- Trikkalinou A, Papazafiropoulou AK, Melidonis A. Type 2 diabetes and quality of life. *World J Diabetes*. 2017;8(4):120-129. doi: <https://doi.org/10.4239/wjdv8.i4.120>
- Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, et al. Mortality and Cardiovascular Disease in Type 1 and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;376(15):1407-1418. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1608664>
- James DE, Stöckli J, Birnbaum MJ. The aetiology and molecular landscape of insulin resistance. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2021;22(11):751-771. doi: <https://doi.org/10.1038/s41580-021-00390-6>
- Рубрикатор КР [Интернет]. [доступ от 11.09.2024]. [Rubrikator KR [Internet]. [dostup ot 11.09.2024]. (In Russ.)] Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/290_2?ysclid=m0xy7dnk7k947220878
- Scheen AJ. Pharmacokinetics and clinical evaluation of the alogliptin plus pioglitazone combination for type 2 diabetes. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2015;11(6):1005-1020. doi: <https://doi.org/10.1517/17425255.2015.1041499>
- Sheikh IM, Hassan OA, Adam SM, et al. Association of Pioglitazone With Major Adverse Cardiovascular Events, All-Cause Mortality, and Heart Failure Hospitalizations: A Systematic Review. *Cureus*. 2023;15(10):e46911. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.46911>
- Vaccaro O, Masulli M, Nicolucci A, et al. Effects on the incidence of cardiovascular events of the addition of pioglitazone versus sulfonylureas in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (TOSCA.IT): a randomised, multicentre trial [published correction appears in *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017 Nov;5(11):e7. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30333-9.]. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(11):887-897. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30317-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30317-0)
- Tan MH, Baksi A, Krahulec B, et al. Comparison of pioglitazone and gliclazide in sustaining glycemic control over 2 years in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28(3):544-550. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.28.3.544>
- Tomlinson B, Chan P, Lam CWK. An overview of alogliptin + pioglitazone for the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opin Pharmacother*. 2022;23(1):29-42. doi: <https://doi.org/10.1080/14656566.2021.1985465>
- Pratley RE, Reusch JE, Fleck PR, Wilson CA, Mekki Q; Alogliptin Study 009 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin added to pioglitazone in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Curr Med Res Opin*. 2009;25(10):2361-2371. doi: <https://doi.org/10.1185/03007990903156111>
- Kim HJ, Jeong IK, Hur KY, et al. Comparison of Efficacy of Glimepiride, Alogliptin, and Alogliptin-Pioglitazone as the Initial Periods of Therapy in Patients with Poorly Controlled Type 2 Diabetes Mellitus: An Open-Label, Multicenter, Randomized, Controlled Study. *Diabetes Metab J*. 2022;46(5):689-700. doi: <https://doi.org/10.4093/dmj.2021.0183>
- Rosenstock J, Inzucchi SE, Seufert J, Fleck PR, Wilson CA, Mekki Q. Initial combination therapy with alogliptin and pioglitazone in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33(11):2406-2408. doi: <https://doi.org/10.2337/dc10-0159>
- Bell DSH, Jerkins T. In praise of pioglitazone: An economically efficacious therapy for type 2 diabetes and other manifestations of the metabolic syndrome. *Diabetes Obes Metab*. 2023;25(11):3093-3102. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.15222>
- Sarafidis PA, Stafylas PC, Georgianos PI, Saratzis AN, Lasaridis AN. Effect of thiazolidinediones on albuminuria and proteinuria in diabetes: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2010;55(5):835-847. doi: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2009.11.013>
- Penno G, Garofolo M, Del Prato S. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition in chronic kidney disease and potential for protection against diabetes-related renal injury. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2016;26(5):361-373. doi: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2016.01.001>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Шестакова Марина Владимировна**, д.м.н., профессор, академик РАН [Marina V. Shestakova, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5057-127X>; eLibrary SPIN: 7584-7015; e-mail: shestakova.mv@gmail.com

Харахулах Марина Ивановна, к.м.н. [Marina I. Kharakhulah, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-8174-3517>; e-mail: diabetokb2011@mail.ru

Белолипецкий Ярослав Александрович [Yaroslav A. Belolipetskiy]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4211-0246>; eLibrary SPIN: 9184-3895; e-mail: yaroslav.belolipetskiy@nizhpharm.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Шестакова М.В., Харахулах М.И., Белолипецкий Я.А. Оценка эффективности и безопасности фиксированной комбинации алоглиптина и пиоглитазона в реальной клинической практике: результаты исследования PROsperity // *Сахарный диабет*. — 2025. — Т. 28. — №2. — С. 198-209. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13238>

TO CITE THIS ARTICLE:

Shestakova MV, Kharakhulah MI, Belolipetskiy YA. Assessment of the effectiveness and safety of fixed-dose combination of alogliptin and pioglitazone in real clinical practice: results of the PROsperity study. *Diabetes Mellitus*. 2025;28(2):198-209. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13238>

ИПРАГЛИФЛОЗИН УЛУЧШАЕТ СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ



© Hirokazu Takahashi^{1,2}, Takaomi Kessoku³, Miwa Kawanaka⁴, Michihiro Nonaka⁵, Hideyuki Hyogo⁵, Hideki Fujii^{6,7}, Tomoaki Nakajima⁸, Kento Imajo³, Kenichi Tanaka¹, Yoshihito Kubotsu¹, Hiroshi Isoda², Satoshi Oeda², Osamu Kurai⁶, Masato Yoneda³, Masafumi Ono⁹, Yoichiro Kitajima^{1,10}, Ryo Tajiri¹¹, Ayako Takamori¹¹, Atsushi Kawaguchi¹², Shinichi Aishima¹³, Masayoshi Kage¹⁴, Atsushi Nakajima³, Yuichiro Eguchi², Keizo Anzai¹

¹Отделение метаболизма и эндокринологии, медицинский факультет, Университет Саги, Сага, Япония

²Центр гепатологии, клиника Университета Саги, медицинский факультет, Университет Саги, Сага, Япония

³Кафедра гастроэнтерологии и гепатологии, аспирантура медицинского факультета, Университет Йокогамы, Йокогама, Япония

⁴Отделение общей внутренней медицины медицинского центра Кавасаки, Медицинский университет Кавасаки, Окаяма, Япония

⁵Отделение гастроэнтерологии и гепатологии, больница общего профиля Хиросимы JA, Хацукаичи, Япония

⁶Отделение гастроэнтерологии и гепатологии, больница района Джусо, Осака, Япония

⁷Кафедра первичной профилактической медицины, аспирантура медицинского факультета Университета г. Осака, Осака, Япония

⁸Отделение гепатологии, больница общего профиля Саппоро Косей, Саппоро, Япония

⁹Отделение внутренних болезней, медицинский центр Токийского женского медицинского университета, Токио, Япония

¹⁰Отделение гастроэнтерологии, больница Эгучи, Оги, Япония

¹¹Клинический научный центр, клиника университета Саги, Сага, Япония

¹²Научно-образовательный центр общественной медицины, медицинский факультет, Университет Саги, Сага, Япония

¹³Кафедра патологии и микробиологии, медицинский факультет, Университет Саги, Сага, Япония

¹⁴Научно-исследовательский центр инновационной терапии рака Университета Куруме, Куруме, Япония

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2) широко применяются для лечения сахарного диабета, однако их влияние на неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП) еще предстоит определить. Цель нашего исследования — оценка влияния иНГЛТ-2 на патогенез НАЖБП. Проведено многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование с участием пациентов с сахарным диабетом 2 типа, страдающих НАЖБП. Сравнивали изменения гликемического контроля, жировой массы и патологии печени между группой участников, получавших ипраглифлозин (50 мг/сут в течение 72 нед.; группа ИПР), и группой участников, которые не принимали иНГЛТ-2, пиоглитазон, аналоги глюкагоноподобного пептида-1 или инсулин (контрольная группа, КОНТР). В группе ИПР (n=25) за период исследования установлено статистически значимое снижение концентрации гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) и индекса массы тела (ИМТ) (HbA_{1c}: -0,41%, P<0,01; ИМТ: -1,06 кг/м², P<0,01), в то время как в контрольной группе (n=26) эти показатели не изменились. Морфологическое состояние печени было оценено у 21 участника в группе ИПР и у 25 участников в контрольной группе. Исходно у 17 (81%) пациентов в группе ИПР и у 18 (72%) в контрольной группе КОНТР имелся фиброз печени. Показатели фиброза улучшились у 70,6% (12 из 17) участников в группе ИПР и у 22% (4 из 18) участников в контрольной группе (P<0,01). Разрешение неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) отмечено у 66,7% пациентов, получавших ипраглифлозин, и у 27,3% участников контрольной группы. Ни у одного из пациентов в группе ИПР не развился НАСГ, тогда как в контрольной группе НАСГ развился у 33,3% участников. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Длительное лечение ипраглифлозином улучшает показатели фиброза печени у пациентов с НАЖБП. Следовательно, ипраглифлозин может быть эффективен для лечения и профилактики НАСГ у пациентов с сахарным диабетом, а также для улучшения гликемического контроля и уменьшения жировой массы. Таким образом, иНГЛТ-2 представляют перспективный вариант лечения пациентов с сахарным диабетом с НАЖБП, однако для подтверждения обнаруженных эффектов требуются дальнейшие более крупные исследования (*Hepatology Communications* 2022;6:120-132).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2); неалкогольная жировая болезнь печени; сахарный диабет 2 типа; ипраглифлозин.

IPRAGLIFLOZIN IMPROVES THE HEPATIC OUTCOMES OF PATIENTS WITH DIABETES WITH NAFLD

© Hirokazu Takahashi^{1,2}, Takaomi Kessoku³, Miwa Kawanaka⁴, Michihiro Nonaka⁵, Hideyuki Hyogo⁵, Hideki Fujii^{6,7}, Tomoaki Nakajima⁸, Kento Imajo³, Kenichi Tanaka¹, Yoshihito Kubotsu¹, Hiroshi Isoda², Satoshi Oeda², Osamu Kura⁶, Masato Yoneda³, Masafumi Ono⁹, Yoichiro Kitajima^{1,10}, Ryo Tajiri¹¹, Ayako Takamori¹¹, Atsushi Kawaguchi¹², Shinichi Aishima¹³, Masayoshi Kage¹⁴, Atsushi Nakajima³, Yuichiro Eguchi², Keizo Anzai¹

¹Division of Metabolism and Endocrinology, Faculty of Medicine, Saga University, Saga, Japan

²Liver Center, Saga University Hospital, Faculty of Medicine, Saga University, Saga, Japan

³Department of Gastroenterology and Hepatology, Graduate School of Medicine, Yokohama City University, Yokohama, Japan

⁴Department of General Internal Medicine Kawasaki Medical Center, Kawasaki Medical School, Okayama, Japan

⁵Department of Gastroenterology and Hepatology, JA Hiroshima General Hospital, Hatsukaichi, Japan

⁶Department of Gastroenterology and Hepatology, Osaka City Juso Hospital, Osaka, Japan

⁷Department of Premier Preventive Medicine, Osaka City University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan

⁸Department of Hepatology, Sapporo Kosei General Hospital, Sapporo, Japan

⁹Internal Medicine, Tokyo Women's Medical University Medical Center East, Tokyo, Japan

¹⁰Department of Clinical Gastroenterology, Eguchi Hospital, Ogi, Japan

¹¹Clinical Research Center, Saga University Hospital, Saga, Japan

¹²Education and Research Center for Community Medicine, Faculty of Medicine, Saga University, Saga, Japan

¹³Department of Pathology and Microbiology, Faculty of Medicine, Saga University, Saga, Japan

¹⁴Kurume University Research Center for Innovative Cancer Therapy, Kurume, Japan

Sodium glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2is) are now widely used to treat diabetes, but their effects on nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) remain to be determined. We aimed to evaluate the effects of SGLT2is on the pathogenesis of NAFLD. A multicenter, randomized, controlled trial was conducted in patients with type 2 diabetes with NAFLD. The changes in glyce-mic control, obesity, and liver pathology were compared between participants taking ipragliflozin (50 mg/day for 72 weeks; IPR group) and participants being managed without SGLT2is, pioglitazone, glucagon-like peptide-1 analogs, or insulin (CTR group). In the IPR group (n = 25), there were significant decreases in hemoglobin A1c (HbA1c) and body mass index (BMI) during the study (HbA1c, -0.41%, P < 0.01; BMI, -1.06 kg/m², P < 0.01), whereas these did not change in the CTR group (n = 26). Liver pathology was evaluated in 21/25 participants in the IPR/CTR groups, and hepatic fibrosis was found in 17 (81%) and 18 (72%) participants in the IPR and CTR groups at baseline. This was ameliorated in 70.6% (12 of 17) of participants in the IPR group and 22.2% (4 of 18) of those in the CTR group (P < 0.01). Nonalcoholic steatohepatitis (NASH) resolved in 66.7% of IPR-treated participants and 27.3% of CTR participants. None of the participants in the IPR group developed NASH, whereas 33.3% of the CTR group developed NASH. Conclusion: Long-term ipragliflozin treatment ameliorates hepatic fibrosis in patients with NAFLD. Thus, ipragliflozin might be effective for the treatment and prevention of NASH in patients with diabetes, as well as improving glycemic control and obesity. Therefore, SGLT2is may represent a therapeutic choice for patients with diabetes with NAFLD, but further larger studies are required to confirm these effects. (*Hepatology Communications* 2022;6:120-132).

KEYWORDS: sodium glucose cotransporter-2 inhibitor; nonalcoholic fatty liver disease; type 2 diabetes; ipragliflozin.

СОКРАЩЕНИЯ:

НЯ — нежелательное явление;
АЛТ — аланинаминотрансфераза;
АСТ — аспартатаминотрансфераза;
ИМТ — индекс массы тела;
КТ — компьютерная томография;
КОНТР — контрольная группа;
ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание;
FIB-4 — индекс фиброза 4;
ГПП-1 — глюкагоноподобный пептид-1;
ГГТ — гамма-глутамилтранспептидаза;
HbA_{1c} — гликированный гемоглобин (A1c);
ИПР — группа лечения ипраглифлозином;
M2BPGi — изомер Mac2-связывающего белка гликозилирования;
НАБЖП — неалкогольная жировая болезнь печени;
NAS — шкала оценки активности НАБЖП;
НАСГ — неалкогольный стеатогепатит;
РКИ — рандомизированное контролируемое исследование;
иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного транспорта 2-го типа.

Распространенность неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) в общей популяции составляет соответственно около 25% и 5%, и эти показатели растут [1]. Кроме того, согласно прогнозам, к 2030 г. экономическая нагрузка, связанная с НАЖБП, увеличится в два раза [2, 3], однако эффективных препаратов для лечения этого заболевания пока не существует. НАЖБП тесно связана с сахарным диабетом (СД). Распространенность СД среди пациентов с НАЖБП составляет 23%, а среди пациентов с НАСГ — 47% [4]. Согласно результатам одного недавнего метаанализа, у пациентов с НАЖБП риск развития СД 2 типа (СД2) в два раза выше, чем у лиц без НАЖБП [5]. Кроме того, результаты эпидемиологических исследований показывают, что нарушение метаболизма глюкозы и/или СД у лиц с НАБЖП ассоциированы с прогрессированием фиброза печени и повышенной частотой гепатоцеллюлярного рака [6]. Сочетание СД и НАЖБП ускоряет прогрессирование обоих заболеваний, усугубляет поражение печени, повышает общую смертность, в том числе от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [7, 8].

Недавние исследования показали, что тяжесть фиброза печени служит наиболее значимым независимым

фактором риска смерти и осложнений со стороны печени при НАЖБП [8, 9]. В связи с этим фиброз печени следует рассматривать в качестве основного исследуемого показателя в ходе клинических исследований потенциальных лекарственных препаратов. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2) — это гипогликемические препараты, снижающие уровень глюкозы в крови за счет ингибирования реабсорбции глюкозы в почках. Результаты клинических исследований «EMPA-REG OUTCOME», «CANVAS» и соответствующих субанализов показали, что иНГЛТ-2 эмпаглифлозин и канаглифлозин снижают риск ССЗ и улучшают почечные исходы у пациентов с СД [10–12]. В результате профессиональные сообщества Америки и Европы пришли к общему мнению о приоритетном использовании иНГЛТ-2 у пациентов с СД2, когда модификация образа жизни и лечение метформином не обеспечивают достаточный гликемический контроль [13]. Также имеются данные о влиянии иНГЛТ-2 на НАЖБП. Так было продемонстрировано уменьшение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), стеатоза печени и фиброза печени на основании расчета индекса фиброза 4 (FIB-4) [14, 15], однако до настоящего времени не проводилось рандомизированных контролируемых исследований, направленных на оценку изменений в печени. В частности, важно установить, уменьшают ли иНГЛТ-2 степень фиброза печени, который, как известно, является наиболее значимым фактором риска смертельного исхода у пациентов с НАЖБП. В связи с этим нами проведено рандомизированное контролируемое исследование (РКИ), направленное на оценку влияния ипраглифлозина на патологические изменения печени, а также на гликемический контроль и жировую массу у пациентов с СД2 в сочетании с НАЖБП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Пациенты

Для участия в исследовании в период с августа 2015-го по сентябрь 2017 гг. в семи медицинских центрах Японии набирали пациентов с СД2, у которых в течение последних 6 месяцев клинически и с помощью биопсии печени (первая биопсия печени) была диагностирована НАЖБП.

Критериями включения в исследование были:

- 1) возраст 20–80 лет;
- 2) гистологический диагноз НАЖБП, поставленный назначенным в рамках исследования патологоанатомом;
- 3) концентрация гемоглобина A1c (HbA_{1c}) $>6,0\%$;
- 4) отсутствие приема иНГЛТ-2, пиоглитазона, аналога рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) или инсулина;
- 5) стеатоз $>5\%$ паренхимы печени при биопсии, выполненной исходно.

Критерии, исключающие участие в исследовании:

- 1) наличие тяжелых осложнений СД, включая тяжелую диабетическую нефропатию (скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,73 м²) [16] и/или диабетическую ретинопатию более тяжелой стадии, чем простая диабетическая ретинопатия;
- 2) СД 1 типа (СД1);
- 3) тяжелое ССЗ в анамнезе, в том числе ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточ-

ность, инфаркт мозга и/или заболевания периферических сосудов;

- 4) наличие этиологических факторов, указывающих на другое заболевание печени, в частности регулярное употребление алкоголя (>30 г/сут и >210 г/нед. у мужчин и >20 г/сут и >140 г/нед. у женщин), наличие поверхностного антигена вируса гепатита В, антител к вирусу гепатита С, изменение концентрации гормонов щитовидной железы в сыворотке;
- 5) аутоиммунное заболевание печени, лекарственное токсическое поражение печени, гемохроматоз, болезнь Вильсона-Коновалова.

Протокол исследования был утвержден комитетами по этике клинических исследований каждого учреждения и Сертифицированным экспертным советом клиники Университета Саги в соответствии с принципами Хельсинкской декларации 1975 г. с поправками 2013 г., рекомендациями CONSORT 2010 г. и Законом Японии о клинических исследованиях. Краткое содержание протокола исследования и результаты зарегистрированы в регистре клинических исследований UMIN (UMIN000015727) и Японском регистре клинических исследований (jRCTs071180069). Все участники дали письменное информированное согласие.

Дизайн исследования

В ходе этого многоцентрового открытого РКИ сравнивали результаты применения в течение 72 недель ипраглифлозина в дозе 50 мг один раз в сутки (группа ИПР) с результатами контрольной группы (КОНТР), участники которой модифицировали образ жизни, включая диету и уровень физической нагрузки и/или принимали противодиабетические препараты, за исключением иНГЛТ-2, пиоглитазона и арГПП-1 (рис. 1). Рандомизация была выполнена таким образом, чтобы группы были сопоставимы по уровню HbA_{1c} и индексу массы тела (ИМТ). После первой биопсии печени и на протяжении всего исследования пациенты продолжали антидиабетическую терапию, за исключением случаев с недостаточным гликемическим контролем, когда уровень HbA_{1c} превышал $7,0\%$. В этих случаях допускалось применение дополнительного противодиабетического препарата, за исключением иНГЛТ-2, пиоглитазона и арГПП-1. В группе ИРП пациенты продолжали следовать диете, режиму физической активности и принимать препараты в течение всего периода исследования.

Исследуемым показателем №1 был гликемический контроль и показатели жировой массы, исследуемым показателем №2 было состояние печени (в том числе изменения морфологических показателей между первой и второй биопсиями). Из анализа показателя №1 были исключены 3 участника группы ИПР из-за развившегося рака желудка, который был зарегистрирован как нежелательное явление (НЯ) (см. подраздел «Безопасность»), отзыва информированного согласия и неявки на контрольное исследование, а также 2 участника контрольной группы из-за неявки на контрольные исследования. Из анализа показателя №2 были исключены 3 участника из группы ИПР из-за отказа от проведения биопсии печени или неявки на контрольные исследования, а также 1 участник из контрольной группы, который начал принимать антиагрегант после коронарного стентирования (см. подраздел «Безопасность»).

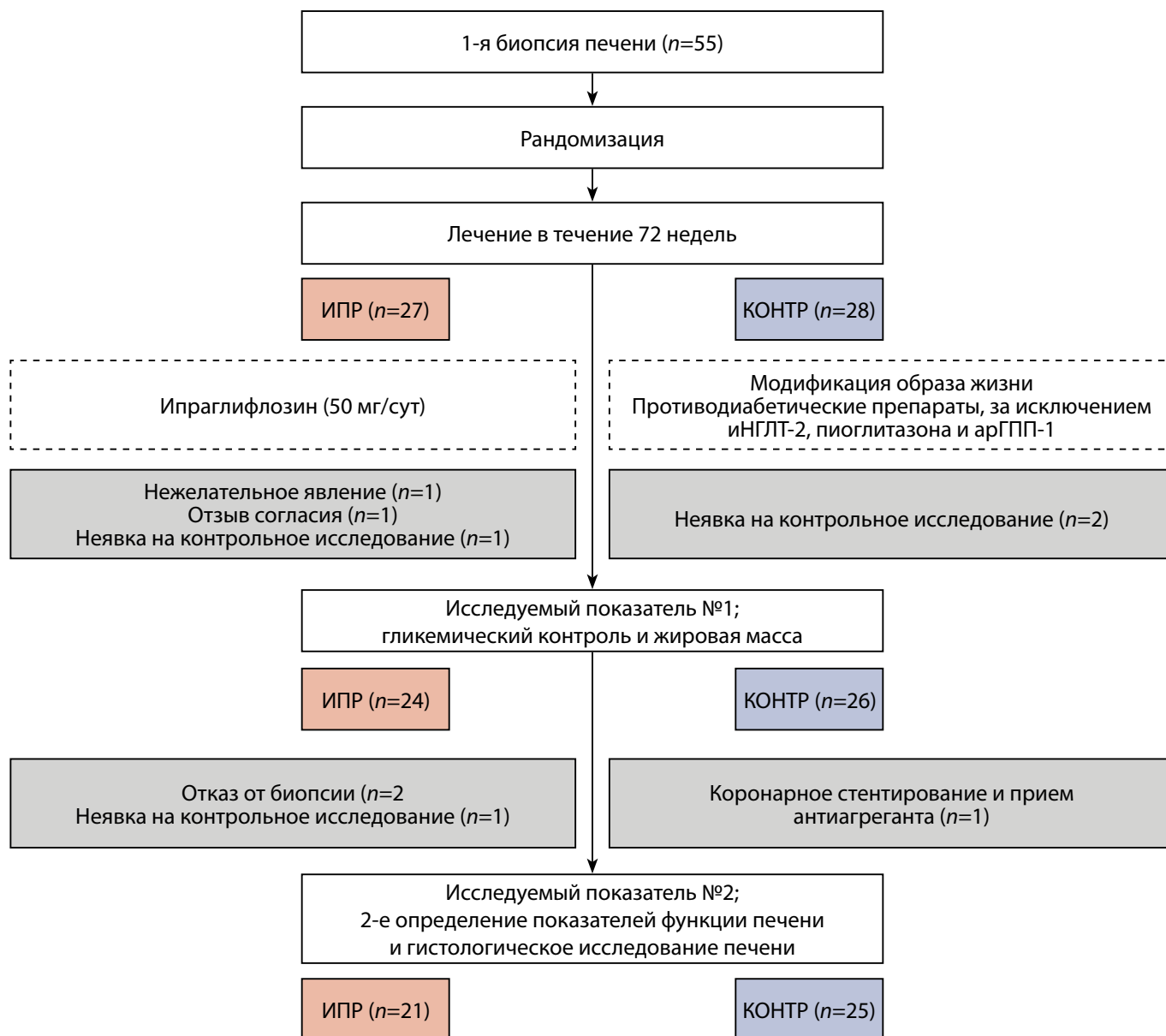


Рисунок 1. Блок-схема распределения участников исследования.

Примечание. ИПР - группа ипраглифлозина; КОНТР - группа контроля; иНГЛТ-2 - ингибитор натрий-глюкозного котранспортера-2; арГПП-1 - агонист рецепторов глюкагоноподобного пептида-1.

Таким образом, показатель №1 удалось оценить у 24 участников в группе ИПР и у 26 участников контрольной группы, показатель №2 — у 21 участника в группе ИПР и у 25 участников контрольной группы. Безопасность вмешательств оценивали у всех участников.

Физикальное исследование и биохимические показатели сыворотки крови

В образцах венозной крови, взятых утром натощак, определяли уровень тромбоцитов, концентрацию глюкозы в плазме натощак, активность печеночных ферментов, общий билирубин, общий холестерин, холестерин липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), холестерин липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), триглицериды, креатинин, С-пептид, ферритин и HbA_{1c} . Все анализы выполняли стандартными методами. Инсулинорезистентность оценивали с использованием гомеостатической модели (НОМА-IR) по формуле (инсулин натощак [МЕ/мл] $\times$ глюкоза крови натощак [мг/дл]/450) [17]. Домен 7s коллагена IV типа определяли с помощью изотопного имму-

нологического анализа [18]. Изомер гликозилирования Мас-2-связывающего белка (M2BPGi) определяли с помощью иммунологического анализа с использованием антител к гликанам [19]. Все лабораторные исследования проводили в лаборатории SRL Co. Ltd. (Токио, Япония). Площадь подкожного жира (cm^2) и площадь висцерального жира (cm^2) измеряли на уровне пупка по данным компьютерной томографии (КТ) с использованием программы Fat Scan (N2 System Co., Япония) [20].

Оценка морфологических изменений

Участникам исследования выполняли биопсию печени с использованием иглы 16G под ультразвуковым контролем. Все полученные биоптаты имели длину не менее 20 мм. Срезы биоптатов печени окрашивали гематоксилином и эозином, а также азаном по Гейденгайну. Препараты исследовали два опытных патологоанатома (М.К. и S.A.), специализирующихся на диагностике заболеваний печени. Клинические данные этим патологоанатомам не предоставляли, однако они были осведомлены

о распределении участников в соответствующие группы. Оба специалиста параллельно исследовали каждый препарат, обсуждали оценку и согласовывали диагноз. На начальном этапе исследования патологоанатомы изучили все срезы для проверки соответствия критериям включения. На заключительном этапе все срезы были исследованы повторно без указания на их принадлежность к исходным или итоговым образцам. Стеатоз печени, лобулярное воспаление и баллонную дистрофию гепатоцитов оценивали по шкале активности НАЖБП (NAS) [21]. Фиброз печени классифицировали в соответствии с критериями Kleiner et al. [21] и Brunt et al. [22]. Распространенность стеатоза оценивали по четырехбалльной шкале от 0 до 3 (0 баллов — <5% площади биоптата; 1 балл — 5–33%; 2 балла — 34–66%; 3 балла — >66%). Выраженность фиброза оценивали по пятибалльной шкале от 0 до 4 (стадия 0 — отсутствие фиброза; стадия 1 — перисинусоидальный или перипортальный фиброз; стадия 2 — перисинусоидальный и портальный/перипортальный фиброз; стадия 3 — мостовидный фиброз; стадия 4 — цирроз). Диагноз НАЖБП устанавливали при распространенности стеатоза, соответствующей 1 баллу и выше. НАЖБП типа 3 или 4 рассматривали как НАСГ в соответствии с классификацией Маттеони [23]. В соответствии с рекомендациями Администрации США по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами (<https://www.fda.gov/media/119044/download>), разрешением НАСГ считали отсутствие стеатогепатита, 0–1 балл по шкале NAS для воспаления, 0 баллов для баллонной дистрофии и любое значение для стеатоза при условии отсутствия прогрессирования фиброза. НАЖБП 1 и 2 типов рассматривали как поражение печени без НАСГ. На основании этих критериев у 10 участников группы ИПР и 12 участников контрольной группы исходно был исключен НАСГ. Эти участники были включены в анализ исследуемого показателя №2. Случаи фиброза без баллонной дистрофии печени

рассматривали как «неклассифицированную НАЖБП». К этой категории исходно были отнесены два участника (1 участник в группе ИПР с оценкой стеатоза 1 балл, воспалением 0, баллонной дистрофией 0, фиброзом 1-й стадии; 1 участник в контрольной группе с оценкой стеатоза 1 балл, воспалением 0, баллонной дистрофией 0, фиброзом 2-й стадии). Этих участников включили в анализ исследуемого показателя №2. У двух участников с циррозом, у которых ранее по данным биопсии ранее была диагностирована НАЖБП и которые наблюдались в учреждениях здравоохранения по месту жительства, имелась нулевая оценка стеатоза (так называемый «выгоревший» НАСГ). После подтверждения диагноза патологоанатомом, участвующим в исследовании, и руководителем исследования (К.А.), а также согласования с лечащим врачом и пациентом, этих участников включили в исследование.

Оценки безопасности

Данные по безопасности собирали на протяжении всего периода исследования — от момента рандомизации до 30 дней после завершения лечения. Для оценки использовали результаты лабораторных и физикальных исследований, а также данные о НЯ. НЯ и их тяжесть учитывали в соответствии с Общими терминологическими критериями нежелательных явлений (https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm).

Статистический анализ

Размер выборки для исследуемого показателя №1 был рассчитан на основе данных предыдущего исследования ипраглифлозина [24]. Предполагалось, что изменение уровня HbA_{1c} относительно исходного состояния в группе ИПР составит $-0,76 \pm 0,69\%$, а в контрольной группе — $0 \pm 0,98\%$. При мощности 80% и двустороннем уровне значимости 0,05, расчетное число пациентов

Таблица 1. Характеристики пациентов для исследуемого показателя №1

Характеристики	ИПР	КОНТР	Уровень значимости P
	n = 24	n = 26	
Возраст, лет	59,0 (46,8–64,3)	50,0 (48,0–68,8)	0,82
Мужчины, n (%)	15 (62,5)	14 (53,8)	0,54
ИМТ, кг/м ²	29,9 (27,2–32,3)	28,8 (25,7–32,9)	0,85
Артериальная гипертензия, n (%)	9 (37,5)	7 (26,9)	0,42
Дислипидемия, n (%)	13 (54,2)	19 (73,1)	0,16
Уровень тромбоцитов, $\times 10^3/\text{мкл}$	19,6 (16,2–23,5)	22,0 (18,6–27,1)	0,29
АСТ, Ед/л	43,5 (35,3–57,0)	41,5 (33,0–75,5)	0,17
АСТ, Ед/л	57,0 (43,8–70,3)	52,0 (38,3–99,0)	0,60
ГГТ, Ед/л	69,0 (39,5–112,5)	55,5 (36,3–93,0)	0,70
Глюкоза натощак, мг/дл	115 (102–133)	123 (113–142)	0,10
HbA_{1c} , %	6,5 (6,1–7,1)	6,8 (6,3–7,0)	0,27
Ферритин, нг/мл	256 (149–311)	177 (100–346)	0,57
Площадь висцерального жира, см ²	181 (162–234)	176 (141,5–226)	0,70
Площадь подкожного жира, см ²	238 (187–289)	237 (169–311)	0,78

Примечание: Непрерывные переменные представлены в виде медианы (нижний и верхний квартили). Полный перечень характеристик пациентов для оценки исследуемого показателя №2 представлен в доп. табл. S1. P-значения рассчитывали с использованием критерия хи-квадрат или t-критерия Крамера-Уэлча. ИПР — группа ипраглифлозина; КОНТР — группа контроля; ИМТ — индекс массы тела; АСТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; ГГТ — гамма-глутамилтранспептидаза.

на группу составило $n=21$. Сравнение групп по исходным характеристикам проводили с использованием критерия хи-квадрат (для категориальных переменных) и t -критерия Крамера-Уэлча. С помощью t -критерия Крамера-Уэлча сравнивали изменения непрерывных данных относительно исходного уровня между группами, а также показатели биопсии печени при оценке исследуемого показателя №2. Для сравнения парных непрерывных данных использовали одновыборочный t -критерий. Для оценки изменений HbA_{1c} за период исследования использовали модель смешанных эффектов с учетом исходных значений HbA_{1c} , ИМТ и приема противодиабетических препаратов. Все статистические анализы выполняли с использованием языка R версии 3.6.1. Для анализа модели смешанных эффектов применяли пакет lmerTest 3.1-1. Различия считали статистически значимыми при двустороннем уровне значимости $P<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Демографические характеристики и исходные показатели

Исходные характеристики участников для оценки показателя №1 кратко представлены в табл. 1; все данные приведены в доп. табл. S1. Между группами не выявлено статистически значимых различий по возрасту, полу, ИМТ, а также наличию сопутствующих заболеваний, связанных с образом жизни. В контрольной группе уровень общего холестерина была выше, чем в группе ИПР, однако статистически значимых различий по уровням ЛПВП и ЛПНП не имелось. Также между группами не было статистически значимых различий по концентрации глюкозы натощак и уровню HbA_{1c} . В исследовании участвовали пациенты с фиброзом печени разной стадии, однако статистически значимых различий между группами по этому показателю не было. Кроме того,

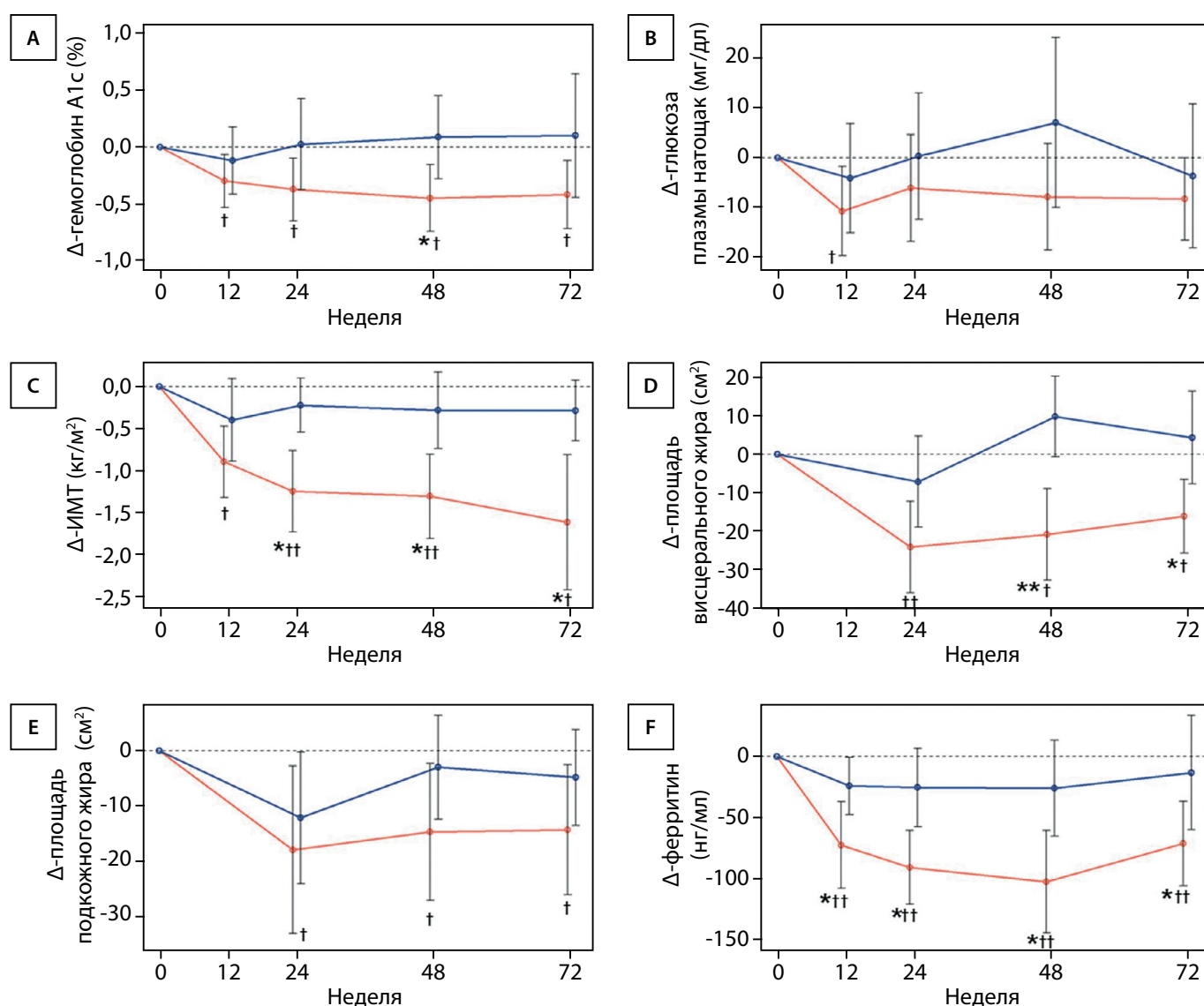


Рисунок 2. Изменения параметров, использованных для оценки показателя №1, относительно исходного состояния. Изображены средние изменения концентрации HbA_{1c} (А), глюкозы плазмы натощак (В), ИМТ (С), площади висцерального жира (В), площади подкожного жира (Е) и концентрации ферритина в сыворотке (F) в группе ИПР (красная линия) и контрольной группе (синяя линия) относительно исходного уровня. Результаты представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения.

* $P<0,05$ и ** $P<0,01$ между группами по двухвыборочному t -критерию Крамера-Уэлча. † $P<0,05$ и †† $P<0,01$ относительно исходного уровня по одновыборочному t -критерию.

группы не различались по площадям висцерального и абдоминального подкожного жира. Исходные характеристики для исследуемого показателя №2 представлены в доп. табл. S2; они аналогичны характеристикам для показателя №1. Лекарственные препараты, применявшиеся для лечения сопутствующих заболеваний, связанных с образом жизни, в частности СД, дислипидемии и артериальной гипертензии, перечислены в доп. табл. S3.

Влияние ипраглифлозина на жировую массу и гликемический контроль у пациентов с НАЖБП

При анализе исследуемого показателя №1 группы сравнивали по изменению гликемического контроля, ИМТ и площади жировой ткани относительно исходного уровня (рис. 2). В группе ИПР в ходе исследования отмечалось статистически значимое снижение HbA_{1c} , тогда как в контрольной группе уровень HbA_{1c} не изменился по сравнению с исходным состоянием (рис. 2А). Модель

смешанных эффектов показала, что прием ипраглифлозина был статистически значимым фактором, ассоциированным со снижением концентрации HbA_{1c} (логарифм отношения шансов = $-0,311$, $P=0,01$), а единственным значимым корректирующим фактором был исходный уровень HbA_{1c} (логарифм отношения шансов = $0,992$, $P<0,01$). В группе ИПР также установлено статистически значимое снижение концентрации глюкозы натощак спустя 12 нед., однако на этой временной точке статистически значимых различий между группами не было (рис. 2В). В группе ИПР наблюдалось статистически значимое снижение ИМТ, площади висцерального и подкожного жира (рис. 2С–Е). Более того, в группе ИПР снижение ИМТ (через 24, 28 и 72 нед.) и площади висцерального жира (через 48 и 72 нед.) было статистически значимо больше, чем в контрольной группе. Следует отметить, что в группе ИПР также в большей степени снижалась концентрация ферритина в сыворотке в первые 12, 24 и 48 нед.

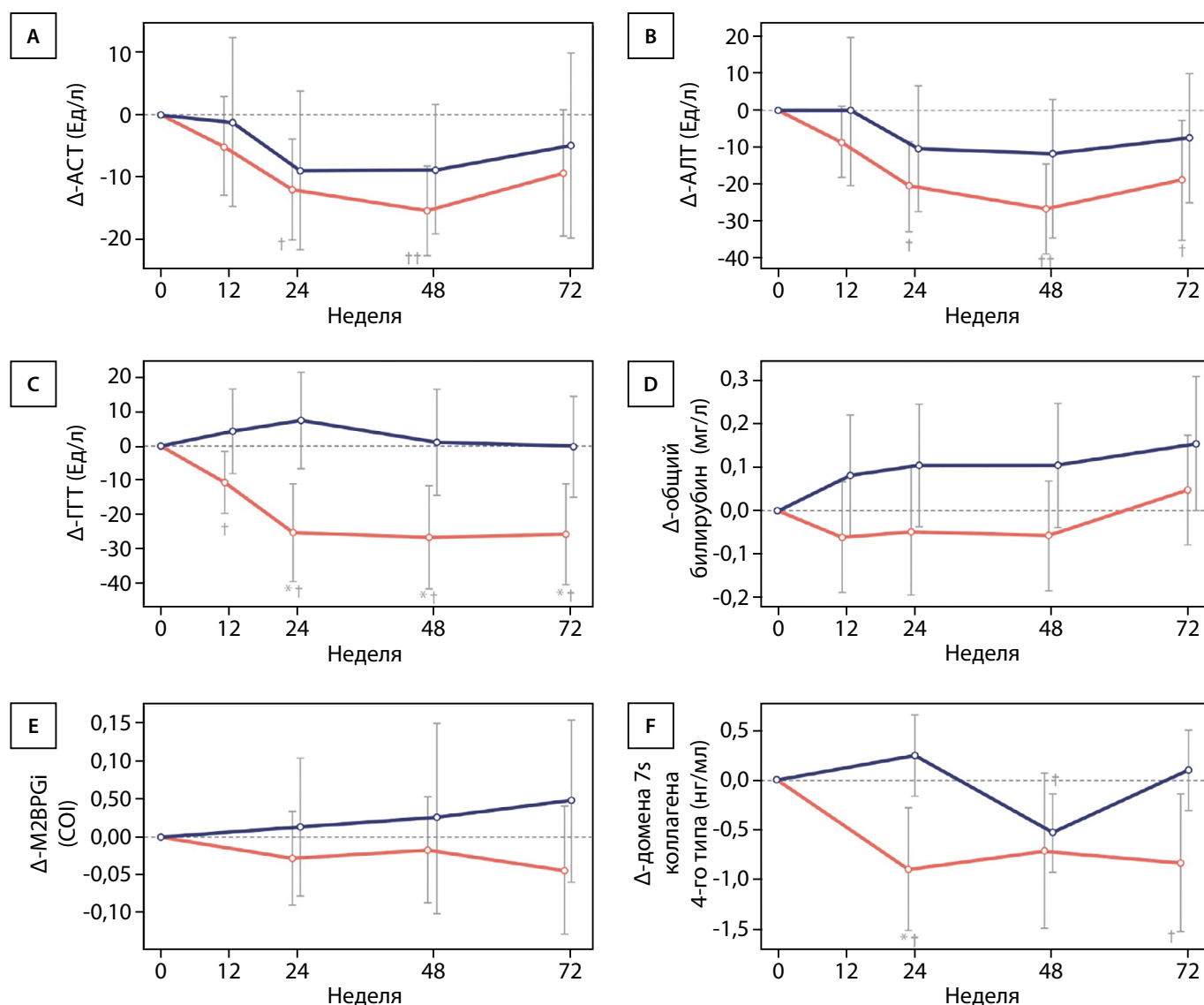


Рисунок 3. Изменения параметров, использованных для оценки показателя №2 относительно исходного уровня. Изображены средние изменения АСТ (А), АЛТ (В), ГГТ (С), общего билирубина (D), M2BPGi (Е) и домена 7s коллагена 4-го типа (F) в группе ИПР (красная линия) и контрольной группе (синяя линия) относительно исходного уровня. Результаты представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения.

Примечание. АСТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспаратаминотрансфераза; ГГТ — гамма-глутамилтранспептидаза; M2BPGi — изомер Мас2-связывающего белка. * $P<0,05$ и ** $P<0,01$ между группами по двухвыборочному t-критерию Крамера-Уэлча. † $P<0,05$ и †† $P<0,01$ относительно исходного уровня по одновыборочному t-критерию.

исследования. Эти эффекты ипраглифлозина на гликемический контроль, жировой обмен и концентрацию ферритина также продемонстрированы в анализе исследуемого показателя №2 (доп. рис. S1).

Влияние ипраглифлозина на патогенез НАБЖП

При анализе исследуемого показателя №2 оценивали изменения активности печеночных ферментов, сывороточных маркеров фиброза и патологических изменений печени. В группе ИПР активность аспартатаминотрансферазы (АСТ), АЛТ и гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) были статистически значимо ниже по сравнению с исходным уровнем, тогда как в контрольной группе изменения не были статистически значимыми (рис. 3А–С). Установлены статистически значимые различия между группами по изменению активности ГГТ через 24, 48 и 72 нед. исследования. Статистически значимой разницы в изменении концентрации общего билирубина между группами не установлено (рис. 3D). В отношении сывороточных маркеров фиброза статистически значимых различий изменений изомера Мас2-связывающего белка (M2BPGi) не обнаружено (рис. 3Е), но отмечено снижение содержания домена 7s коллагена IV типа — в группе ИПР через 24 и 72 нед. исследования, а также в контрольной группе через 48 нед., которое, однако, исчезло к 72 нед. (рис. 3F).

Изменения патоморфологических показателей

Изменения патоморфологических показателей отражены на рис. 4. В группе ИПР доля пациентов, у которых произошло уменьшение выраженности баллонной дистрофии хотя бы на один балл спустя 72 нед. лечения составила 52,4% (11 из 21), уменьшение хотя бы на одну стадию фиброза — 57,1% (12 из 21), что было статистически значимо больше, чем в контрольной группе (24% [6 из 25] для баллонной дистрофии, $P=0,02$; 16% [4 из 25] для фиброза, $P=0,01$) (рис. 4С, D). По степени стеатоза или воспаления статистически значимых различий между группами

не установлено (рис. 4А, В). При анализе индивидуальных компонентов индекса NAS и стадии фиброза после исключения пациентов с баллом 0 или стадией 0 (доп. рис. S2) выраженность баллонной дистрофии у всех пациентов (11 из 11) в группе ИПР оказалась минимум на один балл ниже, в то время как в контрольной группе такое снижение установлено у 46,2% (6 из 13) участников ($P=0,02$) (доп. рис. S2C). В группе ИПР у 70,6% (12 из 17) участников с фиброзом выше 1-й стадии произошла регрессия фиброза минимум на одну стадию. В контрольной группе такое изменение установлено только у 22,2% (4 из 18) пациентов ($P=0,01$) (доп. рис. S2D). Изменения каждого из компонентов шкалы оценки активности НАБЖП (NAS) и стадии фиброза представлены в доп. табл. S4. Соотношения между изменениями гликемического контроля или ИМТ и баллом баллонной дистрофии или стадией фиброза представлены на доп. рис. S3. Ни у одного из участников в группе ИПР с улучшением гликемического контроля или уменьшением ИМТ не наблюдалось ухудшения балла баллонной дистрофии или стадии фиброза, в то время как у нескольких участников контрольной группы эти морфологические изменения усугубились, несмотря на улучшение гликемического контроля и снижение ИМТ.

Итоговые патоморфологические изменения, стратифицированные по наличию и отсутствию НАСГ на исходном уровне, представлены на рис. 5. В группе ИПР ни у одного из участников не развился НАСГ, тогда как в контрольной группе НАСГ развился у 33,3% пациентов.

Кроме того, в группе ИПР у 66,7% участников с НАСГ при исходном обследовании отмечена регрессия НАСГ без прогрессирования фиброза.

Безопасность

В табл. 2 представлена информация о безопасности проводимой терапии. Ня зарегистрированы у 22,2% участников в группе ИПР и у 46,4% участников в контрольной группе. В большинстве случаев Ня были

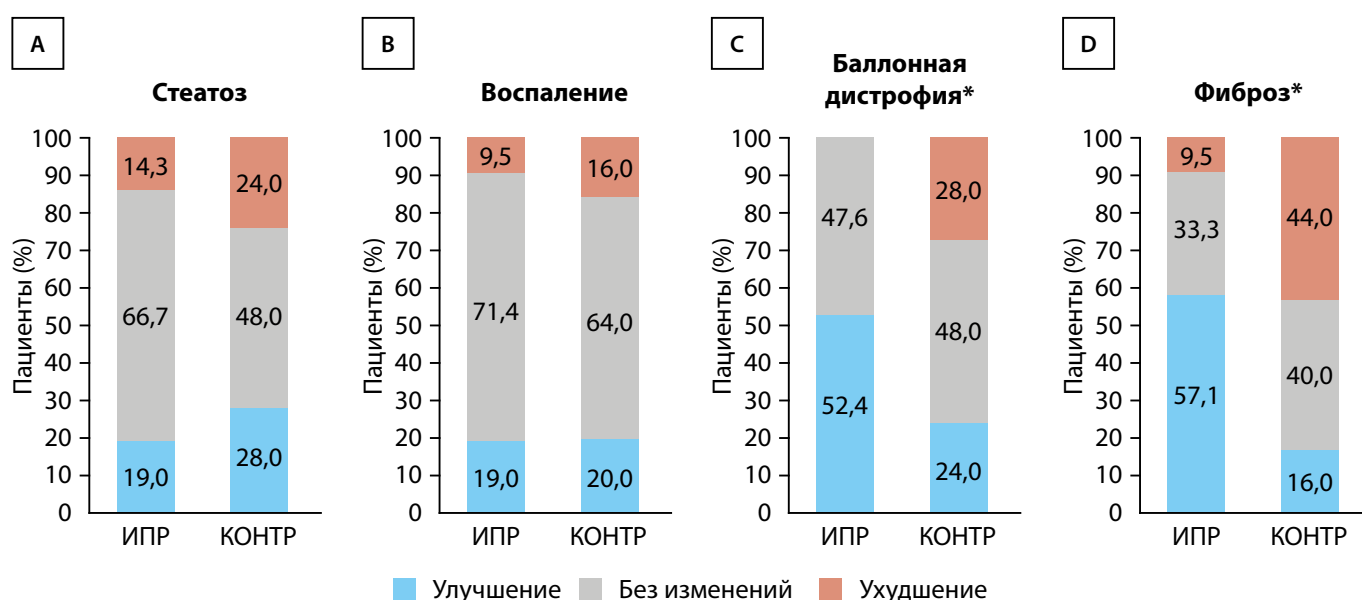


Рисунок 4. Результаты исследования биопсии печени. (А–D) Результаты патологоанатомического исследования биопсий всех участников для оценки показателя №2 (ИПР, n=21 vs. КОНТР, n=25).

Примечание. ИПР — группа ипраглифлозина; КОНТР — группа контроля.

* $P<0,05$ по двухвыборочному t-критерию Крамера-Уэлча.

Таблица 2. Зарегистрированные нежелательные явления, n (%)

	ИПР (n=27)	КТР (n=28)
	n (%)	n (%)
Серьезные НЯ		
Рак желудка (3-я степень тяжести)	1 (3,7)	0 (0)
Бессимптомный коронаростеноз (2-я степень тяжести)	0 (0)	1 (3,6)
Частые НЯ		
Запор	1 (3,7)	1 (3,6)
Вздутие живота	0 (0)	1 (3,6)
Неприятные ощущения в животе	0 (0)	2 (7,1)
Частое мочеиспускание	2 (8)	0 (0)
Мышечные судороги	0 (0)	1 (3,6)
Остеоартрит коленного сустава	1 (3,7)	0 (0)
Сыпь в области промежности	1 (3,7)	0 (0)
Зуд в области спины	0 (0)	1 (3,6)
Пациенты с изменением лабораторных показателей выше 2-й степени тяжести		
Повышение HbA1c	0 (0)	3 (10,7)*
Повышение мочевой кислоты	0 (0)	1 (3,6)
Всего		
Серьезные НЯ	1 (3,7)	1 (3,6)
Общеизвестные НЯ	5 (18,5)	8 (30,8)
Пациенты с изменением лабораторных показателей выше 2-й степени тяжести	0 (0)	4 (14,3)
Все НЯ	6 (22,2)	13 (46,4)

*Зарегистрировано как обострение основного заболевания.

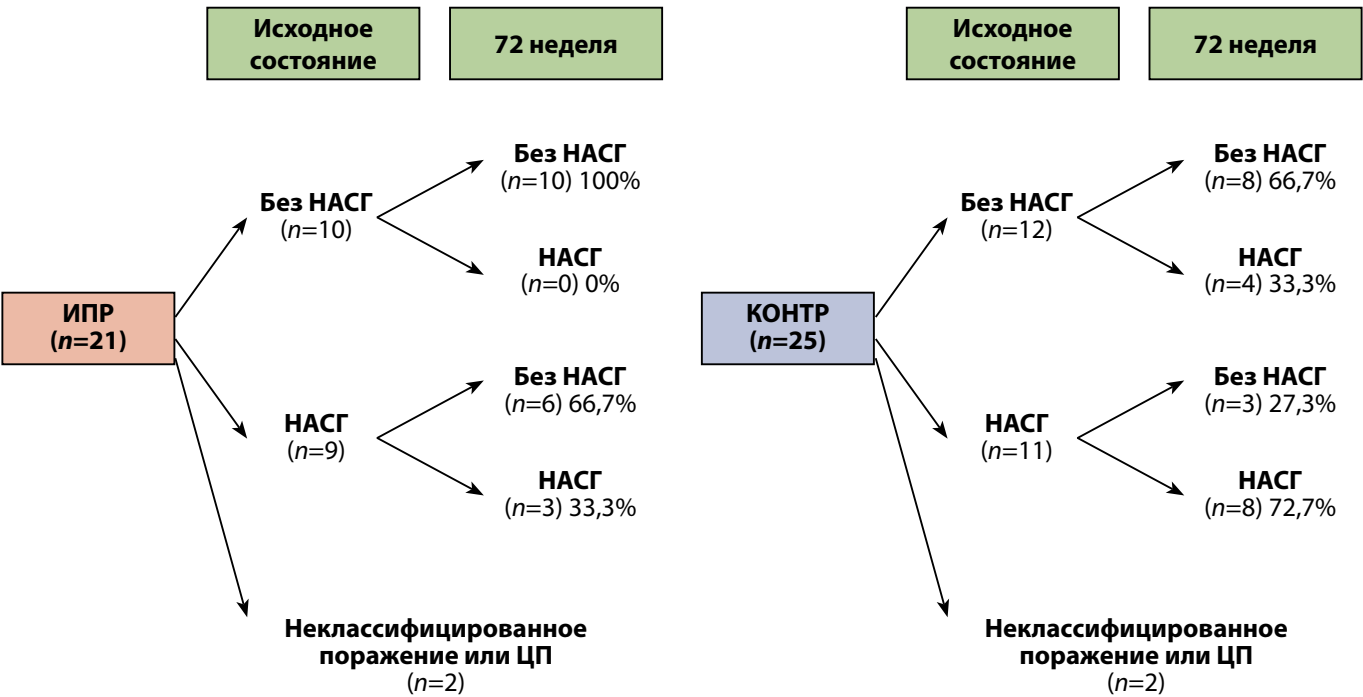


Рисунок 5. Итоговые патоморфологические изменения в группе ИПР и контрольной группе.

Примечание. ИПР — группа ипраглифлозина; КОНТР — группа контроля; ЦП — цирроз печени; НАСГ — неалкогольный стеатогепатит.

легкой и умеренной степени. У одного пациента в группе ИПР в ходе эндоскопического исследования верхних отделов желудочно-кишечного тракта был диагностирован рак желудка, который зарегистрирован как серьезное НЯ. У одного участника в контрольной группе при проведении компьютерной томографии (КТ) коронарных артерий выявлен стеноз коронарной артерии, что потребовало проведения чрескожного коронарного стентирования. Ни у одного из участников не развились гипогликемия, лактацидоз, застойная сердечная недостаточность или почечная недостаточность. У двух участников из группы ИПР отмечено учащенное мочеиспускание, хотя других признаков инфекции мочевыводящих путей, ни у кого из участников ни в одной группе не было выявлено. Изменения лабораторных показателей более 2-й степени зарегистрированы только в контрольной группе: у трех участников наблюдалось повышение уровня HbA_{1c} , двоим из них потребовалось назначение дополнительного противодиабетического препарата.

ОБСУЖДЕНИЕ

В этом многоцентровом открытом РКИ лечение пациентов с СД2 в сочетании с НАЖБП ипраглифлозином в течение 72 нед. сопровождалось улучшением гликемического контроля, снижением жировой массы и улучшением состояния печени, включая регрессию фиброза. Кроме того, ипраглифлозин уменьшал выраженность баллонной дистрофии и способствовал регрессии либо предотвращению развития НАСГ у значительной части пациентов. В период лечения ипраглифлозином зарегистрировано одно тяжелое НЯ (рак желудка), однако, судя по данным предыдущих исследований ипраглифлозина и других инНГЛТ-2 [10–12, 24–26], это НЯ не связано с лечением, что подтверждает безопасность применения ипраглифлозина у пациентов с СД2 в сочетании с НАЖБП.

Несмотря на многочисленные данные о влиянии инНГЛТ-2 на печень при НАЖБП, контролируемых исследований, в которых оценивали бы морфологию и функцию печени, не проводилось. Следует отметить, что в ряде предыдущих исследований отсутствовала контрольная группа. В неконтролируемом открытом исследовании Akuta et al. с участием 9 пациентов с НАЖБП лечение канаглифлозином в течение 24 недель сопровождалось регрессией стеатоза печени (78%), воспаления (33%), баллонной дистрофии гепатоцитов (22%) и фиброза (33%), а также нормализацией функциональных проб печени и улучшением гликемического контроля [15]. Изменения активности печеночных ферментов служили основными исследуемыми показателями в большинстве клинических исследований с применением инНГЛТ-2 у пациентов с НАЖБП. В одном из недавних метаанализов показано снижение активности АСТ, АЛТ и ГГТ у 6475 пациентов с НАЖБП, получавших канаглифлозин в течение 26–52 нед. [27]. Кроме того, применение других инНГЛТ-2 (дапаглифлозина, эмпаглифлозина или ипраглифлозина) также ассоциировалось со снижением активности печеночных ферментов [28, 29]. Применение методов визуализации, в частности КТ и протонной магнитно-резонансной спектроскопии, подтвердило влияние инНГЛТ-2 на выраженность стеатоза у пациентов с НАЖБП. Лечение дапаглифлозином [30] или лузеоглифлозином [31]

в течение 24 нед. сопровождалось статистически значимым снижением выраженности стеатоза печени, оцениваемому по соотношению плотности печени к плотности селезенки на КТ. В ходе одного плацебо-контролируемого исследования с использованием для оценки стеатоза печени протонной магнитно-резонансной спектроскопии спустя 24 нед. лечения канаглифлозином отмечалось снижение внутрипеченочных запасов триглицеридов у пациентов с НАЖБП в сочетании с СД2 [32]. В настоящем исследовании также установлено статистически значимое снижение активности печеночных ферментов в группе ИПР, однако различий по степени изменений стеатоза между группами не выявлено. Это может быть связано с восстановлением запаса липидов в течение более длительного периода исследования, по сравнению с ранее проведенными исследованиями.

Также мы установили, что площадь висцерального жира, измеренная по КТ, была больше через 24 нед. лечения (рис. 2D и доп. рис. S1D). Имеются данные о том, что инНГЛТ-2 повышают аппетит у грызунов и изменяют их пищевые предпочтения, а также то, что пациенты, принимающие дапаглифлозин для лечения СД2, употребляют больше сахара [33, 34]. Таким образом, не исключено, что участники в группе ИПР употребляли больше пищи, что привело к повторному набору висцерального жира к временной точке 24 нед. Это может означать, что мы пропустили лучшую временную точку для обнаружения регрессии стеатоза печени, которая могла находиться между 24 и 48 нед. Однако настоящее исследование продемонстрировало регрессию фиброза печени в результате лечения инНГЛТ-2, что является единственным морфологическим признаком, ассоциированным с прогнозом НАЖБП [8, 9], однако мы не знаем, сохраняется ли это влияние дольше 72 недель и улучшает ли применение инНГЛТ-2 прогноз НАЖБП. Для ответа на эти вопросы требуются дальнейшие исследования.

Механизм улучшения показателей фиброза печени, индуцированного ипраглифлозином в этом исследовании, пока неясен. Тем не менее, улучшение гликемического контроля и снижение ИМТ, ассоциированные с приемом инНГЛТ-2 в настоящем и предыдущих исследованиях [14, 15, 32], могут способствовать регрессии стеатоза печени. Снижение концентрации HbA_{1c} и ИМТ согласуется со снижением внутрипеченочного содержания триглицеридов на фоне приема лузеоглифлозина или канаглифлозина у пациентов с НАЖБП в сочетании с СД2 [32, 35]. Вместе с тем, имеются данные, указывающие на то, что инНГЛТ-2 уменьшают фиброз печени у грызунов, а также стеатоз у грызунов и людей, независимо от снижения массы тела [36, 37]. Это указывает на возможное существование механизма благоприятного влияния инНГЛТ-2 на состояние печени при НАЖБП, который не зависит от изменений жировой массы. В данном исследовании не было установлено, оказывал ли инНГЛТ-2 независимое влияние на патоморфологические изменения. Это связано с небольшим количеством участников, особенно в группе ИПР, у которых наблюдалось повышение уровня HbA_{1c} и увеличение ИМТ (доп. рис. S3). Вместе с тем, следует отметить, что в группе ИПР уменьшение выраженности баллонной дистрофии гепатоцитов и фиброза печени отмечено у нескольких пациентов с ухудшением гликемического контроля и повышением

ИМТ. Эти данные позволяют предположить, что влияние длительной терапии иНГЛТ-2 на баллонную дистрофию и фиброз более выражено, когда происходит снижение уровня HbA_{1c} и массы тела, однако улучшение этих метаболических показателей не обязательно. иНГЛТ-2 повышают продукцию глюкозы в печени, стимулируя глюконеогенез и гликогенолиз [38] в ответ на увеличение выделения глюкозы почками и за счет прямого стимулирования выделения глюкагона альфа-клетками островков поджелудочной железы [39]. Кроме того, в одном из недавних исследований установлено, что глюкагон стимулирует липолиз в печени и активирует печеночные митохондрии через стимуляцию рецептора инозитолтрифосфата 1 — мембранного гликопротеинового комплекса, ответственного за кальциевый сигнальный путь в митохондриях гепатоцитов [40]. Также в экспериментах на грызунах продемонстрирована стимуляция β -окисления в печени под влиянием иНГЛТ-2 [41]. Это может оказаться ключевым глюкагон-опосредованным механизмом влияния иНГЛТ-2 на печень. В настоящее время продолжается несколько клинических исследований, направленных на оценку применения комбинации агонистов глюкагоновых рецепторов и агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 или двойных агонистов этих рецепторов. Результаты доклинических исследований свидетельствуют о положительном влиянии этих препаратов на фиброз печени [42, 43]. Таким образом, глюкагон-опосредованные эффекты иНГЛТ-2 могут способствовать их положительному влиянию на фиброз печени, а также на метаболические нарушения.

Регрессия баллонной дистрофии гепатоцитов под влиянием ипраглифлозина — еще один значимый результат данного исследования. Баллонная дистрофия представляет собой дегенеративные изменения в клетках печени, предшествующие их апоптозу. Она возникает на фоне метаболических нарушений, воспаления и расстройств кровообращения [44]. Баллонная дистрофия считается характерным признаком НАСГ, но в то же время она часто развивается и при других заболеваниях печени [22, 45]. Установлено, что иНГЛТ-2 подавляют оксидативный стресс, стресс эндоплазматического ретикулума и сигнальные пути, ассоциированные с гипоксией. Это замедляет гибель и апоптоз клеток проксимальных канальцев почек *in vitro* и *in vivo* [46–48]. Однако, поскольку НГЛТ-2 не экспрессируются в гепатоцитах, регрессия баллонной дистрофии гепатоцитов, скорее всего, обусловлена непрямыми эффектами иНГЛТ-2. У пациентов с НАСГ часто имеет место перегрузка железом и гиперферритинемия [49]. У мышей с дефицитом рецепторов лептина перегрузка железом сопровождается оксидативным стрессом и активацией инфламماسом, что приводит к баллонной дистрофии гепатоцитов [50]. В нашем исследовании у пациентов из группы ИПР отмечено статистически значимое снижение концентрации ферритина в сыворотке (рис. 2F). Это позволяет предположить, что регрессия баллонной дистрофии гепатоцитов при НАЖБП на фоне лечения иНГЛТ-2 может быть обусловлена уменьшением перегрузки железом.

У нашего исследования есть несколько недостатков. Размер выборки, рассчитанный для оценки показателя №1, был слишком мал, чтобы подтвердить более выраженную эффективность ипраглифлозина в отно-

шении регрессии НАСГ и фиброза по сравнению с контрольной группой. Таким образом, для подтверждения влияния ипраглифлозина или иНГЛТ-2 на состояние печени у пациентов с НАЖБП необходимы дополнительные исследования. Поскольку исследование не было плацебо-контролируемым и предусматривало использование активного контроля с различными вариантами лечения, в контрольной группе оцениваемые показатели могли оказаться достаточно вариабельными, что вполне могло повлиять на качество сравнения с группой ИПР. Несмотря на рандомизацию, группы на исходном уровне статистически значимо различались по концентрации общего холестерина в сыворотке для исследуемых показателей №1 и №2, а также по уровню глюкозы натощак для исследуемого показателя №2. Эти различия могли повлиять на оценку эффектов лечения в обеих группах. Поскольку критерии включения не ограничивали выбор участников только пациентами с тяжелой НАЖБП, в исследовании участвовали также пациенты с умеренной и легкой формой НАЖБП, в связи с чем эффективность ипраглифлозина следует интерпретировать осмотрительно. С другой стороны, участие пациентов с разной тяжестью НАЖБП позволило нам установить, что ипраглифлозин способен предотвращать развитие НАСГ, а также вызывать регрессию НАСГ и улучшать состояние печени при фиброзе. На основании этих данных мы полагаем, что ипраглифлозин может оказывать благоприятное действие у пациентов с разной степенью НАЖБП.

Таким образом, результаты данного РКИ подтверждают эффективность ипраглифлозина в уменьшении жировой массы и улучшении состояния печени, включая регрессию фиброза, у пациентов с СД2 в сочетании с НАЖБП. Препараты группы иНГЛТ-2 могут быть использованы для лечения пациентов с НАЖБП. Для подтверждения эффектов иНГЛТ-2 у пациентов с различными стадиями НАЖБП необходимы более крупные исследования III фазы.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Возможные конфликты интересов: Д-р Anzai является членом спикер-бюро и получал гранты от компаний Daiichi Sankyo, Sumitomo Dainippon Pharma, Mitsubishi Tanabe Pharma, Novo Nordisk Pharma. Он является членом спикер-бюро компаний Kyowa Kirin, Sanofi K.K., Takeda Pharmaceutical. Также он получал гранты от компании Astellas Pharma, японской сети IDDM, компаний Taisho Pharma и Kracie Holdings. Д-р Nakajima является членом спикер-бюро и получал гранты от компаний EA Pharma, Kowa, Mylan EPD. Также он является членом спикер-бюро компаний Astellas Pharma, MSD, Sumitomo Dainippon Pharma. Он получал гранты от компании Biofermin. Д-р Yoneda получал гранты от компании Kowa.

Информация о спонсорстве: Исследование выполнено при поддержке Astellas Pharma Inc.

Регистрационные номера клинических исследований: UMIN000015727 и jRCTs071180069.

Благодарности. Авторы выражают благодарность г-же Maki Miyahara, г-же Kiyoka Yasunaga, г-же Saori Fuchigami, г-же Chieko Ogawa, а также медицинскому и техническому персоналу исследовательских центров за помощь в сборе клинических данных. Также авторы благодарят Mark Cleasby, Ph.D из Edanz Group (<https://en-author-services.edanz.com/ac>) за редактирование рукописи данной статьи.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ

Эта статья доступна онлайн на веб-сайте wileyonlinelibrary.com. DOI 10.1002/hep4.1696

Получена 8 октября 2020 г.; принята в печать 18 января 2021 г.

Дополнительные материалы к статье размещены онлайн по адресу onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep4.1696/supinfo.

© 2021 Авторы. Журнал «Hepatology Communications» издается компанией Wiley Periodicals LLC от имени Американской ассоциации по изучению болезней печени. Это статья открытого доступа, распростра-

няемая под лицензией Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs («С указанием авторства — Некоммерческая — Без производных»). Лицензия позволяет использовать и распространять материал в любом формате при условии правильного цитирования оригинальной работы, только в некоммерческих целях, без изменений и адаптаций).

Перевод и печать на русском языке выполнены с официально-го разрешения правообладателя. Оригинальная статья: *Ipragliflozin Improves the Hepatic Outcomes of Patients With Diabetes with NAFLD (Takahashi, H., Kessoku, T., Kawanaka, M., et al.) Hepatol Commun, 6: 120-132. <https://doi.org/10.1002/hep4.1696>.*

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Younossi Z, Tacke F, Arrese M, et al. Global Perspectives on Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Hepatology*. 2019;69(6):2672-2682. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.30251>
2. Younossi ZM, Blissett D, Blissett R, et al. The economic and clinical burden of nonalcoholic fatty liver disease in the United States and Europe. *Hepatology*. 2016;64(5):1577-1586. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.28785>
3. Estes C, Razavi H, Loomba R, Younossi Z, Sanyal AJ. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology*. 2018;67(1):123-133. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2008.01.016>
4. Chalasani N, Wilson L, Kleiner DE, et al. Relationship of steatosis grade and zonal location to histological features of steatohepatitis in adult patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2008;48(5):829-834. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2008.01.016>
5. Mantovani A, Byrne CD, Bonora E, Targher G. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Risk of Incident Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *Diabetes Care*. 2018;41(2):372-382. doi: <https://doi.org/10.2337/dc17-1902>
6. Dyson J, Jaques B, Chattopadhyay D, et al. Hepatocellular cancer: the impact of obesity, type 2 diabetes and a multidisciplinary team. *J Hepatol*. 2014;60(1):110-117. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.08.011>
7. Lonardo A, Nascimbeni F, Mantovani A, Targher G. Hypertension, diabetes, atherosclerosis and NAFLD: Cause or consequence? *J Hepatol*. 2018;68(2):335-352. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.09.021>
8. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology*. 2007;45(4):846-854. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.21496>
9. Dulai PS, Singh S, Patel J, et al. Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2017;65(5):1557-1565. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.29085>
10. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-2128. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>
11. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):323-334. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1515920>
12. Mahaffey KW, Neal B, Perkovic V, et al. Canagliflozin for Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Events: Results From the CANVAS Program (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study). *Circulation*. 2018;137(4):323-334. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032038>
13. 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) [published correction appears in *Diabetologia*. 2020 Aug;63(8):1667. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05151-2>]. *Diabetologia*. 2020;63(2):221-228. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-019-05039-w>
14. Lai LL, Vethakkan SR, Nik Mustapha NR, Mahadeva S, Chan WK. Empagliflozin for the Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Dig Dis Sci*. 2020;65(2):623-631. doi: <https://doi.org/10.1007/s10620-019-5477-1>
15. Akuta N, Kawamura Y, Watanabe C, et al. Impact of sodium glucose cotransporter 2 inhibitor on histological features and glucose metabolism of non-alcoholic fatty liver disease complicated by diabetes mellitus. *Hepatol Res*. 2019;49(5):531-539. doi: <https://doi.org/10.1111/hepr.13304>
16. Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, et al. Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference. *Diabetes Care*. 2014;37(10):2864-2883. doi: <https://doi.org/10.2337/dc14-1296>
17. Haffner SM, Kennedy E, Gonzalez C, Stern MP, Miettinen H. A prospective analysis of the HOMA model. The Mexico City Diabetes Study. *Diabetes Care*. 1996;19(10):1138-1141. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.19.10.1138>
18. Murawaki Y, Ikuta Y, Koda M, Yamada S, Kawasaki H. Comparison of serum 7S fragment of type IV collagen and serum central triple-helix of type IV collagen for assessment of liver fibrosis in patients with chronic viral liver disease. *J Hepatol*. 1996;24(2):148-154. doi: [https://doi.org/10.1016/s0168-8278\(96\)80023-7](https://doi.org/10.1016/s0168-8278(96)80023-7)
19. Toshima T, Shirabe K, Ikegami T, et al. A novel serum marker, glycosylated Wisteria floribunda agglutinin-positive Mac-2 binding protein (WFA(+)-M2BP), for assessing liver fibrosis. *J Gastroenterol*. 2015;50(1):76-84. doi: <https://doi.org/10.1007/s00535-014-0946-y>
20. Yoshizumi T, Nakamura T, Yamane M, et al. Abdominal fat: standardized technique for measurement at CT. *Radiology*. 1999;211(1):283-286. doi: <https://doi.org/10.1148/radiology.211.1.r99ap15283>
21. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005;41(6):1313-1321. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.20701>
22. Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(9):2467-2474. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.1999.01377.x>
23. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology*. 1999;116(6):1413-1419. doi: [https://doi.org/10.1016/s0016-5085\(99\)70506-8](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(99)70506-8)
24. Maegawa H, Tobe K, Tabuchi H, Nakamura I. Baseline characteristics and interim (3-month) efficacy and safety data from STELLA-LONG TERM, a long-term post-marketing surveillance study of ipragliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes in real-world clinical practice [published correction appears in *Expert Opin Pharmacother*. 2016 Oct;17(15):iii-iv. doi: 10.1080/14656566.2016.1238677]. *Expert Opin Pharmacother*. 2016;17(15):1985-1994. doi: <https://doi.org/10.1080/14656566.2016.1217994>
25. Schwartz SL, Akinlade B, Klasen S, Kowalski D, Zhang W, Wilpshaar W. Safety, pharmacokinetic, and pharmacodynamic profiles of ipragliflozin (ASP1941), a novel and selective inhibitor of sodium-dependent glucose co-transporter 2, in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther*. 2011;13(12):1219-1227. doi: <https://doi.org/10.1089/dia.2011.0012>
26. Kashiwagi A, Kazuta K, Goto K, Yoshida S, Ueyama E, Utsuno A. Ipragliflozin in combination with metformin for the treatment of Japanese patients with type 2 diabetes: ILLUMINATE, a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17(3):304-308. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12331>
27. Li B, Wang Y, Ye Z, et al. Effects of Canagliflozin on Fatty Liver Indexes in Patients with Type 2 Diabetes: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *J Pharm Pharm Sci*. 2018;21(1):222-235. doi: <https://doi.org/10.18433/jpps29831>

28. Sattar N, Fitchett D, Hantel S, George JT, Zinman B. Empagliflozin is associated with improvements in liver enzymes potentially consistent with reductions in liver fat: results from randomised trials including the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Diabetologia*. 2018;61(10):2155-2163. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4702-3>
29. **Lee PCH, Gu Y**, Yeung MY, et al. Dapagliflozin and Empagliflozin Ameliorate Hepatic Dysfunction Among Chinese Subjects with Diabetes in Part Through Glycemic Improvement: A Single-Center, Retrospective, Observational Study. *Diabetes Ther*. 2018;9(1):285-295. doi: <https://doi.org/10.1007/s13300-017-0355-3>
30. **Kurinami N, Sugiyama S**, Yoshida A, et al. Dapagliflozin significantly reduced liver fat accumulation associated with a decrease in abdominal subcutaneous fat in patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;142:254-263. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.05.017>
31. Shibuya T, Fushimi N, Kawai M, et al. Luseogliflozin improves liver fat deposition compared to metformin in type 2 diabetes patients with non-alcoholic fatty liver disease: A prospective randomized controlled pilot study. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(2):438-442. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13061>
32. Cusi K, Bril F, Barb D, et al. Effect of canagliflozin treatment on hepatic triglyceride content and glucose metabolism in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(4):812-821. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13584>
33. Tahara A, Kondo Y, Takasu T, Tomiyama H. Effects of the SGLT2 inhibitor ipragliflozin on food intake, appetite-regulating hormones, and arteriovenous differences in postprandial glucose levels in type 2 diabetic rats. *Biomed Pharmacother*. 2018;105:1033-1041. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.06.062>
34. Horie I, Abiru N, Hongo R, et al. Increased sugar intake as a form of compensatory hyperphagia in patients with type 2 diabetes under dapagliflozin treatment. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;135:178-184. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.11.016>
35. Sumida Y, Murotani K, Saito M, et al. Effect of luseogliflozin on hepatic fat content in type 2 diabetes patients with non-alcoholic fatty liver disease: A prospective, single-arm trial (LEAD trial) [published correction appears in *Hepatol Res*. 2019 Aug;49(8):957. doi: <https://doi.org/10.1016/j.hepr.2019.08.006>]. *Hepatol Res*. 2019;49(1):64-71. doi: <https://doi.org/10.1111/hepr.13236>
36. Komiya C, Tsuchiya K, Shiba K, et al. Ipragliflozin Improves Hepatic Steatosis in Obese Mice and Liver Dysfunction in Type 2 Diabetic Patients Irrespective of Body Weight Reduction. *PLoS One*. 2016;11(3):e0151511. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151511>
37. Honda Y, Imajo K, Kato T, et al. The Selective SGLT2 Inhibitor Ipragliflozin Has a Therapeutic Effect on Nonalcoholic Steatohepatitis in Mice. *PLoS One*. 2016;11(1):e0146337. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146337>
38. Bonner C, Kerr-Conte J, Gmyr V, et al. Inhibition of the glucose transporter SGLT2 with dapagliflozin in pancreatic alpha cells triggers glucagon secretion. *Nat Med*. 2015;21(5):512-517. doi: <https://doi.org/10.1038/nm.3828>
39. Magnusson I, Rothman DL, Katz LD, Shulman RG, Shulman GI. Increased rate of gluconeogenesis in type II diabetes mellitus. A 13C nuclear magnetic resonance study. *J Clin Invest*. 1992;90(4):1323-1327. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI115997>
40. Perry RJ, Zhang D, Guerra MT, et al. Glucagon stimulates gluconeogenesis by INSP3R1-mediated hepatic lipolysis. *Nature*. 2020;579(7798):279-283. doi: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2074-6>
41. Sawada Y, Izumida Y, Takeuchi Y, et al. Effect of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibition on weight loss is partly mediated by liver-brain-adipose neurocircuitry. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017;493(1):40-45. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.09.081>
42. Patel V, Joharapurkar A, Kshirsagar S, et al. Coagonist of glucagon-like peptide-1 and glucagon receptors ameliorates nonalcoholic fatty liver disease. *Can J Physiol Pharmacol*. 2018;96(6):587-596. doi: <https://doi.org/10.1139/cjpp-2017-0683>
43. Seghieri M, Christensen AS, Andersen A, Solini A, Knop FK, Vilsbøll T. Future Perspectives on GLP-1 Receptor Agonists and GLP-1/glucagon Receptor Co-agonists in the Treatment of NAFLD. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:649. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00649>
44. Yip WW, Burt AD. Alcoholic liver disease. *Semin Diagn Pathol*. 2006;23(3-4):149-160. doi: <https://doi.org/10.1053/j.semdp.2006.11.002>
45. Lackner C, Gogg-Kamerer M, Zatloukal K, Stumptner C, Brunt EM, Denk H. Ballooned hepatocytes in steatohepatitis: the value of keratin immunohistochemistry for diagnosis. *J Hepatol*. 2008;48(5):821-828. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2008.01.026>
46. Maeda S, Matsui T, Takeuchi M, Yamagishi S. Sodium-glucose cotransporter 2-mediated oxidative stress augments advanced glycation end products-induced tubular cell apoptosis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2013;29(5):406-412. doi: <https://doi.org/10.1002/dmrr.2407>
47. **Hosokawa K, Takata T**, Sugihara T, et al. Ipragliflozin Ameliorates Endoplasmic Reticulum Stress and Apoptosis through Preventing Ectopic Lipid Deposition in Renal Tubules. *Int J Mol Sci*. 2019;21(1):190. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21010190>
48. Bessho R, Takiyama Y, Takiyama T, et al. Hypoxia-inducible factor-1α is the therapeutic target of the SGLT2 inhibitor for diabetic nephropathy. *Sci Rep*. 2019;9(1):14754. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-51343-1>
49. Nelson JE, Wilson L, Brunt EM, et al. Relationship between the pattern of hepatic iron deposition and histological severity in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2011;53(2):448-457. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.24038>
50. Handa P, Morgan-Stevenson V, Maliken BD, et al. Iron overload results in hepatic oxidative stress, immune cell activation, and hepatocellular ballooning injury, leading to nonalcoholic steatohepatitis in genetically obese mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2016;310(2):G117-G127. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00246.2015>

Фамилии авторов, выделенные жирным шрифтом, обозначают совместное первенство авторства.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

Адрес для корреспонденции и запросов на репринты:

Keizo Anzai, MD, PhD, Division of Metabolism and Endocrinology, Faculty of Medicine, Saga University;
адрес: 5-1-1 Набешима, Сага-Сити, Сага, Япония [address: 5-1-1 Nabeshima, Saga City, Saga, Japan];
e-mail: akeizo@cc.saga-u.ac.jp

Hirokazu Takahashi, MD, PhD, Liver Center, Saga University Hospital, Faculty of Medicine, Saga University;
адрес: 5-1-1 Набешима, Сага-Сити, Сага, Япония [address: 5-1-1 Nabeshima, Saga City, Saga, Japan];
e-mail: @cc.saga-u.ac.jp

ЦИТИРОВАТЬ:

Takahashi H., Kessoku T., Kawanaka M., Nonaka M., Hyogo H., Fujii H., Nakajima T., Imajo K., Tanaka K., Kubotsu Y., Isoda H., Oeda S., Kurai O., Yoneda M., Ono M., Kitajima Y., Tajiri R., Takamori A., Kawaguchi A., Aishima S., Kage M., Nakajima A., Eguchi Y., Anzai K. Ипраглифлозин улучшает состояние печени у пациентов с сахарным диабетом с неалкогольной жировой болезнью печени // *Сахарный диабет*. — 2025. — Т. 28. — №2. — С. 210-227. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13340>

TO CITE THIS ARTICLE:

Takahashi H, Kessoku T, Kawanaka M, Nonaka M, Hyogo H, Fujii H, Nakajima T, Imajo K, Tanaka K, Kubotsu Y, Isoda H, Oeda S, Kurai O, Yoneda M, Ono M, Kitajima Y, Tajiri R, Takamori A, Kawaguchi A, Aishima S, Kage M, Nakajima A, Eguchi Y, Anzai K. Ipragliflozin improves the hepatic outcomes of patients with diabetes with NAFLD. *Diabetes Mellitus*. 2025;28(2):210-227. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13340>

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Дополнительная таблица 1. Характеристики участников для исследуемого показателя 1

	ИПР n=21		КОНТР n=25		Значение Р	
	Исходно	72 неделя	Исходно	72 неделя	Исходно	72 неделя
Клинические характеристики						
Возраст, лет	59.0 (46.8-64.3)	-	50.0 (48.0-68.8)	-	0.82	-
Мужской пол, n (%)	15 (62.5)	-	14 (53.8)	-	0.54	-
Масса тела, кг	81.8 (71.7-88.8)	74.7 (69.1-84.6)	75.8 (62.4-84.8)	74.9 (63.5-83.3)	0.53	0.93
ИМТ, кг/м ²	29.9 (27.2-32.3)	28.7 (24.3-30.2)	28.8 (25.7-32.9)	29.8 (25.2-32.3)	0.85	0.26
Гипертензия, n (%)	9 (37.5)	-	7 (26.9)	-	0.42	-
Дислипидемия, n (%)	13 (54.2)	-	19 (73.1)	-	0.16	-
Лабораторные анализы						
Тромбоциты, ×10 ³ /мкл	19.6 (16.2-23.5)	19.8 (14.6-24.5)	22.0 (18.6-27.1)	21.2 (18.6-25.1)	0.29	0.32
АСТ, Ед/л	44 (35-57)	34 (25-49)	42 (33-76)	47 (28-65)	0.17	0.07
АЛТ, Ед/л	57 (44-70)	44.0 (29-53)	52.0 (38-99)	51.5 (37-80)	0.60	0.12
ГГТ, Ед/л	69 (40-113)	52 (32-64)	56 (36-93)	53 (36-76)	0.70	0.23
Общий билирубин, мг/дл	0.9 (0.7-1.1)	0.9 (0.9-1.30)	0.8 (0.6-1.0)	0.9 (0.6-1.1)	0.07	0.42
Альбумин, г/дл	4.4 (4.3-4.6)	4.3 (4.0-4.6)	4.3 (4.1-4.6)	4.3 (3.9-4.6)	0.29	0.99
Общий холестерин, мг/дл	179 (164-199)	187 (169-202)	199 (184-220)	191 (169-223)	0.03	0.77
Х-ЛПВП, мг/дл	55.0 (46.0-64.0)	53 (48-57)	50 (43.0-55.8)	47 (43.5-55.8)	0.05	0.05
Х-ЛПНП, мг/дл	113 (88-128)	117 (100-134)	123 (100-143)	114 (105-136)	0.14	0.62
Триглицериды, мг/дл	120 (97-158)	118 (91-176)	138 (110-171)	157 (118-196)	0.15	0.10
Глюкоза натощак, мг/дл	115 (102-133)	111 (103-120)	123 (113-142)	126 (112-140)	0.10	0.04
HbA1c, %	6.5 (6.1-7.1)	6.0 (5.9-6.3)	6.8 (6.3-7.0)	6.6 (6.3-7.5)	0.27	< 0.01
Инсулин натощак, мкЕд/мл	15.8 (14.6-20.3)	11.9 (8.2-18.4)	22.7 (16.0-28.2)	17.8 (14.2-28.8)	0.86	0.02
НОМА-IR	5.1 (3.7-6.1)	2.8 (2.3-5.4)	6.6 (4.5-9.6)	6.3 (3.8-9.5)	0.53	0.01
С-пептид, мг/дл	3.3 (2.7-4.1)	2.9 (2.5-3.6)	3.8 (2.9-5.1)	3.3 (2.7-5.0)	0.48	0.04
Креатинин, мг/дл	0.79 (0.64-0.93)	0.74 (0.58-0.90)	0.77 (0.67-0.92)	0.74 (0.65-0.91)	0.63	0.90
Ферритин, нг/мл	256 (149-311)	160 (102-246)	177 (100-346)	175 (105-268)	0.57	0.39
Домен 7s коллагена IV типа, нг/мл	4.5 (4.1-6.5)	4.5 (3.7-5.9)	5.1 (4.6-6.0)	4.5 (3.4-5.1)	0.88	0.10
M2BPGi, C.O.I	0.70 (0.44-0.93)	0.65 (0.50-1.03)	0.90 (0.65-1.27)	0.78 (0.64-1.30)	0.09	0.04
Анализ визуальных методов исследования						
Площадь висцерального жира, см ²	181 (162-234)	191 (133-224)	176 (142-226)	178 (128-235)	0.70	0.58
Площадь подкожно-жировой клетчатки, см ²	238 (187-289)	217 (163-278)	237 (169-311)	237 (153-307)	0.78	0.46
Результаты гистологического исследования						
Оценка стеатоза (0/1/2/3), n	1/15/4/4	-	1/14/10/1	-	0.23	-
Оценка воспаления (0/1/2/3), n	2/20/2/0	-	1/21/4/0	-	0.62	-
Оценка баллонной дистрофии (0/1/2), n	13/6/5	-	13/7/6	-	0.96	-
НАС общая оценка	3 (2-4)	-	3 (2-4)	-	0.70	-
НАС (<4/≥4)	15/9	-	15/11	-	0.73	-
Стадия фиброза (0/1/2/3/4), n	4/9/4/6/1	-	7/12/4/2/1	-	0.53	-

Непрерывные переменные представлены в виде медианы (нижнего и верхнего квантилей). Значения Р получены с помощью t-критерия Уэлча и критерия хи-квадрат при сравнении ИПР и КОНТР исходно и через 72 недели.

Сокращения: ИПР — группа ипраглифлозина; КОНТР — контрольная группа; ИМТ — индекс массы тела; АСТ — аспартатаминотрансфераза; АЛТ — аланинаминотрансфераза; ГГТ — γ-глутамилтранспептидаза; Х-ЛПВП, холестерин липопротеинов высокой плотности; Х-ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; HbA1c — гемоглобин A1c; M2BPGi — изомер гликозилирования Мас-2-связывающего белка; НОМА-IR — оценка инсулинорезистентности с помощью гомеостатической модели; НАС — оценка активности неалкогольной жировой болезни печени.

Дополнительная таблица 2. Характеристики участников для исследуемого показателя 2

	ИПР n=21		КОНТР n=25		Значение Р	
	Исходно	72 неделя	Исходно	72 неделя	Исходно	72 неделя
Клинические характеристики						
Возраст, лет	55.0 (47.0-65.0)	-	50.0 (48.0-69.0)	-	0.87	-
Мужской пол, n (%)	14 (66.7)	-	13 (52.0)	-	0.31	-
Масса тела, кг	81.7 (71.7-87.6)	74.7 (69.1- 83.0)	76.0 (62.0-86.7)	75.00 (62.4-83.8)	0.63	0.99
ИМТ, кг/м ²	29.3 (27.1-31.4)	28.4 (24.3-29.5)	28.6 (25.6-33.1)	29.5 (25.1-32.4)	0.92	0.25
Гипертензия, n (%)	8 (38.1)	-	6 (30.0)	-	0.30	-
Дислипидемия, n (%)	11 (52.4)	-	18 (72.0)	-	0.17	-
Лабораторные анализы						
Тромбоциты, ×10 ³ /мкл	21.1 (16.8-24.8)	19 (14.6-24.9)	21.8 (18.5-26.9)	21.3 (18.6-25.1)	0.57	0.34
АСТ, Ед/л	43 (33-57)	33 (23-48)	40 (33-74)	47 (27-65)	0.25	0.06
АЛТ, Ед/л	57 (43-70)	42 (29-53)	51 (38-99)	53 (36-81)	0.53	0.06
ГГТ, Ед/л	68 (38-114)	50 (30-63)	54 (36-87)	52 (36-72)	0.49	0.47
Общий билирубин, мг/дл	1.0 (0.7-1.1)	1.0 (0.88-1.33)	0.8 (0.6-1.0)	0.9 (0.6-1.1)	0.08	0.50
Альбумин, г/дл	4.4 (4.3-4.6)	4.3 (3.9-4.5)	4.3 (4.1-4.6)	4.3 (4.0-4.6)	0.38	0.58
Общий холестерин, мг/дл	179 (165-194)	185 (167-201)	200 (183-220)	191 (173-224)	0.03	0.16
Х-ЛПВП, мг/дл	54 (46-64)	53 (47-60)	50 (43-56)	46 (43-56)	0.06	0.07
Х-ЛПНП, мг/дл	110 (89-121)	113 (96-134)	124 (98-146)	115 (106-136)	0.10	0.71
Триглицериды, мг/дл	126.0 (100-156)	115 (92-167)	132 (109-163)	161 (119-196)	0.24	0.08
Глюкоза натощак, мг/дл	114 (104-132)	110 (102-120)	120.0 (112-141)	125 (111-140)	0.04	0.03
HbA1c, %	6.5 (6.1-7.0)	6.0 (5.9-6.3)	6.8 (6.3-7.1)	6.6 (6.2-7.5)	0.29	< 0.01
Инсулин натощак, мкЕд/мл	16.2 (14.7-22.3)	11.9 (8.0-17.8)	21.4 (15.3-29.1)	17.7 (14.0-29.1)	0.97	0.02
НОМА-IR	5.1 (3.7-6.0)	2.8 (2.3-5.2)	6.6 (4.3-9.8)	6.0 (3.7-9.6)	0.68	0.01
С-пептид, мг/дл	3.3 (2.6-3.9)	2.9 (2.4-3.6)	3.6 (2.8-4.7)	3.2 (2.7-5.1)	0.20	0.10
Креатинин, мг/дл	0.80 (0.64-0.97)	0.74 (0.56-0.90)	0.75 (0.67-0.92)	0.75 (0.64-0.91)	0.49	0.87
Ферритин, нг/мл	250.5 (142-320)	157 (99-242)	179 (102-354)	175.5 (106-279)	0.72	0.27
Домен 7s коллагена IV типа	4.5 (4.1-7.1)	4.4 (3.7-4.9)	5.0 (4.6-6.0)	5.1 (4.5-6.2)	0.81	0.04
M2BPGi, C.O.I	0.70 (0.41-0.99)	0.65 (0.49-0.98)	0.90 (0.65-1.27)	0.78 (0.68-1.32)	0.09	0.03
Анализ визуальных методов исследования						
Площадь висцерального жира, см ²	180 (116-222)	191 (131-215)	176 (142-226)	163 (126-226)	0.82	0.57
Площадь подкожножировой клетчатки, см ²	220 (180-275)	193 (158-244)	237 (169-311)	232 (152-309)	0.36	0.22
Результаты гистологического исследования						
Оценка стеатоза (0/1/2/3), n	1/13/4/3	2/13/6/0	1/13/10/1	3/13/4/5	0.36	0.15
Оценка воспаления (0/1/2/3), n	2/18/1/0	3/18/0/0	1/20/4/0	3/18/4/0	0.39	0.16
Оценка баллонной дистрофии (0/1/2), n	10/6/5	17/4/0	12/7/6	12/8/5	0.99	0.03
НАС общая оценка	3 (2-4)	2 (2-3)	3 (2-4)	3 (2-4)	0.64	0.01
НАС (<4/≥4)	13/8	19/2	14/11	14/11	0.69	0.01
Стадия фиброза (0/1/2/3/4), n	4/8/3/5/1	10/3/4/4/0	7/11/4/2/1	3/13/4/4/1	0.66	0.03

Непрерывные переменные представлены в виде медианы (нижнего и верхнего квантилей). Значения Р получены с помощью t-критерия Уэлча и критерия хи-квадрат при сравнении ИПР и КОНТР исходно и через 72 недели.

Сокращения: ИПР — группа ипраглифлозина; КОНТР - контрольная группа; ИМТ — индекс массы тела; АСТ — аспартатаминотрансфераза; АЛТ — аланинаминотрансфераза; ГГТ — γ-глутамилтранспептидаза; Х-ЛПВП, холестерин липопротеинов высокой плотности; Х-ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; HbA1c — гемоглобин A1c; M2BPGi — изомер гликозилирования Мас-2-связывающего белка; НОМА-IR — оценка инсулинорезистентности с помощью гомеостатической модели; НАС — оценка активности неалкогольной жировой болезни печени

Дополнительная таблица 3. Лекарственные препараты, используемые для лечения сопутствующих заболеваний, связанных с образом жизни

Сопутствующие препараты на исходном этапе	Исследуемый показатель 1		Исследуемый показатель 2	
	ИПР (n=24)	КОНТР (n=26)	ИПР (n=21)	КОНТР (n=25)
Метформин	2	3	2	2
Ингибитор альфа-глюкозидазы	0	1	0	1
Ингибитор ДПП-4	3	3	2	2
Статин	5	4	4	3
Эзетимиб	0	1	0	1
Фенофибрат	1	0	0	0
Этиловые эфиры омега-3 кислот	1	0	0	0
Блокатор рецептора ангиотензина 2	7	5	4	3
Ингибитор АПФ	1	1	1	1
Блокатор кальциевых каналов	4	3	3	3
Бета-блокатор	1	0	0	0

Сокращения: ДПП-4 – дипептидилпептидаза 4, АПФ – ангиотензинпревращающий фермент, ИПР – группа ипраглифлозина, КОНТР – контрольная группа

Дополнительная таблица 4. Изменения в отдельных компонентах НАС и стадии фиброза

Оценка стеатоза

ИПР		Исходно			
		0	1	2	3
72 неделя	0	1	0	1	0
	1	0	10	0	3
	2	0	3	3	0
	3	0	0	0	0

КОНТР		Исходно			
		0	1	2	3
72 неделя	0	0	3	0	0
	1	1	8	4	0
	2	0	1	3	0
	3	0	1	3	1

Оценка воспаления

КОНТР		Исходно			
		0	1	2	3
72 неделя	0	0	3	0	0
	1	2	15	1	0
	2	0	0	0	0
	3	0	0	0	0

КОНТР		Исходно			
		0	1	2	3
72 неделя	0	0	2	1	0
	1	1	15	2	0
	2	0	3	1	0
	3	0	0	0	0

Оценка баллонной дегенерации

ИПР		Исходно		
		0	1	2
72 неделя	0	10	6	1
	1	0	0	4
	2	0	0	0

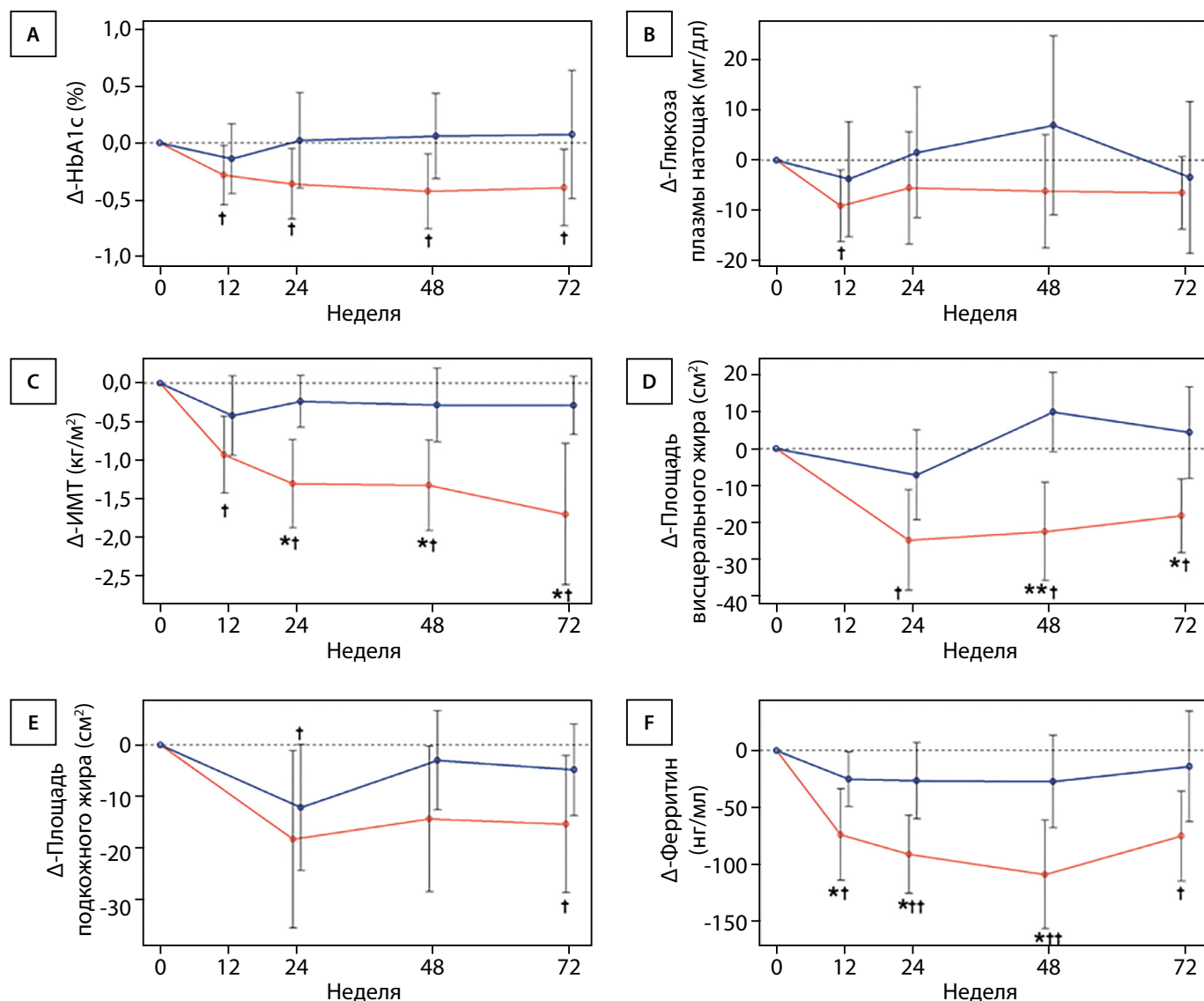
КОНТР		Исходно		
		0	1	2
72 неделя	0	8	2	2
	1	4	2	2
	2	0	3	2

Оценка фиброза

ИПР		Исходно				
		0	1	2	3	4
72 неделя	0	3	6	0	1	0
	1	0	1	2	0	0
	2	0	1	1	2	0
	3	1	0	0	2	1
	4	0	0	0	0	0

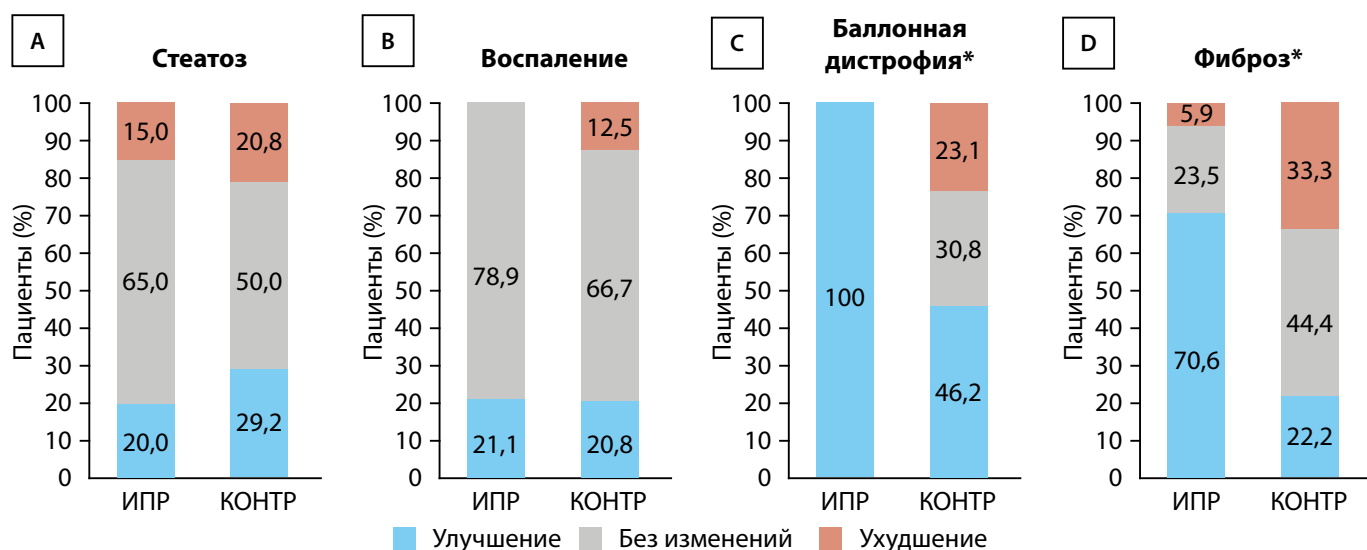
КОНТР		Исходно				
		0	1	2	3	4
72 неделя	0	2	1	0	0	0
	1	4	6	2	1	0
	2	1	3	0	0	0
	3	0	1	2	1	0
	4	0	0	0	0	1

Патологоанатомическая оценка в группах ИПР и КОНТР исходно и через 72 недели лечения. Количество пациентов указано в цветных ячейках (синий — улучшение; серый — без изменений; красный — ухудшение между исходной оценкой и 72 неделей). НАСГ — показатель активности неалкогольной жировой болезни печени; ИПР — группа, принимающая ипраглифлозин; КОНТР — контрольная группа



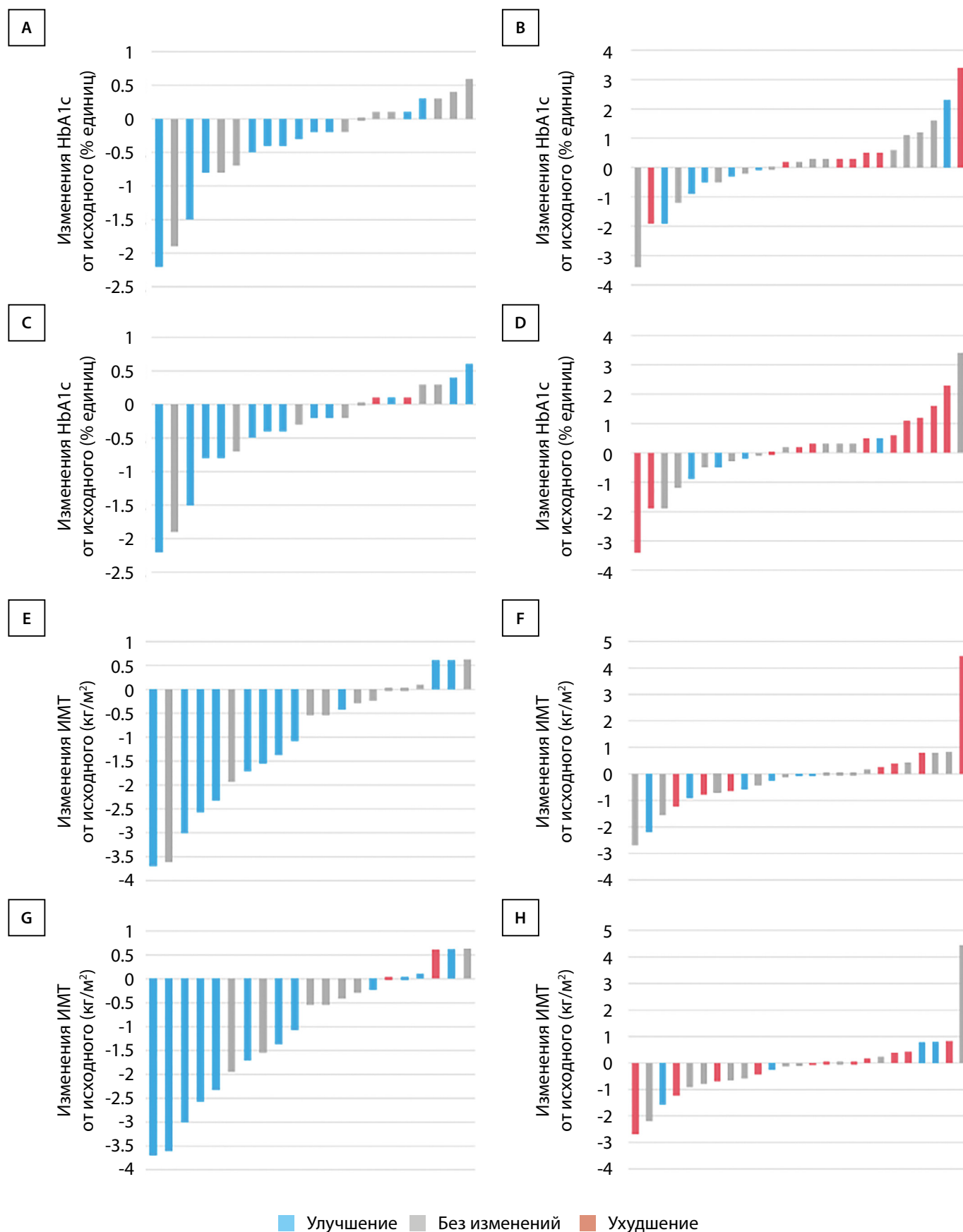
Дополнительный рисунок 1. Изменение параметров исследуемого показателя 2 от исходного периода

Средние изменения (А) уровня гемоглобина А1с, (В) концентрации глюкозы в плазме крови натощак, (С) индекса массы тела, (Д) площади висцерального жира, (Е) площади подкожно-жировой клетчатки и (Ф) концентрации ферритина в сыворотке крови в группах ИПР (красная линия) и КОНТР (синяя линия) по сравнению с исходным уровнем. Данные представлены в виде средних значений и стандартных отклонений. ИМТ — индекс массы тела; ИПР — ипраглифлозин; КОНТР — контроль. * $p < 0,05$ и ** $p < 0,01$, согласно t-критерию Уэлча для двух выборок, при сравнении между группами. $\dagger p < 0,05$ и $\dagger\dagger p < 0,01$, согласно t-тесту с одной выборкой, по сравнению с исходным уровнем.



Дополнительный рисунок 2. Оценка биоптатов печени

(А)–(Д) Участники с оценкой 0 баллов или стадией 0 по каждому компоненту были исключены. (А) стеатоз (ИПР, $n=20$ против КОНТР, $n=24$), (В) воспаление (ИПР, $n=19$ против КОНТР, $n=24$), (С) баллонная дистрофия (ИПР, $n=11$ против КОНТР, $n=13$) и (Д) фиброз (ИПР, $n=17$ по сравнению с КОНТР, $n=18$). ИПР — группа ипраглифлозина; КОНТР — контрольная группа. * $p < 0,05$, согласно t-критерию Уэлча для двух выборок.



Дополнительный рисунок 3. Патанатомическая конечная точка (баллунинг и фиброз) и изменения уровня гемоглобина A1c и ИМТ между исходным уровнем и 72 неделями у отдельных пациентов.

Пошаговая диаграмма изменений уровня гемоглобина A1c и ИМТ у отдельных пациентов. Результаты баллонной дегенерации гепатоцитов и изменения уровня гемоглобина A1c у пациентов в группах ИПР (A) и КОНТР (B). Исходы фиброза и изменения уровня гемоглобина A1c у пациентов группы ИПР (C) и группы КОНТР (D). Исходы баллонной дегенерации и изменения ИМТ у пациентов группы ИПР (E) и группы КОНТР (F). Исходы фиброза и изменения ИМТ у пациентов из групп ИПР (G) и КОНТР (H). Цвета каждой полоски на графиках-каскадах отражают исходы (синий — улучшение; серый — без изменений; красный — ухудшение между исходным уровнем и 72 неделями). HbA1c — гемоглобин A1c; ИМТ — индекс массы тела; ИПР — ипраглифлозин; КОНТР — контроль.

CARDIOVASCULAR RISK ASSESSMENT WITH THE AMERICAN HEART ASSOCIATION CALCULATOR IN TYPE 2 DIABETES PATIENTS: A COMPARISON OF EMPAGLIFLOZIN INDICATIONS BASED ON AMERICAN AND EUROPEAN GUIDELINES IN SOUTHEAST OF IRAN IN 2023



© Seyedeh Mahdiah Khoshnazar^{1,2}, Reza Shabanzadeh³, Gholamreza Yousefzadeh^{4*}

¹Gastroenterology and Hepatology Research Center, Institute of Basic and Clinical Physiology Sciences, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

²Clinical Research Development Department, Afzalipour Hospital, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

³Physiology Research Center, Institute of Neuropharmacology, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

⁴Cardiovascular Research Center, Institute of Basic and Clinical Physiology, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

BACKGROUND: This study uses the AHA Risk Calculator to initiate empagliflozin in diabetic patients at risk of cardiovascular disease by comparing the threshold to current guidelines.

AIM: The purpose of this study is to use the American Heart Association's Cardiovascular Risk Calculator to initiate empagliflozin in patients at cardiovascular risk and to determine an appropriate threshold for initiation of this drug compared to current European and American guidelines for the treatment of diabetes mellitus.

MATERIALS AND METHODS: Information was collected on 800 patients with type 2 diabetes mellitus aged 40 to 79 years and aged 40 to 79 years in the city of Kerman. Patients with indications to start empagliflozin were identified in accordance with the latest European and American guidelines. Using the American Heart Association's 10-year Cardiovascular Disease Risk Calculator, the patients' scores were calculated.

RESULTS: Of the 800 patients, 435 patients had indications for empagliflozin as recommended. Patients who were recommended to initiate treatment with this medication exhibited a notably elevated likelihood of developing cardiovascular disease. The incidence of risk factors for cardiovascular issues was assessed, with nephropathy, retinopathy, and stroke being the most closely linked to the commencement of empagliflozin as per recommendations in diabetes management guidelines.

CONCLUSION: The American Heart Association calculator can be used to start empagliflozin with a threshold of 6% in women and 6.5% in men.

KEYWORDS: type 2 diabetes mellitus; cardiovascular diseases; empagliflozin; American Heart Association Calculator; U.S. and European Diabetes Guidelines.

ОЦЕНКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА С ПОМОЩЬЮ КАЛЬКУЛЯТОРА АМЕРИКАНСКОЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ АССОЦИАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА: СРАВНЕНИЕ ПОКАЗАНИЙ К ПРИМЕНЕНИЮ ЭМПАГЛИФЛОЗИНА НА ОСНОВЕ АМЕРИКАНСКИХ И ЕВРОПЕЙСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ В ЮГО-ВОСТОЧНОМ ИРАНЕ В 2023 ГОДУ

© Seyedeh Mahdiah Khoshnazar^{1,2}, Reza Shabanzadeh³, Gholamreza Yousefzadeh^{4*}

¹Научно-исследовательский центр гастроэнтерологии и гепатологии, Институт фундаментальной и клинической физиологии, Керманский медицинский университет, Керман, Иран

²Больница Афзалипур, Медицинский университет Кермана, Керман, Иран

³Научно-исследовательский центр физиологии, Институт нейрофармакологии, Керманский медицинский университет, Керман, Иран

⁴Научно-исследовательский центр сердечно-сосудистых заболеваний, Институт фундаментальной и клинической физиологии, Керманский медицинский университет, Керман, Иран

ОБОСНОВАНИЕ. В данном исследовании используется калькулятор риска Американской кардиологической ассоциации (АНА) для определения показаний к назначению эмпаглифлозина пациентам с сахарным диабетом, находящимся в группе сердечно-сосудистого риска, с последующим сравнением порогов с актуальными рекомендациями.

ЦЕЛЬ. Оценить возможность использования калькулятора сердечно-сосудистого риска Американской кардиологической ассоциации для определения момента начала терапии эмпаглифлозином у пациентов с повышенным риском и определить соответствующий порог начала терапии по сравнению с действующими американскими и европейскими рекомендациями по лечению сахарного диабета.



МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Были собраны данные о 800 пациентах с сахарным диабетом 2 типа в возрасте от 40 до 79 лет, проживающих в городе Керман. Пациенты с показаниями к назначению эмпаглифлозина были определены на основе последних европейских и американских клинических рекомендаций. С помощью 10-летнего калькулятора риска сердечно-сосудистых заболеваний АНА рассчитывались индивидуальные баллы риска.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Из 800 пациентов у 435 были выявлены показания к назначению эмпаглифлозина в соответствии с рекомендациями. У этих пациентов отмечалась значительно повышенная вероятность развития сердечно-сосудистых заболеваний. При анализе факторов риска наибольшая связь с началом терапии эмпаглифлозином наблюдалась при наличии нефропатии, ретинопатии и инсульта, согласно современным рекомендациям по лечению диабета.

ВЫВОД. Калькулятор Американской кардиологической ассоциации может быть использован для начала терапии эмпаглифлозином при достижении порогового уровня риска: 6% для женщин и 6,5% для мужчин.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 2 типа; сердечно-сосудистые заболевания; эмпаглифлозин; калькулятор АНА; американские и европейские рекомендации по диабету.

BACKGROUND

Diabetes is a category of metabolic diseases that is characterized by the occurrence of hyperglycemia in the affected person. The prevalence of this disease in Iran in the studies is about 16 percent, but the prevalence of prediabetes or prediabetes stages is higher than this rate. This disease is divided into two general categories of diabetes type 1 (with higher incidence at an early age and related to impaired insulin production) and type 2 diabetes (with higher prevalence in older age and related to insulin resistance). Over the past two decades, the prevalence of the disease has increased from 30 million in 1985 to 415 million in 2017, and type 2 diabetes has increased due to the increasing prevalence of obesity, decreased physical activity, increasing population age, and industrialization of societies [1].

Diabetes is associated with a number of vascular and non-vascular complications, including infection, skin changes and hearing loss and vascular complications include microvascular (neuropathy, retinopathy and nephropathy) and macrovascular (peripheral vascular disease, stroke and myocardial infarction) [1]. There is a strong linear association between type 2 diabetes and heart failure, which is more closely related to blood sugar levels and insulin resistance [2], so that the risk of heart attack is the same as that of someone who has already had a heart attack [3] and cardiovascular disease is responsible for a substantial majority, specifically 80%, of mortality cases among individuals diagnosed with type 2 diabetes, highlighting the significant impact of this comorbidity on the health outcomes and overall well-being of diabetic patients. They impose a huge amount of money on each country's health care system every year [4]. Therefore, prevention and early identification and treatment of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes is important, which is not achieved except by proper and timely treatment of type 2 diabetes [5].

Diet, exercise and medication are used to treat diabetes. A suitable diet for diabetes includes all types of micro-brains and the share of each food category such as carbohydrates, proteins and fats with limitation of saturated fats and salts, which should be observed by the patient with direct supervision of nutrition consultant. Moderate intensity exercise of 30 minutes 3 to 4 times per week is recommended. Blood glucose control drugs include insulin and oral medications, which have been found in the trials that have been shown to be two classes of SGLT2 inh among drugs used in diabetes. Metformin and GLP1 RAs are suitable for reducing cardiovascular complications after metformin [6].

SGLT2 inhibitors, such as empagliflozin, dapagliflozin, canagliflozin, and ertugliflozin, have multiple effects. They contribute to weight loss, regulate blood pressure, impact left ventricular filling pressure, and influence albuminuria. However, it's important to note that these drugs also come with increased risks of urinary tract infections (UTIs), hypotension, diabetic ketoacidosis, acute renal failure, amputation, and fractures [7]. Reduction of cardiovascular complications by this drug class has been evaluated in various clinical trials including EMPA REG, DECLARE TIMI 58 AND CANVAS. In these trials, patients with type 2 diabetes with and without history of cardiovascular complications were evaluated to reduce cardiovascular complications during the use of this drug category, and all three of these trials have suggested the usefulness of these drugs [8]. Most of the effects of these drugs in reducing cardiovascular complications are not related to low blood sugar, but rather the effects of lowering blood pressure and decreasing extravascular volume caused by these drugs [9].

In the field of diabetes treatment, targeted guidelines have been authored that are updated annually. Among these guidelines can be referred to the European and American guidelines in the treatment of diabetes. In the European guideline the start of the pharmaceutical category SGLT2 inhibitors are used in patients with type 2 diabetes. These patients should have pre-existing cardiovascular disease, proteinuria, renal failure, retinopathy, left ventricular hypertrophy, and at least three cardiovascular risk factors (such as obesity, high blood pressure, high blood lipid levels, smoking, and old age). Additionally, if the duration of diabetes is 10 years or more, they should have at least one cardiovascular risk factor for cardiovascular disease. [10]. In the US guidelines, this indication refers to the presence of at least one or more cases of cardiovascular diseases in diabetic patients. These cardiovascular diseases include myocardial infarction, stroke, peripheral vascular disease, angina, heart failure, and renal failure. Specifically, it is defined by either: Proteinuria with albumin excretion greater than 30 mg in 24 hours (normal value below 30), or Reduction of glomerular filtration to below 60 ml per minute, along with high risk factors for heart disease such as retinopathy, left ventricular hypertrophy, obesity, hyperlipidemia, smoking, age, and hypertension [11].

Given the information provided and recognizing the significance of cardiovascular disease as the primary cause of death in diabetic patients, along with the substantial financial burden it places on the country's health system, it is crucial for physicians and researchers to prioritize addressing this issue. To calculate the risk of cardiovascular

disease in diabetic patients more quickly and easily, we can use the American Heart Association's calculator, which was created by the association in 2013 and edited and rewritten by 2017. And the occurrence of cardiovascular risk is defined as a catheter. The calculator analyzes information related to diabetes history, blood pressure, blood lipids, smoking, age, and sex to estimate the 10-year risk of developing cardiovascular disease [12, 13, 14].

In this project, 800 patients with type 2 diabetes mellitus and the mentioned benefits of SGLT2 inh. 800 patients with T2D will be selected through a questionnaire and through in-patient or clinics in the city. Among these people, a number of those who are based on American and European diabetes guidelines indicate the start of empagliflozin. The sensitivity and specificity of the American Heart Association Calculator in determining the appropriate catheter (percentage) for starting the drug empagliflozin compared to the guidelines of the US and Europe is determined so that it can be used as a quantitative alternative to the American and European diabetes guidelines. The individuals diagnosed with type 2 diabetes with the indication of initiation of empagliflozin instead of the guidelines used by the physician and health personnel were used to determine the type 2 diabetes.

RESEARCH AIM

To evaluate the efficacy of the American Heart Association's Calculator in determining the suitability for initiating empagliflozin therapy in patients with Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM), by comparing its sensitivity and specificity against the established American and European diabetes guidelines. This study will involve the selection of 800 patients with T2DM through a comprehensive questionnaire distributed in inpatient settings and clinics within the city. The project seeks to establish whether the Calculator can serve as a reliable quantitative tool, potentially replacing the current guideline-based approach for prescribing empagliflozin, thereby optimizing treatment initiation and improving patient outcomes.

MATERIALS AND METHODS

Our study was conducted as a cross-sectional study in 2013 on patients with type 2 diabetes during April to September 2013. A total of 800 patients with type 2 diabetes (40-79 years old) whose data were collected either in person or absent through a questionnaire designed based on the required data for calculating 10-year cardiovascular risk and the indications of the onset of empagliflozin according to the latest European and American guidelines. Patients were enrolled from Kerman endocrine clinics, hospital archives and hospital endocrine ward. Inclusion criteria were the history of type 2 diabetes, access to blood lipid test and creatinine value, anthropometric data in absentee patients and ages between 40 and 79 years old and exclusion criteria, lack of access to blood lipid information and creatinine value, age outside the age range of 40 to 79 years, and lack of access to anthropometric information in absentee patients. Before entering the study, the conditions were explained to the patients and the patients were informed of confidentiality and non-disclosure of information and not registering their national code and their name and surname.

Place and period of the research

Place of the research. Patients from endocrinology clinics in Kerman city, hospital archive and endocrinology department of the hospital were included in the study.

Period of the research. Our study was conducted as a cross-sectional study in 2013 on patients with type 2 diabetes during April to September 2013.

Populations under study

Population: A total of 800 patients with type 2 diabetes (40-79 years old) whose data were collected either in person or absent through a questionnaire designed based on the required data for calculating 10-year cardiovascular risk and the indications of the onset of empagliflozin according to the latest European and American guidelines.

Inclusion criteria: the history of type 2 diabetes, access to blood lipid test and creatinine value, anthropometric data in absentee patients and ages between 40 and 79 years old.

Exclusion criteria: lack of access to blood lipid information and creatinine value, age outside the age range of 40 to 79 years, and lack of access to anthropometric information in absentee patients. Before entering the study, the conditions were explained to the patients and the patients were informed of confidentiality and non-disclosure of information and not registering their national code and their name and surname.

Method of sampling from the studied population

Using the calculation formula of sample size in cross-sectional studies, considering the accuracy of about 0.05 in the study and prevalence of 23% in previous studies and considering the cross-sectional of this study, the sample size of about 800 people was estimated (p : accuracy in the study, d : prevalence in previous studies and n : Sample size in the study.

$$n = 1.96^2 \times p(1 - p)/d^2$$

Study design

The height of the subjects in the study was measured in a standing position without shoes and with a height of 0.1cm with a precision of 0.1 cm. The weight of the patients was measured using a scale with an accuracy of 0.1 kg and with minimal clothing and without shoes. BMI of the subjects in the study was calculated by dividing the weight (kg) by height (m) in two squares and obese subjects were defined as BMI greater than 30. Blood pressure was measured after sitting for at least 10 minutes using standard mercury manometer. If the abnormal blood pressure was measured at the first measurement, the patient's blood pressure was measured again 30 minutes after the initial measurement. In absent patients (hospital archives), this information was extracted based on the data recorded in the hospitalization records.

The criteria for smoking was autobiographical from current smoking by the patient. The age of the patient was considered as intervals (years) at the time of inclusion. The duration of diabetes was considered as the interval from laboratory diagnosis of diabetes to the time of inclusion in the study.

Blood lipid profile and creatinine were considered based on the closest periodic checkup tests after 12 hours of fasting or data recorded in the patients' clinical records. GFR was calculated using cockroft-gault formula with age (years), weight (kgr), sex and creatinine (mgr/dl) and less than

60 ml/min was considered as diabetic nephropathy. In patients with albumin excretion test in urine, excretion of albumin greater than 30 mgr/dl was considered as diabetic nephropathy.

Diabetic retinopathy was defined by questioning the patients about periodic ophthalmology visits and the presentation of retinal and vascular involvement in diabetes by ophthalmologist with or without interventional ophthalmology.

History of taking lipids or blood pressure pills were collected from the patients' medical history. The history of limb vascular failure was based on the occurrence of limp and pain during walking or activity and previous history of myocardial infarction or preceding in the patient or paraclinical evidence of ischemia and vascular failure due to diabetes.

According to the European guidelines the start of the drug category SGLT2 inh. In type 2 diabetes patients, pre-existing cardiovascular disease (cerebrovascular failure), proteinuria (albuminuria more than 30 mgr/dl), Kidney dysfunction (indicated by a glomerular filtration rate (GFR) less than 60 ml/min), retinal complications (detected during ophthalmology examinations due to diabetes), enlargement of the left ventricle of the heart (observed via echocardiography), and the presence of at least three cardiovascular risk factors (obesity (BMI more than 30 kgr/m²), high blood pressure (more than 130/90 mmHg) High blood lipids (blood lipid values based on the he existence or absence of risk factors for cardiovascular disease), current smoking and older age (over 50 years) or duration of diabetes 10 years and more, along with at least one cardiovascular risk factor for heart failure disease.

According to US guidelines, the presence of one or more cases of cardiovascular diseases in diabetic patients includes conditions such as: myocardial infarction, stroke, peripheral vascular disease, angina, heart and renal failure (indicated by proteinuria with albumin excretion greater than 30 mg in 24 hours or a reduction in glomerular filtration rate below 60 ml per minute) Additionally, individuals at high risk for cardiovascular diseases may exhibit: retinopathy (detected during ophthalmic examinations due to diabetes), left ventricular hypertrophy (observed via echocardiography), obesity (BMI greater than 30 kg/m²), hyperlipidemia (based on blood lipid values and the presence or absence of cardiovascular disease risk), current smoking, age (more than 50 years), hypertension (blood pressure exceeding 130/90 mmHg).

According to the American Heart Association, calculating the 10-year risk of cardiovascular disease involves considering data such as age (in years), sex, systolic blood pressure (mmHg), and diastolic blood pressure (mmHg), total blood cholesterol (mgr/dl), HDL (mgr/dl), LDL (mgr/dl), history of diabetes, current smoking, treatment of hypertension and treatment of blood lipids were entered into this calculation. Finally, the response was determined as a percentage of risk (low risk (under 5%), boundary risk (between 5% and 7.4%), medium risk (between 7.5% and 19.9%) and high risk (more than 20%).

Methods

Specify the definition of including and excluding criteria of observations. For example, if you excluded patients with liver pathology, specify which documents or examinations you used to do this.

List all the clinical, laboratory, instrumental, and other indicants under study which results are provided in the article. Specify or describe the evaluation methods for each of them. For clinical diagnoses, their forms, stages, complications, relapses, remissions, and other clinical events provide the criteria for determining them (or links to such criteria). For laboratory and instrumental indicators, specify the names of the methods and the equipment used.

When you describe experimental research, specify the main indicant (outcome) by which the effect of the intervention is evaluated and describe its determinative criteria.

Statistical analysis

Data were analyzed using SPSS software version 16.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Quantitative variables were reported as standard deviation $\pm$ mean and qualitative data as number and percentage. The Chi-square test was employed to compare qualitative variables among multiple groups, while the t-independent test was utilized to compare quantitative variables between the two groups. Univariate logistic regression was employed to determine the factors influencing the outcome. The role of significant P-value variables in the regression model in predicting unhealthy metabolic status through receiver operating characteristic (ROC) curve was investigated using MedCalc Statistical Software version 20.013 (MedCalc® Software Ltd, Ostend, Belgium). Optimal cut-off was determined using the Youden index. $P < 0.05$ was considered significant.

Ethics review

The study protocol was fully confirmed by the ethical committee (IR.KMU.AH.REC.1401.179) and 401000321 code. The study design is cross-sectional and doesn't need to registration number.

RESULTS

In a cross-sectional and retrospective study carried out between April and September 2002, researchers collected data from 800 patients with type 2 diabetes, aged 40-79 years. The data were obtained through a questionnaire administered at Kerman endocrine clinics, as well as from hospital archives and the endocrinology ward. Frequency of obesity in patients with type 2 diabetes, nephropathy, retinopathy, hyperlipidemia, current smoking use, cardiovascular disease, stroke, peripheral arterial disease and hypertension are shown in (Table 1).

The average LDL, HDL, cholesterol, and Systolic and diastolic blood pressure is shown in (Table 2).

According to the latest American and European diabetes guidelines, 435 out of 800 patients had indication to start empagliflozin so the prevalence of patients with empagliflozin was 54.4%.

Data from patients entered the American Heart Association's 10-year cardiovascular risk calculator in patients who were indicated to start empagliflozin, the majority (49.9%) had a high risk of cardiovascular disease, while in those without an indication for empagliflozin, the majority (46.8%) had a low risk. The difference in cardiovascular disease risk frequency was significant between the two groups ($p = 0.001$). Patients with an indication for empagliflozin had

a significantly higher mean 10-year risk of cardiovascular disease (22.17%) compared to those without an indication (10.67%), and this difference was statistically significant (p -value=0.001) (Table 3).

The risk was 6% according to the American Heart Association's 10-year cardiovascular risk calculator with sensitivity of 97.8% and specificity of 98.5% in accord-

ance with Figure. 1 (the area under the curve is 0.77 and was significant ($p>0.05$) and was determined as the catheter of the onset of empagliflozin in patients with type 2 diabetes.

The risk was 6% according to the American Heart Association's 10-year cardiovascular risk calculation with sensitivity of 97.3% and specificity of 98.3% in women

Table 1. Frequency of cardiovascular risk factors among individuals with type 2 diabetes

		Frequency	Percent
Obesity	Yes	117	14.6
	No	683	85.4
Nephropathy	Yes	216	27
	No	584	73
Retinopathy	Yes	103	12.9
	No	697	87.1
Hyperlipidemia	Yes	235	29.4
	No	565	70.6
Current smoking	Yes	111	13.9
	No	689	86.1
Cardiovascular disease	Yes	92	11.5
	No	708	88.5
Stroke	Yes	48	6
	No	752	94
Peripheral arterial disease	Yes	79	9.9
	No	721	90.1
High blood pressure	Yes	248	31
	No	552	69

Table 2. Determination of mean lipid profile and mean systolic and diastolic blood pressure in patients with type 2 diabetes

	Mean	Standard deviation
LDL	39.110	4.23
HDL	38.66	11.87
Total cholesterol	179.91	55.07
Systolic blood pressure	128.25	14.87
Diastolic blood pressure	80.69	11.27

Table 3. Frequency and average of 10-year risk of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes with and without indication of starting empagliflozin

		Indication for empagliflozin	No indication for empagliflozin	p-value
Frequency 10-year risk of cardiovascular disease	Low	34 (7.8%)	171 (46.8%)	0.001
	Border	27 (6.2%)	36 (9.9%)	
	Medium	157 (36.1%)	95 (26%)	
	Much	217 (49.9%)	63 (17.3%)	
Average 10-year risk of cardiovascular disease		22.17±0.67	10.67±0.6	0.001

according to Figure 2 (the area under the curve is 0.77 and was significant ($p > 0.05$), and the risk was 6.5% with sensitivity of 97.3% and specificity of 98.3% in men according to Figure 3 (the area under the curve was 0.87 and significant ($p > 0.05$) and (Table 4) as the starting catheter Amogliflozine was determined based on gender in patients with type 2 diabetes.

According to univariate analysis of cardiovascular risk factors studied, age, duration of diabetes, nephropathy, retinopathy, hyperlipidemia, current smoking, cardiovascular disease, stroke, peripheral arterial disease and hypertension were significantly correlated with the indication of empagliflozin initiation and the highest effects were nephropathy (85.79%), retinopathy (36.02%) and stroke (10.15%), respectively (Table 5).

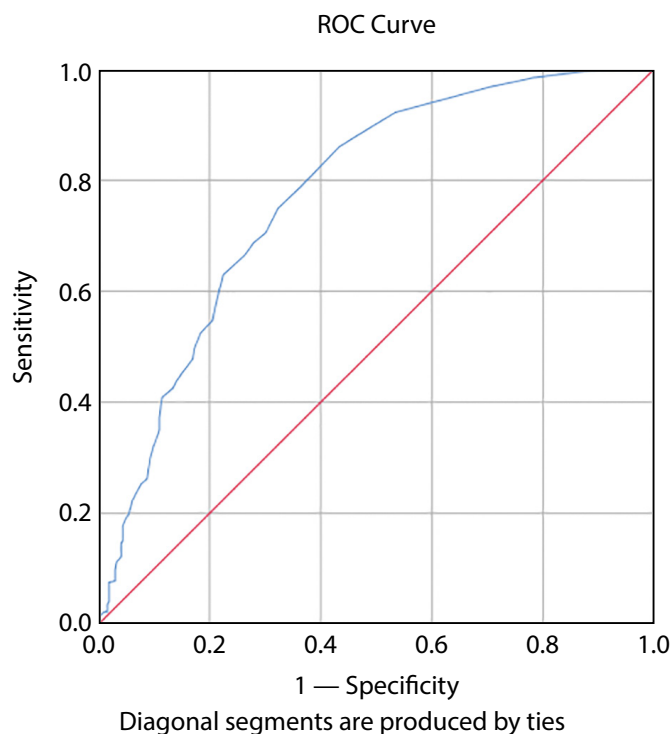


Figure 1. Cutoff Beginning Empagliflozine Based on 10-Year Risk of Cardiovascular Disease According to the American Heart Association Calculation.

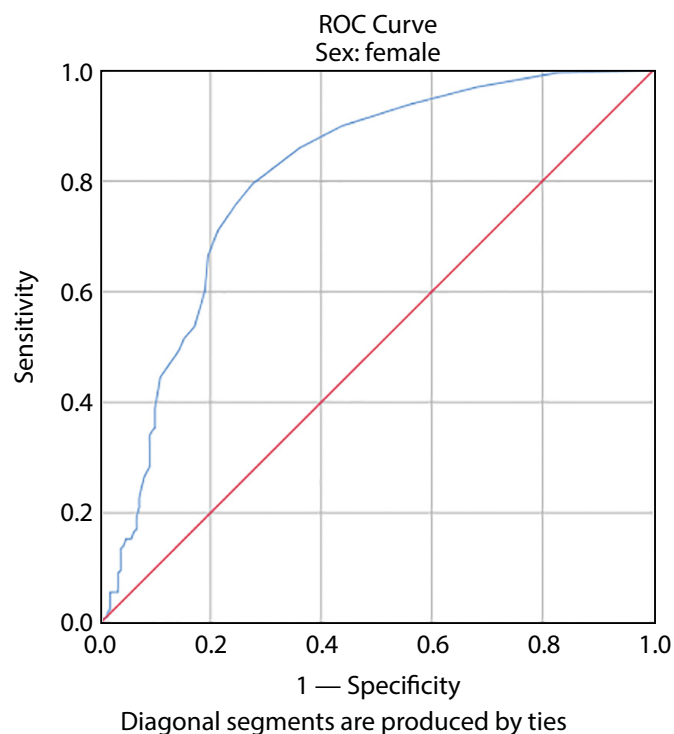


Figure 2. Cutoff Beginning of Empagliflozine Based on 10-Year Risk of Cardiovascular Disease According to the American Heart Association Calculation in Women.

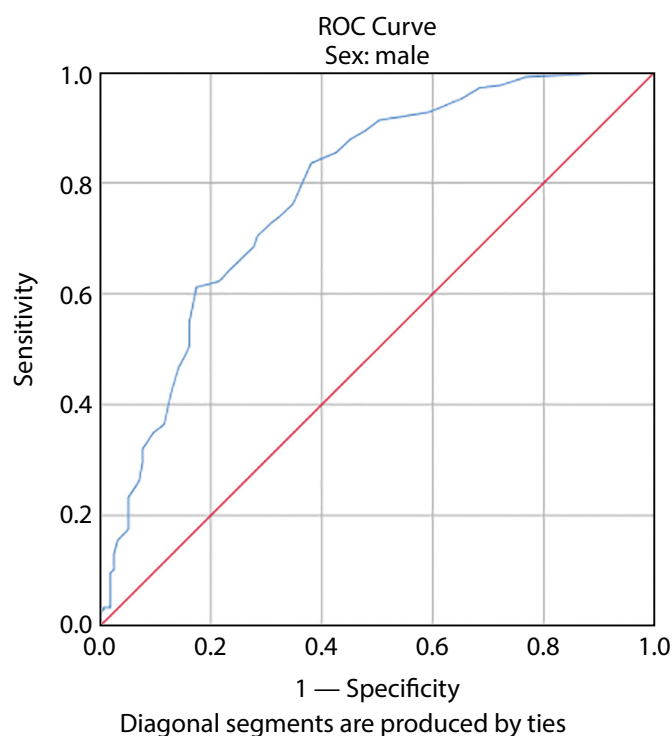


Figure 3. Cutoff Beginning Empagliflozine Based on 10-Year Risk of Cardiovascular Disease According to American Heart Association Calculation in Men.

Table 4. Determination of the Cataf Indication of Starting Empagliflozine Based on 10-Year Risk Percentage of Cardiovascular Disease by Gender in individuals with Type 2 Diabetes

Gender	Area under the curve	standard error	p-value	confidence interval 95%	
				Lower limit	Upper limit
Man	0.78	0.05	0.02	0.67	0.9
Woman	0.77	0.02	<0.001	0.71	0.82

Table 5. Determination of Regression Regression Indication of the Onset of Empagliflozine Based on Cardiovascular Factor Risk in individuals with Type 2 Diabetes

	p-value	OR
Gender	0.16	1.21
Age	<0.001	0.86
Obesity	0.4	1.15
LDL	96/0	1
HDL	0.09	1.01
Cholesterol	0.064	1
Duration of diabetes	<0.001	0.77
Nephropathy	<0.001	85.79
Retinopathy	<0.001	36.02
Hyperlipidemia	<0.001	2.87
Smoking	0.003	1.90
Cardiovascular disease	<0.001	12.42
Stroke	<0.001	10.12
Peripheral arterial disease	<0.001	18.8
High blood pressure	<0.001	4.49

DISCUSSION

In our study, 800 patients with type 2 diabetes whose mean age was 9.97 ± 58.47 years with the age range (88-40 years) were studied. Of these, 361 (45.1%) were male and 439 (54.9%) were female. The mean duration of type 2 diabetes was 11.5 ± 7.48 years.

In the EMPRISE study, 18,800 people took empagliflozin and 201839 took sitagliptin. Compared to the sitagliptin-treated group, patients receiving empagliflozin treatment had fewer underlying diseases, were younger, and had a higher proportion of males. The average age of the patients was 59 years, and 54% of them were male. Additionally, 25% of the patients had a history of cardiovascular disease. The prevalence of diabetic nephropathy was 7.9%, diabetic retinopathy was 5.9% and peripheral vascular disease was 4%. 76.4% had hypertension and 6.7% had chronic kidney disease, mean total serum cholesterol was 17669, the average HDL was 44.07 and the average LDL was 84.41 [15].

In the EMPA REG study, 7042 participants, the mean age of patients was 63 years.

72% of the participants were male. More than 50% of patients had a diabetes duration of more than 10 years. 47% had a history of myocardial infarction. 23% had a history of stroke. 52% of patients had GFR between 60 and 90. 77% were treated with hyperlipidemia and 94% were treated with hypertension. 20% of patients were obese, mean blood

pressure was 135.77, serum total cholesterol was 162.4, LDL 85 and HDL was 46.4 [16, 17].

The CANVAS study involved 10,142 patients who had type 2 diabetes mellitus and were over 50 years of age. These patients had at least 2 cardiovascular risk factors and were enrolled in a randomized, double-blind clinical trial. One group was treated with placebo and the other was treated with canagliflozin at a dose of 100 mgr or 300 mgr and followed for 2.4 years. In these patients, the average GFR was 76.5 ± 20.5 ml/min/ 1.73 m^2 , and the duration of diabetes was 13.5 years on average. Cases of cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction and non-fatal stroke during this period were reported 26.9 cases per 1,000 patients per year in the canagliflozin-treated group and 31.5 cases per 1,000 patients per year in the placebo-treated group. Hospitalizations for heart failure were reported to be 5.5 cases per 1,000 patients per year in the canagliflozin treated group and 8.7 cases per 1,000 patients per year in the placebo-treated group [18].

The DECLARE-TIMI 58 study included 7,160 patients with type 2 diabetes. These patients were men over 55 years and women over 60 years old, all of whom had at least one cardiovascular risk factor. They were randomly enrolled in a double-blind clinical trial. One group was treated with placebo and the other group received 10 mgr dapagliflozin and followed up for 4 years. The average GFR was 85.25 ml/min/ 1.73 m^2 in these patients, the average duration of diabetes was 11 years. Cardiovascular mortality,

non-fatal myocardial infarction and non-fatal stroke were 8.8% in the dapagliflozin treated group and 9.4% in placebo-treated group. Hospitalizations due to heart failure were 2.5% in the group treated with dapagliflozin and 3.3% in placebo-treated group [19].

The Salsali et al. study was conducted as a meta-analysis of data from 8 clinical trials of 11,292 patients with type 2 diabetes. The patients were divided into two groups treated with empagliflozin (10 mgr and 25 mgr) and placebo therapy. In the group treated with empagliflozin, there was a 4-point MACE (Major Adverse Cardiovascular Events) which included cardiovascular mortality, non-fatal myocardial infarction, non-fatal stroke, and unstable angina with hospitalization. This occurred in 9.5% of the patients. In comparison, the placebo-treated group had an 8% occurrence of the same events. Additionally, the empagliflozin-treated group experienced a 3-point MACE, which included cardiovascular mortality, non-fatal myocardial infarction, and non-fatal stroke. This was in contrast to the placebo-treated group. [20].

In our study, in accordance with the latest American and European diabetes guidelines, 435 (54.4%) of 800 people indicated the onset of empagliflozin. Among patients recommended to begin empagliflozin treatment, the majority at high cardiovascular risk numbered 217 (49.9%). Conversely, in the group not advised to start empagliflozin, most individuals were at low cardiovascular risk. The average 10-year cardiovascular risk was 22.17% for those suggested to start empagliflozin, compared to 10.67% for those without such a recommendation. These findings were statistically significant.

Based on prior research and the advantages of empagliflozin in lessening cardiovascular issues among type 2 diabetes patients, current protocols have pinpointed the criteria for commencing this medication in those with a significant cardiovascular threat. This disparity is attributed to the cardiovascular peril of patients outlined in these protocols as a criterion for initiating treatment (references 10 and 11). Earlier studies have not assessed the decade-long cardiovascular risk for patients with and without the recommendation to initiate empagliflozin therapy.

In our study, age, duration of diabetes, nephropathy, retinopathy, hyperlipidemia, current smoking, cardiovascular disease, stroke, peripheral arterial disease and hypertension were significantly correlated with the indication of starting empagliflozin and the highest effect was nephropathy (85.79%), retinopathy (36.02%) and stroke (10.15%).

The risk was 6% according to the American Heart Association's 10-year cardiovascular risk calculation with sensitivity of 97.8% and specificity of 98.5% as the catheter

of amoglyflosin in Individuals diagnosed with type 2 diabetes. The risk was 6% according to the American Heart Association's 10-year cardiovascular risk calculation with sensitivity of 97.3%, specificity of 98.3% in women and 6.5% with sensitivity of 97.3% and specificity of 98.3% in men as the catheter of starting amoglyflosin in individuals diagnosed with type 2 diabetes was determined based on gender. Among the limitations of our study was the lack of access to all patient data, such as information about blood lipid tests, creatinine number and albumin excretion in urine. To solve this problem, studies by performing the required experiments simultaneously with obtaining data for better access to these experiments are recommended. One of the strengths of our study is the importance of calculating 10-year cardiovascular risk as an alternative to starting empagliflozin in patients with type 2 diabetes and determining the appropriate percentage for starting this drug due to the benefits of this drug in reducing future cardiovascular events.

CONCLUSION

According to our study, patients with the indication of starting empagliflozin according to European and American diabetes guidelines have a higher risk of cardiovascular disease based on the American Heart Association's 10-year cardiovascular risk calculator and this is statistically significant. Considering this issue in patients with type 2 diabetes, this calculator can be used as a suitable alternative to these guidelines for starting empagliflozin. According to our study, a 6% cataf with high sensitivity and specificity indicates the onset of empagliflozin.

OTHER INFORMATION

The source of financing. No funding was received by the researchers for this research.

Conflicts of interests. The researchers declare that no conflicts of interest exist for this research work.

Participation of authors. Gholamreza Yousefzadeh: Conceptualization, methodology, Investigation, Project administration. Reza Shaban-zadeh: formal analysis. Seyedeh Mahdieh Khoshnazar: Writing – original draft and Writing – review & editing. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript. "All the authors approved the final version of the article before the publication and expressed their 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. The authors would like to thank Kerman University of Medical Sciences for concerning this manuscript.

REFERENCES

1. Kasper D, Fauci A, Hauser S, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine: Diabetes Mellitus. New York: McGraw-Hill; 2015.
2. Paneni F, Lüscher TF. Cardiovascular Protection in the Treatment of Type 2 Diabetes: A Review of Clinical Trial Results Across Drug Classes. *Am J Med.* 2017;130(6S):S18-S29. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.04.008>
3. Creager MA, Lüscher TF, Cosentino F, Beckman JA. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part I. *Circulation.* 2003;108(12):1527-32. doi: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000091257.27563.32>
4. Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC, Brown J, Zhao F, Hunt D, Piegas L, Calvin J, Keltai M, Budaj A. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry. *Circulation.* 2000;102(9):1014-9. doi: <https://doi.org/10.1161/01.cir.102.9.1014>

5. Mellbin LG, Anselmino M, Rydén L. Diabetes, prediabetes and cardiovascular risk. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2010;17 Suppl 1:S9-14. doi: <https://doi.org/10.1097/01.hjr.0000368192.24732.2f>
6. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: *Standards of Medical Care in Diabetes-2020* [published correction appears in *Diabetes Care*. 2020 Aug;43(8):1979. doi: <https://doi.org/10.2337/dc20-ad08a>]. *Diabetes Care*. 2020;43(Suppl 1):S98-S110. doi: <https://doi.org/10.2337/dc20-S009>
7. Lu H, Meyer P, Hullin R. Use of SGLT2 inhibitors in cardiovascular diseases: why, when and how?. *Swiss Med Wkly*. 2020;150:w20341. doi: <https://doi.org/10.4414/SMW.2020.20341>
8. Canivell S, Mata-Cases M, Vlachos B, et al. How Many Patients with Type 2 Diabetes Meet the Inclusion Criteria of the Cardiovascular Outcome Trials with SGLT2 Inhibitors? Estimations from a Population Database in a Mediterranean Area. *J Diabetes Res*. 2019;2019:2018374. doi: <https://doi.org/10.1155/2019/2018374>
9. Abdul-Ghani M, Del Prato S, Chilton R, DeFronzo RA. SGLT2 Inhibitors and Cardiovascular Risk: Lessons Learned From the EMPA-REG OUTCOME Study. *Diabetes Care*. 2016;39(5):717-725. doi: <https://doi.org/10.2337/dc16-0041>
10. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD [published correction appears in *Eur Heart J*. 2020 Dec 1;41(45):4317. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz828>]. *Eur Heart J*. 2020;41(2):255-323. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>
11. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2022 [published correction appears in *Diabetes Care*. 2022 May 1;45(5):1296. doi: <https://doi.org/10.2337/dc22-er05>] [published correction appears in *Diabetes Care*. 2022 Sep 01;45(9):2178-2181. doi: <https://doi.org/10.2337/dc22-ad08>]. *Diabetes Care*. 2022;45(Suppl 1):S144-S174. doi: <https://doi.org/10.2337/dc22-S010>
12. Bertolucci MC, Rocha VZ. Cardiovascular risk assessment in patients with diabetes [published correction appears in *Diabetol Metab Syndr*. 2017 Sep 19;9:70. doi: <https://doi.org/10.1186/s13098-017-0270-9>]. *Diabetol Metab Syndr*. 2017;9:25. doi: <https://doi.org/10.1186/s13098-017-0225-1>
13. Das SR, Everett BM, Birtcher KK, et al. 2020 Expert Consensus Decision Pathway on Novel Therapies for Cardiovascular Risk Reduction in Patients With Type 2 Diabetes: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(9):1117-1145. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.037>
14. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines [published correction appears in *Circulation*. 2019;140(11):e649-e650. doi: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000725>] [published correction appears in *Circulation*. 2020 Jan 28;141(4):e60. doi: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000755>] [published correction appears in *Circulation*. 2020 Apr 21;141(16):e774. doi: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000771>]. *Circulation*. 2019;140(11):e596-e646. doi: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000678>
15. Paterno E, Pawar A, Franklin JM, et al. Empagliflozin and the Risk of Heart Failure Hospitalization in Routine Clinical Care. *Circulation*. 2019;139(25):2822-2830. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039177>
16. Kluger AY, Tecson KM, Barbin CM, et al. Cardiorenal Outcomes in the CANVAS, DECLARE-TIMI 58, and EMPA-REG OUTCOME Trials: A Systematic Review. *Rev Cardiovasc Med*. 2018;19(2):41-49. doi: <https://doi.org/10.31083/j.rcm.2018.02.907>
17. Fitchett D, Butler J, van de Borne P, et al. Effects of empagliflozin on risk for cardiovascular death and heart failure hospitalization across the spectrum of heart failure risk in the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Eur Heart J*. 2018;39(5):363-370. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx511>
18. Mahaffey KW, Neal B, Perkovic V, et al. Canagliflozin for Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Events: Results From the CANVAS Program (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study). *Circulation*. 2018;137(4):323-334. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032038>
19. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. The design and rationale for the Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events (DECLARE)-TIMI 58 Trial. *Am Heart J*. 2018;200:83-89. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2018.01.012>
20. Salsali A, Kim G, Woerle HJ, Broedl UC, Hantel S. Cardiovascular safety of empagliflozin in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of data from randomized placebo-controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18(10):1034-1040. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12734>
21. Zinman B, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of a randomized, placebo-controlled cardiovascular outcome trial of empagliflozin (EMPA-REG OUTCOME™). *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13:102. doi: <https://doi.org/10.1186/1475-2840-13-102>

AUTHORS INFO

***Gholamreza Yousefzadeh**, MD; address: Haft Bagh Alavi Street, Kerman University of Medical Sciences, Iran; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9864-0839>; e-mail: dryousefzadeh@yahoo.com

Seyedeh Mahdieh Khoshnazar, PhD, Associated Professor, address: Haft Bagh Alavi Street, Kerman University of Medical Sciences, Iran; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5394-5660>; e-mail: m.khoshnazar@kmu.ac.ir

Reza Shabanzadeh, MD; address: Haft Bagh Alavi Street, Kerman University of Medical Sciences, Iran; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6940-8448>; e-mail: Shabanzadehr@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Khoshnazar S.M., Shabanzadeh R., Yousefzadeh G. Оценка сердечно-сосудистого риска с помощью калькулятора Американской кардиологической ассоциации у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: сравнение показаний к применению эмпаглифлозина на основе американских и европейских рекомендаций в юго-восточном Иране в 2023 году // *Сахарный диабет*. — 2025. — Т. 28. — №2. — С. 228-236. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13153>

TO CITE THIS ARTICLE:

Khoshnazar SM, Shabanzadeh R, Yousefzadeh G. Cardiovascular risk assessment with the American Heart Association calculator in type 2 diabetes patients: A comparison of empagliflozin indications based on American and European guidelines in southeast of Iran in 2023. *Diabetes Mellitus*. 2025;28(2):228-236. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13153>

MEDICATION ADHERENCE IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS AND INFLUENCING FACTORS IN INDONESIA



© Puji Lestari^{1*}, Liyanovitasari¹, Heri Prabowo²

¹Department of Nursing, Faculty of Health, Universitas Ngudi Waluyo, Semarang, Indonesia

²Departemen of Management, Faculty of Business and Economics, Universitas PGRI Semarang, Indonesia

BACKGROUND: Diabetes Mellitus significantly impacts the quality of human resources and substantially increases health-care costs. Good adherence to diabetes treatment can control blood sugar levels and minimize hospitalization.

AIM: To determine the medication adherence profile in patients with diabetes mellitus and the influencing factors.

MATERIALS AND METHODS: A cross-sectional study was used in Kalinyamatan Primary Health Center, Central Java, Indonesia, involving 90 patients with type 2 diabetes mellitus. Primary data was collected using pretested questionnaires. This research used a total sampling technique to recruit participants. To determine the factors influencing medication adherence in patients with diabetes mellitus, we conducted a logistics regression analysis.

RESULTS: The study showed that medication adherence indicated low in 22 individuals (24.4%) and high in 68 individuals (75.6%). Four factors were significantly influencing medication adherence in patients with diabetes mellitus: age (p-value 0.007), education (p-value 0.048), occupation (p-value 0.012), and family support (p-value 0.002). However, two factors, namely gender (p-value 0.259) and duration of illness (p-value 0.547), were found to have no significant impact on medication adherence.

CONCLUSION: Healthcare professionals should have to motivate patients with Diabetes Mellitus to ensure adherence to their prescribed treatment regimen.

KEYWORDS: diabetes mellitus; influencing factors; medication adherence.

ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ В ИНДОНЕЗИИ И ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА НЕЕ

© Puji Lestari^{1*}, Liyanovitasari¹, Heri Prabowo²

¹Кафедра сестринского дела, Факультет здравоохранения, Университет Нгуди Валууйо, Семаранг, Индонезия

²Кафедра менеджмента, факультет бизнеса и экономики, Университет PGRI Семаранг, Индонезия

ОБОСНОВАНИЕ. Сахарный диабет существенно влияет на качество человеческих ресурсов и значительно увеличивает расходы на здравоохранение. Хорошая приверженность лечению помогает контролировать уровень сахара в крови и снижает риск госпитализаций.

ЦЕЛЬ. Определить профиль приверженности к медикаментозной терапии у пациентов с сахарным диабетом и выявить влияющие на неё факторы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Была проведена поперечная (cross-sectional) выборка в амбулаторном центре Калиньямантан, Центральная Ява, Индонезия, с участием 90 пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Первичные данные собирались с помощью предварительно протестированных анкет. Для набора участников использовалась стратегия сплошной выборки. Для определения факторов, влияющих на приверженность к лечению, был проведен логистический регрессионный анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Приверженность к лечению была низкой у 22 человек (24,4%) и высокой у 68 человек (75,6%). На приверженность достоверно влияли следующие четыре фактора: возраст ($p=0,007$), уровень образования ($p=0,048$), род занятий ($p=0,012$) и семейная поддержка ($p=0,002$). Пол ($p=0,259$) и длительность заболевания ($p=0,547$) не показали значимого влияния.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Медицинские работники должны мотивировать пациентов с сахарным диабетом соблюдать назначенное лечение.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет; факторы влияния; приверженность к медикаментозному лечению.

BACKGROUND

Globally, the non-communicable disease prevalence, such as Diabetes mellitus (DM) and hypertension, is estimated to be 25-30% in low- and middle-income countries [1] and 3.3% in developing countries [2]. Indonesia as low- and

middle-income country, ranks seventh globally in diabetes mellitus (DM) prevalence, with around 10 million adults affected [3]. Complications from type 2 DM are a leading cause of death in the country [4]. Especially in Central Java, Indonesia, DM accounted for 18.33% of all reported non-communicable disease cases and ranked the second highest

percentage [5]. Experts project that non-communicable diseases will cause economic losses amounting to 4.47 trillion US\$ from 2012 to 2030, equivalent to 1.5 times Indonesia's 2012 Gross Domestic Product [6]. Furthermore, low public awareness about DM makes it challenging to manage blood glucose effectively, leading to various complications [7].

DM significantly impacts the quality of human resources and substantially increases healthcare costs [8]. Non-communicable diseases have common characteristics that make affected individuals more vulnerable to emergency conditions, such as a two to three times higher risk of heart attacks and strokes [1]. Therefore, all parties, including the community and the government, should actively participate in countering DM [8]. Research indicates that understanding the complexities of patient decision-making helps healthcare professionals engage better with individuals living with diabetes [7]. Good adherence to diabetes treatment can control blood sugar levels and minimize cardiovascular events [9]. For diabetic patients who are unaware of how to adhere to medication properly, unintentional factors such as irregular access to oral hypoglycemic agents and insulin can arise [10]. Patients with lower treatment adherence often exhibit poor glycemic control compared to those with higher adherence [11–13].

Factors influencing medication adherence include gender, education, employment status, duration of illness, health insurance coverage, knowledge about the disease, accessibility to healthcare services, healthcare provider's role, motivation for treatment, and family support [14–19]. Age, disease duration, treatment adherence, diet, and physical activity can affect blood glucose levels [20, 21]. A combined analysis of six studies on anti-diabetic medication practice determinants showed that age and place of residence are significant determinants of adherence to anti-diabetic medication in Ethiopia [22]. Meanwhile, intentional factors like lack of perceived benefits from medication, fear of side effects, and increasing regimen complexity contribute to reduced medication adherence [23, 24]. Therefore, the present study aimed to determine the medication adherence profile in patients with type 2 DM and the influencing factors in Kalinyamatan Primary Health Center, Central Java, Indonesia.

MATERIALS AND METHODS

Place and period of the research

Place of the research. The study was conducted at Kalinyamatan Community Health Center in Jepara in October 2022, involving patients with Diabetes Mellitus who visited the health center.

Populations under study

This research involved 90 respondents in Kalinyamatan Primary Health Center, Central Java, Indonesia. We included individuals diagnosed with type 2 DM, having the disease for more than a year, and visiting the health center, and excluded the patients with DM who did not live with their families.

Method of sampling from the studied population (or several studied populations)

This research used a total sampling technique, meaning that all members of the population who met the inclusion criteria were included in the study, ensuring that the sam-

ple fully represents the studied population. The researcher wants to capture the characteristics of every individual within the population, leading to more comprehensive and generalizable findings.

Study design

This study conducted a descriptive correlational design with a cross-sectional approach to determine the medication adherence profile in patients with type 2 DM and the influencing factors in Kalinyamatan Primary Health Center, Central Java, Indonesia. Primary data collection was from Diabetes Mellitus patients who visited Kalinyamatan Community Health Center. Respondents filled out questionnaires to gather information on gender, education, age, occupation, duration of illness, family support, and medication adherence. The Perceived Social Support-Family Questionnaire (PSS-Fa) [25] was used to measure the variable of family support while measuring medication adherence using the Morisky Adherence Scale (MMAS-8) questionnaire [26].

Statistical analysis

The collected data from the respondents underwent a thorough review for completeness of responses, scoring, and coding. Subsequently, the data were analyzed using statistical software, SPSS version 22. Descriptive analysis was utilized to describe the characteristics of the respondents, including gender, education, age, occupation, duration of illness, family support, and treatment adherence. Simple and multiple logistic regression analyses were employed to determine the factors influencing treatment adherence among diabetes mellitus patients.

Ethics review

This study was approved by the Ethics Committee of Universitas Ngudi Waluyo University on October 25, 2022, with approval number 103/KEP/EC/UNW/2022. Informed consent was provided to all respondents before participating in the study.

RESULTS

This study included 90 individuals with type 2 DM. The data analyzed covered the characteristics of the respondents, including gender, education, age, occupation, duration of illness, family support, and treatment adherence. Table 1 provides a complete breakdown of these characteristics.

Based on Table 1, the majority of the respondents were female (57.8%), below 60 years old (83.3%), had a low level of education (83.3%), were unemployed (52.2%), had a duration of illness of two years or more (64.4%), received good family support (61.1%), and demonstrated high medication adherence (75.6%). However, there was still a 24.4% non-adherence rate among DM patients.

Table 2 shows that the simple logistic regression analysis identified four factors significantly influencing medication adherence among DM patients ($p < 0.05$). Age was a significant predictor ($p = 0.007$, $OR = 0.232$, $95\% \text{ CI} = 0.80-0.67$), indicating that younger patients were more likely to adhere to medication. Education level also played a significant role ($p = 0.048$, $OR = 8.143$, $95\% \text{ CI} = 1.02-64.84$), suggesting

Table 1. Distribution of Respondents Characteristics, Duration of Illness, Family Support, and Medication Adherence

Variable	n (90)	%
Gender		
Male	38	42,2
Female	52	57.8
Age		
<60 years old	69	76.7
≥60 years old	21	23.3
Education		
Low level	70	77.8
High level	20	22.2
Occupation		
Employed	36	40
Unemployed	54	60
Duration of illness		
<2 years	32	35.6
≥2 years	58	64,4
Family support		
Adequate	35	38.9
Good	55	61.1
Adherence		
Low	22	24.4
High	68	75.6

Table 2. The Relationship Between Medication Adherence with Some Determinant

Variable	n (90)	Medication Adherence		OR	95% CI	p
		Low	High			
Sex						
Male	38	7	31	0.557	0.20-1.54	0.259
Female	52	15	37			
Age						
<60 years	69	12	57	0.232	0.80-0.67	0.007*
≥60 years	21	10	11			
Education						
Low level	70	21	49	8.143	1.02-64.84	0.048*
High level	20	1	19			
Occupation						
Employed	36	14	22	3.659	1.30-10.01	0.012*
Unemployed	54	8	46			
Duration of illness						
<2 years	32	9	23	1.355	0.51-3.64	0.547
≥2 years	58	13	45			
Family support						
Adequate	35	15	20	5.143	1.82-14.52	0.002*
Good	55	7	48			

*Significant.

Table 3. Multiple Regression Medication Adherence with Some Determinant

Variable	β	Adjusted OR	95% CI	p
Age	-21.582	0.000	0.00-0,01	0.998
Education	22.919	898	0.00-0,01	0.998
Occupation	1.675	5.338	1.39-20.56	0.015*
Family support	0.880	2.410	0.66-8.81	0.184
Constant	-4.733			

*Significant.

that patients with higher education levels were more likely to adhere to their treatment. Occupation was another influential factor ($p=0.012$, $OR=3.659$, $95\% \text{ CI}=1.30-10.01$), with employed individuals showing higher adherence. Lastly, family support had a strong impact ($p=0.002$, $OR=5.143$, $95\% \text{ CI}=1.82-14.52$), where patients with better family support were significantly more likely to follow their medication regimen. However, gender ($p=0.259$) and duration of illness ($p=0.547$) did not show a significant impact on medication adherence in this study ($p>0.05$), indicating that these factors were not strong predictors of adherence in the sample population.

Factors significantly influencing medication adherence were analyzed using multiple logistic regression to identify the most impactful factor. Table 3 shows that occupation emerged as the most influential factor in medication adherence ($p=0.015$, $95\% \text{ CI}=1.39-20.56$). It indicates that employed individuals were significantly more likely to adhere to their medication regimen compared to unemployed. The wide confidence interval suggests a strong effect, although there may be some variability in the estimate.

DISCUSSION

The research results indicate that 24.4% of respondents have low adherence, 41.1% of diabetes mellitus patients have forgotten to take their medication at some point, 33.3% did not take their medication in the last two weeks, and 37.8% forgot to bring their medication when traveling. These findings align with other studies [27], which reported that nearly half of the respondents (44.9%) were non-adherent to their prescribed medication. Additionally, 22.5% had poor medication adherence, while the remainder fell into moderate and high adherence categories [28].

Four factors significantly influence medication adherence among diabetes mellitus patients, namely age, education, occupation, and family support, whereas gender and duration of illness do not. Multiple logistic regression analysis identified occupation as a significant factor influencing medication adherence, with a p -value of 0.015 ($95\% \text{ CI } 1.39-20.56$). Age and education level were found to be associated with adherence, which is consistent with the previous findings [27]. However, this contrasts with another study that found no association between age, education level, and medication adherence in diabetes mellitus patients [28]. Among respondents aged over 60 years, 11 (52%) were classified as having high adherence. Higher adherence rates increase with age [29]. As individuals age, the risk of developing various chronic diseases increases. Comorbidity can influence adherence by increasing awareness of a particular illness [30].

Additionally, 19 (95%) of respondents with higher education levels had high adherence, indicating that higher education correlates with better information absorption and behavior. Behavior is influenced by predisposing factors such as knowledge; better knowledge leads to better behavior [17]. The occupation was associated with adherence, corroborating previous findings that reported a statistically significant relationship between socioeconomic class and adherence [31]. However, this is contrary to the findings [28, 32] that found no association between occupation and adherence levels. Employed individuals tend to have less time to visit healthcare facilities, while unemployed individuals are generally more adherent due to having more time for healthcare visits.

Family support, referring to verbal information, goals, tangible assistance, or actions provided by individuals familiar with the issue, plays a role in the social environment. The interconnectedness between family and the environment is known as family support [33]. Family support can impact the health of individuals with chronic diseases, as indicated by a study conducted in Klaten, Indonesia. Patients are more motivated to maintain their health if they have good communication and family coping mechanisms [34]. Family support is one of the reinforcing factors that contribute to adherence behavior. Individuals can manage their health better at home due to the family's ability to identify health problems, make decisions, offer care, maintain and improve household health, and locate necessary medical facilities [35]. Those receiving family support are more likely to follow medical advice compared to those without such support. Thus, family and social support are crucial for addressing health issues [36]. A study in Sukabumi found a significant relationship between family support and medication adherence among diabetes mellitus patients at the Internal Medicine Clinic of R. Syamsudin, S.H. Hospital, with a chi-square test p -value of 0.000 [37].

Addressing the issue of non-adherence among DM patients, healthcare providers should develop targeted educational programs, especially for older patients and those with lower education levels, emphasizing the importance of medication adherence. Involving family members in patient care is essential, as family support plays a crucial role. Workplaces should offer flexibility to help patients manage their treatment schedules. Regular monitoring and community-based interventions, such as medication reminders or visits by healthcare workers, can significantly improve adherence.

Limitations of the research

Researchers have been unable to control other factors that may affect medication adherence in this study, namely

participation in health insurance, disease knowledge, access affordability to health services, health worker's role, and motivation to look for treatment.

Directions for further research

Further research is needed to measure the various factors that influence medication adherence.

CONCLUSION

There is still a 24.4% non-adherence rate among DM patients in Central Java, Indonesia. Four factors may influence medication adherence among diabetes mellitus patients, namely age, education, occupation, and family support, while gender and duration of illness have no significant impact in this study.

OTHER INFORMATION

The source of financing. The authors' funding to carry out the research.

Conflicts of interests. No conflicts of interest.

Author's contribution. Puji Lestari – the concept or study design or to the obtaining, data analysis, or interpreting results, making significant changes to the manuscript; Liyanovitasari – the concept of study, writing an article, Heri Prabowo – the concept of study, writing an article. The authors approved the article's final version before publication. They consented to be responsible for all aspects of the work, which implies proper resolution and investigation of its accuracy and integrity issues.

Acknowledgments. The author would like to express gratitude to the Head and staff members of Kalinyamatan Jepara Community Health Center; all the respondents who participated in this study; and the Nursing Undergraduate Program, Faculty of Health, Universitas Ngudi Waluyo.

REFERENCES

- World Health Organization. [Internet]. Noncommunicable diseases in emergencies. World Health Organization; 2016 [cited 2024 Sep 10]. Available from: <https://iris.who.int/handle/10665/204627>
- Animaw W, Seyoum Y. Increasing prevalence of diabetes mellitus in a developing country and its related factors. *PLoS One*. 2017;12(11):e0187670. Published 2017 Nov 7. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187670>
- International Diabetes Federation [Internet]. IDF Diabetes Atlas, 19th Edition; 2019 [cited 2024 Sep 10]. Available from: https://diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302_133351_IDFATLAS9e-final-web.pdf
- Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan [National Institute of Health Research and Development, Ministry of Health, Republic of Indonesia] [Internet]. Laporan Nasional RISKESDAS 2018 [Basic Health Research Report 2018]. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2019 [cited 2020 Nov 14]. Available from: http://labdata.litbang.kemkes.go.id/images/download/laporan/RKD/2018/Laporan_Nasional_RKD2018_FINAL.pdf
- Dinkes Jateng D. Profil Kesehatan Provinsi Jawa Tengah Tahun 2020. Dinkes Jateng; 2020.
- American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: *Standards of Medical Care in Diabetes-2020*. *Diabetes Care*. 2020;43(Suppl 1):S14-S31. doi: <https://doi.org/10.2337/dc20-S002>
- Ligita T, Wicking K, Francis K, Harvey N, Nurjannah I. How people living with diabetes in Indonesia learn about their disease: A grounded theory study. *PLoS One*. 2019;14(2):e0212019. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0212019>
- Perkeni. Konsensus Pengolahan Dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Di Indonesia. Perkeni 2011. 2011;1(69):5-24.
- Lin LK, Sun Y, Heng BH, Chew DEK, Chong PN. Medication adherence and glycemic control among newly diagnosed diabetes patients. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2017;5(1):e000429. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2017-000429>
- Basu S, Garg S, Sharma N, Singh MM, Garg S. Adherence to self-care practices, glycemic status and influencing factors in diabetes patients in a tertiary care hospital in Delhi. *World J Diabetes*. 2018;9(5):72-79. doi: <https://doi.org/10.4239/wjd.v9.i5.72>
- Adikusuma W, Qiyaam N. Adherence level and blood sugar control of type 2 diabetes mellitus patients who gets counseling and short messages service as reminder and motivation. *Asian J Pharm Clin Res*. 2018;11(2):219. doi: <https://doi.org/10.22159/ajpcr.2018.v11i2.22988>
- Aminde LN, Tindong M, Ngwasiri CA, et al. Adherence to antidiabetic medication and factors associated with non-adherence among patients with type-2 diabetes mellitus in two regional hospitals in Cameroon. *BMC Endocr Disord*. 2019;19(1):35. doi: <https://doi.org/10.1186/s12902-019-0360-9>
- Bagonza J, Rutebemberwa E, Bazeyo W. Adherence to anti diabetic medication among patients with diabetes in eastern Uganda; a cross sectional study. *BMC Health Serv Res*. 2015;15:168. doi: <https://doi.org/10.1186/s12913-015-0820-5>
- Kemenkes RI. Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia. Perkeni; 2015.
- Mubarak WI. Ilmu Keperawatan Komunitas 2: Teori dan Aplikasi dalam Praktik dengan Pendekatan Asuhan Keperawatan Komunitas, Gerontik dan Keluarga. 2nd ed. Sagung Seta; 2017.
- Budiman D, Herlina N. Hubungan status demografi dengan kepuasan masyarakat tentang pelayanan Jamkesmas di wilayah Puskesmas Tanjungsari Kabupaten Bogor. *Jurnal Kesehatan Kartika*. 2010;2(7):1-13.
- Notoatmodjo S. Promosi Kesehatan Dan Perilaku Kesehatan. Rineka cipta; 2018.
- Suprianto, Purnawan, Arna, Kuspianingih K. Dukungan Sosial Keluarga dengan Kepatuhan Menjalankan Program Pengobatan Pasien Hipertensi di URJ Jantung RSU Dr. Soetomo Surabaya. *Jurnal Keperawatan*. 2019;2(2).
- Ihwatun S, Ginandjar P, Saraswati LD, Udiyono A. Faktor-Faktor Yang Berhubungan Dengan Kepatuhan Pengobatan Pada Penderita Hipertensi Di Wilayah Kerja Puskesmas Pudukpayung Kota Semarang Tahun 2019. *Jurnal Kesehatan Masyarakat*. 2020;8(3):352-359. doi: <https://doi.org/10.14710/jkm.v8i3.26396>
- Kalogianni A. Factors affect in patient adherence to medication regimen. *Health Science Journal*. 2011;5:157-158.
- Aloudah NM, Scott NW, Aljadhey HS, Araujo-Soares V, Alrubeaan KA, Watson MC. Medication adherence among patients with Type 2 diabetes: A mixed methods study. *PLoS One*. 2018;13(12):e0207583. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0207583>
- Yazew KG, Walle TA, Azagew AW. Prevalence of anti-diabetic medication adherence and determinant factors in Ethiopia: A systemic review and meta-analysis, 2019. *International Journal of Africa Nursing Sciences*. 2019;11:100167. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijans.2019.100167>
- Almeida C, Rocha C, Cruz R. Impact of adverse effects to oral antidiabetics on adherence and quality of life in patients with type 2 diabetes. *European Journal of Public Health*. 2020;30(Supplement_2):ckaa040.020. doi: <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckaa040.020>
- Mohamed MR, Ramsdale E, Loh KP, et al. Associations of Polypharmacy and Inappropriate Medications with Adverse Outcomes in Older Adults with Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Oncologist*. 2020;25(1):e94-e108. doi: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2019-0406>
- Procidano ME, Heller K. Measures of perceived social support from friends and from family: three validation studies. *Am J Community Psychol*. 1983;11(1):1-24. doi: <https://doi.org/10.1007/BF00898416>
- Al-Qazaz HKH, Hassali MA, Shafie AA, Sulaiman SA, Sundram S, Morisky DE. The eight-item Morisky Medication Adherence Scale MMAS: translation and validation of the Malaysian version. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;90(2):216-221. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2010.08.012>
- Bekalu AF, Yenit MK, Tekile MT, Birarra MK. Medication-related burden and associated factors among diabetes mellitus patients at Felege Hiwot Comprehensive Specialized Hospital in northwest Ethiopia. *Front Clin Diabetes Healthc*. 2022;3:977216. doi: <https://doi.org/10.3389/fcdhc.2022.977216>

28. Abhilash, Dsouza DJ, S S, et al. Factors influencing adherence towards oral hypoglycaemic agents- A cross-sectional study among patients with Type II Diabetes Mellitus. *Diabetes Epidemiology and Management*. 2023;12:100163. doi: <https://doi.org/10.1016/j.deman.2023.100163>
29. Huber CA, Reich O. Medication adherence in patients with diabetes mellitus: does physician drug dispensing enhance quality of care? Evidence from a large health claims database in Switzerland. *Patient Prefer Adherence*. 2016;10:1803-1809. doi: <https://doi.org/10.2147/PPA.S115425>
30. Cho SJ, Kim J. Factors associated with nonadherence to antihypertensive medication. *Nurs Health Sci*. 2014;16(4):461-467. doi: <https://doi.org/10.1111/nhs.12145>
31. Aravindakshan R, Abraham SB, Aiyappan R. Medication Adherence to Oral Hypoglycemic Drugs among Individuals with Type 2 Diabetes Mellitus - A Community Study. *Indian J Community Med*. 2021;46(3):503-507. doi: https://doi.org/10.4103/ijcm.IJCM_985_20
32. Alqarni AM, Alrahbeni T, Qarni AA, Qarni HMA. Adherence to diabetes medication among diabetic patients in the Bisha governorate of Saudi Arabia - a cross-sectional survey [published correction appears in Patient Prefer Adherence. 2019 Feb 08;13:249. doi: <https://doi.org/10.2147/PPA.S201661>]. *Patient Prefer Adherence*. 2018;13:63-71. doi: <https://doi.org/10.2147/PPA.S176355>
33. Setiadi. Konsep & Proses Keperawatan Keluarga. Graha Ilmu; 2008.
34. Arifin, SD. Hubungan Dukungan Keluarga dengan Kepatuhan Diet Diabetes Melitus Tipe 2 di Poli Penyakit Dalam RSUD Dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten. *Jurnal Keperawatan Respati Yogyakarta*. 2015;2(2):1-18.
35. Friedman MM, Bowden VR, Jones EG. Buku Ajar Keperawatan Keluarga: Riset, Teori & Praktik. 5th ed. EGC; 2014.
36. Sarafino EP. Edward. Health Psychology Biopsychology Interaction. Third Edition. John Willey and Sans; 2014.
37. Anggraeni R. Hubungan Dukungan Keluarga dengan Kepatuhan Minum Obat Pasien DM di Poli Penyakit Dalam RSUD. R. Syamsudin, S.H. Kota Sukabumi. *Journal Health Society*. 2021;11(1):133-138. doi: <https://doi.org/10.62094/jhs.v11i1.43>

AUTHORS INFO

***Puji Lestari**, BScN, RN, MNsc (Epid); address: 186 Diponegoro Street, 50512 Gedanganak, East Ungaran, Semarang, Central Java, Indonesia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6506-5436>; e-mail: pujilestari@unw.ac.id

Liyanovitasari, BScN, RN, MNsc; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3531-7043>; e-mail: liyanovie05@gmail.com

Heri Prabowo, PhD, BSc (Economics), MSc (Management); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8063-4788>; e-mail: heriprabowo@upgris.ac.id

ЦИТИРОВАТЬ:

Lestari P., Liyanovitasari, Prabowo H. Приверженность к медикаментозной терапии у пациентов с сахарным диабетом в Индонезии и факторы, влияющие на нее // *Сахарный диабет*. — 2025. — Т. 28. — №2. — С. 237-242. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13068>

TO CITE THIS ARTICLE:

Lestari P, Liyanovitasari, Prabowo H. Medication Adherence in Patients with Diabetes Mellitus and Influencing Factors in Indonesia. *Diabetes Mellitus*. 2025;28(2):237-242. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13068>

ИНГИБИТОРЫ НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО КОТРАНСПОРТЕРА 2 ТИПА КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ПРОТИВООНКОГЕННЫЕ СРЕДСТВА



© Е.Р. Радкевич, А.С. Северина, М.Ш. Шамхалова, М.В. Шестакова

ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии», Москва

Онкологические заболевания являются одной из ведущих причин смертности в мире. Несмотря на интенсивный поиск новых методов по увеличению эффективности и безопасности противоопухолевой терапии и снижению резистентности к ней со стороны злокачественных опухолей, вопросы лечения по-прежнему остаются открытыми в клинической онкологии. В данном обзоре произведен анализ экспериментальных данных, свидетельствующих об антинеопластическом эффекте ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2): приведены основания, по которым иНГЛТ-2 возможно использовать для лечения злокачественных опухолей, определена класс-специфичность и дозозависимость антинеопластического эффекта лекарственных препаратов. В деталях описаны возможные механизмы противоопухолевого эффекта глифлозинов, среди которых, помимо снижения поступления глюкозы в опухолевые клетки, существенную роль играют ингибирование сигнального пути Wnt/ β -катенин, усиление активности АМФ-активируемой протеинкиназы с последующим изменением липидного профиля опухолевых клеток и ингибированием протеинкиназы mTOR (mammalian target of rapamycin), нарушение синтеза ДНК и РНК в клетках злокачественных опухолей и др. Значительное место уделено проонкогенному эффекту иНГЛТ-2, неоспоримому ранее и опровергнутому сегодня, а также взаимодействию данного класса противодиабетических средств с другими методами противоопухолевого лечения в контексте эффективности, безопасности и терапевтической резистентности.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: онкологические заболевания; противоопухолевая терапия; сахарный диабет 2 типа; сахароснижающие препараты; натрий-глюкозный котранспортер 2 типа; ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа; глифлозины.

SODIUM-GLUCOSE COTRANSPORTER 2 INHIBITORS AS POTENTIAL ANTICANCER AGENTS

© Elizaveta R. Radkevich, Anastasia S. Severina, Minara S. Shamkhalova, Marina V. Shestakova

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Oncological diseases are one of the leading causes of mortality in the world. Despite the intensive search for new methods to increase the efficacy and safety of antineoplastic therapy and to reduce resistance to it by malignant tumors, treatment issues still remain unresolved in clinical oncology. This review analyses experimental data on the antineoplastic effect of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors: the reasons why SGLT2 inhibitors can be used for the treatment of malignant tumors are presented, class-specificity and dose-dependence of the antineoplastic effect of the drugs are determined. Possible mechanisms of antitumor effect of glyflosins are described in detail, among which, in addition to reduction of glucose entry into tumor cells, inhibition of Wnt/ β -catenin signalling pathway, enhancement of AMP activated protein kinase activity with subsequent change of lipid profile of tumor cells and inhibition of mTOR protein kinase (mammalian target of rapamycin), disruption of DNA and RNA synthesis in malignant tumor cells, etc. play a significant role. Considerable space is devoted to the pro-oncogenic effect of SGLT2 inhibitors, previously undisputed and now disproved, as well as to the interaction of this class of antidiabetic agents with other antitumor treatment in the context of efficacy, safety and therapeutic resistance.

KEYWORDS: cancer; antineoplastic therapy; type 2 diabetes mellitus; sugar-lowering drugs; sodium-glucose cotransporter 2; sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors; gliflozins.

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2) достаточно недавно, но при этом прочно заняли свою нишу в мировой и отечественной диабетологии. Однако данный класс препаратов продолжает привлекать внимание ученых не только своим доказанным во многих исследованиях сахароснижающим действием, но и рядом негликемических (гемодинамических, метаболических, органопротективных) эффектов, которые способствуют снижению общей смертности, в частности от сердечно-сосудистых заболеваний [1, 2]. Основной группой пациентов, получающих иНГЛТ-2, являются лица с сахарным диабетом 2 типа (СД2), при-

нимающие препарат данного класса как для снижения уровня глюкозы в крови, так и для кардио- и нефропротекции.

Стоит отметить, что СД увеличивает риск развития онкологических процессов посредством гипергликемии, гиперинсулинемии, оксидативного стресса, хронического воспаления, неблагоприятного влияния генетических факторов [3, 4]. Изучение различных эффектов относительно новых противодиабетических препаратов, иНГЛТ-2, становится актуальным не только в эндокринологии, кардиологии и нефрологии, но и в онкологии. Так, например, на данный момент проводятся несколько

исследований, направленных на изучение эффективности дапаглифлозина в комбинированной противоопухолевой терапии [5, 6]. Но насколько оправдано использование иНГЛТ-2 в лечении злокачественных новообразований? Авторы обзора с разных сторон изучают вопрос потенциального применения глифлозинов в комбинированной противоопухолевой терапии.

ПРООНКОГЕННЫЙ ЭФФЕКТ ИНГИБИТОРОВ НГЛТ-2

На данный момент многими современными клиническими исследованиями подтверждено отсутствие повышения онкологической заболеваемости при применении иНГЛТ-2 [7, 8]. Однако стоит отметить, что в недавнем прошлом ученые делали противоположные выводы. Так, в исследовании S. De Jonghe и соавт. описано увеличение частоты развития феохромоцитом, новообразований почек и тестикулярных опухолей из клеток Лейдига у крыс при использовании иНГЛТ-2 [9]. Существует также целый ряд других исследований, проводившихся на мышах и крысах с применением иНГЛТ-2, которые демонстрировали увеличение заболеваемости злокачественными новообразованиями в связи с использованием глифлозинов [10, 11].

В своей работе M. Dutka и соавт., ссылаясь на исследование H.W. Lin и соавт., приводят данные, что первые исследования влияния дапаглифлозина на человеческий организм позволяли предполагать значительное увеличение риска развития рака молочной железы (РМЖ) у пациенток, получающих этот препарат [12, 13]. Отечественные и зарубежные авторы также отмечали увеличение риска развития рака мочевого пузыря при использовании препаратов класса иНГЛТ-2, в связи с чем глифлозины не рекомендовались к приему пациентам с новообразованиями мочевого пузыря в анамнезе [7, 8, 14].

По данным более поздних исследований, увеличение количества случаев РМЖ было связано с его наличием в анамнезе, а не с влиянием дапаглифлозина на риск возникновения и прогрессирования данного заболевания [12, 13]. Это было подтверждено и другими работами — например, исследованием, в котором изучалось применение всех иНГЛТ-2, включая дапаглифлозин, у женщин с СД2, применяющих ингибиторы дипептидилпептидазы-4 [15]. В развитии рака мочевого пузыря роль дапаглифлозина также была исключена, несмотря на предполагаемое влияние глюкозурии, часто встречающейся при приеме препарата, на возникновение онкологических заболеваний мочевого пузыря [13, 16].

ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЙ ЭФФЕКТ ИНГИБИТОРОВ НГЛТ-2: КЛАСС-ЭФФЕКТ ИЛИ СПЕЦИФИКА ОТДЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ?

Механизм сахароснижающего эффекта одинаков для всех препаратов класса глифлозинов, однако целый ряд фармакодинамических и фармакокинетических параметров отличает отдельных представителей данного семейства. Среди отличительных свойств можно, например, выделить сродство препаратов к НГЛТ-2, значения биодоступности и периода полувыведения

и др. [17]. Эти отличия следует учитывать не только при прогнозировании основного терапевтического эффекта иНГЛТ-2, но и при оценке плейотропных эффектов препаратов.

Помимо этого, различаются глифлозины по спектру оказываемых эффектов. Так, M. Dutka и соавт. сообщают, что канаглифлозин по сравнению с дапаглифлозином снижает клоногенную активность и выживаемость опухолевых клеток у мышей при раке печени, легкого, молочной и предстательной желез [12]. Опубликованы результаты исследований, подтверждающие успешность применения дапаглифлозина для лечения различных злокачественных новообразований у человека (например, почечно-клеточного рака [18] или метастатического рака поджелудочной железы [19]). Перспективным также кажется использование иНГЛТ-2 (например, тофоглифлозина) не только для лечения гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), но и для предотвращения ее образования у людей, страдающих СД2 (участвующим в патогенезе ГЦК) и неалкогольным стеатогепатитом (способным прогрессировать в ГЦК). При этом механизмы подобной профилактики заключаются в гипогликемическом эффекте иНГЛТ-2, в вызываемом ими снижении веса пациентов, в ослаблении хронического воспалительного процесса и усилении антиоксидантных возможностей организма [20, 21, 22]. При уже развившейся ГЦК последние исследования доказали эффективность комбинации эмпаглифлозина с метформинном, которые с помощью множества различных механизмов ингибируют сигнальный путь NF-κB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), значимый для дальнейшего прогрессирования данного злокачественного образования [23].

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗУЧЕНИЯ ПОТЕНЦИАЛЬНОГО ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ЭФФЕКТА ИНГИБИТОРОВ НГЛТ-2

1. Эффект Варбурга, заключающийся в преобладании анаэробного гликолиза над аэробным распадом глюкозы в злокачественных клетках. Эта особенность опухолевых клеток связана со значительной дисфункцией митохондрий в них, что не позволяет утилизировать глюкозу с помощью окисления [24]. Метаболически гиперактивные раковые клетки вынуждены в таком случае переходить на менее энергетически эффективный анаэробный гликолиз, компенсируя недостаточное образование молекул АТФ высокими темпами потребления и разложения глюкозы [25].
2. Чрезмерная экспрессия глюкозных транспортеров GLUT и НГЛТ-2 опухолевыми клетками при раке простаты, легкого, поджелудочной железы и др., что, вероятно, является необходимым условием для метаболического перепрограммирования подобных клеток [16, 26–30].
3. Проонкогенное действие гипергликемии и развивающейся на ее фоне инсулинорезистентности. Подобные изменения, вызывая оксидативный стресс и хронический воспалительный процесс, меняют микроокружение клеток и приводят к появлению мутаций [3, 4].

4. Снижение уровня глобулина, связывающего половые гормоны (Sex Hormone-Binding Globulin; SHBG), на фоне гипергликемии и гиперинсулинемии. Сопутствующее закономерное повышение концентрации половых гормонов увеличивает вероятность развития гормонально-чувствительных опухолей [31].

Механизмы противоопухолевого эффекта ингибиторов НГЛТ-2 представлены на рис. 1.

I. Ингибирование НГЛТ-2

При сверхэкспрессии НГЛТ-2 и различных транспортеров GLUT в злокачественных клетках оправданным кажется стремление заблокировать данные переносчики глюкозы и, таким образом, лишить опухоль метаболического субстрата. Однако проведенные ранее попытки ингибировать GLUT оказались непригодными для клинического применения, поскольку здоровые клетки тоже нуждаются в этих переносчиках для поддержания своей биологической активности [12]. В таком случае НГЛТ-2 представляется более подходящей мишенью для противоопухолевой терапии — данный транспортер в основном функционирует лишь в проксимальных канальцах почек, его ингибирование не только не приносит вред организму, но, наоборот, с успехом используется для лечения СД2. Однако на данный момент получены сведения, что наличие или отсутствие глюкозы в той среде, в которой находится опухолевая клетка, не влияет на выраженность антипролиферативного эф-

фекта иНГЛТ-2 [32]. По-видимому, снижение поступления глюкозы в злокачественные клетки с помощью блокирования НГЛТ-2 является далеко не единственным механизмом антинеопластического эффекта глифлозинов. Так, например, эмпаглифлозин и дапаглифлозин, имеющие более высокое сродство к НГЛТ-2, чем канаглифлозин, оказывают, тем не менее, не столь выраженный антипролиферативный эффект [12].

II. Ингибирование сигнального пути Wnt/ β -катенин (рис. 2)

В клетках ГЦК канаглифлозин демонстрирует ингибирующий эффект на сигнальный путь Wnt/ β -катенин. Функционирование данного сигнального пути, необходимого опухолевым клеткам для более эффективного метаболизма и развития, зависит от количества глюкозы в клетке: чем больше глюкозы — тем активнее сигнальный путь Wnt/ β -катенин [12]. Канаглифлозин, снижая концентрацию глюкозы в клетках, а также напрямую блокируя взаимодействие гликопротеина Wnt с предшественником транскрипционного фактора β -катенина и ингибируя активность протеинфосфатазы 2A, опосредованно вызывает фосфорилирование β -катенина [12, 30]. Фосфорилированный β -катенин, подвергаясь протеасомной деградации, не поступает из цитоплазмы в ядро клетки; его транскрипционная функция нарушается, что ведет к нивелированию действия сигнального пути Wnt/ β -катенин в раковых клетках [30].

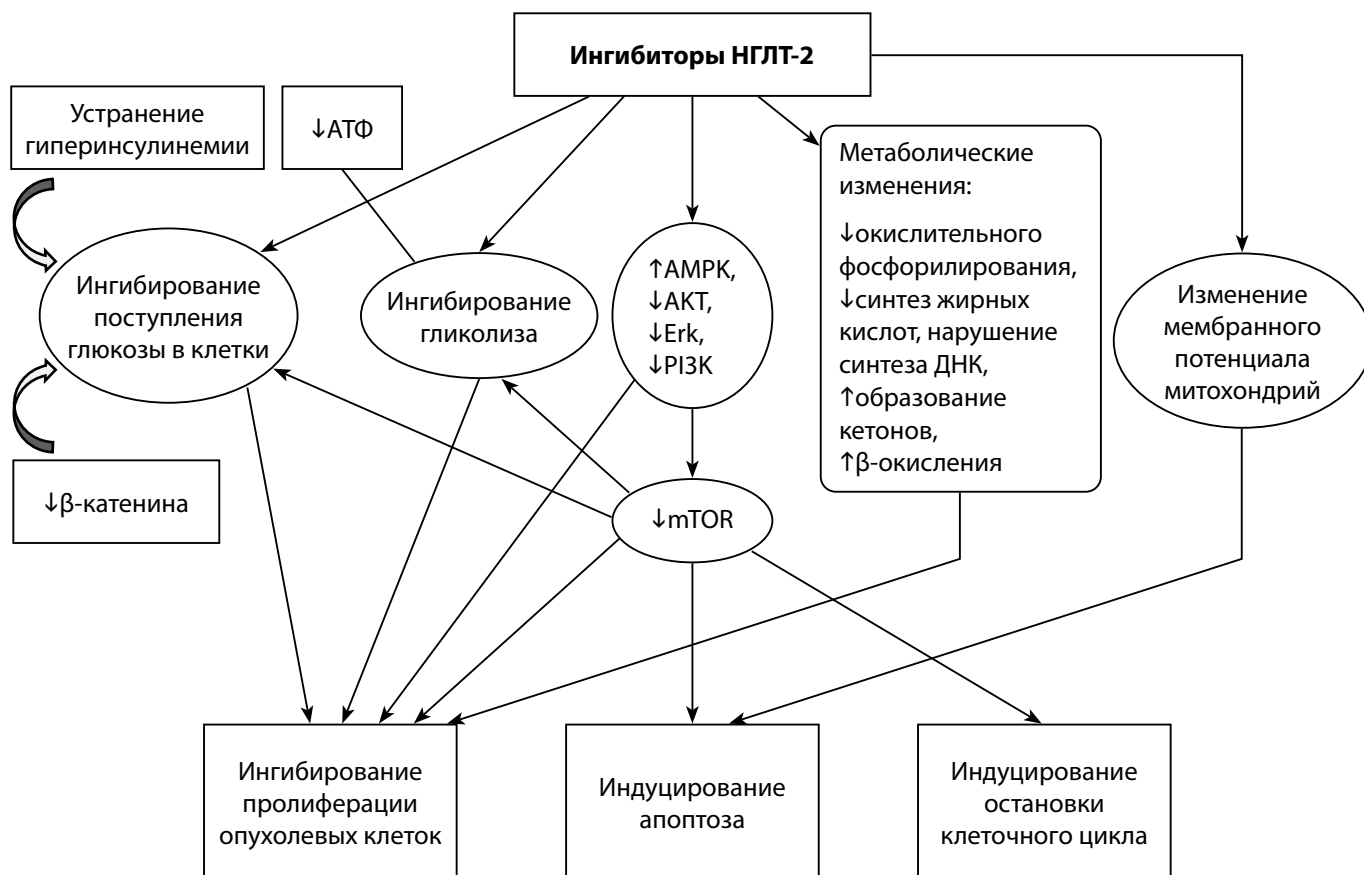


Рисунок 1. Механизмы противоопухолевого эффекта ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (адаптировано из [4]).

Примечание. НГЛТ2 — натрий-глюкозный котранспортер 2 типа; AMPK — АМФ-активируемая протеинкиназа; AKT — RAC-альфа-серин/треонин-протеинкиназа; Erk — киназа, регулируемая внеклеточным сигналом; PI3K — фосфоинозитид-3-киназа, протеинкиназа mTOR — мишень рапамицина у млекопитающих.

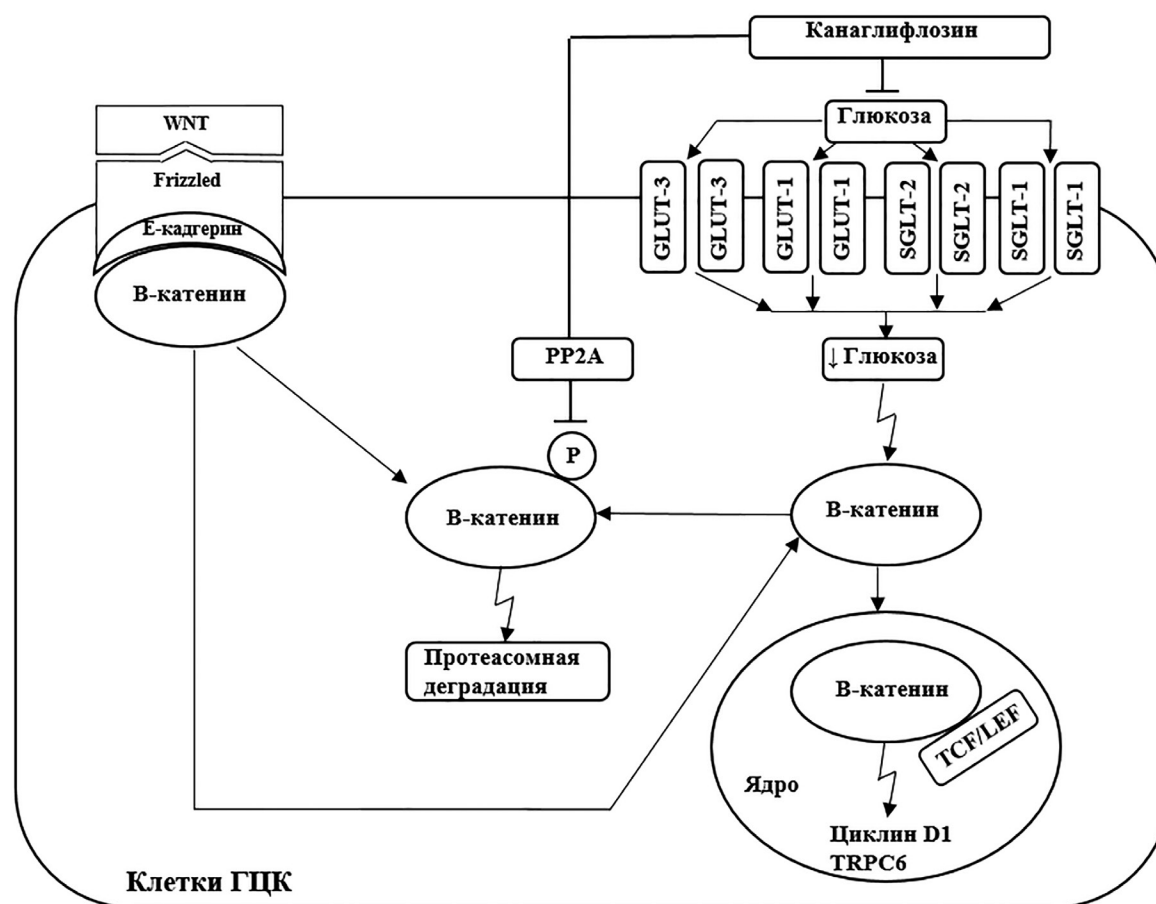


Рисунок 2. Механизм противоопухолевого эффекта канаглифлозина путем ингибирования β-катенина и усиления его протеасомной деградации в клетках ГЦК (адаптировано из [12]).

Примечание. SGLT-1 — натрий-глюкозный котранспортер-1; SGLT-2 — натрий-глюкозный котранспортер-2; GLUT1 — стереоспецифический транспортер глюкозы 1; GLUT3 — стереоспецифический транспортер глюкозы 3; WNT — Лиганд типа WNT (Wingless); Frizzled — трансмембранный рецептор сигнального пути Wnt/β-катенин; сопряженный с G-белком; PP2A — протеинфосфатаза 2A; TCF/LEF — Т-клеточный фактор/лимфоидный энхансерный фактор; TRPC6 — транзитный рецепторный потенциальный катионный канал; E-cadherin — эпителиальный кадгерин; ГЦК — гепатоцеллюлярная карцинома.

III. Усиление активности АМФ-активируемой протеинкиназы (AMP activated protein kinase; AMPK) (рис. 3)

В клетках различных злокачественных опухолей (ГЦК, рак простаты, РМЖ и др.) канаглифлозин, ингибируя митохондриальный комплекс I и АТФ-синтазу, подавляет процесс окислительного фосфорилирования, что приводит к значительному снижению концентрации молекул АТФ в злокачественных клетках и, соответственно, к увеличению соотношения АМФ/АТФ [24, 33]. К увеличению соотношения АМФ/АТФ приводит также ингибирование канаглифлозином глутаматдегидрогеназы: в данном случае уменьшение концентрации α-кетоглутарата в клетке нарушает функционирование цикла трикарбоновых кислот (цикла Кребса), что обуславливает снижение концентрации АТФ [32]. В подобных условиях количественного превалирования АМФ над АТФ, подвергаясь фосфорилированию, чрезмерно активируется АМПК, приводя к целому ряду механизмов противоопухолевого действия, что кажется, например, очень важным в перспективе использования глифлозинов для лечения рака щитовидной железы [34]. Среди механизмов можно выделить основные.

1. Через фосфорилирование ацетил-КоА-карбоксилазы (Acetyl-CoA carboxylase; ACC) и ингибирование белка SREBP1 (Sterol regulatory element-binding protein-1) и фермента SCD1 (Stearoyl-CoA desaturase-1), необходимых для метаболизма стероидов, активированная АМПК подавляет синтез мононенасыщенных жирных кислот в опухолевых клетках и, таким образом, приводит к увеличению концентрации полиненасыщенных жирных кислот, индуцирующих перекисное окисление липидов и, как следствие, гибель раковой клетки по типу ферроптоза [24, 35].
2. Через блокирование протеинкиназы mTOR (mammalian target of rapamycin; мишень рапамицина у млекопитающих), необходимой для функционирования различных мультимолекулярных сигнальных комплексов, которые регулируют клеточный рост, активированная АМПК генетически опосредованно подавляет пролиферацию опухолевых клеток (клеточный цикл останавливается в пресинтетической фазе G1 интерфазы) и индуцирует их апоптоз [27, 36–38]. Следует отметить, что наблюдающееся при этом генетическое перепрограммирование, определяющее снижение транскрипционной активности

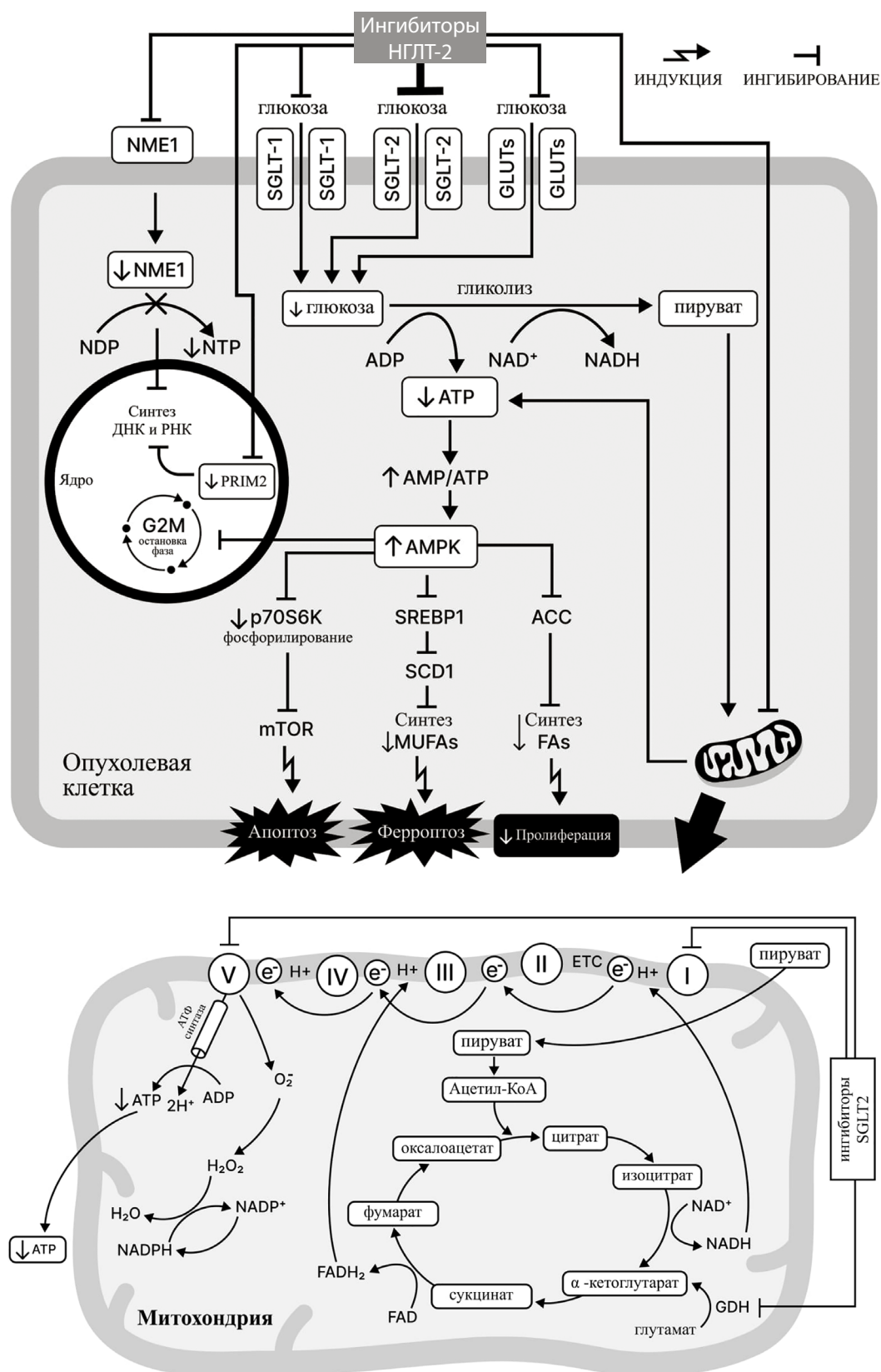


Рисунок 3. Механизмы противоопухолевого эффекта ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, включая центральную роль активации AMPK (адаптировано из [12]).

Примечание. SGLT-1 — натрий-глюкозный котранспортер-1; SGLT-2 — натрий-глюкозный котранспортер-2; GLUTs — стереоспецифические транспортеры глюкозы; AMPK — АМФ-активируемая протеинкиназа; AMP — аденозинмонофосфат; ADP — аденозиндифосфат; ATP — аденозинтрифосфат; TCA — трикарбоновая кислота; GDH — глутаматдегидрогеназа; NAD⁺ — никотинамидадениндинуклеотид (окисленный); NADH — никотинамидадениндинуклеотид (восстановленный); NADP⁺ — никотинамидадениндинуклеотидфосфат (окисленный); NADPH — никотинамидадениндинуклеотидфосфат (восстановленный); FAD — флавинадениндинуклеотид (окисленный); FADH₂ — флавинадениндинуклеотид (восстановленный); ACC: ацетил-КоА карбоксилаза, протеинкиназа mTOR — мишень рапамицина у млекопитающих; SREBP1 — стерол-регуляторный элемент-связывающий белок 1; SCD1 — стеарил-коэнзим А (КоА) десатураза-1; MUFAs — мононенасыщенные жирные кислоты; PUFAs — полиненасыщенные жирные кислоты; Fas — жирные кислоты; NME1 — нуклеозиддифосфаткиназа 1; NDP — нуклеотидифосфат; NTP — нуклеотидтрифосфат; PRIM2 — субъединица 2 ДНК-праймазы; ETC — электронно-транспортная цепь; e⁻ — электрон.

клеток, происходит очень быстро — в течение 24 часов после применения канаглифлозина и достижения его концентрации 10 мкМоль [36]. Лузеоглифлозин и тофоглифлозин, например, таким образом останавливают клеточный цикл в фазе G1 у лейкоцитов линий ATL и MT-2, что указывает на перспективность применения иНГЛТ-2 для лечения гемобластозов [39]. При чрезмерной активации AMPK возможна остановка клеточного цикла и в постсинтетической фазе G2 интерфазы посредством изменения функционирования транскрипционного фактора p53 и белка p21 [24, 40].

IV. Нарушение синтеза ДНК и РНК

Канаглифлозин, ингибируя активность нуклеозид-дифосфат-киназы, снижает концентрацию нуклеозид-трифосфата в опухолевых клетках, что значительно замедляет синтез в них ДНК и РНК [24]. Через угнетение экспрессии субъединицы PRIM2 канаглифлозин также нарушает функционирование в клетках злокачественных опухолей ДНК-праймазы — фермента, необходимо для репликации ДНК [24].

V. Увеличение инфильтрации злокачественной опухоли иммунными клетками

Вызывая подавление фосфорилирования протеинкиназы AKT (RAC-alpha serine/threonine-protein kinase) — фермента, играющего большую роль в развитии многих злокачественных образований, иНГЛТ-2 увеличивают экспрессию белка STING (Stimulator of interferon genes), который, в свою очередь, активирует интерфероновый сигнальный путь IRF3/IFN- β . В ответ на это происходит инфильтрация злокачественной опухоли иммунными клетками, что было продемонстрировано на примере с остеосаркомой [41].

VI. Ингибирование неоваскуляризации в опухолях

Канаглифлозин, ингибируя деятельность таких активаторов ангиогенеза, как тканевой ингибитор металлопротеиназ-1 (Tissue inhibitor of metalloproteinases 1; TIMP1), ангиогенин, интерлейкин 8, предотвращает ангиогенез в опухолях [42].

VII. Ингибирование притока натрия в опухолевые клетки

В клетках РМЖ иНГЛТ-2, одновременно с поступлением глюкозы блокируя поступление ионов натрия, вызывают гиперполяризацию клеточной мембраны и нестабильность мембранного потенциала митохондрий, что приводит к оксидативному стрессу и последующей гибели опухолевых клеток [43].

VIII. Нарушение адгезивных способностей раковых клеток

Увеличивая активность протеиназы ADAM 10 (A disintegrin and metalloproteinase domain-containing protein 10), дапаглифлозин индуцирует повышенное расщепление DDR1 (Discoidin domain receptor tyrosine kinase 1) — рецепторов, необходимых для связывания клеток с коллагеновыми волокнами I и IV типов, что нарушает адгезивные способности клеток толстокишечной карциномы [29].

ДОЗАЗАВИСИМОСТЬ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ЭФФЕКТА ИНГИБИТОРОВ НГЛТ-2

При применении иНГЛТ-2 у пациентов с онкологическими заболеваниями одним из важнейших является вопрос дозирования отдельных препаратов этого класса. Так, для достижения противоопухолевого эффекта иНГЛТ-2, продемонстрированного в исследованиях *in vitro*, ученые часто добивались более высоких концентраций глифлозинов, нежели наблюдаются в сыворотке крови у пациентов, использующих иНГЛТ-2 для лечения сердечной недостаточности или СД2 [12]. Безопасность доз иНГЛТ-2, превышающих терапевтические, остается неизвестной.

В своем исследовании S. Komatsu и соавт. продемонстрировали дозозависимый антипролиферативный эффект ипраглифлозина в клетках РМЖ MCF-7 [26]. J. Zhou и соавт. приводят данные о дозозависимом усилении дапаглифлозином и канаглифлозином фосфорилирования AMPK, приводящем к остановке клеточного цикла и апоптозу в клетках РМЖ MCF-7 посредством блокады mTOR [27]. По данным ряда исследований, подтверждается дозозависимое подавление пролиферации клеток при применении канаглифлозина при раках легкого, поджелудочной железы и печени [28, 38].

Вопрос дозирования важен еще и потому, что имеются сведения о возможной корреляции между применением высоких доз иНГЛТ-2 и их потенциальным проонкогенным эффектом. В исследовании S. De Jonghe и соавт. продемонстрировано возникновение различных опухолей (тестикулярные опухоли из клеток Лейдига, новообразования почек, феохромоцитомы) у крыс при использовании высоких доз иНГЛТ-2 (100 мг/сут) [9]. Однако полученные результаты авторы объясняли видовыми особенностями крыс [9].

ИНГИБИТОРЫ НГЛТ-2 В СОСТАВЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ — НА ПУТИ К МИНИМИЗАЦИИ ТОКСИЧНОСТИ, УВЕЛИЧЕНИЮ ЭФФЕКТИВНОСТИ И УСТРАНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ

Потенциальный антинеопластический эффект иНГЛТ-2 открывает перед исследователями новое поле для научной деятельности — возможность комбинированной терапии злокачественных опухолей с помощью добавления глифлозинов к традиционно применяемым противоопухолевым препаратам. Но каков в таком случае терапевтический эффект, изменяются ли частота и выраженность нежелательных лекарственных реакций? Например, в ряде исследований рассматривался вопрос влияния иНГЛТ-2 на кардиотоксичность, вызываемую препаратами противоопухолевой терапии [44]. Были получены интересные данные, касающиеся улучшения жизненного прогноза пациентов с сердечной недостаточностью, связанной с приемом антинеопластических препаратов, на фоне кардиопротективного действия иНГЛТ-2 [45]. При этом, по данным исследований, кардиопротективный эффект глифлозинов заключался в снижении пред- и постнагрузки на сердце, улучшении метаболизма

миокарда с помощью более эффективной регуляции кровоснабжения и увеличения поглощения кардиомиоцитами кислорода, нивелировании риска развития аритмий и др. [46]. Особенно важным подобное действие иНГЛТ-2 оказалось для пациентов с сопутствующей почечной патологией [45].

Необходимо также упомянуть об эффекте потенцирования в противоопухолевом действии, который достигается в рамках описанной выше комбинированной терапии и который позволяет минимизировать токсические эффекты традиционно применяемых антинеопластических препаратов благодаря снижению их дозы [12]. Одним из возможных механизмов усиления противоопухолевого эффекта может являться тот факт, что глифлозины (в частности канаглифлозин), снижая внутриклеточную концентрацию молекул АТФ, угнетают деятельность Р-гликопротеина, чем нарушают эффлюкс противоопухолевых средств (например, доксорубицина) из злокачественных клеток и способствуют их цитотоксическому эффекту [17, 47]. Подобное действие оказывает и эмпаглифлозин [44]. Следует сказать, что иНГЛТ-2 потенцируют противоопухолевый эффект не только фармакологических средств, но и лучевой терапии [48]. При этом особый интерес представляют специальные магнитоуправляемые наночастицы из оксида железа, которые используются в качестве своеобразного транспорта для более точной доставки иНГЛТ-2 в опухолевые клетки [49]. Например, применение современного поколения таких наночастиц — IO/PMAA-g-PEGMA (Iron oxide/Poly(methacrylic acid)-graft-poly(ethyleneglycol methacrylate), несущих канаглифлозин и зарекомендовавших себя в качестве успешных индукторов апоптоза в злокачественных клетках, считается наиболее эффективным именно во внешнем магнитном поле, активирующем эти наночастицы, с одновременным использованием лучевого воздействия [48].

Комбинированная противоопухолевая терапия в таком ключе может рассматриваться как возможное решение проблемы множественной лекарственной резистентности рака [4, 12]. Однако стоит учитывать, что онкологические заболевания в анамнезе, как правило, являются критерием исключения пациентов из клинических исследований, ввиду чего приведенные результаты основаны прежде всего на анализе данных электронных медицинских карт [45]. Это не дает с полной уверенностью сделать выводы об эффективности комбинированной противоопухолевой терапии, в состав которой входят иНГЛТ-2.

БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИЕМА ИНГИБИТОРОВ НГЛТ-2 КАК КОМПОНЕНТА КОМБИНИРОВАННОЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ

Процессу широкой интеграции иНГЛТ-2 в традиционно применяемую противоопухолевую терапию, безусловно, могут препятствовать потенциальные нежелательные лекарственные реакции, вызываемые глифлозинами. Перечень основных нежелательных лекарственных реакций иНГЛТ-2 следующий: урогенитальные инфекции, гипогликемия, дегидратация с риском развития кетоацидоза, гипотония, увеличение риска

возникновения саркопении у пожилых пациентов, желудочно-кишечные расстройства [50].

Нельзя не отметить риск развития такой серьезной нежелательной реакции, как некротизирующий фасциит промежности (гангрена Фурнье). S. Bersoff-Matcha и соавт. приводят данные о развитии 55 случаев гангрены Фурнье у пациентов, в течение шести лет принимавших иНГЛТ-2 [51]. Риск присоединения инфекции мочевыводящих путей и половых органов, в частности грибковой инфекции, выше у пациентов, получающих противоопухолевую терапию, оказывающую общее иммуносупрессивное влияние на организм пациента. Более уязвимыми в данном случае оказались пациенты женского пола, что отчасти может быть связано с анатомическими особенностями — широкой короткой уретрой и близостью анального отверстия к уретре [52]. Кроме того, стоит отметить, что, по данным современных исследований, при применении некоторых препаратов класса иНГЛТ-2 (эмпаглифлозин и дапаглифлозин) у пациентов, получавших противоопухолевую терапию, оказался выше риск развития эугликемического кетоацидоза [53].

Однако, несмотря на вышесказанное, иНГЛТ-2, по результатам многочисленных клинических исследований, доказали свою хорошую переносимость, относительную безопасность у онкологических больных, а также возможность использования у пациентов, даже не страдающих СД [54, 55].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несомненно, потенциал иНГЛТ-2 в качестве одного из компонентов комбинированной противоопухолевой терапии крайне велик. Однако стоит учитывать, что противоопухолевый эффект этого класса препаратов преимущественно был доказан в исследованиях, проводимых на животных моделях, или в рамках ретроспективных исследований, что затрудняет диагностику дальнейшей динамики состояния пациентов, входящих в выборку. Несмотря на повышенный интерес в медицинском сообществе к антинеопластической активности глифлозинов и интенсивно ведущуюся в этом направлении научную работу, многое остается еще неизвестным. В связи с наличием различных, иногда полностью противоположных, результатов исследований (например, проонкогенный эффект иНГЛТ-2) необходимо дальнейшее проведение длительных клинических рандомизированных проспективных исследований с учетом сопутствующих заболеваний, возраста, пола пациентов, приема ими иных лекарственных препаратов и других факторов, способных влиять на достоверность результатов. Вероятно, будущие клинические исследования, направленные на изучение механизма антинеопластического эффекта иНГЛТ-2, смогут вывести современную противоопухолевую терапию на принципиально новую ступень развития.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа была выполнена без спонсорской поддержки.

Вклад авторов. Радкевич Е.Р. — поиск и анализ научной литературы, написание текста обзора; Северина А.С., Шамхалова М.Ш. — написание текста обзора, редактирование текста; Шестакова М.В. — окончательное редактирование текста и утверждение для публикации 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

- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-2128. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>
- Maejima Y. SGLT2 Inhibitors Play a Salutary Role in Heart Failure via Modulation of the Mitochondrial Function. *Front Cardiovasc Med*. 2020;6:186. doi: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2019.00186>
- Zhu B, Qu S. The Relationship Between Diabetes Mellitus and Cancers and Its Underlying Mechanisms. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:800995. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.800995>
- Basak D, Gamez D, Deb S. SGLT2 Inhibitors as Potential Anticancer Agents. *Biomedicines*. 2023;11(7):1867. doi: <https://doi.org/10.3390/biomedicines11071867>
- Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Preventing High Blood Sugar in People Being Treated for Metastatic Breast Cancer. Available online: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05090358>
- Washington University School of Medicine Children's Discovery Institute. Targeting Pediatric Brain Tumors with Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors (SGLT2i). Available online: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05521984>
- Filippas-Ntekouan S, Filippatos TD, Elisaf MS. SGLT2 inhibitors: are they safe? *Postgrad Med*. 2018;130(1):72-82. doi: <https://doi.org/10.1080/00325481.2018.1394152>
- Tang H, Dai Q, Shi W, et al. SGLT2 inhibitors and risk of cancer in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Diabetologia*. 2017;60(10):1862-1872. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4370-8>
- De Jonghe S, Proctor J, Vinken P, et al. Carcinogenicity in rats of the SGLT2 inhibitor canagliflozin. *Chem Biol Interact*. 2014;224:1-12. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2014.09.018>
- Taub ME, Ludwig-Schwellinger E, Ishiguro N, et al. Sex-, Species-, and Tissue-Specific Metabolism of Empagliflozin in Male Mouse Kidney Forms an Unstable Hemiacetal Metabolite (M466/2) That Degrades to 4-Hydroxycrotonaldehyde, a Reactive and Cytotoxic Species. *Chem Res Toxicol*. 2015;28(1):103-115. doi: <https://doi.org/10.1021/tx500380t>
- Prentice DE, Meikle AW. A review of drug-induced Leydig cell hyperplasia and neoplasia in the rat and some comparisons with man. *Hum Exp Toxicol*. 1995;14(7):562-572. doi: <https://doi.org/10.1177/096032719501400703>
- Dutka M, Bobiński R, Francuz T, et al. SGLT-2 Inhibitors in Cancer Treatment-Mechanisms of Action and Emerging New Perspectives. *Cancers (Basel)*. 2022;14(23):5811. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers14235811>
- Lin HW, Tseng CH. A Review on the Relationship between SGLT2 Inhibitors and Cancer. *Int J Endocrinol*. 2014;2014:719578. doi: <https://doi.org/10.1155/2014/719578>
- Шестакова М.В., Сухарева О.Ю. Глифлозины: особенности сахароснижающего действия и негликемические эффекты нового класса препаратов // *Клиническая фармакология и терапия*. — 2016. — Т. 25. — №2. — С. 65-71. [Shestakova MV, Sukhareva OY. Gliflozins: glucose-lowering and nonglycemic effects of new class of antidiabetic medications. *Klinicheskaja farmakologija i terapija*. 2016;25(2):65-71. (In Russ.)]
- Suissa M, Yin H, Yu OHY, Wong SM, Azoulay L. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and the Short-term Risk of Breast Cancer Among Women With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2021;44(1):e9-e11. doi: <https://doi.org/10.2337/dc20-1073>
- Billger M, Kirk J, Chang J, et al. A study in a rat initiation-promotion bladder tumour model demonstrated no promoter/progressor potential of dapagliflozin. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2019;103:166-173. doi: <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2019.01.031>
- Bardaweel S, Issa A. Exploring the Role of Sodium-Glucose Cotransporter as a New Target for Cancer Therapy. *J Pharm Pharm Sci*. 2022;25:253-265. doi: <https://doi.org/10.18433/jpps32879>
- Kuang H, Liao L, Chen H, Kang Q, Shu X, Wang Y. Therapeutic Effect of Sodium Glucose Co-Transporter 2 Inhibitor Dapagliflozin on Renal Cell Carcinoma. *Med Sci Monit*. 2017;23:3737-3745. doi: <https://doi.org/10.12659/msm.902530>
- Park LK, Lim KH, Volkman J, et al. Safety, tolerability, and effectiveness of the sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor (SGLT2i) dapagliflozin in combination with standard chemotherapy for patients with advanced, inoperable pancreatic adenocarcinoma: a phase 1b observational study. *Cancer Metab*. 2023;11(1):6. doi: <https://doi.org/10.1186/s40170-023-00306-2>
- Hendryx M, Dong Y, Ndeke JM, Luo J. Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor initiation and hepatocellular carcinoma prognosis. *PLoS One*. 2022;17(9):e0274519. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0274519>
- Jojima T, Wakamatsu S, Kase M, et al. The SGLT2 Inhibitor Canagliflozin Prevents Carcinogenesis in a Mouse Model of Diabetes and Non-Alcoholic Steatohepatitis-Related Hepatocarcinogenesis: Association with SGLT2 Expression in Hepatocellular Carcinoma. *Int J Mol Sci*. 2019;20(20):5237. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms20205237>
- Yoshioka N, Tanaka M, Ochi K, et al. The sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor Tofogliflozin prevents the progression of nonalcoholic steatohepatitis-associated liver tumors in a novel murine model. *Biomed Pharmacother*. 2021;140:111738. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111738>
- Abdelhamid AM, Saber S, Youssef ME, et al. Empagliflozin adjunct with metformin for the inhibition of hepatocellular carcinoma progression: Emerging approach for new application. *Biomed Pharmacother*. 2022;145:112455. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112455>
- Nakano D, Kawaguchi T, Iwamoto H, Hayakawa M, Koga H, Torimura T. Effects of canagliflozin on growth and metabolic reprogramming in hepatocellular carcinoma cells: Multi-omics analysis of metabolomics and absolute quantification proteomics (iMPAQ). *PLoS One*. 2020;15(4):e0232283. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0232283>
- Bose S, Zhang C, Le A. Glucose Metabolism in Cancer: The Warburg Effect and Beyond. *Adv Exp Med Biol*. 2021;1311:3-15. doi: https://doi.org/10.1007/978-3-030-65768-0_1
- Komatsu S, Nomiyama T, Numata T, et al. SGLT2 inhibitor ipragliflozin attenuates breast cancer cell proliferation. *Endocr J*. 2020;67(1):99-106. doi: <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ19-0428>
- Zhou J, Zhu J, Yu SJ, et al. Sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT-2) inhibition reduces glucose uptake to induce breast cancer cell growth arrest through AMPK/mTOR pathway. *Biomed Pharmacother*. 2020;132:110821. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110821>
- Yamamoto L, Yamashita S, Nomiyama T, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor canagliflozin attenuates lung cancer cell proliferation in vitro. *Diabetol Int*. 2021;12(4):389-398. doi: <https://doi.org/10.1007/s13340-021-00494-6>
- Okada J, Yamada E, Saito T, et al. Dapagliflozin Inhibits Cell Adhesion to Collagen I and IV and Increases Ectodomain Proteolytic Cleavage of DDR1 by Increasing ADAM10 Activity. *Molecules*. 2020;25(3):495. doi: <https://doi.org/10.3390/molecules25030495>
- Hung MH, Chen YL, Chen LJ, et al. Canagliflozin inhibits growth of hepatocellular carcinoma via blocking glucose-influx-induced β -catenin activation. *Cell Death Dis*. 2019;10(6):420. doi: <https://doi.org/10.1038/s41419-019-1646-6>
- Park SJ, Kim TS, Park KH, Kwon WS, Kim JJ. Serum concentration of sex hormone-binding globulin in healthy volunteers and patients with breast cancer stratified by sex and age. *Oncol Lett*. 2020;20(1):364-372. doi: <https://doi.org/10.3892/ol.2020.11549>
- Papadopoulos D, Uchenunu O, Palia R, et al. Perturbations of cancer cell metabolism by the antidiabetic drug canagliflozin. *Neoplasia*. 2021;23(4):391-399. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neo.2021.02.003>

33. Leprévier G, Rotblat B. How does mTOR sense glucose starvation? AMPK is the usual suspect. *Cell Death Discov.* 2020;6:27. doi: <https://doi.org/10.1038/s41420-020-0260-9>
34. Coperchini F, Greco A, Croce L, et al. Canagliflozin reduces thyroid cancer cells migration in vitro by inhibiting CXCL8 and CCL2: An additional anti-tumor effect of the drug. *Biomed Pharmacother.* 2024;170:115974. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115974>
35. Luis G, Godfroid A, Nishiumi S, et al. Tumor resistance to ferroptosis driven by Stearoyl-CoA Desaturase-1 (SCD1) in cancer cells and Fatty Acid Binding Protein-4 (FABP4) in tumor microenvironment promote tumor recurrence. *Redox Biol.* 2021;43:102006. doi: <https://doi.org/10.1016/j.redox.2021.102006>
36. Biziotis OD, Tsakiridis EE, Ali A, et al. Canagliflozin mediates tumor suppression alone and in combination with radiotherapy in non-small cell lung cancer (NSCLC) through inhibition of HIF-1α. *Mol Oncol.* 2023;17(11):2235-2256. doi: <https://doi.org/10.1002/1878-0261.13508>
37. Rao H, Cheng W, Yu J, et al. 恩格列净通过雷帕霉素靶点蛋白抑制胃癌的分子机制初探 [Preliminary Investigation of the Molecular Mechanism of Empagliflozin Suppressing Gastric Cancer Through Mammalian Target of Rapamycin]. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2023;54(6):1146-1153. doi: <https://doi.org/10.12182/20231160204>
38. Xu D, Zhou Y, Xie X, et al. Inhibitory effects of canagliflozin on pancreatic cancer are mediated via the downregulation of glucose transporter-1 and lactate dehydrogenase A. *Int J Oncol.* 2020;57(5):1223-1233. doi: <https://doi.org/10.3892/ijo.2020.5120>
39. Nakachi S, Okamoto S, Tamaki K, et al. Impact of anti-diabetic sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on tumor growth of intractable hematological malignancy in humans. *Biomed Pharmacother.* 2022;149:112864. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.112864>
40. Chen XY, Li DF, Han JC, et al. Reprogramming induced by isoliquritigenin diminishes melanoma cachexia through mTORC2-AKT-GSK3β signaling. *Oncotarget.* 2017;8(21):34565-34575. doi: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.16655>
41. Wu W, Zhang Z, Jing D, et al. SGLT2 inhibitor activates the STING/IRF3/IFN-β pathway and induces immune infiltration in osteosarcoma. *Cell Death Dis.* 2022;13(6):523. doi: <https://doi.org/10.1038/s41419-022-04980-w>
42. Cruys B, Wong BW, Kuchnio A, et al. Glycolytic regulation of cell rearrangement in angiogenesis. *Nat Commun.* 2016;7:12240. doi: <https://doi.org/10.1038/ncomms12240>
43. Mao W, Zhang J, Körner H, Jiang Y, Ying S. The Emerging Role of Voltage-Gated Sodium Channels in Tumor Biology. *Front Oncol.* 2019;9:124. doi: <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00124>
44. Quagliarillo V, De Laurentiis M, Rea D, et al. The SGLT-2 inhibitor empagliflozin improves myocardial strain, reduces cardiac fibrosis and pro-inflammatory cytokines in non-diabetic mice treated with doxorubicin. *Cardiovasc Diabetol.* 2021;20(1):150. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01346-y>
45. Avula V, Sharma G, Kosiborod MN, et al. SGLT2 Inhibitor Use and Risk of Clinical Events in Patients With Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction. *JACC Heart Fail.* 2024;12(1):67-78. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2023.08.026>
46. Chang A, Botteri E, Gillis RD, et al. Beta-blockade enhances anthracycline control of metastasis in triple-negative breast cancer. *Sci Transl Med.* 2023;15(693):eadf1147. doi: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.adf1147>
47. Zhong J, Sun P, Xu N, et al. Canagliflozin inhibits p-gp function and early autophagy and improves the sensitivity to the antitumor effect of doxorubicin. *Biochem Pharmacol.* 2020;175:113856. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.113856>
48. Angelopoulou A, Kolokithas-Ntoukas A, Papaioannou L, et al. Canagliflozin-loaded magnetic nanoparticles as potential treatment of hypoxic tumors in combination with radiotherapy. *Nanomedicine (Lond).* 2018;13(19):2435-2454. doi: <https://doi.org/10.2217/nnm-2018-0145>
49. Jump DB. Fatty acid regulation of hepatic lipid metabolism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2011;14(2):115-120. doi: <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e328328342991c>
50. Scheen AJ. An update on the safety of SGLT2 inhibitors. *Expert Opin Drug Saf.* 2019;18(4):295-311. doi: <https://doi.org/10.1080/14740338.2019.1602116>
51. Bersoff-Matcha SJ, Chamberlain C, Cao C, Kortepeter C, Chong WH. Fournier Gangrene Associated With Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors: A Review of Spontaneous Postmarketing Cases. *Ann Intern Med.* 2019;170(11):764-769. doi: <https://doi.org/10.7326/M19-0085>
52. Saisho Y. SGLT2 Inhibitors: the Star in the Treatment of Type 2 Diabetes? *Diseases.* 2020;8(2):14. doi: <https://doi.org/10.3390/diseases8020014>
53. Posado-Domínguez L, Figuero-Pérez L, Aránzazu Amores-Martín M, et al. Complications Secondary to the Use Of Sglit2 Inhibitors in Oncological Patients: A Series of 5 Cases. *Eur J Case Rep Intern Med.* 2023;11(1):004216. doi: https://doi.org/10.12890/2023_004216
54. Packer M. Lessons learned from the DAPA-HF trial concerning the mechanisms of benefit of SGLT2 inhibitors on heart failure events in the context of other large-scale trials nearing completion. *Cardiovasc Diabetol.* 2019;18(1):129. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0938-6>
55. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2021;385(16):1451-1461. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107038>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Радкевич Елизавета Романовна**, клинический ординатор [**Elizaveta R. Radkevich**, clinical resident]; адрес: Россия, 117292, г. Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dmitriy Ulyanova street, 117292 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0206-0114>; eLibrary SPIN: 2270-3014; e-mail: lizysya99@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. Shamkhalova, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3433-0142>; eLibrary SPIN: 4942-5481; e-mail: shamkhalova@mail.ru

Шестакова Марина Владимировна, д.м.н., профессор, академик РАН [Marina V. Shestakova, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5057-127X>; Scopus Author ID: 7004195530; eLibrary SPIN: 7584-7015; e-mail: shestakova.mv@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Радкевич Е.Р., Северина А.С., Шамхалова М.Ш., Шестакова М.В. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа как потенциальные противоопухолевые средства // *Сахарный диабет*. — 2025. — Т. 28. — №2. — С. 243-251. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13224>

TO CITE THIS ARTICLE:

Radkevich ER, Severina AS, Shamkhalova MS, Shestakova MV. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors as potential anticancer agents. *Diabetes Mellitus.* 2025;28(2):243-251. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13224>

