

Сахарный диабет

Diabetes mellitus

ТОМ 28
выпуск 4 (2025)

научно-практический
медицинский журнал



УЧРЕДИТЕЛИ и ИЗДАТЕЛЬ:

ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр эндокринологии
им. академика И.И. Дедова» Минздрава России
ОО Российская ассоциация эндокринологов

«САХАРНЫЙ ДИАБЕТ»:

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

ИНДЕКСАЦИЯ:

РИНЦ (Russian Science Citation Index)	WorldCat 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, №4**Июль-Август****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)
1 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 15.08.2025 г.
Подписано в печать 22.09.2025 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	2.40*
	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 4 July-August 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)

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

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ		ORIGINAL STUDIES
Н.И. Павлова, А.В. Крылов, А.А. Бочуров, Х.А. Куртанов ГАПЛОТИПИЧЕСКИЙ КЛАСТЕР ГЕНОВ ДЕСАТУРАЗЫ ЖИРНЫХ КИСЛОТ FADS1, FADS2 И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА У ЯКУТОВ	304	Pavlova N.I., Krylov A.V., Bochurov A.A., Kurtanov K.A. HAPLOTYPIC CLUSTER OF FATTY ACID DESATURASE GENES FADS1, FADS2 AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS IN YAKUTSK
Е.А. Шестакова, А.О. Томилова, М.Д. Самсонова, А.А. Вознесенская, М.С. Синеокая, Ю.С. Стафеев, М.В. Шестакова ДИНАМИКА СЕКРЕЦИИ ГЛЮКАГОНОПОДОБНОГО ПЕПТИДА-1, ГЛЮКАГОНА, А ТАКЖЕ КОАГОНИСТА ГПП-1/ГЛЮКАГОНА ОКСИНТОМОДУЛИНА У ЛИЦ С ОЖИРЕНИЕМ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА НА ФОНЕ СНИЖЕНИЯ МАССЫ ТЕЛА ПОСЛЕ БАРИАТРИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА	313	Shestakova E.A., Tomilova A.O., Samsonova M.D., Voznesenskaya A.A., Sineokaya M.S., Stafeev I.S., Shestakova M.V. IMPACT OF WEIGHT LOSS ON GLUCAGON-LIKE PEPTIDE-1, GLUCAGON AND OXYNTOMODULIN SECRETION IN PATIENTS WITH OBESITY AND TYPE 2 DIABETES
А.В. Тиселько, Е.В. Мишарина, М.И. Ярмолинская, Ю.П. Милютин, И.В. Залозная, А.В. Корневский ПОКАЗАТЕЛИ ОВАРИАЛЬНОГО РЕЗЕРВА, ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА, ГЛИКЕМИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ У ЖЕНЩИН С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА, ИСПОЛЬЗУЮЩИХ РАЗЛИЧНЫЕ РЕЖИМЫ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ	323	Tiselko A.V., Misharina E.V., Yarmolinskaya M.I., Milyutina Y.P., Zalozniaia I.V., Korenevsky A.V. OVARIAN RESERVE, OXIDATIVE STRESS AND GLYCEMIC PROFILE PARAMETERS IN WOMEN WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS USING DIFFERENT INSULIN THERAPY REGIMENS
И.В. Дмитриев, К.Е. Лазарева, А.Г. Балкаров, Н.С. Журавель, Н.В. Шмарина РАННИЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТРАНСПЛАНТАЦИОННОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК 4–5 СТАДИЙ В ИСХОДЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА	332	Dmitriev I.V., Lazareva K.E., Balkarov A.G., Zhuravel N.S., Shmarina N.V. EARLY AND LONG-TERM RESULTS OF TRANSPLANTATION TREATMENT OF PATIENTS WITH STAGE 4–5 CHRONIC KIDNEY DISEASE IN THE OUTCOME OF TYPE 1 DIABETES MELLITUS
Д.Ю. Перфильева, Е.А. Антипина, Д.Д. Лещева АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ИНФЕКЦИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ	342	Perfileva D.Y., Antipina E.A., Leshcheva D.D. ANTIBIOTIC RESISTANCE OF PATHOGENS OF LOWER EXTREMITY INFECTIONS IN PATIENTS WITH DIABETIC FOOT SYNDROME
П. Вонгрит, С. Дангкраджанг, Ч.Т. Нам ИНСТРУМЕНТЫ СКРИНИНГА САХАРНОГО ДИАБЕТА ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ПРЕДИАБЕТА: КОМПЛЕКСНЫЙ ОБЗОРНЫЙ АНАЛИЗ ДАННЫХ И ПРАКТИКИ ВНЕДРЕНИЯ	348	Wongrith P., Dangkrjang S., Nam T.T. DIABETES RISK SCREENING TOOLS FOR PREDIABETES: A COMPREHENSIVE SCOPING REVIEW OF EVIDENCE AND IMPLEMENTATION
 Полный текст статьи доступен в электронной версии журнала на сайте www.dia-endojournals.ru		The full text of the article is available in the electronic version of the journal on the website www.dia-endojournals.ru 
М.М. Мавадже, Т.А. Аллуш РОЛЬ ТИОСУЛЬФАТ-СУЛЬФУРТРАНСФЕРАЗЫ В ОКИСЛИТЕЛЬНОМ СТРЕССЕ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА	359	Mawajdeh M.M., Allwsh T.A. THE ROLE OF THIOSULFATE SULFURTRANSFERASE IN OXIDATIVE STRESS FOR TYPE 2 DIABETES MELLITUS
 Полный текст статьи доступен в электронной версии журнала на сайте www.dia-endojournals.ru		The full text of the article is available in the electronic version of the journal on the website www.dia-endojournals.ru 
ОБЗОРЫ		REVIEWS
И.В. Мисникова, Д.Э. Золоева ВЛИЯНИЕ ЦИРКАДНЫХ РИТМОВ НА УГЛЕВОДНЫЙ ОБМЕН В НОРМЕ И ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ	367	Misnikova I.V., Zoloeva D.E. THE INFLUENCE OF CIRCADIAN RHYTHMS ON CARBOHYDRATE METABOLISM IN HEALTH AND IN DIABETES MELLITUS
Г.А. Березовская, Н.Н. Петрищев, Ю.Ш. Халимов САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И ГЕМОСТАЗ. ИНТРИГА ОТНОШЕНИЙ. ЧАСТЬ 1. ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ	376	Berezovskaya G.A., Petrishchev N.N., Khalimov Y.S. DIABETES MELLITUS AND HEMOSTASIS. INTRIGUE OF RELATIONSHIPS. PART 1. ENDOTHELIAL DYSFUNCTION
Т.Н. Маркова, М.А. Овчинникова, В.В. Шкодкина, О.А. Беляева ДИАБЕТИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ: ДЕФИНИЦИЯ, ПРАВО НА СУЩЕСТВОВАНИЕ	384	Markova T.N., Ovchinnikova M.A., Shkodkina V.V., Belyaeva O.A. DIABETIC CARDIOMYOPATHY: DEFINITION, RIGHT TO EXIST
В.В. Климонтов, А.Ю. Юшин ОЖИРЕНИЕ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА: ПРИЧИНЫ И СЛЕДСТВИЯ	394	Klimontov V.V., Yushin A.Y. OBESITY IN PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES: CAUSES AND CONSEQUENCES
Л.А. Руюткина, Д.С. Руюткин СПЕКТР ЭФФЕКТОВ ИНГИБИТОРОВ ДИПЕПТИДИЛПЕПТИДАЗЫ-4: ВНУТРИ И ЗА ПРЕДЕЛАМИ ГЛИКЕМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ (ЧАСТЬ 1)	404	Ruyatkina L.A., Ruyatkin D.S. SPECTRUM OF EFFECTS OF DIPEPTIDYL PEPTIDASE-4 INHIBITORS: WITHIN AND BEYOND GLYCEMIC CONTROL (PART 1)
Н.В. Фролкова, Е.О. Кокшарова, Е.Е. Мишина, М.В. Шестакова НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ЛИПОДИСТРОФИИ: КАК НЕ ПРОПУСТИТЬ ДИАГНОЗ?	413	Frolkova N.V., Koksharova E.O., Mishina E.E., Shestakova M.V. HEREDITARY LIPODYSTROPHIES: HOW NOT TO MISS THE DIAGNOSIS?

ГАПЛОТИПИЧЕСКИЙ КЛАСТЕР ГЕНОВ ДЕСАТУРАЗЫ ЖИРНЫХ КИСЛОТ FADS1, FADS2 И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА У ЯКУТОВ

© Н.И. Павлова^{1*}, А.В. Крылов¹, А.А. Бочуров¹, Х.А. Куртанов²¹Якутский научный центр комплексных медицинских проблем, Якутск²Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова, Якутск

ОБОСНОВАНИЕ. По данным Международной диабетической федерации (IDF) на 2021 г., каждый 10-й взрослый человек в мире страдает сахарным диабетом (СД), из которых 90% болеют сахарным диабетом 2 типа (СД2). Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что уровни полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) в крови влияют на липидный обмен. На уровни ПНЖК в крови влияет не только потребление их с пищей, а также их метаболизм с помощью ферментов десатуразы, кодируемыми генами десатуразы жирных кислот 1 (*FADS1*) и десатуразы жирных кислот 2 (*FADS2*).

ЦЕЛЬ. Изучить вклад генов *FADS1*, *FADS2* в риск развития СД2 среди популяции якутов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В исследовании участвовал 541 доброволец, участники — этнические якуты до третьего поколения. Выборка больных СД2 состояла из 95 пациентов эндокринологического отделения Республиканской больницы №2 Государственного бюджетного учреждения «Центр экстренной медицинской помощи». Группой сравнения служила выборка из 446 добровольцев без хронических заболеваний. Группа здоровых якутов была разделена на подгруппы по показателям индекса массы тела (ИМТ). Однонуклеотидные полиморфизмы определяли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПДРФ).

РЕЗУЛЬТАТЫ. В настоящем исследовании установлена высокая частота предковых аллелей по SNP rs174537 (72,8–78,1%), по SNP rs174546 (71,3–78,1%) и по делеции rs3834458 (72,8–77,5%) в популяции якутов. Анализ силы связи аллелей и генотипов генов *FADS1* / *FADS2* с СД2 не показал статистически значимые значения. Анализ парного неравновесия сцепления и оценки гаплотипов по исследованным полиморфизмам составил $r^2=0,93-1,00$. Выявлена ассоциация гаплотипа TTT с СД2, который у больных встречался в 14,5 раза чаще.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Результаты данного исследования могут внести вклад в будущие исследования питания и диеты, а также в изучение влияния воздействия ПНЖК с пищей на эпигенетическую регуляцию биосинтеза и метаболизма ПНЖК. Необходима дальнейшая работа для выяснения конкретных механизмов, с помощью которых кластер генов *FADS* и диета влияют на уровни длинно-цепочечных ПНЖК у людей.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: rs174537; rs174546; rs3834458; *FADS1*; *FADS2*; ожирение; сахарный диабет 2 типа.

HAPLOTYPIC CLUSTER OF FATTY ACID DESATURASE GENES FADS1, FADS2 AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS IN YAKUTSK

© Nadezhda I. Pavlova^{1*}, Alexey V. Krylov¹, Alexey A. Bochurov¹, Khariton A. Kurtanov²¹Yakut Science Center of Complex Medical Problems, Yakutsk, Russia²M. K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia

BACKGROUND: According to the International Diabetes Federation (IDF) in 2021, one in ten adults worldwide suffers from diabetes, of which 90% have type 2 diabetes (T2D). Numerous studies indicate that blood PUFA levels affect lipid metabolism. Blood PUFA levels are affected not only by their dietary intake, but also by their metabolism by desaturase enzymes encoded by the fatty acid desaturase 1 (*FADS1*) and fatty acid desaturase 2 (*FADS2*) genes.

AIM: To study the contribution of the *FADS1*, *FADS2* genes to the risk of developing type 2 diabetes mellitus among the Yakut population.

MATERIALS AND METHODS: A total of 541 volunteers, ethnic Yakuts up to the third generation, participated in the study. The sample of patients with type 2 diabetes mellitus consisted of 95 patients from the endocrinology department of the Republican Hospital No. 2 of the State Budgetary Institution "Emergency Medical Care Center". The comparison group was a sample of 446 volunteers without chronic diseases. A group of healthy Yakuts was divided into subgroups based on body mass index (BMI). Single nucleotide polymorphisms were determined by polymerase chain reaction (PCR) followed by restriction fragment length polymorphism (RFLP) analysis.

RESULTS: The present study established a high frequency of ancestral alleles for SNP rs174537 (72.8 - 78.1%), for SNP rs174546 (71.3–78.1%) and for the deletion rs3834458 (72.8–77.5%) in Yakut populations. Analysis of the strength of the association of alleles and genotypes of the *FADS1* / *FADS2* genes with type 2 diabetes did not show statistically significant values. Analysis of pairwise linkage disequilibrium and assessment of haplotypes for the studied polymorphisms was $r^2=0.93-1.00$. An association of the TTT haplotype with type 2 diabetes mellitus, which was 14.5 times more common in patients, was revealed.



CONCLUSION: The results of this study may provide input for future nutrition and diet research to examine the effects of dietary PUFA exposure on the epigenetic regulation of PUFA biosynthesis and metabolism. Further work is needed to elucidate the specific mechanisms by which the FADS gene cluster and diet influence LC PUFA levels in humans and how they influence inflammation and disease.

KEYWORDS: rs174537; rs174546; rs3834458; FADS1; FADS2; obesity; type 2 diabetes.

ОБОСНОВАНИЕ

По данным Международной диабетической федерации (IDF) на 2021 г., каждый 10-й взрослый человек в мире страдает сахарным диабетом (СД), из которых 90% болеют сахарным диабетом 2 типа (СД2) [1]. В России на начало 2023 г. общая численность больных, состоящих на диспансерном учете с диагнозом СД2, — более 4,5 млн человек. По Республике Саха (Якутия) на начало 2023 г. количество больных, состоящих на диспансерном учете по СД2 во всех возрастных группах, — более 25 тысяч человек, что составляет 2535 на 100 тыс. населения [2]. Возможно, число страдающих СД2 гораздо выше, так как СД2 часто протекает бессимптомно и может оставаться недиагностированным в течение многих лет. Ogurtsova K с соавт. (2022 г.) при анализе 215 стран и регионов по распространенности не диагностированного СД установили, что в 2021 г. почти каждый 2-й взрослый с диабетом не знал о том, что болен [3].

В развитии СД2 основную роль играет неправильное питание и малоподвижный образ жизни, а также наследственная отягощенность, которая увеличивает риск его развития в 1,5–3 раза [4].

В клинических рекомендациях Американской ассоциации клинической эндокринологии в лечении пациентов с предиабетом и СД2 особое внимание уделяется изменению образа жизни, включающему физическую активность, регулярные физические упражнения, а также рекомендации по питанию, предназначенные для улучшения профилей глюкозы, липидов и поддержания здорового веса. Для лиц со стойко повышенным уровнем триглицеридов натошак рекомендуется лечение с помощью диеты с очень низким содержанием жиров и высокими дозами омега-3-жирных кислот [5].

На уровне полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) в крови влияет не только потребление их с пищей, а также их метаболизм с помощью ферментов десатуразы, кодируемыми генами десатуразы жирных кислот 1 (*FADS1*) и десатуразы жирных кислот 2 (*FADS2*). Однонуклеотидный полиморфизм (SNP) rs174537, расположенный в энхансере генов *FADS1* и *FADS2* у людей, тесно связан с метаболическим превращением линолевой кислоты в арахидоновую. Лица, гомозиготные по минорному аллелю T rs174537, демонстрируют самую медленную конверсию пищевых ПНЖК, почти в два раза медленнее по сравнению с гомозиготными носителями основного аллеля G. Кроме того, носители генотипа TT часто считаются дефицитными по длинноцепочечным ПНЖК, в отличие от носителей генотипа GG, которые имеют значительно более высокие уровни арахидоновой кислоты в крови и тканях [6]. SNP rs174546 гена *FADS1* также тесно связан с концентрациями жирных кислот в плазме и с высоким неравновесием по сцеплению (LD) ($r^2 > 0,8$) с другими вариантами в *FADS1* [7]. SNP rs3834458 (T/del) расположен в промоторной области

гена *FADS2*, носители минорного аллеля (Tdel+deldel) обладают более высокими уровнями линоленовой кислоты и более низкими уровнями эйкозапентаеновой, докозапентаеновой и докозагексаеновой кислоты, по сравнению с теми, кто несет гомозиготу основного аллеля T [8].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью настоящего исследования было изучение связи генов *FADS1*, *FADS2* с СД2 у якутов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Набор пациентов и постановка диагноза проводились в эндокринологическом отделении Республиканской больницы №2 Государственного бюджетного учреждения «Центр экстренной медицинской помощи» (ГБУ РБ №2 «ЦЭМП»). Для контрольной выборки группы сравнения использованы образцы ДНК из коллекции биоматериала ЯНЦ КМП с использованием УНУ «Геном Якутии» (рег. № USU_507512). Генетическое исследование и биоинформационная обработка данных проведены в лаборатории наследственной патологии отдела молекулярной генетики Якутского научного центра комплексных медицинских проблем (ЯНЦ КМП).

Время исследования. В исследование включены пациенты и контрольная группа, подписавшие информированное согласие на проведение генетических исследований с января 2018 по декабрь 2023 гг.

Изучаемые популяции

Всего протестирован 541 человек якутской национальности, этническая принадлежность учитывалась до третьего поколения. В первую группу вошли пациенты эндокринологического отделения Республиканской больницы №2 с установленным диагнозом «Сахарный диабет 2 типа» (n=95). Во вторую группу для сравнения были отобраны образцы ДНК 446 добровольцев без хронических заболеваний из коллекции биоматериала ЯНЦ КМП.

Анализ в подгруппах

Группа здоровых якутов (n=446) была разделена на подгруппы по показателям индекса массы тела (ИМТ) на 3 подгруппы. В 1-ю подгруппу вошли пациенты с нормальным ИМТ (от 18,0 до 24,9 кг/м²) в количестве 160 человек, во 2-ю — с высоким ИМТ (предожирение — от 25 до 29,9 кг/м²) и в 3-ю подгруппу вошли пациенты с ожирением (n=185, ИМТ>30 кг/м²).

Дизайн исследования

Одноцентровое сравнительное исследование.

Методы

Генетическое исследование

Выделение геномной ДНК проводили из цельной крови коммерческим набором для выделения ДНК Newterux (г. Якутск, Россия).

Условия полимеразной цепной реакции (ПЦР), прямые и обратные праймеры, температуры отжига и эндонуклеазы рестрикции приведены в табл. 1.

Определение генотипов проводилось анализом размеров образующихся фрагментов (рестриктов) путем гель-электрофореза на 4% агарозном геле с бромистым этидием в стандартном трис-ацетатном буфере при 120 В в течение 1 часа.

Статистический анализ

Достоверность различий в частотах аллелей и генотипов между группами рассчитывалась с использованием критерия хи-квадрат (χ^2) с поправкой Иейтса. Отношения шансов (ОШ) и соответствующий 95% ДИ были рассчитаны для оценки силы ассоциации SNP генов *FADS1* и *FADS2* с использованием IBM SPSS Statistics и вероятности менее 0,05 были приняты как значимые. Анализ неравновесия по сцеплению 3 SNP изучали путем попарного сравнения r^2 и D с использованием программного обеспечения Haploview (версия 4.2; Broad Institute, Кембридж, Массачусетс, США) [9] и пакетом программ «Office Microsoft, Excel 2010».

Таблица 1. Праймеры и ферменты рестрикции, используемые для выявления полиморфизмов генов *FADS1* и *FADS2* методами полимеразной цепной реакции с последующим анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов

Ген / SNP	Праймеры	Температура отжига (°C)	Эндонуклеаза рестрикции	Фрагменты рестрикции (bp)
<i>FADS1</i> , <i>FADS2</i> / <i>rs174537</i>	F: CAGGGGAGAGAGGTGGAGTA R: AGGTCTGTCTGGCTGTCTCC	64 °C	<i>Ava</i> II	G — 149; 158 bp T — 307 bp
<i>FADS1</i> / <i>rs174546</i>	F: AGGCTTTATGTCCCAAAACC R: GCCTTAACCTCACTGCTCCA	62 °C	<i>Bss</i> EC I	G — 75; 186 bp T — 261 bp
<i>FADS2</i> / <i>rs3834458</i>	F: GGCAGTCTTTATTTGCTGGAGT R: ACCTGATGCCGACACAAAG	64 °C	<i>Dde</i> I	T — 9; 76; 127 и 257 bp deletion — 9; 76 и 384 bp

Таблица 2. Определение силы связи группы с сахарным диабетом 2 типа с подгруппами без сахарного диабета, различающихся по значению индекса массы тела и распределению частоты встречаемости аллелей полиморфизмов в генах *FADS1* и *FADS2*

№	Группа сравнения	Выборки	rs174537		rs174546		rs3834458	
			T	G	T	G	del.	T
1	ГД / ГЗ	СД2	77,4	22,6	77,4	22,6	77,4	22,6
		Здоровые	75,7	24,3	75,3	24,7	75,5	24,5
		ОШ (95% ДИ)	1,10 (0,76–1,59)		1,12 (0,77–1,62)		1,11 (0,77–1,61)	
		p	0,69		0,62		0,64	
2	ГД / ПЗН	СД2	77,4	22,6	77,4	22,6	77,4	22,6
		Здоровые с нормальным ИМТ	78,1	21,9	78,1	21,9	77,5	22,5
		ОШ (95% ДИ)	0,96 (0,62–1,47)		0,96 (0,62–1,47)		0,99 (0,65–1,52)	
		p	0,93		0,93		0,94	
3	ГД / ПЗВ	СД2	77,4	22,6	77,4	22,6	77,4	22,6
		Здоровые с предожирением	72,8	27,2	71,3	28,7	72,8	27,2
		ОШ (95% ДИ)	1,28 (0,81–2,03)		1,38 (0,87–2,17)		1,28 (0,81–2,03)	
		p	0,35		0,21		0,35	
4	ГД / ПЗО	СД2	77,4	22,6	77,4	22,6	77,4	22,6
		Здоровые с ожирением	75,1	24,9	75,1	24,9	75,1	24,9
		ОШ (95% ДИ)	1,13 (0,75–1,71)		1,13 (0,75–1,71)		1,13 (0,75–1,71)	
		p	0,63		0,63		0,63	

Примечание: ГД — группа больных сахарным диабетом 2 типа; ГЗ — все обследованные; ГЗ — группа здоровых пациентов; ДИ — доверительный интервал; ИМТ — индекс массы тела; ОШ — отношение шансов; ПЗВ — подгруппа здоровых с высоким ИМТ; ПЗН — подгруппа здоровых с нормальным ИМТ; ПЗО — подгруппа здоровых с ожирением; СД2 — сахарный диабет 2 типа; del. — делеция; p — уровень значимости.

Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен локальным комитетом по биомедицинской этике при ЯНЦ КМП (протокол №60 от 10 апреля 2024 г. Решение 2). Все участники подписали информированное добровольное согласие перед включением в исследование.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Мы исследовали вариабельность генов *FADS1* и *FADS2* с помощью трех однонуклеотидных полиморфизмов rs174537, rs174546 и rs3834458. Анализ распределения аллелей полиморфизмов rs174537, rs174546 и rs3834458 показал преобладание предковых аллелей по двум SNP (rs174537, 72,8–78,1%; rs174546, 71,3–78,1%) и по третьему SNP (rs3834458, 72,8–77,5%) высокую частоту мутантного аллеля (делеция) во всех исследованных группах (табл. 2). Частота аллелей исследованных полиморфизмов существенно не отличается от восточно-азиатских популяций и некоторых американских, представленных в проекте «1000 Genomes» [10]. Распределение генотипов для каждого SNP не отклонялось от равновесия Харди-Вайнберга ($p > 0,05$). Анализ силы связи аллелей

и генотипов посредством расчета «отношения шансов» у пациентов с СД2 с подгруппами здоровых лиц не показал статистически значимые значения (табл. 3).

В связи с тем, что обозначение предковой и производной гаплогруппы частично определяется генотипом SNP rs174537, а также чтобы показать генетические отношения между тестируемыми SNP, был проведен анализ парного неравновесия сцепления и оценки гаплотипов по 3 SNP (rs174537, rs174546 и rs3834458) в генах *FADS1* и *FADS2*. Гаплотипы были построены с использованием данных генотипирования полученных в настоящей работе. Паттерны неравновесия по сцеплению (LD) для комбинаций из 3 SNP показаны в таблице 3. Всего в нашей исследованной выборке якутов найдено 7 гаплотипов по трем SNP генов *FADS*. В расчет брались гаплотипы, встречающиеся с частотой не менее 0,1%. Наибольшее количество гаплотипов идентифицировано в группе здоровых, наименьшее — в группе больных СД2. В подгруппах здоровых наименьшее количество гаплотипов у лиц с предожирением.

Найденные гаплотипы мы условно разделили на частые и редкие. Частые два гаплотипа отмечены в табл. 3 как гаплотип №1 (TTd) и №2 (GGT). В общей сумме частые

Таблица 3. Определение силы связи группы с сахарным диабетом 2 типа с выборками без сахарного диабета, различающихся по значению индекса массы тела и распределению частоты встречаемости генотипов по трем SNP в генах *FADS1* и *FADS2*

Выборки	rs174537			rs174546			rs3834458		
	TT	TG	GG	TT	TG	GG	dd	Td	TT
ГД	61,1	32,6	6,3	61,1	32,6	6,3	54,7	38,9	6,3
Здоровые	58,1	35,2	6,7	57,8	35,0	7,2	58,3	34,3	7,4
ОШ (ДИ 95%)	1,13 (0,72–1,78)	0,89 (0,56–1,43)	0,94 (0,38–2,31)	1,14 (0,73–1,80)	0,90 (0,56–1,44)	0,87 (0,35–2,15)	0,87 (0,55–1,35)	1,22 (0,77–1,93)	0,84 (0,34–2,07)
p	0,87			0,84			0,68		
ГД	61,1	32,6	6,3	61,1	32,6	6,3	54,7	38,9	6,3
ПЗН	61,3	33,8	5,0	62,5	31,3	6,3	61,9	31,3	6,9
ОШ (ДИ 95%)	0,99 (0,59–1,67)	1,04 (0,61–1,78)	1,28 (0,43–3,81)	0,94 (0,56–1,59)	1,07 (0,62–1,84)	1,01 (0,36–2,88)	0,75 (0,45–1,25)	1,40 (0,83–2,39)	0,91 (0,33–2,56)
p	0,90			0,97			0,45		
ГД	61,1	32,6	6,3	61,1	32,6	6,3	54,7	38,9	6,3
ПЗВ	54,5	36,6	8,9	51,5	39,6	8,9	54,5	36,6	8,9
ОШ (ДИ 95%)	1,31 (0,74–2,31)	0,84 (0,46–1,51)	0,69 (0,24–2,02)	1,48 (0,84–2,61)	0,74 (0,41–1,33)	0,69 (0,24–2,02)	1,01 (0,58–1,77)	1,1 (0,62–1,97)	0,69 (0,24–2,02)
p	0,6			0,39			0,78		
ГД	61,1	32,6	6,3	61,1	32,6	6,3	54,7	38,9	6,3
ПЗО	57,3	35,7	7,0	57,3	35,7	7,0	57,3	35,7	7,0
ОШ (ДИ 95%)	1,17 (0,71–1,94)	0,87 (0,52–1,48)	0,89 (0,33–2,43)	1,17 (0,71–1,94)	0,87 (0,52–1,48)	0,89 (0,33–2,43)	0,90 (0,55–1,48)	1,15 (0,69–1,92)	0,89 (0,33–2,43)
p	0,83			0,83			0,86		

Примечание: ГД — группа больных сахарным диабетом 2 типа; ГДЗ — все обследованные; ГЗ — группа здоровых пациентов; ДИ — доверительный интервал; ИМТ — индекс массы тела; ОШ — отношение шансов; ПЗВ — подгруппа здоровых с высоким ИМТ; ПЗН — подгруппа здоровых с нормальным ИМТ; ПЗО — подгруппа здоровых с ожирением; СД2 — сахарный диабет 2 типа; del. — делеция; p — уровень значимости.

гаплотипы составляют 96,8% в группе больных СД2 и 98,6% в группе здоровых (табл. 4). Результаты по частотам различных вариантов исследуемых SNP данного исследования были сопоставлены с данными проекта «1000 genomes» и выявило следующее: частый у якутов гаплотип TTd соизмеримо высокой частотой встречается у народности кинь из Вьетнама (81,3%), с одинаковой частотой — у китайской народности дай и у перуанцев — 78%, также высокая частота у мексиканцев — 68,7%. Реже всего встречается у кенийцев с частотой 2%. Гаплотип №2 чаще всего встречается у африканцев и индусов (89–96%). Гаплотип №2 у китайцев дай — 21,5%, кинь — 18,2%, перуанцев — 18,8% и мексиканцев — 30,5%, что сопоставимо с частотой у якутов — 23,9%. Редкие гаплотипы, к которым относятся № 3, 4, 5, 6, 7 найдены во всех

группах и подгруппах с разной частотой. В группе больных СД2 (ГД) встречается только один редкий гаплотип 3 с высокой частотой 3,2%. У здоровых якутов редкий гаплотип №3 встречается только в подгруппе с нормальным ИМТ (ПЗН, 0,6%) вместе с гаплотипами №5 и №6 (0,9%). В подгруппе с предожирением (ПЗВ) найден один редкий гаплотип №4 (1,5%). В подгруппе с ожирением (ПЗО) присутствуют два редких гаплотипа, это №4 (0,3%) и №7 (0,3%), эти варианты не встречаются в группе больных СД2 и в подгруппе с нормальным ИМТ. Таким образом, редкие гаплотипы №4 (0,3%) и №7 (0,3%) выявлены только у якутов с ожирением и не болеющих СД2 (ПЗО). Гаплотип №7 не найден в других популяциях из проекта «1000 геномов». Частота редких гаплотипов представлена табл. 4, из которых выше частота только у гаплотипа

Таблица 4. Частота гаплотипов и неравновесие по сцеплению для трех по трем однонуклеотидным полиморфизмам (rs174537, rs174546 и rs3834458) региона *FADS1–FADS2*

Выборки	Частота гаплотипов								Неравновесие по сцеплению (LD)			
	Частые гаплотипы		Редкие гаплотипы						SNP	D'	LOD	r ²
	1	2	3	4	5	6	7	8				
	TTd	GGT	TTT	TGd	GTd	TGT	GTT	GGd				
ГДЗ (541)	74,5	23,7	0,8	0,4	0,4	0,3	0,1	-	rs174537 - rs174546 rs174537 - rs3834458 rs174546 - rs3834458	0,98 0,99 0,98	179,3 175,5 177,5	0,95 0,93 0,94
ГД (95)	74,2	22,6	3,2	-	-	-	-	-	rs174537 - rs174546 rs174537 - rs3834458 rs174546 - rs3834458	1,0 1,0 1,0	34,8 26,9 26,8	1,0 0,84 0,84
ГЗ (446)	74,7	23,9	0,2	0,4	0,3	0,3	0,1	-	rs174537 - rs174546 rs174537 - rs3834458 rs174546 - rs3834458	0,97 0,98 0,98	145,4 150,5 153,2	0,93 0,95 0,96
ПЗН (160)	76,6	20,9	0,6	-	0,9	0,9	-	-	rs174537 - rs174546 rs174537 - rs3834458 rs174546 - rs3834458	0,94 0,94 1,0	45,8 43,3 54,0	0,89 0,86 0,96
ПЗВ (101)	71,3	27,2	-	1,5	-	-	-	-	rs174537 - rs174546 rs174537 - rs3834458 rs174546 - rs3834458	1,0 1,0 1,0	35,1 40,2 35,1	0,93 1,0 0,93
ПЗО (185)	74,9	24,6	-	0,25	-	-	0,25	-	rs174537 - rs174546 rs174537 - rs3834458 rs174546 - rs3834458	0,99 1,0 0,99	65,3 70,3 65,3	0,97 1,0 0,97
ACB (96)	3,1	96,9	-	-	-	-	-	-	rs174537 - rs174546 rs174537 - rs3834458 rs174546 - rs3834458	1,0 1,0 1,0	9,79 9,79 9,79	1,0 1,0 1,0
ASW (61)	10,7	89,3	-	-	-	-	-	-	rs174537 - rs174546 rs174537 - rs3834458 rs174546 - rs3834458	1,0 1,0 1,0	14,1 14,1 14,1	1,0 1,0 1,0
LWK (99)	2	96,5	-	-	-	1,5	-	-	rs174537 - rs174546 rs174537 - rs3834458 rs174546 - rs3834458	1,0 1,0 1,0	5,22 5,22 7,29	0,56 0,56 1,0
CLM (94)	42	56,9	-	-	0,5	0,5	-	-	rs174537 - rs174546 rs174537 - rs3834458 rs174546 - rs3834458	0,98 0,98 1,0	38,2 38,2 43,0	0,96 0,96 1,0
MXL (64)	68,7	30,5	-	-	-	0,8	-	-	rs174537 - rs174546 rs174537 - rs3834458 rs174546 - rs3834458	1,0 1,0 1,0	24,3 24,3 26,7	0,96 0,96 1,0

Продолжение таблицы 4

Выборки	Частота гаплотипов								Неравновесие по сцеплению (LD)			
	Частые гаплотипы		Редкие гаплотипы						SNP	D'	LOD	r ²
	1	2	3	4	5	6	7	8				
	TTd	GGT	TTT	TGd	GTd	TGT	GTT	GGd				
PEL (85)	78,8	18,8	1,2	0,6	0,6	-	-	-	rs174537 - rs174546 rs174537 - rs3834458 rs174546 - rs3834458	0,96 0,96 0,96	23,4 22,3 22,3	0,93 0,89 0,89
PUR (104)	48,6	51	0,5	-	-	-	-	-	rs174537 - rs174546 rs174537 - rs3834458 rs174546 - rs3834458	1,0 1,0 1,0	46,9 44,8 44,8	1,0 0,98 0,98
CDX (93)	78	21,5	-	-	-	0,5	-	-	rs174537 - rs174546 rs174537 - rs3834458 rs174546 - rs3834458	1,0 1,0 1,0	29,8 29,8 32,1	0,97 0,97 1,0
CHB (103)	35,4	64,6	-	-	-	-	-	-	rs174537 - rs174546 rs174537 - rs3834458 rs174546 - rs3834458	1,0 1,0 1,0	44,6 44,6 44,6	1,0 1,0 1,0
JPT (104)	32,7	66,8	-	-	-	-	-	0,5	rs174537 - rs174546 rs174537 - rs3834458 rs174546 - rs3834458	1,0 1,0 1,0	44,4 42,2 42,2	1,0 0,98 0,98
KHV (99)	81,3	18,2	0,5	-	-	-	-	-	rs174537 - rs174546 rs174537 - rs3834458 rs174546 - rs3834458	1,0 1,0 1,0	31,7 29,7 29,7	1,0 0,97 0,97
CEU (99)	35,9	63,6	-	-	-	0,5	-	-	rs174537 - rs174546 rs174537 - rs3834458 rs174546 - rs3834458	1,0 1,0 1,0	41,5 41,5 43,8	0,98 0,98 1,0
FIN (99)	46,5	53,5	-	-	-	-	-	-	rs174537 - rs174546 rs174537 - rs3834458 rs174546 - rs3834458	1,0 1,0 1,0	42,5 42,5 42,5	1,0 1,0 1,0
GBR (91)	38,5	61,5	-	-	-	-	-	-	rs174537 - rs174546 rs174537 - rs3834458 rs174546 - rs3834458	1,0 1,0 1,0	39,4 39,4 39,4	1,0 1,0 1,0
IBS (107)	29	70,6	0,5	-	-	-	-	-	rs174537 - rs174546 rs174537 - rs3834458 rs174546 - rs3834458	1,0 1,0 1,0	44,0 41,4 41,4	1,0 0,98 0,98
TSI (107)	24,8	74,8	-	-	-	0,5	-	-	rs174537 - rs174546 rs174537 - rs3834458 rs174546 - rs3834458	1,0 1,0 1,0	39,6 39,6 41,5	0,97 0,97 1,0
BEB (86)	19,2	78,5	0,6	-	0,6	1,2	-	-	rs174537 - rs174546 rs174537 - rs3834458 rs174546 - rs3834458	0,96 0,96 1,0	22,8 21,4 26,1	0,9 0,86 0,96
GIH (103)	9,2	89,8	-	-	-	1	-	-	rs174537 - rs174546 rs174537 - rs3834458 rs174546 - rs3834458	1,0 1,0 1,0	18,9 18,9 21,8	0,89 0,89 1,0
ITU (102)	9,3	86,3	-	-	-	4,4	-	-	rs174537 - rs174546 rs174537 - rs3834458 rs174546 - rs3834458	1,0 1,0 1,0	14,4 14,4 21,7	0,65 0,65 1,0

Примечание: ACB — негроидное население из Барбадоса; ASW — афроамериканцы с Юго-Запада США; BEB — бенгальцы из Бангладеша, Индия; CDX — китайцы дай из Сишуанбаньна, Китай; CEU — жители штата Юта северного и западноевропейского происхождения; CHB — китайцы хань из Пекина, Китай; CLM — колумбийцы из Меделина, Колумбия; D' — максимальное неравновесие по сцеплению или полный перекося для данных аллелей и частот аллелей; FIN — финны из Финляндии; GIH — индийцы гуджарати из Хьюстона, Техас; GBR — британцы из Англии и Шотландии; JPT — японцы из Токио, Япония; IBS — иберийское население из Испании; ITU — индийцы телугу из Англии; KHV — вьетнамцы из г. Хошимин, Вьетнам; LD — неравновесие по сцеплению; LOD — логарифм шансов; LWK — лухья из Вэбуе, Кения; MXL — мексиканцы из Лос-Анджелеса, Калифорния; PEL — перуанцы из Лима, Перу; PUR — пуэрториканцы из Пуэрто-Рико; r² — квадрат корреляции; SNP — однонуклеотидный полиморфизм; TSI — тосканцы из Италии; ГД — группа больных сахарным диабетом 2 типа; ГДЗ — все обследованные; ГЗ — группа здоровых пациентов; ПЗВ — подгруппа здоровых с высоким ИМТ; ПЗН — подгруппа здоровых с нормальным ИМТ; ПЗО — подгруппа здоровых с ожирением.

№3 в перуанской популяции. Редкий гаплотип 8 (GGd) присутствует только в выборке японцев (0,5%).

Анализ силы связи гаплотипов с СД2 посредством расчета отношения шансов, относительной меры риска носительства конкретного гаплотипа показал достоверную статистическую связь редкого гаплотипа №3 (TTT) с СД2 у якутов (ОШ=14,5 ДИ (1,49–141,1)).

ОБСУЖДЕНИЕ

Многочисленные исследования свидетельствуют о связи между ПНЖК и риском развития СД2 [11, 12]. В этом исследовании генов *FADS* мы обнаружили у якутов преобладание предковых аллелей по сравнению с европейскими популяциями. По мнению многих исследователей, преобладание различных генетических вариантов генов *FADS1* / *FADS2* в различных популяциях — следствие адаптации к изменениям в рационе с целью достижения наивысших концентраций длинно-цепочечных ПНЖК (ДЦ ПНЖК) [13, 14]. В исследованиях Мэттью Т. Бакли с соавт. в 2017 г. показали, что гены *FADS* являются мишенью естественного отбора, и пришли к выводу, что в Европе отбор отдал предпочтение аллелям с улучшенной способностью метаболизировать ДЦ ПНЖК в связи с преобладанием в рационе продуктов растительного происхождения [15]. Исследователи Дэниел Н. Харрис с соавт. в 2019 г. предположили, что предковая гаплогруппа может быть связана с адаптацией к холодному климату как реакция на диетические ограничения [16].

Исследования связи генов *FADS1* / *FADS2* с СД2 в различных популяциях показывают противоречивые результаты. В исследовании пациентов больницы Чжуннань Уханьского университета Сэй Вэй Ли и соавт. (2016 г.) установили связь генотипа GG полиморфизма rs174537 с риском развития СД2 и ишемической болезни сердца, а в исследовании, проведенном в Польше у женщин в постменопаузе с метаболическим синдромом, Агата Музик и соавт. (2020 г.) установили, что носители аллели Т полиморфизма rs174546 (*FADS1*) и делеции в гене *FADS2* (rs3834458) были связаны с неблагоприятным статусом жирных кислот, способствующим развитию метаболического синдрома [17, 18]. В проведенном нами исследовании распределение частоты аллелей и генотипов и анализ силы связи у пациентов с СД2, с подгруппами без СД не показал статистически значимые значения. Противоречивые результаты во взаимосвязи с аллелями и генотипами генов *FADS1* / *FADS2* скорее всего связаны с различием в рационах и указывают на более значимый вклад соотношения ω -3 и ω -6 ПНЖК в развитие данных заболеваний. Возможно, высокая частота предковых аллелей в популяции якутов связана с прошлым преобладанием в рационе пищи высокого содержания ω -3 ПНЖК. Происходящие в настоящем изменения рациона в сторону преобладания растительных продуктов снижают концентрацию ω -3 ПНЖК и одновременно повышают уровень ω -6 ПНЖК, что в свою очередь влияет на различные метаболические показатели в организме. Пищевые ПНЖК метаболизируются преимущественно в печени и могут оказывать непосредственное влияние на возникновение неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), которое связано с повышенным риском

развития СД2 [19]. В обзорном исследовании метаболизма липидов и метаболических нарушений в популяции якутов Сивцевой Т.М. и соавт. (2021 г.) установлено, что у якутов благоприятные показатели липидного обмена и характеризуются высоким содержанием холестерина, липопротеидов высокой плотности, низкого содержания триглицеридов и значений индекса атерогенности плазмы крови. Они предполагают, что основным патологическим фактором развития нарушения обмена веществ среди коренных жителей является абдоминальный тип ожирения [20]. Показатели липидного профиля, возможно, связаны с высокой частотой встречаемости среди якутов негативной аллели G полиморфизма rs738409 гена *PNPLA3* [21], который ассоциируется со снижением уровня холестерина и триглицеридов в плазме крови, и накоплением липидов в печени, приводящий к НАЖБП [22, 23].

Наше наблюдение блока неравновесия по сцеплению, охватывающего ген *FADS1* и прилегающую часть гена *FADS2*, соответствовало предыдущим результатам нескольких популяционных исследований [11, 16, 17]. Основным результатом нашего исследования стала статистически значимая связь редкого гаплотипа TTT (3,2%) с СД2 у якутов ($p=0,018$). Учеными из Чехии Алешем Жаком с соавт. установлены значимые ассоциации генотипов SNP (rs174537, rs174545 и rs174546; $p<0,01$), SNP (rs174570 и 174602, $p<0,05$) и двух предполагаемых гаплотипов (GGGCC ($p<0,01$) и TCACT ($p<0,05$)) с расщеплением метаболического синдрома на два фенотипа (MetS1 и MetS2), из которых первый имел более вредный клинический и метаболический профиль, чем второй фенотип [11]. Мари С. Конвей с соавт. из Инновационного центра питания и здоровья в систематическом обзоре влияния генотипов SNP *FADS* на статус ПНЖК у беременных женщин, грудного молока и детей, установили, что в восьми проведенных исследованиях у беременных повышаются концентрации молекул — предшественников линолевой и альфа-линоленовой кислот у носителей предковых аллелей различных SNP *FADS*. Также они установили, что носители предковых аллелей гена *FADS1* имели более низкую функциональность ферментов десатуразы [24]. В обсервационном когортном исследовании ассоциации между полиморфизмами *FADS* и весом установлено, что женщины, несущие хотя бы один предковый аллель SNP *FADS1* и *FADS2*, были связаны с более высоким риском наличия ИМТ ≥ 25 , чем гомозиготы по мутантному аллелю [25].

Клиническая значимость результатов

Результаты данного исследования могут внести вклад в будущие исследования питания и диеты, в изучение влияния воздействия ПНЖК с пищей на эпигенетическую регуляцию биосинтеза и метаболизма ПНЖК. Несмотря на то, что в данном исследовании не было проведено биохимических исследований на уровне ДЦ ПНЖК, по результатам многочисленных зарубежных и отечественных исследований подтверждена прямая связь предковых аллелей по SNP rs174537, rs174546 и делеции rs3834458 с низкими уровнями n-3 ДЦ ПНЖК. Соответственно, потребление/добавка n-3 ДЦ ПНЖК среди якутской популяции может быть наиболее эффективна для снижения риска заболеваемости СД2 и НАЖБП.

Ограничения исследования

Основным ограничением этого исследования являлось то, что не были исследованы профили и соотношения жирных кислот для оценки потенциальных функциональных последствий генетических вариаций в кластере генов *FADS*.

Направления дальнейших исследований

Необходима дальнейшая работа для выяснения конкретных механизмов, с помощью которых кластер генов *FADS* и диета влияют на уровни ДЦ ПНЖК у людей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом в настоящем исследовании в популяции якутов установлена высокая частота предковых аллелей по SNP rs174537 (72,8–78,1%), по SNP rs174546 (71,3–78,1%) и по делеции rs3834458 (72,8–77,5%). Анализ силы связи аллелей и генотипов генов *FADS1* / *FADS2* с диабетом 2 типа не показал статистически значимые значения. Анализ парного неравновесия сцепления и оценки гаплотипов по исследованным полиморфизмам составил $r^2=0,93-1,00$. Выявлена ассоциация гаплотипа ТТТ с СД2, который у больных встречался в 14,5 раза чаще.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено в рамках НИР «Изучение груза наследственной патологии и генофонда народов Республики Саха (Якутия)» № 122041800120-9 с использованием УНУ «Геном Якутии» №УСУ_507512.

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

Участие авторов. Павлова Н.И. — концепция и дизайн исследования, лабораторные исследования, написание и редактирование текста, анализ, статистическая обработка и интерпретация полученных данных; Крылов А.В. — набор материала, подготовка образцов, редактирование текста, лабораторные исследования; Бочуров А.А. — набор материала, подготовка образцов, редактирование текста, лабораторные исследования; Куртанов Х.А. — концепция и дизайн исследования, набор материала, редактирование текста, анализ, статистическая обработка и интерпретация полученных данных.

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

- International Diabetes Federation, 2021 [интернет] [доступ от 01.08.2024]. Доступ по ссылке: <https://idf.org/>
- 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>
- Ogurtsova K, Guariguata L, Barengo NC, et al. IDF diabetes Atlas: Global estimates of undiagnosed diabetes in adults for 2021. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022;183:109118. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109118>
- Демидова Т.Ю., Зенина С.Г. Молекулярно-генетические особенности развития сахарного диабета и возможности персонализации терапии // *Сахарный диабет*. — 2020. — Т. 23. — №5. — С. 467-474. [Demidova TY, Zenina SG. Molecular genetic features of the diabetes mellitus development and the possibility of precision therapy. *Diabetes mellitus*. 2020;23(5):467-474. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM12486>
- Blonde L, Umpierrez GE, Reddy SS, et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline: Developing a Diabetes Mellitus Comprehensive Care Plan-2022 Update. *Endocr Pract*. 2022;28(10):923-1049. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2022.08.002>
- Kirk LM, Waits CMK, Bashore AC, et al. Exploiting three-dimensional human hepatic constructs to investigate the impact of rs174537 on fatty acid metabolism. *PLoS One*. 2022;17(1):e0262173. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0262173>
- Juan J, Huang H, Jiang X, et al. Joint effects of fatty acid desaturase 1 polymorphisms and dietary polyunsaturated fatty acid intake on circulating fatty acid proportions. *Am J Clin Nutr*. 2018;107(5):826-833. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy025>
- Chen X, Wu Y, Zhang Z, et al. Effects of the rs3834458 Single Nucleotide Polymorphism in *FADS2* on Levels of n-3 Long-chain Polyunsaturated Fatty Acids: A Meta-analysis. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2019;150:1-6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2019.08.005>
- Haploview v. 4.2 [интернет] [доступ от 01.08.2024]. Доступ по ссылке: <http://www.broadinstitute.org/scientific-community/science/programs/medical-and-population-genetics/haploview/haploview>
- Ensembl [интернет]. Ensembl genome browser [доступ от 01.08.2024]. Доступ по ссылке: <https://www.ensembl.org/index.html>
- Žák A, Jáchymová M, Burda M, et al. *FADS* Polymorphisms Affect the Clinical and Biochemical Phenotypes of Metabolic Syndrome. *Metabolites*. 2022;12(6):568. doi: <https://doi.org/10.3390/metabo12060568>
- Mansouri V, Javanmard SH, Mahdavi M, Tajadini MH. Association of Polymorphism in Fatty Acid Desaturase Gene with the Risk of Type 2 Diabetes in Iranian Population. *Adv Biomed Res*. 2018;7:98. doi: https://doi.org/10.4103/abr.abr_131_17
- Kothapalli KS, Ye K, Gadgil MS, et al. Positive Selection on a Regulatory Insertion-Deletion Polymorphism in *FADS2* Influences Apparent Endogenous Synthesis of Arachidonic Acid. *Mol Biol Evol*. 2016;33(7):1726-1739. doi: <https://doi.org/10.1093/molbev/msw049>
- Fumagalli M, Moltke I, Grarup N, et al. Greenlandic Inuit show genetic signatures of diet and climate adaptation. *Science*. 2015;349(6254):1343-1347. doi: <https://doi.org/10.1126/science.aab2319>
- Buckley MT, Racimo F, Allentoft ME, et al. Selection in Europeans on Fatty Acid Desaturases Associated with Dietary Changes. *Mol Biol Evol*. 2017;34(6):1307-1318. doi: <https://doi.org/10.1093/molbev/msx103>
- Harris DN, Ruczinski I, Yanek LR, et al. Evolution of Hominin Polyunsaturated Fatty Acid Metabolism: From Africa to the New World. *Genome Biol Evol*. 2019;11(5):1417-1430. doi: <https://doi.org/10.1093/gbe/evz071>
- Li SW, Wang J, Yang Y, et al. Polymorphisms in *FADS1* and *FADS2* alter plasma fatty acids and desaturase levels in type 2 diabetic patients with coronary artery disease. *J Transl Med*. 2016;14:79. doi: <https://doi.org/10.1186/s12967-016-0834-8>
- Muzsik A, Jeleń HH, Chmurzynska A. Metabolic syndrome in postmenopausal women is associated with lower erythrocyte PUFA/MUFA and n-3/n-6 ratio: A case-control study. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2020;159:102155. doi: <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2020.102155>

19. Мишина Е.Е., Майоров А.Ю., Богомолов П.О., и др. Неалкогольная жировая болезнь печени: причина или следствие инсулинорезистентности? // *Сахарный диабет*. — 2017. — Т. 20. — №5. — С. 335-343. [Mishina EE, Mayorov AY, Bogomolov PO, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: cause or consequence of insulin resistance? *Diabetes mellitus*. 2017;20(5):335-343. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM9372>
20. Сивцева Т.М., Климова Т.М., Аммосова Е.П., Захарова Р.Н., Осаковский В.Л. Метаболизм липидов и метаболические нарушения в якутской популяции: обзор литературы // *Экология человека*. — 2021. — Т. 28. — №4. — С. 4-14. [Sivtseva TM, Klimova TM, Ammosova EP, Zakharova RN, Osakovsky VL. Lipid Metabolism and Metabolic Disorders in the Yakut Population: a Literature Review. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2021;28(4):4-14. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.33396/1728-0869-2021-4-4-14>
21. Pavlova NI, Bochurov AA, Alekseev VA, et al. The variability of PNPLA3 gene as a potential marker of cold adaptation in Yakuts. *Int J Circumpolar Health*. 2023;82(1):2246647. doi: <https://doi.org/10.1080/22423982.2023.2246647>
22. Luo Z, Liu Y, Li H, et al. Associations of PNPLA3 rs738409 Polymorphism with Plasma Lipid Levels: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Horm Metab Res*. 2022;54(10):686-695. doi: <https://doi.org/10.1055/a-1929-1677>
23. Krarup NT, Grarup N, Banasik K, et al. The PNPLA3 rs738409 G-allele associates with reduced fasting serum triglyceride and serum cholesterol in Danes with impaired glucose regulation. *PLoS One*. 2012;7(7):e40376. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0040376>
24. Conway MC, McSorley EM, Mulhern MS, Strain JJ, van Wijngaarden E, Yeates AJ. Influence of fatty acid desaturase (FADS) genotype on maternal and child polyunsaturated fatty acids (PUFA) status and child health outcomes: a systematic review. *Nutr Rev*. 2020;78(8):627-646. doi: <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuz086>
25. de la Garza Puentes A, Montes Goyanes R, Chisaguano Tonato AM, et al. Association of maternal weight with FADS and ELOVL genetic variants and fatty acid levels- The PREOBE follow-up. *PLoS One*. 2017;12(6):e0179135. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179135>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Павлова Надежда Ивановна**, к.б.н. [Nadezhda I. Pavlova, PhD in Biology]; адрес: Россия, 677007, Республика Саха (Якутия), г. Якутск, ул. Космофизическая, д. 23 [address: 23 Kosmofizicheskaya street, 677007 Yakutsk, Republic of Sakha (Yakutia), Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7862-1876>; Researcher ID: S-8030-2018; Scopus Author ID: 57222060706; eLibrary SPIN: 6167-5254; e-mail: solnishko_84@inbox.ru

Крылов Алексей Васильевич [Alexey V. Krylov]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-5977-5518>; Scopus Author ID: 58534986300; eLibrary SPIN: 5746-3015; e-mail: alexkrulovwork@gmail.com

Бочуров Алексей Алексеевич [Alexey A. Bochurov]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-5414-4102>;

Researcher ID: HPG-8119-2023; Scopus Author ID: 57488486500; eLibrary SPIN: 1853-0018; e-mail: binbaher@mail.ru

Куртанов Харитон Алексеевич к.м.н. [Khariton A. Kurtanov, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2841-0357>; Researcher ID: B-2071-2014; eLibrary SPIN: 8254-3787; e-mail: hariton_kurtanov@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Павлова Н.И., Крылов А.В., Бочуров А.А., Куртанов Х.А. Гаплотипический кластер генов десатуразы жирных кислот FADS1, FADS2 и сахарный диабет 2 типа у якутов // *Сахарный диабет*. — 2025. — Т. 28. — №4. — С. 304-312. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13230>

TO CITE THIS ARTICLE:

Pavlova NI, Krylov AV, Bochurov AA, Kurtanov KA. Haplotypic cluster of fatty acid desaturase genes FADS1, FADS2 and type 2 diabetes mellitus in Yakutsk. *Diabetes Mellitus*. 2025;28(4):304-312. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13230>

ДИНАМИКА СЕКРЕЦИИ ГЛЮКАГОНОПОДОБНОГО ПЕПТИДА-1, ГЛЮКАГОНА, А ТАКЖЕ КОАГОНИСТА ГПП-1/ГЛЮКАГОНА ОКСИНТОМОДУЛИНА У ЛИЦ С ОЖИРЕНИЕМ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА НА ФОНЕ СНИЖЕНИЯ МАССЫ ТЕЛА ПОСЛЕ БАРИАТРИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА



© Е.А. Шестакова^{1,2*}, А.О. Томилова¹, М.Д. Самсонова¹, А.А. Вознесенская¹, М.С. Синеокая¹, Ю.С. Стафеев³, М.В. Шестакова¹

¹ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии им. академика И.И. Дедова», Москва

²Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва

³Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова, Москва

ОБОСНОВАНИЕ. Влияние глюкагона на метаболические процессы неоднозначно: с одной стороны, избыток данного гормона в постпрандиальном периоде увеличивает гликемию, с другой стороны, может способствовать снижению массы тела. Поэтому особый интерес представляет исследование секреции оксинтомодулина — природного коагониста глюкагона и глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) — у пациентов с ожирением, имеющих различный статус углеводного обмена.

ЦЕЛЬ. Оценить изменения в секреции ГПП-1, глюкагона и оксинтомодулина у пациентов с ожирением и сахарным диабетом 2 типа (СД2) в процессе снижения массы тела после бариатрического вмешательства.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В исследование вошли пациенты с морбидным ожирением, как с СД2, так и без нарушений углеводного обмена. Всем участникам проводилось бариатрическое хирургическое вмешательство. Перед операцией, а также через 3 и 6 месяцев после нее проводился гиперинсулинемический эугликемический клэмп-тест. Кроме того, выполнялся глюкозотолерантный тест (ГТТ)/тест со смешанной пищей (ММТ — mixed-meal test) с определением концентрации глюкозы, глюкагона, ГПП-1 и оксинтомодулина в сыворотке крови в трех временных точках: на 0, 30 и 120 минутах теста.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В исследовании приняли участие 86 пациентов: 44 с ожирением, но без нарушений углеводного обмена, и 42 пациента с ожирением и СД2. Основные характеристики, такие как возраст, рост, масса тела, индекс массы тела (ИМТ), окружность талии и бедер, в обеих группах были сопоставимы. У пациентов без нарушений углеводного обмена наблюдалась менее выраженная инсулинорезистентность, меньшая гиперглюкагонемия и сохранная секреция ГПП-1. Более того, изначально в этой группе фиксировались более высокие уровни оксинтомодулина по сравнению с пациентами с СД2 (площадь под кривой 2,08 [1,61; 2,50] нг/мл*ч против 1,64 [1,07; 1,78] нг/мл*ч, $p < 0,00005$). В результате снижения массы тела после бариатрического вмешательства секреция оксинтомодулина возросла в обеих группах (площадь под кривой в группе без СД2: 2,35 [1,9; 3,28] нг/мл*ч через 3 месяца, 2,55 [2,02; 3,35] нг/мл*ч через 6 месяцев, $p < 0,00001$; в группе с СД2: 2,27 [1,95; 2,61] нг/мл*ч через 3 месяца, 2,4 [1,99; 2,72] нг/мл*ч через 6 месяцев, $p < 0,00001$) при отсутствии значимых межгрупповых различий через 3 и 6 месяцев после операции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Исходные уровни оксинтомодулина были значительно выше у пациентов с нормальным углеводным обменом, чем у пациентов с СД2, и сопоставимо возрастали в обеих группах через 3 и 6 месяцев после бариатрического вмешательства. Полученные результаты могут свидетельствовать о потенциальных защитных функциях оксинтомодулина, однако для окончательных выводов необходимы дальнейшие исследования.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ожирение; сахарный диабет 2 типа; глюкагон; глюкагоноподобный пептид-1; оксинтомодулин; бариатрическая хирургия.

IMPACT OF WEIGHT LOSS ON GLUCAGON-LIKE PEPTIDE-1, GLUCAGON AND OXYNTOMODULIN SECRETION IN PATIENTS WITH OBESITY AND TYPE 2 DIABETES

© Ekaterina A. Shestakova^{1,2*}, Alina O. Tomilova¹, Margarita D. Samsonova¹, Anastasia A. Voznesenskaya¹, Maria S. Sineokaya¹, Iurii S. Stafeev³, Marina V. Shestakova¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

³National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia

BACKGROUND: The effect of glucagon on metabolic processes is ambiguous: on the one hand, an excess of this hormone in the postprandial period increases glycemia, on the other hand, it can contribute to weight loss. In this regard, it is important to assess the secretion of the natural glucagon/glucagon-like peptide-1 coagonist oxyntomodulin in obese individuals with or without type 2 diabetes (T2D).



AIM: To investigate the secretion levels of GLP-1, glucagon, and the GLP-1/glucagon coagonist oxyntomodulin in patients with obesity, with or without T2D, during the weight loss process after bariatric surgery.

MATERIALS AND METHODS: The study involved participants with morbid obesity, with or without T2D, all of whom underwent bariatric surgery. Prior to the procedure, and then at 3 and 6 months post-surgery, the patients participated in hyperinsulinemic euglycemic clamp tests and OGTT. During these assessments, glucose, glucagon, GLP-1, and oxyntomodulin levels were measured at 0, 30, and 120 minutes.

RESULTS: The research included 44 obese patients without T2D and 42 with T2D. Baseline characteristics, including age, height, weight, BMI, waist circumference, and hip circumference, did not show significant differences between the two groups. Patients without T2D showed a lower degree of insulin resistance, a lower glucagon level, and greater preservation of GLP-1 secretion. Additionally, these patients initially exhibited higher levels of oxyntomodulin compared to those with T2D (area under the curve 2.08 [1.61; 2.50] ng/ml*h vs 1.64 [1.07; 1.78] ng/ml*h, $p < 0.00005$). Following weight loss, oxyntomodulin secretion levels rose in both groups (in the T2DM (-) group: 2.35 [1.9; 3.28] ng/ml*h at 3 months, 2.55 [2.02; 3.35] ng/ml*h at 6 months, $p < 0.00001$; in the T2DM (+) group: 2.27 [1.95; 2.61] ng/ml*h at 3 months; 2.4 [1.99; 2.72] ng/ml*h at 6 months, $p < 0.00001$) with no significant intergroup differences at 3 and 6 months after surgery.

CONCLUSION: Baseline oxyntomodulin levels were significantly higher in patients with normal carbohydrate metabolism than in patients with type 2 diabetes and increased equally in both groups at 3 and 6 months after bariatric intervention. These results may indicate potential protective functions of oxyntomodulin, but further studies are needed.

KEYWORDS: obesity; type 2 diabetes; glucagon; glucagon-like peptide-1; oxyntomodulin; bariatric surgery.

ОБОСНОВАНИЕ

Оксинтомодулин, выделенный и описанный Домиником Баталем и Йенсом Юль Хольстом в 1982 г., представляет собой 37-аминокислотный пептид, включающий 29 аминокислот глюкагона и С-концевой октопептид. Он преимущественно продуцируется и высвобождается L-клетками эндокринного аппарата кишечника путем обработки предшественника препроглюкагона с участием проконвертазы 1/3. Оксинтомодулин является природным коагонистом рецепторов как глюкагоноподобного пептида-1, так и глюкагона, в результате чего влияние его на контроль массы тела и гликемии может быть неоднозначным. В литературе описано множество эффектов оксинтомодулина на метаболический профиль, включая улучшение толерантности к глюкозе, увеличение энергетических затрат, ускорение липолиза в печени, подавление аппетита, замедление опорожнения желудка [1].

В то же время раздельное воздействие на рецепторы ГПП-1 и глюкагона у лиц с сахарным диабетом 2 типа (СД2) потенциально может приводить к разнонаправленным эффектам оксинтомодулина.

При СД2 отмечается отсутствие подавления постпрандиальной выработки глюкагона, что приводит к гиперглюкагонемии. Гиперглюкагонемия является одним из ранних патогенетических дефектов в развитии СД2 [2, 3]. Повышенный уровень глюкагона натощак связан с резистентностью к инсулину на уровне альфа-клеток, что подтверждено исследованиями на мышах: удаление у них рецепторов инсулина приводило к гипергликемии и гиперглюкагонемии [2].

Воздействие на рецепторы ГПП-1 имитирует действие эндогенного ГПП-1, приводя к усилению секреции инсулина, подавлению выделения глюкагона, замедлению опорожнения желудка и снижению аппетита через центральные механизмы подавления чувства голода. По этой причине препараты группы агонистов рецепторов ГПП-1 (арГПП-1) представляют собой мощный инструмент для контроля уровня

глюкозы в крови и улучшения компонентов метаболического синдрома [4].

Хорошо известно, что бариатрические вмешательства, направленные на снижение массы тела и нормализацию гликемического контроля, также способны положительно влиять на инкретиновую систему. Этот эффект наиболее характерен для шунтирующих типов операций. Так, ускоренное поступление пищи в дистальную часть тонкой кишки после шунтирующих вмешательств способствует быстрому высвобождению ГПП-1, а исключение двенадцатиперстной кишки из контакта с пищевой массой приводит к ингибированию диабетогенных субстанций, так называемых антиинкретинов (в том числе глюкагона и глюкозозависимого инсулиностимулирующего полипептида (ГИП)) [5]. Таким образом, бариатрические вмешательства также обладают мощным влиянием на уровни инкретинов.

В свете вышесказанного особый интерес представляет влияние бариатрических операций и снижения массы тела на уровни и эффекты оксинтомодулина, являющегося коагонистом рецепторов ГПП-1 и глюкагона.

Ввиду различного влияния глюкагона и ГПП-1 на углеводный и жировой обмен, целью нашего исследования стало изучение динамики секреции оксинтомодулина у пациентов с ожирением с СД2 и без него на фоне проведения бариатрических вмешательств.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить изменения в секреции ГПП-1, глюкагона и коагониста ГПП-1/глюкагона оксинтомодулина у людей с ожирением с СД2 и без него в процессе снижения массы тела на фоне проведения бариатрических вмешательств.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Набор пациентов и проведение клинического обследования осуществлялись на базе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской

Федерации. Исследование было предварительно одобрено локальным этическим комитетом, протокол №16 от 12.10.2016. Все участники предоставили подписанное информированное согласие, подтверждающее их добровольное участие в исследовании.

Критерии включения

1. Мужчины и женщины старше 30 лет.
2. Наличие ожирения в течение 10 лет или более.
3. индекс массы тела (ИМТ) равен или превышает 35 кг/м².
4. Запланированное проведение одной из бариатрических операций: продольной резекции желудка, гастрощунтирования по Ру (ГШ) или билиопанкреатического шунтирования (БПШ) в модификации SADI.

Критерии исключения

1. Диагноз «Сахарный диабет 1 типа».
2. Предшествующий прием агонистов рецепторов ГПП-1.
3. Оперативные вмешательства на тонкой кишке в анамнезе.
4. Расчетная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м².
5. Гемоглобин ниже 70 г/л.
6. Острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда в течение последнего месяца.
7. Текущая беременность.
8. Онкологические заболевания на момент исследования.
9. Неспособность регулярно посещать исследовательский центр для послеоперационного наблюдения.

Пациенты были разделены на две группы в зависимости от наличия СД2: одна группа состояла из пациентов с СД2, другая — из лиц без данного диагноза.

Обследования проводились до хирургического вмешательства, а также повторно через 3 и 6 месяцев после операции. Они включали оценку антропометрических показателей (рост, масса тела, ИМТ, объем талии (ОТ) и объем бедер (ОБ)), биохимические исследования крови и расширенный тест с углеводной нагрузкой. Уровни гликемии и гормональных параметров измерялись в трех временных точках: натощак, через 30 и 120 минут. Пациентам с нормальным углеводным обменом выполняли стандартный пероральный глюкозотолерантный тест (ГТТ), а у пациентов с СД2 использовали тест со смешанной пищей (МТТ) (по этическим соображениям), при этом сахароснижающие препараты отменялись не позднее чем за 12 часов до теста. Для оценки степени инсулинорезистентности (ИР) применялись гиперинсулинемический эугликемический клэмп-тест и расчет индекса HOMA-IR.

Для расчета индекса HOMA-IR применялась формула: $\text{иммунореактивный инсулин (мЕд/л)} \times \text{глюкоза сыворотки крови натощак (ммоль/л)} / 22,5$

Определение в сыворотке крови уровня глюкозы (референсные значения натощак 3,1–6,1 ммоль/л) проводилось на биохимическом анализаторе Architect c4000 («Abbott Diagnostics», «Abbott Park», IL, США) стандартными наборами производителя. Гликированный гемоглобин (референсные значения 4–6%) определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на анализаторе D10 (Bio Rad); метод сертифицирован NGSP (The National Glycohemoglobin Standardization Program). Иммунореактивный инсулин (референсные

значения натощак 2,3–26,4 мЕд/л) (в рамках расчета HOMA-IR) определяли в сыворотке крови на электрохемилюминесцентном анализаторе Cobas 6000 (Roche, Швейцария) стандартными наборами.

Уровень гормонов определялся методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием наборов Mercodia (Швеция) для анализа глюкагона (диапазон анализатора 2,0–180 пмоль/л) и ГПП-1 (диапазон анализатора 0,9–940 пмоль/л), а также Cusabio (США) для исследования окситоцидина (диапазон анализатора 0,312–20 нг/мл).

Гиперинсулинемический эугликемический клэмп проводился в день, отличный от дня выполнения углеводной нагрузки, с использованием методики R. DeFronzo [6].

После бариатрических операций у пациентов с СД2 была достигнута стабилизация углеводного обмена. При достижении уровня гликемии натощак менее 6,5 ммоль/л и постпрандиальных значений глюкозы менее 8 ммоль/л проводилась постепенная коррекция сахароснижающей терапии вплоть до ее полной отмены.

Для обработки данных использовалась программа Statistica 13.3. Результаты количественных переменных представлены в виде медиан и межквартильного размаха (25-й и 75-й перцентиль) — Me [Q1; Q3]. Для сравнения данных двух независимых групп применялся U-критерий Манна-Уитни. При анализе зависимых выборок использовался ранговый дисперсионный анализ Фридмана, а для анализа изменений внутри группы — критерий Вилкоксона. Поправка Бонферрони применялась для контроля множественных сравнений, при этом статистически значимыми считались различия при $p < 0,0005$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование вошли 44 пациента с ожирением без СД и 42 пациента с ожирением и СД2. Исходные характеристики (возраст, рост, масса тела, ИМТ, ОТ, ОБ) в обеих группах значимо не различались. В группе пациентов с ожирением и без нарушений углеводного обмена у 23 пациентов было выполнено гастрощунтирование по Ру (ГШ), а у 21 пациента — билиопанкреатическое шунтирование (БПШ) по модификации SADI. У пациентов с СД2 проводились три типа операций: 13 пациентам — ГШ, еще 13 — БПШ по модификации SADI и у 16 пациентов — продольная резекция желудка (ПРЖ).

Через 3 и 6 месяцев после бариатрических операций в обеих группах наблюдалось значимое снижение массы тела (табл. 1 и 2).

Также в группе пациентов с СД2 наблюдалось стремительное улучшение компенсации углеводного обмена, позволившее большинству пациентов отменить сахароснижающие препараты (рис. 1). Через 6 месяцев после оперативного вмешательства 73,8% пациентов из группы с исходным СД2 прекратили получать сахароснижающую терапию, 11 пациентов (26,2%) продолжили принимать метформин, 2 человека (4,8%) — препараты из класса ингибиторов дипептидилпептидазы 4 (идППП-4) (табл. 3).

Таблица 1. Динамика антропометрических и клинических показателей (исходно, через 3 и 6 месяцев после бариатрической операции) у пациентов с ожирением без нарушений углеводного обмена

Показатель	Исходно (n=44)	3 месяца (n=44)	6 месяцев (n=44)	p (Friedman ANOVA)
Масса тела, кг	121 [112; 140]	104 [95; 121]	95 [87; 102]	<0,00001
ИМТ, кг/м ²	43,2 [40,3; 46,5]	37,0 [34,3; 40,2]	33,6 [31,0; 37,3]	<0,00001
Окружность талии, см	133 [128; 140]	122 [117,5; 130]	115 [110; 120]	<0,00001
Окружность бедер, см	128,5 [118; 136]	119,5 [109; 126]	109 [100,5; 114]	<0,00001
HbA _{1c} , %	5,5 [5,3; 5,8]	5,35 [5,2; 5,5]	5,2 [5,1; 5,4]	<0,00001
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,2 [5,0; 5,7]	5,2 [4,8; 5,7]	4,9 [4,7; 5,1]	0,00418
Глюкоза 30 мин в ходе ГТТ, ммоль/л	8,4 [7,4; 9,6]	7,7 [7,2; 9,1]	8,1 [7,4; 9,2]	0,02461
Глюкоза 120 мин в ходе ГТТ, ммоль/л	6,0 [4,9; 7,1]	6,6 [5,8; 7,3]	6,2 [5,6; 6,8]	0,05578

Примечание: HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; ГТТ — глюкозотолерантный тест; ИМТ — индекс массы тела.

Таблица 2. Динамика антропометрических и клинических показателей (исходно, через 3 и 6 месяцев после бариатрической операции) в группе пациентов с ожирением и сахарным диабетом 2 типа

Показатель	Исходно (n=42)	3 месяца (n=42)	6 месяцев (n=42)	p (Friedman ANOVA)
Масса тела, кг	124 [112; 138]	99 [92; 112]	93 [83; 104]	<0,00001
ИМТ, кг/м ²	42,3 [39,1; 48,3]	34,3 [32,3; 38,7]	32,1 [29,5; 36,0]	<0,00001
Окружность талии, см	128 [121; 137]	109,5 [105; 120]	105 [101; 115]	<0,00001
Окружность бедер, см	127 [115; 132]	116 [108; 128]	113 [104; 123]	<0,00001
HbA _{1c} , %	8,0 [7,2; 8,7]	6,1 [5,7; 6,3]	5,6 [5,3; 5,7]	<0,00001
Глюкоза натощак, ммоль/л	8,5 [7,2; 10,1]	5,9 [5,3; 6,9]	5,4 [5,1; 5,8]	<0,00001
Глюкоза 30 мин в ходе ММТ, ммоль/л	11,4 [9,2; 15,4]	8,2 [7,5; 9,7]	7,7 [7,2; 8,2]	<0,00001
Глюкоза 120 мин в ходе ММТ, ммоль/л	10,4 [9,1; 13,8]	6,2 [5,9; 7,5]	6,1 [5,5; 7,1]	<0,00001
Длительность СД, лет	9 [6; 12]			

Примечание: HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; ММТ — тест со смешанной пищей (mixed-meal test); ИМТ — индекс массы тела.

Таблица 3. Исходная сахароснижающая терапия и динамика ее отмены в группе пациентов с ожирением и сахарным диабетом 2 типа

	Исходно (n=42)	3 месяца (n=42)	6 месяцев (n=42)
Количество сахароснижающих препаратов (n, %)			
Монотерапия	11 (26,2)	17 (40,5)	9 (21,4)
Двойная терапия	19 (45,2)	4 (9,5)	2 (4,8)
в т.ч. на инсулинотерапии	1	0	0
Тройная терапия	12 (28,6)	0	0
в т.ч. на инсулинотерапии	5	0	0
Отмена терапии		21 (50)	31 (73,8)
Классы сахароснижающих препаратов (n, %)			
Бигуаниды	33 (78,6)	20 (47,6)	11 (26,2)
иДПП-4	17 (40,5)	3 (7,1)	2 (4,8)
иНГЛТ-2	13 (31)	2 (4,8)	0
ПСМ	16 (38,1)	0	0
Базальный инсулин	6 (14,3)	0	0

Примечание: иДПП-4 — ингибиторы дипептидилпептидазы 4; иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного контраператора 2-го типа; ПСМ — препараты сульфонилмочевины.

Хирургическое лечение в обеих группах приводило к значимому снижению ИР как по результатам клэмп-теста, так и согласно значениям HOMA-IR (табл. 4).

Для оценки гормональной секреции (глюкагона, ГПП-1 и окситомодулина) всем пациентам трижды проведен тест с углеводной нагрузкой (ГТТ/МТТ). Модификация теста заключалась в определении показателей на 30-й минуте для оценки пиковых значений гормональной секреции. На рис. 2 и 3 представлена динамика секреции глюкагона и ГПП-1 в группах лиц без нарушений углеводного обмена и с СД2.

Обращает на себя внимание отсутствие подавления глюкагона в ответ на пищевую нагрузку, как у лиц с СД2, так и пациентов без нарушения углеводного обмена, что свидетельствует о раннем развитии гиперглюкагонемии у данных пациентов. Секреция ГПП-1 после оперативного вмешательства возросла у лиц с СД2 по сравнению с исходными значениями, однако не достигла пиковых значений группы с ожирением без нарушений углеводного обмена.

На рис. 4 представлена динамика ответа окситомодулина — природного коагониста глюкагона и ГПП-1 на углеводную нагрузку, на рис. 5 — сравнение площади под кривой для данного гормона.

Исходный уровень окситомодулина у пациентов с ожирением без нарушений углеводного обмена был значимо выше по сравнению с уровнем у пациентов с ожирением и СД2 (площадь под кривой 2,08 [1,61; 2,50] нг/мл*ч в группе без СД2 против 1,64 [1,07; 1,78] нг/мл*ч в группе с СД2, $p < 0,00005$) (рис. 5), однако его ритм секреции в ответ на углеводную нагрузку оставался монотонным (рис. 4). Через 3 и 6 месяцев после начала исследования у обеих групп наблюдалось восстановление ритма секреции окситомодулина, с пиковым значением на 30-й минуте ГТТ, но значимых межгрупповых различий не выявлено. В обеих группах секреция окситомодулина увеличивалась к 3-му месяцу наблюдения и продолжала расти к 6-му месяцу (площадь по кривой в группе без СД2: 2,35 [1,9; 3,28] нг/мл*ч через 3 месяца, 2,55 [2,02; 3,35] нг/мл*ч через 6 месяцев, $p < 0,00001$; в группе с СД2: 2,27 [1,95; 2,61] нг/мл*ч через 3 месяца; 2,4 [1,99; 2,72] нг/мл*ч через 6 месяцев, $p < 0,00001$).

С учетом отличий в объеме оперативного вмешательства был проведен дополнительный анализ, в рамках которого не обнаружено значимых различий в секреции глюкагона, ГПП-1 и окситомодулина, как

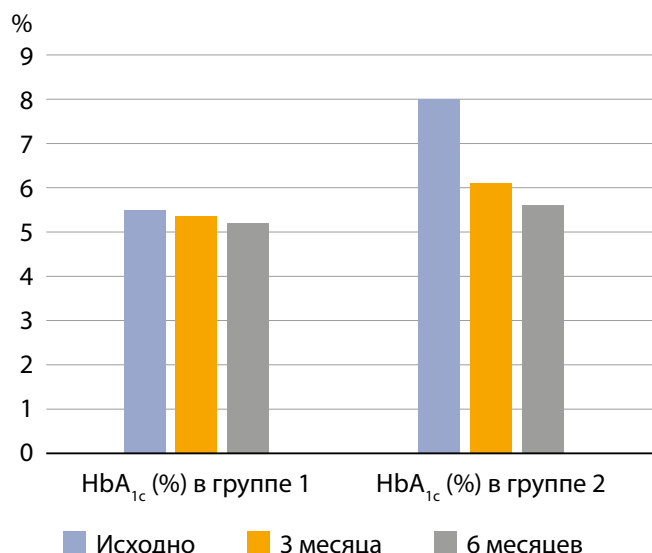


Рисунок 1. Динамика гликированного гемоглобина (исходно, через 3 и 6 месяцев после бариатрической операции) у пациентов с ожирением без нарушений углеводного обмена (группа 1) и у пациентов с ожирением и исходным сахарным диабетом 2 типа (группа 2).

исходно, так и в ходе наблюдения вне зависимости от наличия у пациентов нарушений углеводного обмена. На рисунке 6 представлена зависимость секреции окситомодулина от типа оперативного вмешательства: после любых видов вмешательств отмечалась тенденция к увеличению секреции окситомодулина, при этом различий между группами хирургического лечения обнаружено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Основной задачей данного исследования являлось изучение изменений в уровнях гормонов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), которые оказывают влияние на массу тела (ГПП-1, глюкагон, окситомодулин) у пациентов с ожирением и различным состоянием углеводного обмена в процессе снижения массы тела на фоне бариатрического лечения. Особое внимание уделялось секреции окситомодулина, который является природным коагонистом глюкагона и ГПП-1. Это особенно актуально, поскольку двойные и тройные агонисты гормонов ЖКТ сегодня рассматриваются как перспективные препараты для терапии ожирения и СД2 [7].

Таблица 4. Динамика показателей инсулинорезистентности после бариатрических вмешательств

Показатель	Исходно	3 месяца	6 месяцев	p (Friedman ANOVA)
Лица без нарушений углеводного обмена (n=44)				
М-индекс (мг/кг*мин)	4,1 [3,1; 5,0]	4,9 [3,8; 5,6]	5,1 [4,3; 6,2]	<0,00001
HOMA-IR	4,8 [3,2; 6,4]	4,0 [3,3; 4,8]	3,5 [2,8; 4,8]	<0,0002
Лица с СД2 (n=42)				
М-индекс (мг/кг*мин)	1,5 [1,0; 2,2]	3,4 [2,6; 4,3]	5,0 [4,1; 5,2]	<0,00001
HOMA-IR	10,0 [6,9; 15,3]	2,8 [2,3; 4,1]	2,6 [2,2; 3,3]	<0,00001

Примечание: HOMA-IR — индекс инсулинорезистентности (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance); СД2 — сахарный диабет 2 типа.

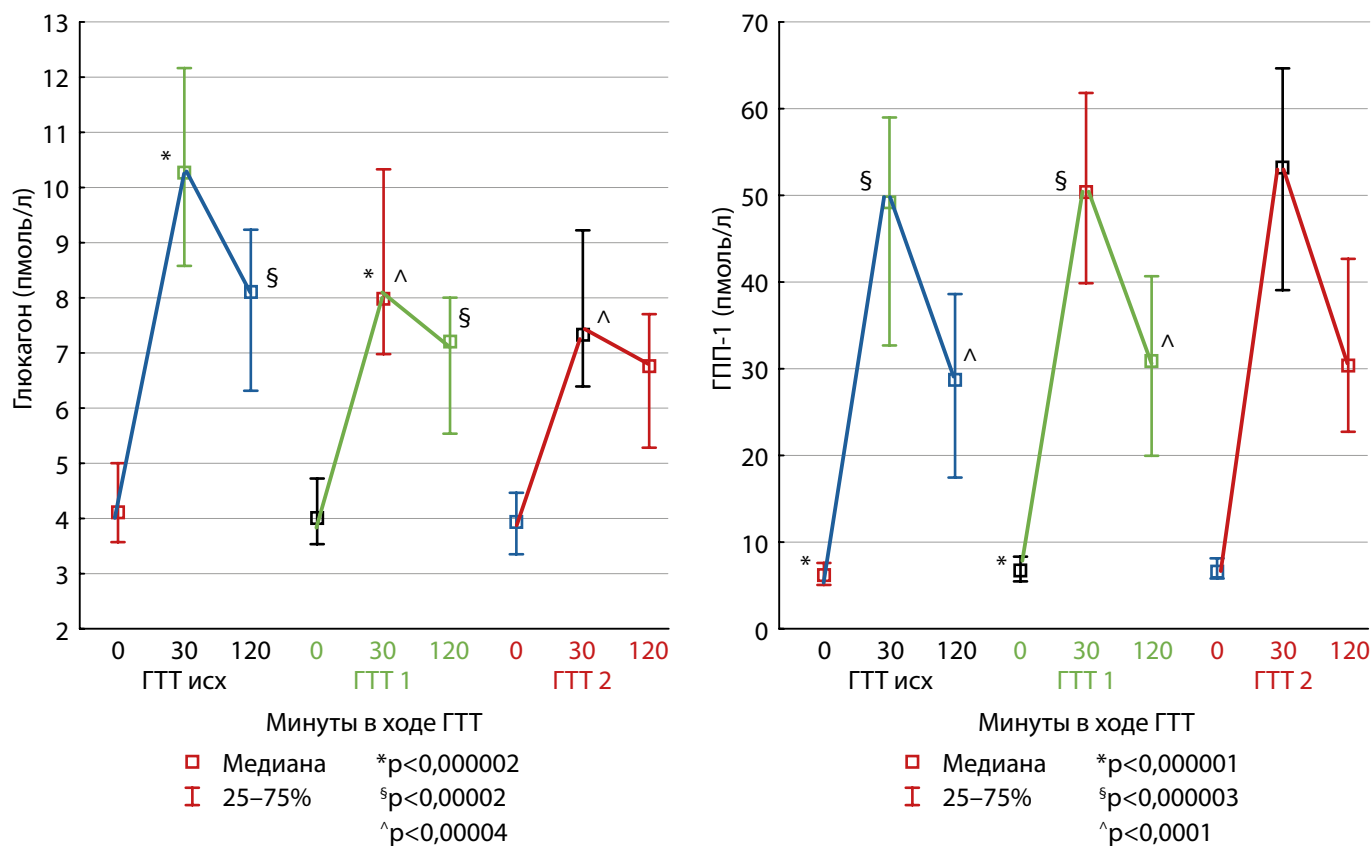


Рисунок 2. Динамика секреции глюкагона и глюкагоноподобного пептида-1 в ходе глюкозотолерантного теста у пациентов без нарушений углеводного обмена.

Примечание: необходимо обратить внимание на различия в осях ординат. Здесь и в рисунках 3–4: одинаковые символы указывают на межгрупповые различия в определенные временные моменты проведения ГТТ (по критерию Манна-Уитни); ГТТ исх. — ГТТ до операции, ГТТ1 — через 3 месяца после операции, ГТТ2 — через 6 месяцев после операции. ГТТ — глюкозотолерантный тест.

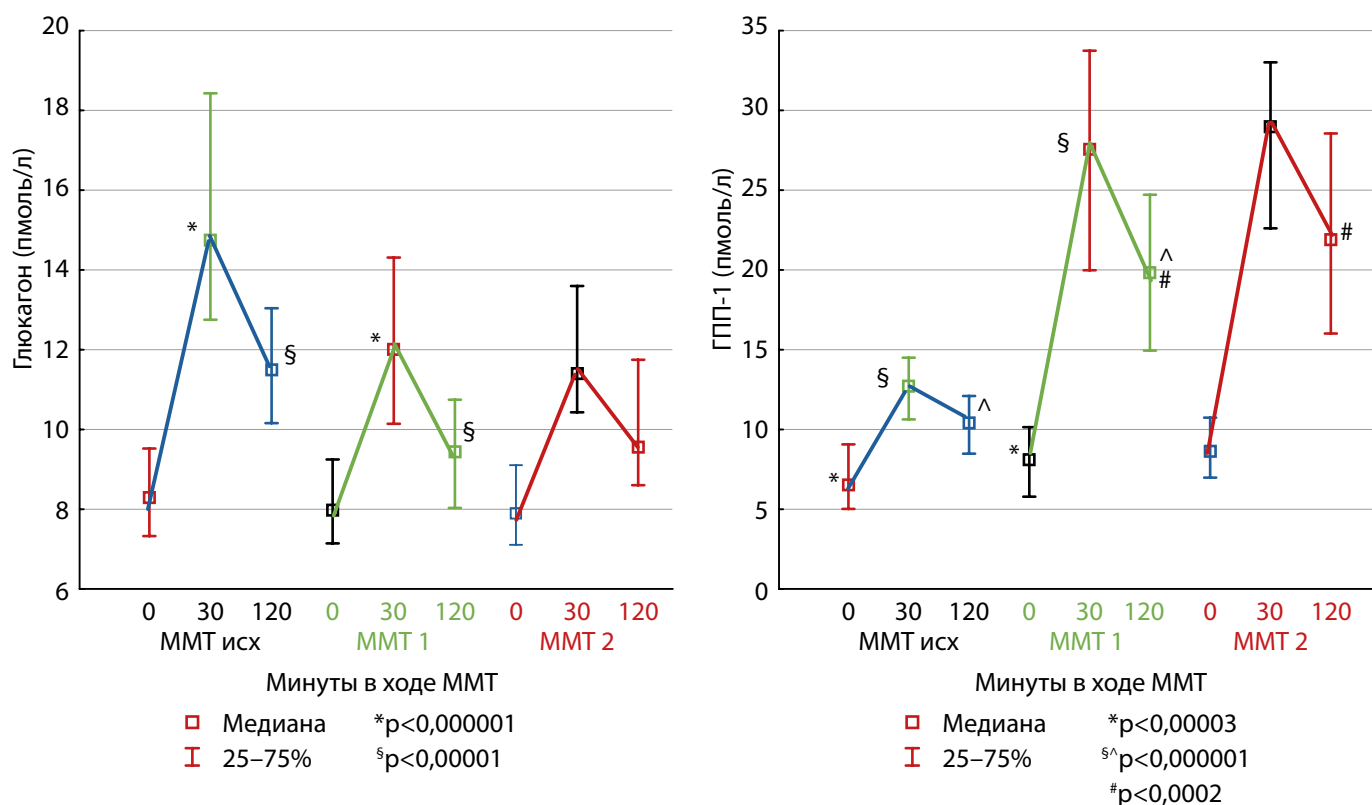


Рисунок 3. Динамика секреции глюкагона и глюкагоноподобного пептида-1 в ходе теста со смешанной пищей у лиц с сахарным диабетом 2 типа.

Примечание: необходимо обратить внимание на различия в осях ординат. ММТ — тест со смешанной пищей (mixed-meal test); ГПП-1 — глюкагоноподобный пептид-1.

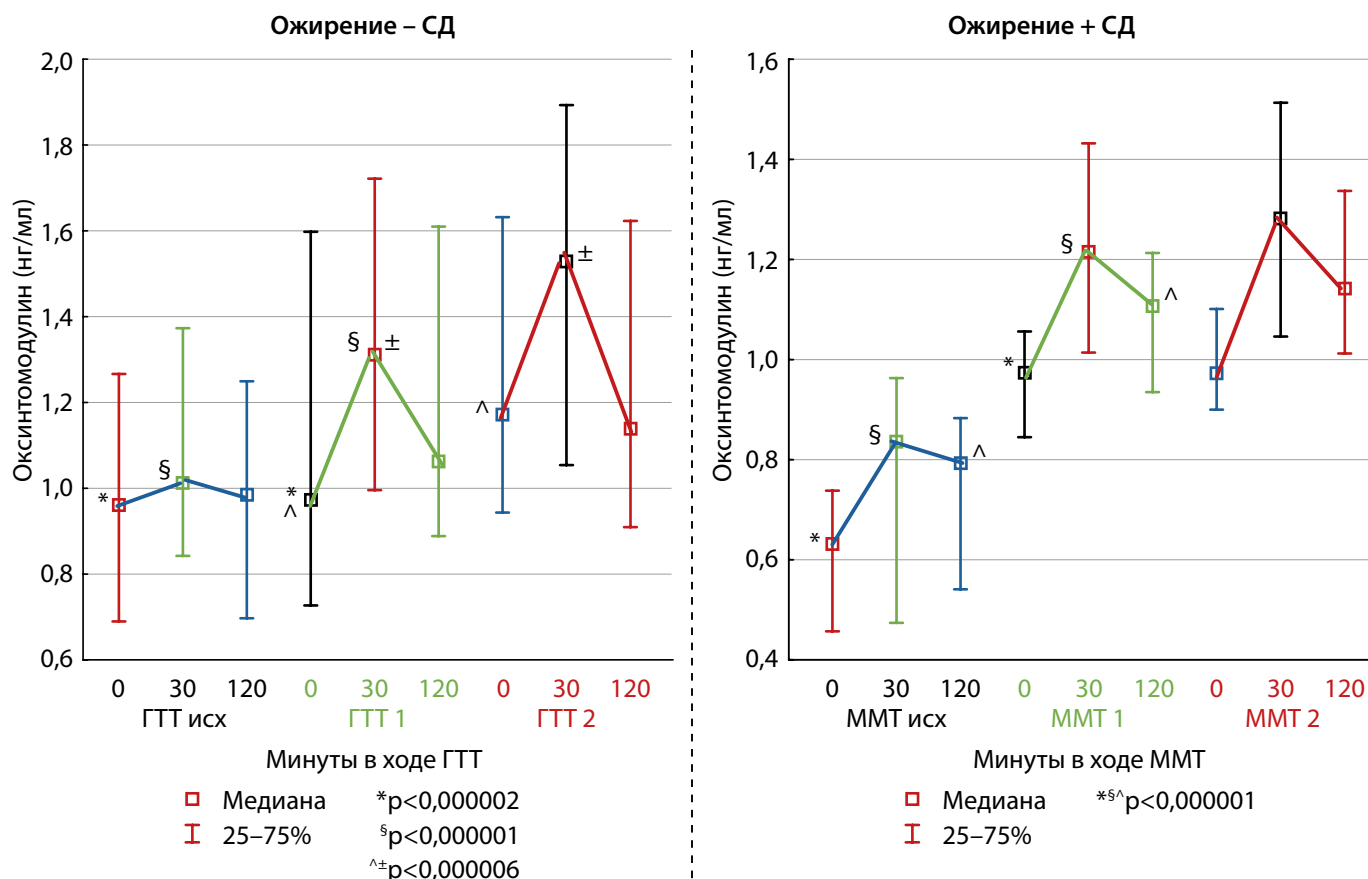


Рисунок 4. Динамика секреции оксинтомодулина в ходе теста с углеводной нагрузкой исходно, через 3 и 6 месяцев в группах пациентов с сахарным диабетом 2 типа и без него.

Примечание: необходимо обратить внимание на различия в осях ординат.
ММТ — тест со смешанной пищей (mixed-meal test); ГТТ — глюкозотолерантный тест; СД — сахарный диабет.

Бариатрическая хирургия в данном исследовании расценивалась как высокоэффективный метод долгосрочного снижения массы тела. Результаты контроля массы тела на фоне бариатрических вмешательств значительно превосходят результаты диетологических интервенций, на фоне которых большинству лиц не удается длительно поддерживать достигнутый результат [8]. Одной из причин различий эффективности двух методов лечения ожирения является разное их влияние на профиль секреции кишечных гормонов. Бариатрическая операция связана с модификацией анатомии желудочно-кишечного тракта и, соответственно, приводит к изменениям уровней кишечных гормонов, в отличие от низкокалорийной диеты, часто сопровождающейся усилением чувства голода [9, 10].

В данном исследовании для анализа секреции гормонов ЖКТ после бариатрического вмешательства были сформированы две группы пациентов, схожих по степени ожирения, но различающихся по статусу углеводного обмена: одна группа с нормогликемией, другая — с СД2. У пациентов без нарушений углеводного обмена отмечался более «защитный» метаболический профиль: у них наблюдалась меньшая степень ИР. Это подтверждалось данными гиперинсулинемического эугликемического клэмп-теста (признанного золотым стандартом в оценке ИР) и расчетом индекса HOMA-IR. Кроме того, эти пациенты демонстрировали более благоприятные показатели гормональной регуляции углеводного обмена: менее

выраженную гиперглюкагонию и лучше сохраненную секрецию ГПП-1.

По результатам нашего исследования секреция оксинтомодулина до операции была более сохранна у лиц без нарушений углеводного обмена, что потенциально может говорить о положительном влиянии более высоких значений эндогенного оксинтомодулина на углеводный обмен.

Оксинтомодулин является не столь изученным гормоном, как другие представители семейства проглюкагона. Ранние исследования сосредоточивались на его влиянии на ЖКТ, включая снижение секреции желудочного сока, замедление опорожнения желудка и подавление моторики двенадцатиперстной кишки. В последние годы также был продемонстрирован выраженный гипогликемический эффект у мышей с СД, вызванным стрептозотоцином, и у мышей db/db. Было также выявлено, что естественный оксинтомодулин значительно увеличивает секрецию инсулина у лиц с ожирением [1].

В исследованиях на людях подкожное введение оксинтомодулина в течение 4 недель способствовало снижению массы тела, что, по-видимому, было связано как с увеличением расхода энергии, так и с уменьшением потребления пищи [11, 12]. Однако роль оксинтомодулина в этиологии потери массы тела неоднозначна. У мышей, лишенных рецепторов ГПП-1, инъекции оксинтомодулина не оказывали влияния на аппетит, что говорит о том, что подавление потребления пищи связано с активацией

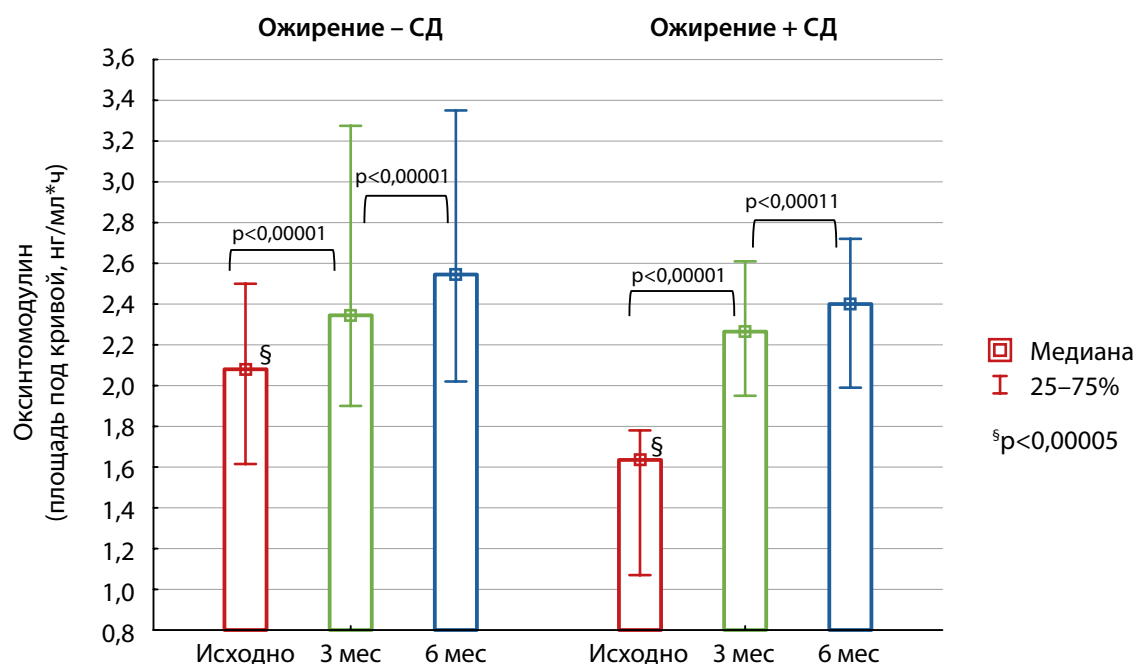


Рисунок 5. Динамика секреции оксинтомодулина (площадь под кривой) после бариатрической операции у пациентов с ожирением, как с сахарным диабетом 2 типа, так и без него.

Примечание: специальные символы указывают на межгрупповые различия (критерий Манна-Уитни); скобки с уровнем значимости обозначают различия динамических показателей внутри одной группы (критерий Вилкоксона).
СД — сахарный диабет.

ГПП-1-рецепторов. У японских перепелов инъекции оксинтомодулина вызывали активацию нейронов в аркуатном ядре гипоталамуса, что стимулировало чувство насыщения. Введение оксинтомодулина непосредственно в мозг также вызывало анорексигенные эффекты, дозозависимо снижая потребление как пищи, так и воды. Также было показано влияние оксинтомодулина на энергетический обмен: он усиливал липолиз в печени и увеличивал расход энергии через активацию глюкагоновых рецепторов. Таким образом, оксинтомодулин способствует снижению массы тела за счет двух факторов: уменьшения потребления пищи и увеличения энергетических затрат [1].

Однако исследования, посвященные экзогенному введению коагониста глюкагона/ГПП-1, говорят о противоречивом влиянии совместной стимуляции рецепторов ГПП-1 и глюкагона на метаболизм. Несмотря на то, что коагонист глюкагона/ГПП-1 обладает положительным влиянием на массу тела у лиц с ожирением и приводит к снижению массы тела, превосходящему эффективность лираглутида 3,0 мг [13], среди пациентов с СД2 отмечается отсутствие его влияния на уровень HbA_{1c} и даже некоторое повышение глюкозы плазмы и инсулина натощак [14]. Эти данные могут говорить не столько о диабетогенном эффекте комбинированного влияния на рецепторы к глюкагону и ГПП-1, сколько о необходимости очень точной регулировки степени воздействия на каждый из типов рецепторов под влиянием коагониста. По данным анализа 26 рандомизированных контролируемых исследований, различные коагонисты демонстрируют устойчивое снижение массы тела, уменьшение содержания внутривисцерального жира, улучшение параметров липидного спектра, чувствительности к инсулину; результаты по контролю углеводного обмена остаются противоречивыми [15].

После оперативного вмешательства секреция оксинтомодулина в группе лиц с СД2 возросла и достигла значений, сопоставимых с пациентами без СД2. Такая динамика гормональных изменений может свидетельствовать о роли снижения массы тела в восстановлении продукции оксинтомодулина. В ходе наблюдения также отмечалось снижение уровня глюкагона и увеличение секреции ГПП-1, что наряду с увеличением выработки оксинтомодулина отмечалось и в других испытаниях [16].

Данное исследование имеет ряд ограничений. Сложность в интерпретации полученных данных заключается в том, что все три гормона — глюкагон, ГПП-1, оксинтомодулин — являются производными проглюкагона [17]. В связи с этим определение данных веществ наборами ИФА может приводить к перекрестной реакции. В нашем исследовании использованы наборы, для которых данная реакция сведена к минимуму.

Также необходимо отметить, что период наблюдения 6 месяцев, отраженный в данном исследовании, может быть недостаточным для оценки динамики секреции оксинтомодулина, глюкагона, ГПП-1 у пациентов без исходного СД2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Целью нашего исследования было изучение динамики секреции природного коагониста глюкагона/ГПП-1/оксинтомодулина у лиц с ожирением как с СД2, так и без нарушений углеводного обмена на фоне проведенного бариатрического лечения. Выработка оксинтомодулина исходно была более высокой в группе лиц без СД2, а после проведения бариатрических вмешательств на фоне снижения массы тела секреция оксинтомодулина сопоставимо возросла в обеих группах. Более высокие

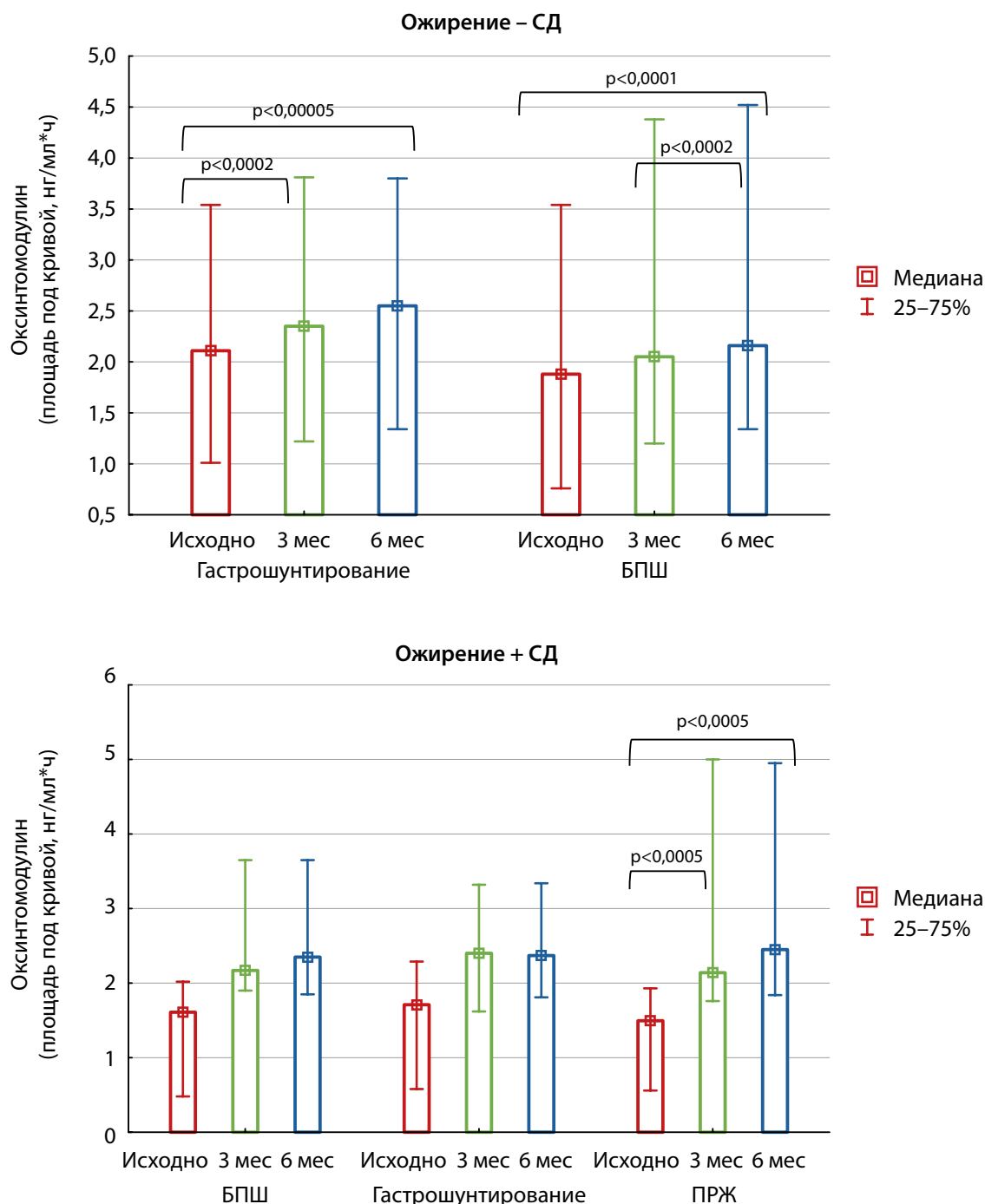


Рисунок 6. Сравнение секреции оксинтомодулина в группах пациентов с сахарным диабетом 2 типа и без него, в зависимости от типа оперативного вмешательства.

Примечание: скобки с уровнем значимости обозначают различия динамических показателей внутри одной группы (критерий Вилкоксона). БПШ — билиопанкреатическое шунтирование; ПРЖ — продольная резекция желудка; СД — сахарный диабет.

исходные значения уровня оксинтомодулина у лиц без нарушений углеводного обмена по сравнению с пациентами с СД2 могут свидетельствовать о его защитных эффектах, однако достоверность данного утверждения требует проверки в дополнительных исследованиях.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Грант РФФ 22-15-00365.

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

Участие авторов. Шестакова Е.А. — концепция и дизайн исследования, проведение лечебно-диагностических мероприятий, сбор, обработка и интерпретация полученных данных, анализ литературы, написание статьи, утверждение итогового варианта текста рукописи; Томилова А.О., Самсонова М.Д., Вознесенская А.А., Синеокая М.С., Стафеев Ю.С. — анализ литературы, написание статьи; Шестакова М.В. — редактирование текста; утверждение итогового варианта 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

- Zhihong Y, Chen W, Qianqian Z, et al. Emerging roles of oxyntomodulin-based glucagon-like peptide-1/glucagon co-agonist analogs in diabetes and obesity. *Peptides*. 2023;162:170955. doi: <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2023.170955>
- Chen X, Maldonado E, DeFronzo RA, Tripathy D. Impaired Suppression of Glucagon in Obese Subjects Parallels Decline in Insulin Sensitivity and Beta-Cell Function. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(5):1398-1409. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab019>
- Шестакова Е.А., Ильин А.В., Шестакова М.В., Дедов И.И. Секреция гормонов инкретинового ряда у лиц с факторами риска развития сахарного диабета 2-го типа // *Терапевтический архив*. — 2014. — № 10. — С. 10-14. [Shestakova EA, Il'in AV, Shestakova MV, Dedov II. Secretion of incretin hormones in people having risk factors for type 2 diabetes mellitus. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2014;86(10):10-14. (In Russ.)]
- Zheng Z, Zong Y, Ma Y, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor: mechanisms and advances in therapy. *Signal Transduct Target Ther*. 2024;9(1):234. doi: <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01931-z>
- Ершова Е.В., Трошина Е.А. Применение бариатрических операций при сахарном диабете 2 типа: в помощь практическому врачу // *Ожирение и метаболизм*. — 2016. — Т. 13. — №1. С. 50-56. [Ershova EV, Troshina EA. Use of bariatric surgery in patients with type 2 diabetes: help to the practitioner. *Obesity and metabolism*. 2016;13(1):50-56. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/omet2016150-56>
- DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol*. 1979;237(3):E214-E223. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1979.237.3.E214>
- Pickford P, Lucey M, Rujan RM, et al. Partial agonism improves the anti-hyperglycaemic efficacy of an oxyntomodulin-derived GLP-1R/GCGR co-agonist. *Mol Metab*. 2021;51:101242. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2021.101242>
- Look AHEAD Research Group. Eight-year weight losses with an intensive lifestyle intervention: the look AHEAD study. *Obesity (Silver Spring)*. 2014;22(1):5-13. doi: <https://doi.org/10.1002/oby.20662>
- Anton SD, Han H, York E, Martin CK, Ravussin E, Williamson DA. Effect of calorie restriction on subjective ratings of appetite. *J Hum Nutr Diet*. 2009;22(2):141-147. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-277X.2008.00943.x>
- Sumithran P, Prendergast LA, Delbridge E, et al. Long-term persistence of hormonal adaptations to weight loss. *N Engl J Med*. 2011;365(17):1597-1604. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1105816>
- Wynne K, Park AJ, Small CJ, et al. Subcutaneous oxyntomodulin reduces body weight in overweight and obese subjects: a double-blind, randomized, controlled trial. *Diabetes*. 2005;54(8):2390-2395. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.54.8.2390>
- Wynne K, Park AJ, Small CJ, et al. Oxyntomodulin increases energy expenditure in addition to decreasing energy intake in overweight and obese humans: a randomised controlled trial. *Int J Obes (Lond)*. 2006;30(12):1729-1736. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803344>
- Alba M, Yee J, Frustaci ME, Samtani MN, Fleck P. Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1/glucagon receptor co-agonist JNJ-64565111 in individuals with obesity without type 2 diabetes mellitus: A randomized dose-ranging study. *Clin Obes*. 2021;11(2):e12432. doi: <https://doi.org/10.1111/cob.12432>
- Alba M, Yee J, Frustaci ME, et al. Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1/glucagon receptor co-agonist JNJ-64565111 in individuals with obesity without type 2 diabetes mellitus: A randomized dose-ranging study. *Clin Obes*. 2021;11(2):e12432. doi: <https://doi.org/10.1111/cob.12432>
- Winther JB, Holst JJ. Glucagon agonism in the treatment of metabolic diseases including type 2 diabetes mellitus and obesity. *Diabetes Obes Metab*. 2024;26(9):3501-3512. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.15693>
- Alexiadou K, Cuenca J, Howard J, et al. Proglucagon peptide secretion profiles in type 2 diabetes before and after bariatric surgery: 1-year prospective study. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020;8(1):e001076. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2019-001076>
- Lafferty RA, O'Harte FPM, Irwin N, Gault VA, Flatt PR. Proglucagon-Derived Peptides as Therapeutics. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:689678. Published 2021 May 18. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.689678>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*Шестакова Екатерина Алексеевна, д.м.н., профессор, г.н.с. [Ekaterina A. Shestakova, MD, PhD, Professor, chief research associate]; адрес: Россия, 117036, г. Москва, улица Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6612-6851>; eLibrary SPIN: 1124-7600; e-mail: katiashestakova@mail.ru

Томилова (Гаврилова) Алина Олеговна, аспирант [Alina O. Tomilova (Gavrilova), MD, PhD student];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8148-8180>; eLibrary SPIN: 8814-0121; e-mail: a.o.gavrilova@list.ru

Самсонова Маргарита Денисовна, аспирант [Margarita D. Samsonova, MD, PhD student];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2852-807X>; eLibrary SPIN: 9370-7888; e-mail: samsonovamag@gmail.com

Вознесенская Анастасия Александровна, аспирант [Anastasia A. Voznesenskaya, MD, PhD student];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8838-8908>; eLibrary SPIN: 9188-7450; e-mail: voznensenskaya.a.a@yandex.ru

Синеокая Мария Сергеевна, к.м.н. [Maria S. Sineokaya MD, PhD]; e-mail: msineokaya@yandex.ru

Стафеев Юрий Сергеевич, к.б.н. [Iurii S. Stafeev, PhD in Biology]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3514-3936>;

eLibrary SPIN: 2840-5903; e-mail: yuristafeev@gmail.com

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: nephro@endocrincentr.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Шестакова Е.А., Томилова А.О., Самсонова М.Д., Вознесенская А.А., Синеокая М.С., Стафеев Ю.С., Шестакова М.В. Динамика секреции ГПП-1, глюкагона, а также коагониста ГПП-1/глюкагона оксинтомодулина у лиц с ожирением и сахарным диабетом 2 типа на фоне снижения массы тела после бариатрического вмешательства // *Сахарный диабет*. — 2025. — Т. 28. — №4. — С. 313-322. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13267>

TO CITE THIS ARTICLE:

Shestakova EA, Tomilova AO, Samsonova MD, Voznesenskaya AA, Sineokaya MS, Stafeev IS, Shestakova MV. Impact of weight loss on GLP-1, glucagon and oxyntomodulin secretion in patients with obesity and type 2 diabetes. *Diabetes Mellitus*. 2025;28(4):313-322. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13267>

ПОКАЗАТЕЛИ ОВАРИАЛЬНОГО РЕЗЕРВА, ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА, ГЛИКЕМИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ У ЖЕНЩИН С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА, ИСПОЛЬЗУЮЩИХ РАЗЛИЧНЫЕ РЕЖИМЫ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ



© А.В. Тиселько*, Е.В. Мишарина, М.И. Ярмолинская, Ю.П. Милютина, И.В. Залозная, А.В. Корневский

Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, Санкт-Петербург

ОБОСНОВАНИЕ. Несмотря на успехи в диабетологии, женщины с сахарным диабетом 1 типа (СД1) до настоящего времени имеют высокую частоту нарушений менструального цикла, меньшее количество беременностей и высокую частоту перинатальных осложнений. Появление новых методов контроля гликемического профиля предоставляет новые возможности для анализа эффективности различных режимов инсулинотерапии в сохранении репродуктивного здоровья женщин с СД1.

ЦЕЛЬ. Изучить связь различных вариантов гликемического профиля, статуса прооксидантной и антиоксидантной систем и показателей овариального резерва у пациенток с СД1.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Обследовано 60 женщин с СД1, 30 пациенток, использовавших режим множественных инъекций инсулина (МИИ) — 1 группа была разделена на 2 подгруппы: не превышающая целевой диапазон уровня глюкозы более 35% времени суток (1А группа) и превышающая данный диапазон (1Б группа). Возраст женщин составил 33,0 [20,0; 35,0] года. Режим постоянной подкожной инфузии инсулина (ППИИ) получали 30 женщин, составивших 2 группу. Они были разделены идентично — 2А группа и 2Б группа. Проведен анализ данных непрерывного мониторинга глюкозы (НМГ) с использованием Flesh-мониторинга Libra. Определены уровни малонового диальдегида, активность каталазы и уровень нитротирозина. Проведена оценка овариального резерва: объема яичников, количества антральных фолликулов, уровня антимюллерова гормона и фолликулостимулирующего гормона.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Отличий времени в целевом диапазоне (ВЦД) уровня глюкозы в группах 1А и 2А не выявлено. HbA_{1c} был больше в группе, превышающей время целевого диапазона (ВВД), у женщин, использующих МИИ. Уровень нитротирозина у женщин ВВД (1Б группа) составил 161,4 [110,6; 232,1] нмоль/л и отличался от данного показателя в группе 2Б — 42,4 [19,1; 64,9] нмоль/л ($p < 0,01$). Выявлена зависимость изменения активности каталазы и уровня растворимого рецептора конечных продуктов гликирования (sRAGE) в группе 2А ($r_s = 0,857$; $p < 0,05$). Тенденция к увеличению количества антральных фолликулов получена при превышении целевого диапазона уровня глюкозы выше 7,8 ммоль/л более 35% времени суток.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Получены предварительные данные о взаимосвязи гипергликемии, превышающей уровень 7,8 ммоль/л более 35% времени суток с показателями оксидативного стресса, уровнем sRAGE и тенденцией к увеличению антральных фолликулов у женщин с СД1.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 1 типа; режим множественных инъекций инсулина; постоянная подкожная инфузия инсулина; непрерывный мониторинг уровня глюкозы; оксидативный стресс; овариальный резерв.

OVARIAN RESERVE, OXIDATIVE STRESS AND GLYCEMIC PROFILE PARAMETERS IN WOMEN WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS USING DIFFERENT INSULIN THERAPY REGIMENS

© Alena V. Tiselko*, Elena V. Misharina, Maria I. Yarmolinskaya, Yulia P. Milyutina, Irina V. Zalozniaia, Andrey V. Korenevsky

D.O. Ott Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine, Saint Petersburg, Russia

BACKGROUND: Women with type 1 diabetes mellitus (DM) have a high frequency of menstrual irregularities and perinatal complications. New methods for monitoring the glycemic profile provide opportunities to analyze the effectiveness of insulin therapy regimens in maintaining the reproductive health of these patients.

AIM: The aim of the study was to assess the relationship between glycemic profile patterns, pro- and antioxidant statuses, and ovarian reserve parameters in type 1 DM patients.

MATERIALS AND METHODS: This study included 60 type 1 DM women, of whom 30 patients aged 33.0 [30.0; 35.0] years used the multiple insulin injections (MI) regimen (Group 1). In this group, patients were divided into two subgroups: not exceeding the percentage of hyperglycemia above the target range for more than 35% of the day (Group 1A) and exceeding this range (Group 1B). The continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) regimen was administered to other 30 patients (Group 2). They were subdivided identically into Groups 2A and 2B. We analyzed continuous glucose monitoring data using the FreeStyle Libre Flash Glucose Monitoring System and evaluated blood malonic dialdehyde level, catalase activity and 3-nitrotyrosine level, as well as ovarian volume, antral follicle count, anti-Müllerian hormone and follicle-stimulating hormone levels.



RESULTS: We found no differences in the time in range in Groups 1A and 2A. The HbA1c level was higher in the time above range group of women using MII. Blood 3-nitrotyrosine level in Group 1B was 161.4 [110.6; 232.1] nmol/l and differed from that in Group 2B (42.4 [19.1; 64.9] nmol/l; $p < 0.01$). A relationship was found between catalase activity and soluble receptor for advanced glycation end-products (sRAGE) levels in Group 2A ($r = 0.857$; $p < 0.05$). The antral follicle count tended to increase when the target range of glucose levels was exceeded above 7.8 mmol/l for more than 35% of the day.

CONCLUSION: Preliminary data were obtained on the relationship between hyperglycemia exceeding 7.8 mmol/l for more than 35% of the day with oxidative stress parameters, sRAGE levels, and a tendency towards an increase in the antral follicle count in women with type 1 DM.

KEYWORDS: type 1 diabetes mellitus; multiple insulin injection regimen; continuous subcutaneous insulin infusion; continuous glucose monitoring; oxidative stress; ovarian reserve.

ОБОСНОВАНИЕ

Сахарный диабет (СД) — это заболевание, распространенность которого во всем мире растет. По данным Диабетического атласа Международной федерации диабета, в 2021 г. в мире насчитывалось 537 млн человек с СД [1]. Число женщин репродуктивного возраста, у которых диагностирован СД, увеличилось, и распространенность репродуктивных нарушений, вызванных СД, впоследствии будет иметь тенденцию к повышению. В настоящее время существует представление о негативном влиянии гипергликемии на репродуктивное здоровье. Данные о частоте и тяжести различных проявлений овариальной недостаточности, снижения фертильности у пациентов с СД в литературе противоречивы и недостаточны. По данным ряда авторов, репродуктивные нарушения наблюдаются у 30–70% женщин с СД 1 типа (СД1) [2, 3]. В связи с тем, что СД1 возникает в молодом возрасте, одной из важнейших целей лечения является сохранение репродуктивного здоровья. В ходе анализа функциональных нарушений в гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси высказано предположение, что недостаток инсулина в дебюте заболевания может вызвать функциональный гипогонадотропный гипогонадизм, обусловленный катаболическими процессами в организме, снижением уровня лептина и подавлением экспрессии кистепептина в центральной нервной системе, который является стимулятором выработки гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ), что и приводит к функциональному гипогонадизму [4]. Женщины с СД1 чаще имеют нарушения менструального цикла, такие как олигоменорея или аменорея, особенно при отсутствии компенсации углеводного обмена [5]. У здоровых людей инсулин попадает в печень через воротную вену для первого внутрипеченочного клиренса. В случаях подкожного введения у пациентов с СД1 инсулин минует печень, и высокие уровни инсулина поступают через системный кровоток. В результате избыточное количество инсулина связывается с рецепторами IGF-1 яичников и стимулирует выработку андрогенов из тека-клеток и может нарушать фолликулогенез яичников. Продемонстрировано эффективное снижение уровня HbA_{1c} при использовании более низких суточных доз инсулина при применении режима постоянной подкожной инфузии инсулина (ППИИ) [6]. Оптимизация дозы инсулина с помощью ППИИ может быть профилактикой передозировки экзогенного инсулина, которая обуславливает гиперандрогению и формирование мультифолликулярного изменения яичников.

В 90-х гг. XX в. с целью имитации физиологической секреции инсулина у больных СД1 была внедрена схе-

ма базис-болюсной инсулинотерапии. Внедрение интенсивной инсулинотерапии в качестве стандартного лечения для всех пациентов с СД1 снизило частоту диабетической ретинопатии, нефропатии и полинейропатии (по результатам исследования Diabetes Control and Complications Trial (DCCT/EDIC)). В рамках исследования DCCT/EDIC изучались маркеры овариальной недостаточности у женщин с СД1 репродуктивного возраста. У 30% женщин с СД1 был выявлен синдром поликистозных яичников (СПЯ) и гиперандрогения [7]. В когорте женщин с СД1 было обнаружено повышение уровня антимюллерова гормона (АМГ) у 1/3, что согласуется с наличием у них СПЯ и объясняет причины снижения фертильности.

Для достижения целевых значений гликемии у пациентов с СД1 необходим эффективный и безопасный режим инсулинотерапии. Уже более 40 лет для оптимизации гликемического контроля используется режим ППИИ с помощью инсулиновой помпы. За последние десятилетия значительно улучшились технические возможности ее использования, в инсулиновые дозаторы внедрен калькулятор болюсов, который оптимизирует дозу болюсного инсулина на еду или на коррекцию гипергликемии. Эта функция инсулиновой помпы позволяет получить постпрандиальный профиль глюкозы, близкий к физиологическому. Одной из важных функций инсулиновой помпы является возможность снижения скорости или прекращения подачи инсулина, которая является основным механизмом, имитирующим уменьшение секреции инсулина при понижении уровня глюкозы в крови здорового человека. Гипогликемия является частой причиной патологической вариабельности глюкозы (ВГ). Высказано предположение, что не только гипергликемия, но гипогликемия и ВГ являются предикторами развития оксидативного стресса (ОС) и могут инициировать развитие макро- и микрососудистых осложнений СД [8]. Гипергликемия является одной из основных причин ОС у женщин СД, при которой происходит повышение продукции супероксидного аниона в митохондриях, вызванное увеличением пирувата и образованием никотинамидадениндинуклеотида (НАДН). В результате активируются полиоловый и гексозаминовый пути, последний из которых блокирует пентозофосфатный путь, а также происходит активация протеинкиназы С и накопление конечных продуктов гликирования (КПГ), что, в свою очередь, вызывает повышение уровня активных форм кислорода (АФК) и развитие ОС [9].

В 2019 г. произошло значимое событие в диабетологии, были внедрены новые критерии оценки углеводного обмена, полученные по результатам использования систем непрерывного мониторингирования глюкозы

(НМГ) [10]. Впервые стал возможен анализ различных характеристик гликемического профиля: ВГ, времени в целевом диапазоне (ВЦД), времени выше диапазона (ВВД), оценка частоты и тяжести гипогликемических состояний. Существует подтверждение, что использование ППИИ одновременно с НМГ снижает частоту гипогликемических состояний и ВГ [11, 12]. В настоящее время в научной литературе недостаточно информации о характеристиках гликемического профиля, полученных с помощью НМГ, необходимых для сохранения фертильности у больных СД1 и СД2. В работе Тиселько А.В. и соавт. [13] представлены предварительные результаты о влиянии длительности гипергликемии, субнормального уровня глюкозы и патологической ВГ на состояние антиоксидантной системы у больных с СД1, продемонстрирована отрицательная корреляция времени гипогликемического состояния и количества антральных фолликулов (КАФ), выявлена связь между патологической ВГ и объемом яичника. Данных о воздействии этих вариантов дисгликемии на овариальную функцию в литературе недостаточно.

Представляется важным изучить влияние различных типов гликемического профиля на оксидантную и прооксидантную системы и состояние фолликулярного аппарата женщин с СД1, при использовании различных режимов инсулинотерапии. Полученные данные позволят индивидуализировать выбор вида инсулинотерапии на основании характера гликемического профиля с целью сохранения репродуктивного здоровья женщин с СД.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено одноцентровое проспективное исследование по изучению показателей овариального резерва у женщин с СД1 при различных вариантах дисгликемии, использующих различные режимы интенсивной инсулинотерапии. Обследовано 60 женщин с СД1 репродуктивного возраста (19–38 лет) с длительностью заболевания не менее 5 лет. Проведена оценка состояния углеводного обмена с помощью определения уровня HbA_{1c} . Анализ производился на анализаторе Diastat (США); НМГ с использованием Flesh-мониторинга Libra (first-generation FreeStyle Libre System (Abbott Diabetes Care, Witney, UK). Исследование гликемического профиля в среднем продолжалось 65 [28; 84] дней. Оценка результатов НМГ проводилась с помощью новых критериев компенсации углеводного обмена. Показатели НМГ рассчитывались для процента времени ВЦД 3,9–7,8 ммоль/л, ВВД (гипергликемии) >7,8 ммоль/л, время ниже целевого диапазона (ВНД) <3,9 ммоль/л. В группе исследования целевой диапазон был выбран 3,9–7,8 ммоль/л, так как женщины репродуктивного возраста уже на этапе планирования беременности должны стремиться к уровню гликемии, соответствующему рекомендациям [14] — на этапе планирования беременности уровень гликемии в диапазоне 3,9–7,8 ммоль/л и уровень HbA_{1c} ≤6,5%. Женщины с СД1 были разделены на 2 группы в зависимости от лечения: 1 группа использовала режим множественных инъекций инсулина (МИИ), 2 группа — режим ППИИ. Для оценки влияния различных состояний дис-

гликемии на показатели ОС, овариального резерва каждая группа была разделена на 2 подгруппы. Пациенты, достигающие целевого диапазона глюкозы ≥70% времени суток (группа удовлетворительного контроля — 1А, использующая МИИ), и группа 2А, использующая ППИИ. В нашем исследовании пациенты, имеющие показатели ВЦД более 25% времени суток и не достигающие 70% времени в целевом диапазоне, были дополнительно разделены на подгруппы ВВД<35% и ВВД>35%, как в группе МИИ — 1Б, так и на ППИИ — группа 2Б. Выбор данного диапазона был обусловлен тем, что в ряде исследований продемонстрировано, что у пациентов с СД1, использующих различные режимы инсулинотерапии, время нахождения ВВД в среднем составляло 30–40% времени суток [15, 16]. Необходимо отметить, что 50% пациенток на ППИИ не использовали многие функции инсулиновой помпы (редко или совсем не включали функцию временного базального режима, остановки помпы на гипогликемию); подключали многоволновые болюсы только в 40% случаев. В исследовании применялись инсулиновые помпы Medtronic MiniMed 720G MMT-1859, MMT-722 Медтроник Парадигм (Medtronic Paradigm PRT) и инсулиновая помпа Accu-Chek Combo (Акку-Чек Комбо) — сопоставимые по функциям и возможностям. В исследовании применялись только аналоги инсулина продленного и ультракороткого действия. Учитывая, что средняя продолжительность СД составила 16,0 [5,0, 30,1] лет, оценивали состояния прооксидантной и антиоксидантной систем: в сыворотке крови определяли уровень малонового диальдегида (МДА), активность каталазы и уровень нитротирозина. Методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческих тест-систем в сыворотке крови определяли содержание 3-нитротирозина HBT Nitrotyrosine, ELISA (Hycult Biotech, Нидерланды) и уровень растворимого рецептора конечных продуктов гликирования (sRAGE) (Quantikine, R & D Systems, США). Уровень перекисного окисления липидов в сыворотке крови измеряли по интенсивности окрашенного комплекса активных форм тиобарбитуровой кислоты (ТБК), образовавшихся при взаимодействии конечного продукта перекисного окисления липидов — МДА с 2-ТБК при высокой температуре в кислой среде. Количество ТБК-активных продуктов в бутанольной фракции измеряли на длинах волн 535 и 580 нм. Для определения активности каталазы использовался модифицированный метод Гота с раствором молибдата аммония. Он основан на определении количества стойкого окрашенного комплекса, образовавшегося в результате взаимодействия раствора перекиси с раствором молибдата аммония (Вектон, Россия). Максимум поглощения образующегося окрашенного комплекса находится при $\lambda=374$ нм. С целью изучения овариального резерва у женщин с СД1 проводилась оценка объема яичников, КАФ, уровня антимюллерова гормона (АМГ) с использованием хемилюминесцентного иммуноферментного метода с использованием парамагнитных частиц (Beckman Coulter (США)). Уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) определяли в сыворотке с помощью иммуноферментного метода «Алкор Био» (Россия) для анализатора Alisei (Италия).

Статистический анализ

Нормальность данных проверялась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для множественных сравнений изучаемых показателей применялся непараметрический Н-критерий Крускала-Уоллиса. Данные были представлены в виде медианы и квартилей (Me [Q1; Q3]), а также минимума и максимума. Коэффициент корреляции Спирмена (r_s) был использован для выявления силы и направления взаимосвязи между изучаемыми маркерами. Статистический анализ проводили с помощью программы STATISTICA 10.0 (StatSoft, США). Значения $p < 0,05$ считались статистически значимыми.

Этическая экспертиза

Исследование выполнено в соответствии нормам биомедицинской этики и в рамках темы ФНИ «Стратегия сохранения здоровья женщин с гинекологическими и эндокринными заболеваниями в разные возрастные периоды: патогенетическое обоснование медикаментозной реабилитации и разработка новых направлений органосохраняющих оперативных вмешательств» №1021062812154-3-3.2.2, этический комитет №114 от 14.12.2021 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта» одобрил исследование по указанной теме. Все пациенты подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании до включения в исследование.

Таблица 1. Характеристика групп исследования

Параметр		МИИ (n=30)	ППИИ (n=30)	p
Возраст, лет		33,0 [30,0; 35,0]	31,0 [28,0; 34,0]	>0,05
Вес, кг		60,0 [58,0; 67,0]	62,5 [57,0; 69,0]	>0,05
ИМТ, кг/м ²		22,3 [20,4; 24,5]	22,0 [20,8; 25,1]	>0,05
Длительность сахарного диабета, лет		15,5 [10,5; 23,0]	18,0 [13,0; 20,0]	>0,05
Суточная доза инсулина, Ед/1 кг веса		0,51 [0,43; 0,65]	0,56 [0,53; 0,63]	>0,05
Возраст менархе, лет		13,8 [11,0; 15,0]	12,9 [12,0; 14,9]	>0,05
Нарушение менструального цикла	олигоменорея, n (%)	6 (20)	10 (33)	>0,05
	аномальные маточные кровотечения, n (%)	10 (33)	8 (27)	>0,05
	непролиферативная, n (%)	15 (50)	16 (53)	>0,05
Частота диабетической ретинопатии	пролиферативная, n (%)	2 (7)	4 (13)	>0,05
Частота диабетической нефропатии	ХБП С1-С2, А1, n (%)	12 (40)	12 (40)	>0,05
	ХБП С2-С3, А2-А3, n (%)	1 (3)	2 (7)	>0,05
	дистальная форма, n (%)	14 (47)	24 (80)	<0,01
Частота диабетической нейропатии		2 (7)	3 (10)	
	автономная нейропатия, n (%)	1 пациентка — нарушение распознавания гипогликемий	2 пациентки — нарушение распознавания гипогликемий	>0,05

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; МИИ — множественные инъекции инсулина; ППИИ — постоянная подкожная инфузия инсулина; ХБП — хроническая болезнь почек.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В табл. 1 представлена характеристика групп исследования.

Длительность нахождения в целевом диапазоне в группах 1А (на МИИ) и в группе 2А (на ППИИ) значимо не отличалась и составила 74,0 [70,0; 81,0]% и 68,0 [64,0; 77,0]% времени суток соответственно, $p > 0,15$. Отличий длительности гипогликемического состояния в группе 1А и в группе 2А также не выявлено: 3,0 [1,0; 8,0] и 3,0 [1,0; 6,0]% времени суток, $p > 0,9$. В подгруппе женщин с СД1, использующих МИИ (1Б), показатель ВВД составил: 82,0 [57,0; 90,0]% времени суток, в группе использующих ППИИ (2Б) — 52,5 [42,0; 76,0]% ($p < 0,01$). Уровень глюкозы в целевом диапазоне в подгруппе 1Б (МИИ) был 16,0 [10,0; 37,0]% времени суток, в подгруппе 2Б (ППИИ) — 40,0 [23,0; 53,0]%, $p < 0,05$. С целью изучения влияния ОС на состояние овариального резерва женщин с СД1 проведен анализ показателей одного из наиболее информативных маркеров ОС — нитротирозина. Уровень нитротирозина не отличался в группе женщин, использующих МИИ (гипергликемия у которых не превышала более 35% времени суток), и составил 49,6 [16,5; 102,40] нмоль/л, у женщин на ППИИ — 38,2 [6,4; 59,9] нмоль/л. В группе женщин с хронической гипергликемией, превышающей 35% времени суток, группа 1Б, этот показатель составил 161,4 [110,6; 232,1] нмоль/л и был значительно выше, чем в группе ППИИ (2Б) 42,4 [19,1; 64,9] нмоль/л, $p < 0,01$ (рис. 1а). Различия

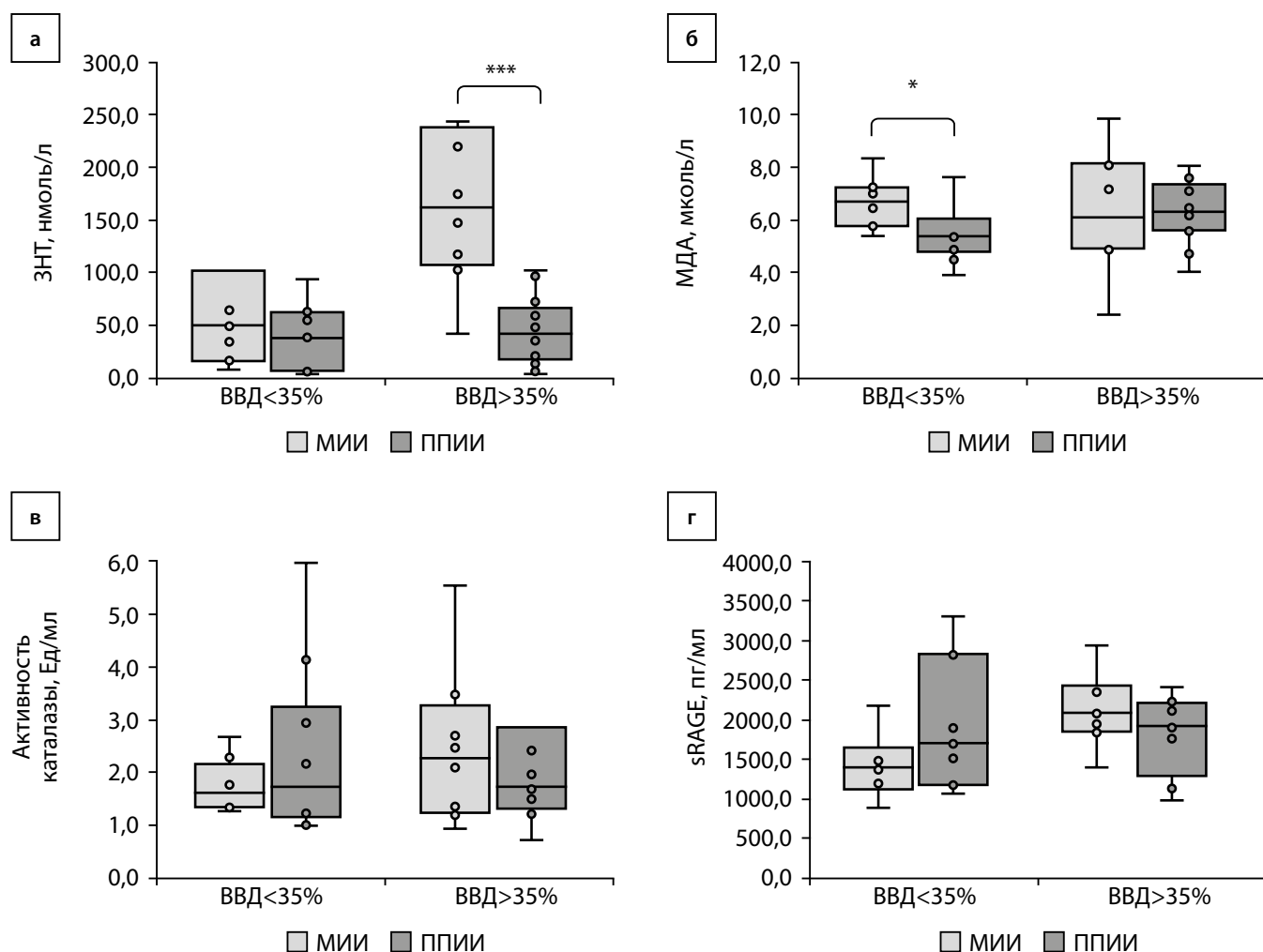


Рисунок 1. Содержание нитротирозина, малонового диальдегида, активности каталазы и уровня растворимого рецептора конечных продуктов гликирования у больных с сахарным диабетом 1 типа, использующих режимы множественных инъекций инсулина и постоянной подкожной инфузии инсулина, не имеющих превышения целевого диапазона гликемии более 35% и превышающих уровень целевой гликемии более 35%.

Примечание: sRAGE — растворимый рецептор конечных продуктов гликирования; ЗНТ — 3-нитротирозин; BВД — время выше целевого диапазона; МДА — малоновый диальдегид; МИИ — множественные инъекции инсулина; ППИИ — постоянная подкожная инфузия инсулина.

в уровне продуктов перекисного окисления липидов — МДА между женщинами, использующими МИИ и ППИИ, установлены исключительно в отношении группы с BВД<35% (рис. 1б). Зависимости изменения активности каталазы и уровня sRAGE от используемого режима инсулинотерапии обнаружено не было (рис. 1в, г), однако показана их корреляционная зависимость в группе 2А ($r_s=0,857$; $p<0,05$). В данной группе уровень sRAGE положительно коррелировал с уровнем HbA_{1c} ($r_s=0,821$; $p<0,05$) и отрицательно — с объемом яичника ($r_s=-0,785$; $p<0,05$). В группе МИИ показана положительная корреляция sRAGE с HbA_{1c} ($r_s=0,701$; $p<0,05$). Среди всей выборки уровень sRAGE положительно коррелировал с процентом времени нахождения выше целевого диапазона ($r_s=0,431$; $p<0,05$) и, соответственно, отрицательно — с длительностью нахождения в целевом диапазоне ($r_s=-0,424$; $p<0,05$).

Длительность BНД в группах неудовлетворительного контроля (1Б и 2Б) значимо не отличалась и составила 0,0 [0,0; 2,0]% и 1,5 [0,0; 5,0]% времени суток соответственно ($p>0,05$) (рис. 2а).

Уровень HbA_{1c} был сопоставим у женщин с СД1, использующих МИИ и ППИИ, не превышающих длитель-

ность нахождения выше целевого диапазона более 35%, и был выше у женщин, использующих МИИ, в группе BВД более 35% (рис. 2в).

ВГ является одним из предикторов развития сосудистых осложнений СД. В группе женщин удовлетворительного контроля 1А и 2А показатель ВГ в группе МИИ составил 34,3 [30,1; 37,3]%, в группе ППИИ — 33,5 [29,2; 35,7]%. В подгруппах с преобладанием гипергликемии 1Б и 2Б показатель ВГ у женщин, использующих МИИ, был 26,6 [25,0; 28,4], в группе женщин на ППИИ — 33,5 [28,4; 38,8] (рис. 2б). Тенденция к изменению КАФ была выявлена при превышении целевого диапазона (уровня глюкозы выше 7,8 ммоль/л) более 35% времени суток. Уровень ФСГ в группах, использующих МИИ и ППИИ, соответствовал референсному интервалу, отличий данного показателя в группах сравнения не было. Уровень АМГ имел тенденцию к повышению в группе женщин, использующих ППИИ, особенно в группе с BВД>35% ($p<0,05$), но не превышал референсного интервала в обеих группах (рис. 3а). КАФ при неудовлетворительном контроле составило в группе 1Б — 8,0 [6,0; 8,0], в группе 2Б — 12,0 [11; 12,0], $p<0,01$. Объем яичника в группе 1Б был 6,0 [5,4; 7,5] см³ в группе 2Б — 9,4 [6,5; 10,8], $p<0,05$ (рис. 3 б, в).

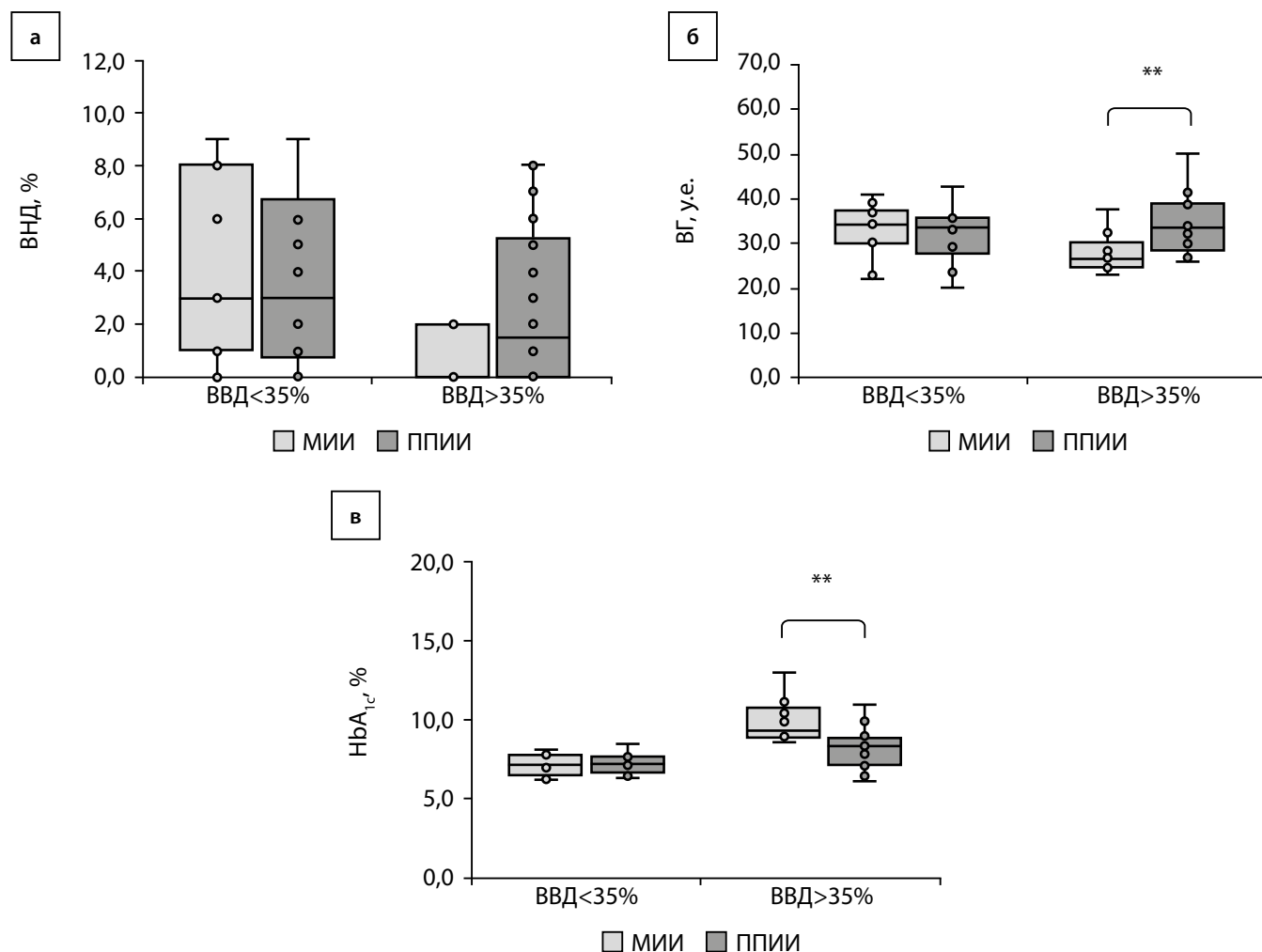


Рисунок 2. Показатели (а) длительности времени ниже целевого диапазона, (б) вариабельности гликемии (CV%) и (в) уровня гликированного гемоглобина у женщин, использующих режимы множественных инъекций инсулина и постоянной подкожной инфузии инсулина, не имеющих превышение целевого диапазона гликемии более 35% и превышающих данный уровень целевой гликемии более 35% времени.

Примечание: ВГ — вариабельность гликемии; HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; ВВД — время выше целевого диапазона; ВНД — время ниже целевого диапазона; Мии — множественные инъекции инсулина; Ппии — постоянная подкожная инфузия инсулина.

Доза инсулина/кг веса не отличалась в группе Мии и в группе Ппии 0,50 [0,27; 0,92] соответственно ($p > 0,18$). Обращает на себя внимание тот факт, что в группе женщин, использующих Мии, доза инсулина была явно недостаточной, так как уровень HbA_{1c} в группах женщин неудовлетворительного контроля составил 9,3 [8,9; 10,4]%, в группе Ппии 8,3 [7,2; 8,8]%.

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на заметные достижения диабетологии, СД1 остается заболеванием, определяющим высокую частоту нарушений менструального цикла, бесплодия и неблагоприятных исходов беременности и родов. Внедрение в клиническую практику метода НМГ позволило получить большое количество данных об особенностях гликемического профиля. Работ, посвященных изучению влияния различных паттернов дисгликемии, использования различных режимов инсулинотерапии и их влияния на состояние овариального резерва у женщин с СД1 в литературе недостаточно, что и послужило основанием для проведения представленного исследования. Уровень АМГ у женщин с СД1 коррелирует с количеством

фолликулов и может быть использован в качестве показателя овариального резерва и фертильности у женщин с СД1, что было подтверждено в отчете рабочей группы EDIC Research Group (Ovarian reserve in women with type 1 diabetes in the Diabetes Control and Complications Trial/ Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study) [17]. Оптимизация дозы инсулина у пациентов с СД1 имеет большое значение, так как инсулин является одним из стимуляторов секреции ГнРГ [2].

Использование интенсивных схем базис-болюсной инсулинотерапии, постоянной подкожной инфузии инсулина в течение последних десятилетий улучшило гликемический контроль у пациентов с СД, снизило частоту гипогликемических событий и привело к положительному влиянию на возраст наступления менархе у девушек с СД1. В исследовании Mochizuki M. и соавт. [18] уровни HbA_{1c} были ниже — 8,0%, у пациенток, использующих Ппии, по сравнению с группой, использующей Мии (9,3%), повышение HbA_{1c} на 1% увеличивало продолжительность менструального цикла на 5,1 дня, изменчивость цикла была связана с более высокой суточной дозой инсулина. В нашем исследовании уровень HbA_{1c} был также ниже в группе женщин, использующих режим

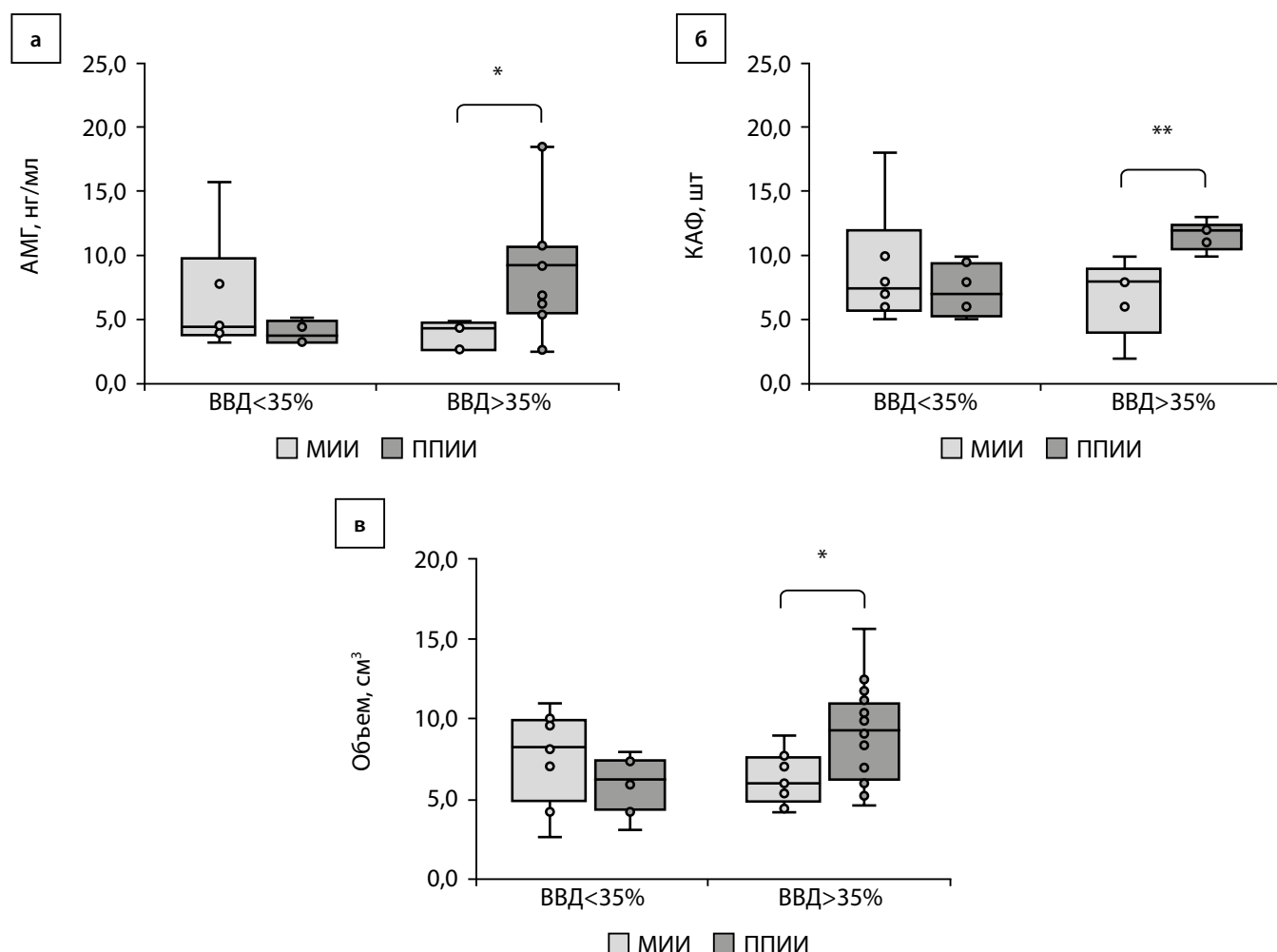


Рисунок 3. Показатели антимюллера гормона, количества антральных фолликулов, объем яичников у женщин с сахарным диабетом 1 типа при времени выше целевого диапазона более или менее 35%.

Примечание: АМГ — антимюллеров гормон; ВВД — время выше целевого диапазона; КАФ — количество антральных фолликулов; МИИ — множественные инъекции инсулина; ППИИ — постоянная подкожная инфузия инсулина.

ППИИ. Известно, что в случаях подкожного введения экзогенного инсулина у пациентов с СД1 он становится избыточным, попадая в системный кровоток, и стимулирует выработку андрогенов из клеток теки в период созревания гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси [2]. Снижение уровня portalного инсулина может привести к более низким уровням глобулина, связывающего половые гормоны. В литературе отсутствуют сравнительный анализ различных показателей функционирования гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси у женщин, использующих различные режимы инсулинотерапии.

В настоящее время определены критерии компенсации углеводного обмена для пациенток различных возрастных групп и группы беременных женщин с целью профилактики осложнений. В нашей работе проведен анализ длительности гипергликемического состояния по результатам НМГ и представлены данные об изменении показателей ОС, овариального резерва при уровне глюкозы >7,8 ммоль/л ВВД более чем в 35% времени суток. Худшие показатели были отмечены в подгруппе женщин, использующих режим МИИ. Zaimi M. и соавт. указали, что хроническая гипергликемия оказывает глюкозотоксичный эффект на гипоталамические ней-

роны ГнРГ и может являться еще одним вероятным механизмом развития овариальной недостаточности [2]. Эти данные согласуются с результатами нашего предыдущего исследования, которые продемонстрировали, что длительная гипергликемия выше целевого диапазона ассоциирована с повышением маркеров оксидативного стресса и тенденцией к увеличению антральных фолликулов и объема яичника [13]. Уровни sRAGE, которые повышены у пациентов с СД1, могут действовать как ловушки, захватывать воспалительные лиганды RAGE внеклеточно и защищать клетки от повреждения, вызванного повышением КПП, скорость образования которых стремительно увеличивается при гипергликемии и может привести к развитию ОС [19]. Известно, что повышение АФК, вызванное гипергликемией, усиливает экспрессию и активность матриксных металлопротеиназ, приводящих к повышению уровня sRAGE [20], что согласуется с полученной в данном исследовании положительной корреляцией между количеством sRAGE, временем нахождения выше целевого диапазона и уровнем HbA_{1c}. Более эффективное применение ППИИ для снижения длительности ВВД подтверждается наличием у данных пациенток положительной корреляции

между уровнем sRAGE и активностью каталазы. Инсулинотерапия не только увеличивает экспрессию RAGE, но и стимулирует отделение sRAGE от мембраносвязанных рецепторов. В связи с этим более длительное течение заболевания и, соответственно, использование инсулина, может способствовать повышению уровня sRAGE [21]. Сопоставимые показатели длительности диабета и дозы инсулина в группах МИИ и ППИИ, предположительно, являются причиной отсутствия изменения уровня sRAGE в проведенном нами исследовании. С появлением НМГ в клинической практике оценка ВГ стала не только возможной, но и необходимой. В обзоре Zhou Z. и соавт. представлен обширный перечень неблагоприятных клинических исходов патологической вариабельности глюкозы, но данные о влиянии ВГ на овариальную функцию не представлены [22]. В настоящее время рекомендованный показатель ВГ не должен превышать 36%, но определен он только для диапазона гликемии 3,9–10 ммоль/л. В проведенном исследовании, как в группах удовлетворительного, так и неудовлетворительного контроля, показатель ВГ превышал уровень физиологических значений, тогда как диапазон гликемии, рекомендованный женщинам с СД1 на этапе планирования беременности 3,9–7,8 ммоль, практически соответствует уровню здорового человека. Значение ВГ у людей без диабета составляет 20% по результатам исследования этого показателя Климонтовым В.В. и соавт. [23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В проведенной работе получены предварительные данные о влиянии гипергликемии, превышающей уровень 7,8 ммоль/л более чем в 35% времени суток на показатели маркеров ОС у женщин, использующих режим МИИ. Продemonстрирована тенденция к увеличению КАФ при уровне ВГ более 33,5 [28,4; 38,8]% у женщин при неудовлетворительном контроле, использующих режим ППИИ. При анализе возможностей инсулиновой помпы обращает на себя внимание тот факт, что пациен-

ты на ППИИ достигали более значимого снижения HbA_{1c} по сравнению с МИИ, что сопровождалось уменьшением продуктов окислительной модификации липидов и белков, но недостаточно использовали режимы временной базальной скорости и остановки инсулиновой помпы (только 25% пациентов) с целью предотвращения гипогликемических состояний и патологической ВГ. Для достижения целевой гликемии у пациентов с СД1, использующих режим ППИИ, необходимо обучение в режиме реального времени с целью использования всех функций инсулиновой помпы. В группах удовлетворительного контроля, как при использовании режима МИИ, так и при использовании режима ППИИ, отличий показателей АМГ, КАФ, объема яичника, ФСГ обнаружено не было. С целью выявления предикторов нарушения в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси у женщин с СД1, использующих различные режимы инсулинотерапии, необходимы дальнейшие исследования.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена на основе поисковой темы ФНИ 2022-2024: Стратегия сохранения здоровья женщин с гинекологическими и эндокринными заболеваниями в разные возрастные периоды: патогенетическое обоснование медикаментозной реабилитации и разработка новых направлений органосохраняющих оперативных вмешательств ФНИ № 1021062812154-3-3.2.2.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Участие авторов: Тиселько А.В. — концепция, сбор материала, анализ результатов, написание текста статьи; Мишарина Е.В. — сбор и обработка материала, написание текста статьи; Ярмолинская М.И. — концепция и дизайн исследования; Милютин Ю.П. — сбор и обработка материала, оценка маркеров оксидативного стресса, написание текста статьи; Залозная И.В. — сбор материала, обработка материала, Корневский А.В. — анализ результатов, рецензирование.

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. Healthdata.org [Internet]. Global Burden of Disease Collaborative Network. Global Burden of Disease Study 2019. Results. Institute for Health Metrics and Evaluation. 2020 [cited 2024 Sept 16]. Available from: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/>
2. Zaimi M, Michalopoulou O, Stefanaki K, et al. Gonadal dysfunction in women with diabetes mellitus. *Endocrine*. 2024;85(2):461-472. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-024-03729-z>
3. Мишарина Е.В., Ярмолинская М.И., Тиселько А.В. Сахарный диабет 1-го типа; овариальный резерв; антимюллеров гормон; овариальная функция // *Журнал акушерства и женских болезней*. - 2024. - Т. 73. - №4. - С. 31-42. [Misharina EV, Yarmolinskaya MI, Tiselko AV. Type 1 diabetes mellitus; ovarian reserve; anti-Müllerian hormone; ovarian function. *J Obst Women's Dis*. 2024; 73(4):31-42. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17816/JOWD631790>
4. Мишарина Е.В., Осинская Н.С., Ярмолинская М.И. Значение полиморфных вариантов гена киспептина в патогенезе недостаточности яичников у пациенток с сахарным диабетом 1-го типа, наружным генитальным эндометриозом и при их сочетании // *Журнал акушерства и женских болезней*. — 2023. — Т. 72. — №4. — С. 25-36. [Misharina EV, Osinovskaya NS, Yarmolinskaya MI. The role of polymorphic variants of the kisspeptin gene in the pathogenesis of ovarian insufficiency in patients with type 1 diabetes mellitus, genital endometriosis and combination of these diseases. *J Obst Women's Dis*. 2023;72:25-36. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17816/JOWD346690>
5. Gaete X, Vivanco M, Eyzaguirre FC, et al. Menstrual cycle irregularities and their relationship with HbA1c and insulin dose in adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Fertil Steril*. 2010;94(5):1822-1826. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.08.039>
6. Farrar D, Tuffnell DJ, West J, West HM. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections of insulin for pregnant women with diabetes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016(6):CD005542. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005542.pub3>
7. Escobar-Morreale HF, Roldán-Martín MB. Type 1 Diabetes and Polycystic Ovary Syndrome: Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes Care*. 2016;39(4):639-648. doi: <https://doi.org/10.2337/dc15-2577>
8. Šoupal J, Škrha J Jr, Fajmon M, et al. Glycemic variability is higher in type 1 diabetes patients with microvascular complications irrespective of glycemic control. *Diabetes Technol Ther*. 2014;16(4):198-203. doi: <https://doi.org/10.1089/dia.2013.0205>
9. Yan LJ. Redox imbalance stress in diabetes mellitus: Role of the polyol pathway. *Animal Model Exp Med*. 2018;1(1):7-13. doi: <https://doi.org/10.1002/ame2.12001>

10. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care*. 2019;42(8):1593-1603. doi: <https://doi.org/10.2337/dci19-0028>
11. Keyu G, Jiaqi L, Liyin Z, et al. Comparing the effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion with multiple daily insulin injection for patients with type 1 diabetes mellitus evaluated by retrospective continuous glucose monitoring: A real-world data analysis. *Front Public Health*. 2022;10:990281. doi: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.990281>
12. Rimón MTI, Hasan MW, Hassan MF, Cesmecci S. Advancements in Insulin Pumps: A Comprehensive Exploration of Insulin Pump Systems, Technologies, and Future Directions. *Pharmaceutics*. 2024;16(7):944. doi: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16070944>
13. Tiselko AV, Misharina EV, Yarmolinskaya MI, et al. Evaluation of folliculogenesis and oxidative stress parameters in type 1 diabetes mellitus women with different glycemic profiles. *Endocrine*. 2024;85(3):1131-1140. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-024-03805-4>
14. 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 II, Shestakova MV, Mayorov AY. 11th Edition. *Diabetes mellitus*. 2023;26(25):1-157. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM13042>
15. Laffel LM, Kanapka LG, Beck RW, et al. Effect of Continuous Glucose Monitoring on Glycemic Control in Adolescents and Young Adults With Type 1 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;323(23):2388-2396. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6940>
16. Miller KM, Bauza C, Kanapka LG, et al. Continuous Glucose Monitoring Provides Durable Glycemic Benefit in Adolescents and Young Adults with Type 1 Diabetes: 12-Month Follow-Up Results. *Pediatr Diabetes*. 2023;2023:6718115. doi: <https://doi.org/10.1155/2023/6718115>
17. Kim C, Dunn RL, Braffett B, et al. Ovarian reserve in women with Type 1 diabetes in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study. *Diabet Med*. 2016;33(5):691-692. doi: <https://doi.org/10.1111/dme.13072>
18. Mochizuki M, Kikuchi T, Urakami T, et al. Improvement in glycemic control through changes in insulin regimens: findings from a Japanese cohort of children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2017;18(6):435-442. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12409>
19. Chen Q, Liu L, Ke W, et al. Association between the soluble receptor for advanced glycation end products and diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *BMC Endocr Disord*. 2024;24(1):232. doi: <https://doi.org/10.1186/s12902-024-01759-2>
20. Prasad K. Low levels of serum soluble receptors for advanced glycation end products, biomarkers for disease state: myth or reality. *Int J Angiol*. 2014;23(1):11-16. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0033-1363423>
21. Lam JK, Wang Y, Shiu SW, et al. Effect of insulin on the soluble receptor for advanced glycation end products (RAGE). *Diabet Med*. 2013;30(6):702-709. doi: <https://doi.org/10.1111/dme.12166>
22. Zhou Z, Sun B, Huang S, et al. Glycemic variability: adverse clinical outcomes and how to improve it? *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19(1):102. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-020-01085-6>
23. Климонтов В.В. Вариабельность гликемии при сахарном диабете / В.В. Климонтов, Н.Е. Мякина. — 2-е изд-е, испр. и доп. — Новосибирск: Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, 2018. [Klimontov VV. Glycemic variability in diabetes mellitus / Klimontov VV, Myakina NE. - 2nd edition, revised and supplemented. - Novosibirsk: Novosibirsk National Research State University, 2018. (In Russ.)]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Тиселько Алена Викторовна**, д.м.н., в.н.с. [Alena V. Tiselko, MD, PhD, leading research associate]; адрес: Россия, 199034, г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3 [address: 3 Mendeleyevskaya line, 199034 Saint Petersburg, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2512-833X>; eLibrary SPIN: 5644-9891; e-mail: alenadoc@mail.ru

Мишарина Елена Владимировна, к.м.н., с.н.с. [Elena V. Misharina, MD, PhD, senior research associate];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0276-7112>; eLibrary SPIN: 7350-5674; e-mail: mishellena@gmail.com

Ярмолинская Мария Игоревна, д.м.н., профессор [Maria I. Yarmolinskaya, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6551-4147>; eLibrary SPIN: 3686-3605; e-mail: m.yarmolinskaya@gmail.com

Милютин Юлиа Павловна, к.б.н., с.н.с. [Yulia P. Milyutina, PhD in Biology, senior research associate];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1951-8312>; ResearcherID: AAE-6182-2019; Scopus Author ID: 24824836300;

eLibrary SPIN: 6449-5635; e-mail: milyutina1010@mail.ru

Залозная Ирина Владимировна, к.б.н., с.н.с. [Irina V. Zalozniaia, PhD in Biology, senior research associate];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0576-9690>; eLibrary SPIN: 2488-3790; e-mail: irinabiolog@rambler.ru

Корневский Андрей Валентинович, д.б.н., в.н.с. [Andrey V. Korenevsky, PhD in Biology, senior research associate];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0365-8532>; ResearcherID: K-3444-2013; Scopus Author ID: 16037015200;

eLibrary SPIN: 7942-6016; e-mail: a.korenevsky@yandex.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Тиселько А.В., Мишарина Е.В., Ярмолинская М.И., Милютин Ю.П., Залозная И.В., Корневский А.В. Показатели овариального резерва, оксидативного стресса, гликемического профиля у женщин с сахарным диабетом 1 типа использующих различные режимы инсулинотерапии // *Сахарный диабет*. — 2025. — Т. 28. — №4. — С. 323-331. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13265>

TO CITE THIS ARTICLE:

Tiselko AV, Misharina EV, Yarmolinskaya MI, Milyutina YP, Zalozniaia IV, Korenevsky AV. Ovarian reserve, oxidative stress and glycemic profile parameters in women with type 1 diabetes mellitus using different insulin therapy regimens. *Diabetes Mellitus*. 2025;28(4):323-331. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13265>

РАННИЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТРАНСПЛАНТАЦИОННОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК 4–5 СТАДИЙ В ИСХОДЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА



© И.В. Дмитриев^{1,2}, К.Е. Лазарева^{1,3}, А.Г. Балкаров^{1,2,4}, Н.С. Журавель^{1,3*}, Н.В. Шмарина^{1,2}

¹Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва

²Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

³Российский университет медицины, Москва

⁴Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента, Москва

ОБОСНОВАНИЕ. Пациенты с диабетической природой хронической болезни почек (ХБП) 5 стадии являются наиболее тяжелой группой диализной популяции, период полужизни которых с момента начала заместительной почечной терапии не превышает 3,5–5 лет. Трансплантационное лечение является методом выбора в лечении указанной категории пациентов.

ЦЕЛЬ. Систематический анализ ранних и отдаленных результатов трансплантационного лечения пациентов с сахарным диабетом 1 типа (СД1) и ХБП 4–5 стадий.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. За 17-летний период (с 2007 по 2023 гг.) в отделении трансплантации почки и поджелудочной железы было выполнено 146 трансплантаций почки (ТП) и 84 сочетанных трансплантаций почки и поджелудочной железы (СТПиПЖ) пациентам с ХБП в исходе СД1.

РЕЗУЛЬТАТЫ. За весь период наблюдения общая выживаемость пациентов, перенесших ТП, составила 67,1% (n=98), почечных трансплантатов — 59,6% (n=87); среди пациентов, перенесших СТПиПЖ, эти показатели составили 76,2% (n=64) и 70,2% (n=59) соответственно, при этом выживаемость трансплантата поджелудочной железы составила 64,3% (n=54).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Представлены результаты трансплантационного лечения пациентов с СД1 и ХБП 4–5 стадий.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 1 типа; хроническая болезнь почек; трансплантация почки; сочетанная трансплантация почки и поджелудочной железы; исходы; выживаемость реципиентов; выживаемость почечного трансплантата; выживаемость трансплантата поджелудочной железы.

EARLY AND LONG-TERM RESULTS OF TRANSPLANTATION TREATMENT OF PATIENTS WITH STAGE 4–5 CHRONIC KIDNEY DISEASE IN THE OUTCOME OF TYPE 1 DIABETES MELLITUS

© Ilya V. Dmitriev^{1,2}, Ksenia E. Lazareva^{1,3}, Aslan G. Balkarov^{1,2,4}, Nikita S. Zhuravel^{1,3*}, Nonna V. Shmarina^{1,2}

¹N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russia

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

³Russian University of Medicine, Moscow, Russia

⁴Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management, Moscow, Russia

BACKGROUND. Patients with diabetic chronic kidney disease (CKD) stage 5 comprise the most severe group of dialysis patients. The half-life of this group from the moment of starting renal replacement therapy is between 3.5 and 5 years. Transplantation treatment is the preferred method for treating this category of patients.

AIM. The objective of the study was to methodically examine the preliminary and long-term outcomes of transplantation treatment in patients diagnosed with type 1 diabetes mellitus (DM1) and stage 4–5 chronic kidney disease.

MATERIALS AND METHODS. From 2007 to 2023, the kidney and pancreas transplant unit performed 146 kidney transplantations and 84 simultaneous pancreas-kidney transplantations (SPKT) in patients with CKD as an outcome of DM1.

RESULTS. During the entire follow-up period, the overall survival rate for kidney transplant patients was 67.1% (n=98) and 59.6% (n=87) for renal grafts; among SPKT patients, these rates were 76.2% (n=64) and 70.2% (n=59), respectively, with a pancreas graft survival rate of 64.3% (n=54).

CONCLUSION. The results of transplant treatment of patients with DM1 and stage 4-5 CKD are presented in this article.

KEYWORDS: type 1 diabetes mellitus; chronic kidney disease; kidney transplantation; simultaneous pancreas and kidney transplantation; outcomes; recipient survival; kidney graft survival; pancreas graft survival.

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая болезнь почек (ХБП) остается настоящим вызовом современному медицинскому сообществу и серьезным финансовым бременем для мирового здравоохранения. Согласно данным мировых регистров, заболеваниями почек страдает более 10% населения нашей планеты. Около 850 млн человек в мире страдают различными стадиями ХБП, терминальную стадию имеют 3,9 млн человек [1]. Средние годовые затраты на лечение ХБП на современном этапе составляют 3060, 3544, 5332 и 8736 долларов США из расчета на 1 пациента со стадиями ХБП 3а, 3б, 4 и 5 соответственно [2]. В нашей стране по состоянию на 31.12.2020 г. заместительную почечную терапию (ЗПТ) получали 60 547 пациентов с ХБП 5 стадии, 83,5% из них ($n=50\,563$) получали диализные методы ЗПТ [3]. Возможности нетрансплантационного лечения этой нозологии весьма ограничены, однако позволяют пациентам выжить в ожидании трансплантации почки (ТП), являясь своего рода «мостом к трансплантации», которая остается лучшим методом ее хирургического лечения [4]. ТП позволяет статистически значимо увеличить продолжительность и качество жизни пациентов, а также уровень медико-социальной реабилитации по сравнению с группой пациентов, получающих диализные методы ЗПТ. Ежегодно в мире выполняют более 100 тысяч ТП. Так, в 2022 г. их было выполнено 102 090 [5], большую долю из них составляет ТП от посмертных доноров. Сохраняющееся несоответствие между потребностью и обеспеченностью трансплантологической помощью обусловлено критическим дефицитом донорских органов, несмотря на разумное расширение критериев пригодности и совершенствование методик консервации органов [6–8].

Сахарный диабет (СД) представляет собой гетерогенную группу метаболических заболеваний, которые характеризуются хронической гипергликемией, обусловленной нарушением секреции инсулина, его действия или сочетанием этих факторов. Он относится к категории хронических заболеваний с высокой социально-экономической значимостью за счет ранней инвалидизации и высокой смертности больных. Согласно данным Международной федерации диабета, количество пациентов с СД в возрасте 20–79 лет в мире достигло 537 млн человек [9]. Темпы роста количества пациентов с СД неутешительны и значительно опережают прогнозируемые ранее темпы прироста в ближайшие 10–12 лет. Так, к 2045 г. ожидается практически двукратное увеличение количества пациентов с этим заболеванием (до 783 млн человек) [9].

По последним сведениям Базы данных клинко-эпидемиологического мониторинга СД на территории Российской Федерации (РФ), общая численность пациентов с СД, состоявших на диспансерном учете на 01.01.2023 г., составляла более 4,9 млн человек (3,3% населения РФ), более 277 тысяч из них имели СД 1 типа (СД1) (5,6%). В РФ отмечается стабильный рост распространенности СД1, которая за 13-летний период (2010–2022 гг.) показала увеличение показателей со 146 человек на 100 тысяч населения до 191 человека на 100 тысяч населения [10]. Пациенты с СД составляют самую быстрорастущую группу реципиентов, получающих ЗПТ. Пациенты с диабетичес-

ческой этиологией ХБП, получающие диализные методы ЗПТ, характеризуются более низкими показателями выживаемости, по сравнению с пациентами с ХБП недиабетической этиологии. Несмотря на совершенствование диализных методов, медиана выживаемости пациентов с СД, получающих диализ, составляет около 3 лет. Долгосрочная выживаемость пациентов с СД, перенесших ТП, значимо выше таковой у пациентов с СД, получающих диализные методы ЗПТ [11].

Согласно данным некоторых исследований, одномоментная сочетанная ТП и поджелудочной железы (СТПиПЖ) характеризуется самыми высокими показателями выживаемости у пациентов с СД1 и ХБП 5 стадии в исходе диабетической нефропатии. Метод позволяет снизить летальность за счет снижения частоты сердечно-сосудистых осложнений и вторичных диабетических осложнений [12, 13]. Однако СТП и ПЖ характеризуется большей частотой и тяжестью осложнений в течение первого года после операции по сравнению с пациентами, перенесшими изолированную ТП. Кроме того, у пациентов, перенесших СТПиПЖ, наблюдают более длительные сроки госпитализации, более высокую частоту повторной госпитализации в течение первых 30 дней после операции, более серьезные инфекционные осложнения и высокий риск периперационной смертности [14–16]. В то же время в долгосрочной перспективе СТПиПЖ характеризовалась более высокой выживаемостью пациентов, особенно реципиентов с длительно функционирующим трансплантатом поджелудочной железы (ТПЖ). Так, 10-летняя выживаемость пациентов, перенесших СТПиПЖ, была на 50% выше по сравнению с пациентами после ТП [16, 17]. К сожалению, дефицит донорских органов не позволяет выполнить СТПиПЖ всем реципиентам с СД1, поэтому в настоящее время ТП является наиболее оптимальным методом лечения ХБП и способствует повышению качества жизни и снижению летальности указанной категории пациентов [11, 18].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период с 2007 по 2023 гг. в отделении трансплантации почки и поджелудочной железы выполнили 2481 трансплантацию, из них 230 операций представляли собой трансплантационное лечение пациентов с СД1: 146 ТП и 84 СТПиПЖ. Данное исследование явилось одноцентровым, когортным, наблюдательным, продольным, ретроспективным (комитет по биомедицинской этике ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» №1-25 от «21» января 2025 г.).

Трансплантация почки

Реципиенты

Среди реципиентов почечного трансплантата было 58 мужчин (39,7%) и 88 женщин (60,3%), медиана возраста которых составила 41,5 [35–47] года, медиана индекса массы тела — 22,3 [19,8–25] кг/м². Медиана возраста наступления дебюта заболевания исчислялась 14,6 [9–17] годами. 128 реципиентов (87,7%) к моменту выполнения трансплантации получали ЗПТ:

86 пациентов (67,2%) посредством программного гемодиализа, 42 (32,8%) — посредством перитонеального диализа; 18 реципиентам (12,3%) выполнили додиализную трансплантацию. Продолжительность ЗПТ варьировала от нескольких месяцев до 15 лет, медиана составила 2 [1–4] года; у 17 реципиентов (13,3%) длительность составляла менее года, у 86 (67,2%) — от года до пяти лет, 22 (17,2%) реципиента получали ЗПТ более пяти лет и три реципиента (2,3%) находились на ЗПТ более 10 лет. В абсолютном большинстве пациентам выполнили первичную ТП, лишь у 6 (4,1%) из 146 реципиентов она была повторной. У 68 реципиентов (46,6%) до трансплантации отмечали сохранный диурез в объеме более одного литра в сутки. Помимо диабетической нефропатии, реципиенты имели и другие вторичные диабетические осложнения различной степени тяжести (диабетическую ретинопатию, диабетическую полинейропатию). Макроангиопатию в форме ишемической болезни сердца на дотрансплантационном этапе выявили у 31 реципиента (21,2%), у семи (22,6%) из них был острый инфаркт миокарда в анамнезе, девяти пациентам (29%) на этапе подготовки к ТП выполнили стентирование коронарных сосудов. Девять (6,2%) пациентов до трансплантации перенесли острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК). У 19 (13,0%) пациентов в анамнезе имелись указания на трофические язвы нижних конечностей, у 14 (73,7%) из них лечение закончилось ампутацией одного или нескольких пальцев, 22 пациента имели диабетическую остеоартропатию (15,1%).

Доноры

Донорами органов были 100 (68,5%) мужчин, 40 (27,4%) женщин, не было информации по половой принадлежности 6 доноров (4,1%). Медиана возраста доноров составила 46 [35,5–53] лет. Причиной смерти 99 доноров (67,8%) было ОНМК, 41 (28,1%) — черепно-мозговая травма (ЧМТ), не удалось выяснить причину смерти четырех доноров (2,7%); двум реципиентам выполнили ТП от живого родственного донора (1,4%). На момент эксплантации уровень креатинина и мочевины крови составил 95,3 [72–112] мкмоль/л и 6,3 [4,7–59] ммоль/л соответственно. У 9 доноров (6,2%) микробиологический посев перфузата трансплантата выявлял наличие микрофлоры.

Иммуносупрессивная терапия

Пациентам проводили индукционную и базисную трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию (ИСТ). Индукционную ИСТ моно- или поликлональными антителами провели 125 пациентам (85,6%): 98 (78,4%) реципиентам — посредством инфузии анти-CD25 моноклональных антител (базиликсимаб (n=88), даклизумаб (n=9)), 27 (21,6%) реципиентам — посредством инфузии анти-тимоцитарных поликлональных антител (иммуноглобулин анти-тимоцитарный лошадиный (n=7), иммуноглобулин анти-тимоцитарный кроличий (n=20)). У 21 реципиента (14,4%) в составе индукционной ИСТ использовали только метилпреднизолон. Поддерживающая трехкомпонентная ИСТ включала ингибиторы кальцинейрина, антиметаболиты/ингибиторы пролиферативного сигнала и кортикостероиды. Такролимус получали 109 реципи-

ентов (74,7%), циклоспорин — 37 реципиентов (25,3%). В качестве второго компонента у 144 реципиентов использовали препараты микофеноловой кислоты (98,6%), два реципиента получали эверолимус (1,4%). Метилпреднизолон в составе комбинированной ИСТ получали 145 пациентов (99,3%), у одного пациента применили бесстероидную схему ИСТ (0,7%).

Сочетанная трансплантация почки и поджелудочной железы

Реципиенты

Среди реципиентов почки и поджелудочной железы было 33 мужчины (39,3%) и 51 женщина (60,7%), медиана возраста которых составила 35 [33,7–36,2] лет, медиана индекса массы тела — 20,8 [19,5–22,6] кг/м². Медиана возраста наступления дебюта заболевания исчислялась 10 [8–13] годами, медиана продолжительности СД к моменту трансплантации — 25 (24–26) годами. 79 реципиентов (94%) к моменту выполнения трансплантации получали ЗПТ: 55 пациентов (65,4%) посредством программного гемодиализа, 24 (28,6%) — посредством перитонеального диализа. Продолжительность ЗПТ варьировала от нескольких месяцев до 18 лет, медиана составила 2 [1–4] года. Пяти реципиентам (6%) выполнили додиализную трансплантацию. Во всех случаях пациентам выполнили первичную СТППЖ.

Доноры

Донорами органов были 72 (85,7%) мужчины, 12 (14,3%) женщин. Медиана возраста доноров составила 28,4 [27–29,8] года. Причиной смерти 30 доноров (35,7%) было ОНМК, 54 (64,3%) — ЧМТ. На момент эксплантации уровень креатинина и мочевины крови составлял 92,7 [86,6–98,8] мкмоль/л и 4,9 [3,9–6,5] ммоль/л соответственно. У 4 доноров (4,8%) микробиологический посев перфузата трансплантата выявлял наличие микрофлоры.

Техника операции

Внутрибрюшную трансплантацию поджелудочной железы (ТПЖ) с формированием дуоденоеюнального анастомоза выполнили 22 реципиентам (26,2%). Забрюшинную трансплантацию ТПЖ выполнили 62 пациентам (73,8%), у 50 из них (59,5%) отведение панкреатического сока осуществляли в двенадцатиперстную кишку и у 12 реципиентов (14,3%) — в отключенную по Ру петлю тонкой кишки. Реваскуляризацию ТПЖ осуществляли с использованием Y-образного сосудистого протеза с восстановлением кровоснабжения по селезеночной и верхней брыжеечной артериям у 74 пациентов (88,1%). Изолированное кровоснабжение ТПЖ по селезеночной артерии использовали у 9 реципиентов (10,7%), восстановление кровоснабжения по трем артериям (гастродуоденальной, верхней брыжеечной и селезеночной) — у 1 реципиента (1,2%).

Иммуносупрессивная терапия

Индукционную ИСТ выполняли в следующем объеме: 62 (73,8%) пациентам выполняли инфузию моноклональных антител (ингибиторов рецепторов интерлейкина-2 — базиликсимаба), 22 пациентам —

поликлональных антител (14 пациентам (16,7%) — иммуноглобулина антитимоцитарного кроличьего, 8 (9,5%) пациентам — иммуноглобулина антитимоцитарного лошадиного). Пациенты получали базисную трехкомпонентную ИСТ. В качестве ингибитора кальцинейрина у всех пациентов использовали такролимус, однако у 2 пациентов (2,4%) в раннем послеоперационном периоде выполнили конверсию на циклоспорин из-за невозможности достижения референтных значений концентрации такролимуса в крови.

Сравнение групп

Реципиенты в обеих группах статистически достоверно различались по возрасту (в группе СТППЖ были моложе) и по возрасту дебюта СД (в группе СТППЖ СД дебютировал раньше). По полу достоверных различий не было. Доноры также по полу достоверно не различались. Доноры были статистически значимо младше в группе СТППЖ. Длительность консервации почечного аллотрансплантата (ПАТ) была достоверно меньше в группе СТППЖ. Протоколы иммуносупрессивной терапии не различались в группах по второму компоненту и индукции. По первому компоненту были выявлены различия, так как в группе ТП чаще использовался циклоспорин.

Сравнительная характеристика параметров реципиентов, доноров и протоколов ИСТ в исследуемых группах представлена в таблице 1.

Определения

О первичной начальной функции трансплантата почки говорили, когда не требовалось проведения

сеансов гемодиализа в первые 7 дней после трансплантации; при необходимости их проведения функцию оценивали как отсроченную. Под первично-нефункционирующим трансплантатом понимали трансплантат со стойко отсутствующей функцией с момента трансплантации, однако сохранным кровоснабжением, подтвержденным инструментальными методами исследования (ультразвуковое исследование, КТ); это требовало проведения диализных методов ЗПТ. Для постановки этого диагноза требуется проведение хотя бы одной пункционной биопсии трансплантата для исключения других причин, которые могут способствовать утрате функции [19].

При оценке хирургических осложнений определяли общую частоту хирургических осложнений и частоту клинически значимых осложнений, то есть тех, которые требовали какой-либо хирургической интервенции для их коррекции. Хирургические осложнения распределяли в соответствии с классификацией Clavien-Dindo, модифицированной и видоизмененной T. Grochowieski с учетом специфических потребностей в области клинической трансплантации органов [20–22].

К не цензурированной по смерти утрате ПАТ относили возвращение к диализным методам лечения, смерть с функционирующим трансплантатом или повторную додиализную ТП. Летальный исход с функционирующими ПАТ не учитывали в качестве утраты при расчете частоты цензурированной по смерти утраты ПАТ.

Исследование было проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации [23].

Таблица 1. Сравнительный анализ параметров реципиентов, перенесших трансплантацию почки и сочетанную трансплантацию почки и поджелудочной железы, доноров и протоколов иммуносупрессивной терапии

	Трансплантация почки (n=146)	СТППЖ (n=84)	p
Реципиенты			
Мужчины, n (%)	58 (39,7%)	33 (39,3%)	0,948
Женщины, n (%)	88 (60,3%)	51 (60,7%)	0,948
Возраст, M [Q1; Q2], лет	39,5 [35; 47]	34 [31; 39]	<0,001*
Возраст дебюта сахарного диабета, M [Q1; Q2], лет	13 [9; 17]	10 [8–13]	0,001*
Доноры			
Мужчины, n (%)	102 (69,7%)	71 (84,5%)	0,065
Женщины, n (%)	44 (30,3%)	13 (15,5%)	0,065
Возраст, M [Q1; Q2], лет	46 [36; 53]	27 [23,75; 32,25]	<0,001*
Длительность консервации ПАТ, M [Q1; Q2], часов	14 [11; 16]	7,5 [6; 9,5]	<0,001*
Иммуносупрессивная терапия			
Такролимус/циклоспорин	109 (74,7%)/37 (25,3%)	84 (100%)/0	0,001*
Микофеноловая кислота/эверолимус	144 (98,6%)/2 (1,4%)	84 (100%)/0	0,188
МКАТ/ПКАТ/без АТ	98 (78,4%)/27 (21,6%)/21 (14,4%)	62 (73,8%)/22 (26,2%)/0	0,946

Примечание. СТППЖ — сочетанная трансплантация почки и поджелудочной железы, МКАТ — моноклональные антитела, ПКАТ — поликлональные антитела, АТ — антитела, ПАТ — почечный аллотрансплантат.

Статистическая обработка данных

Статистический анализ проводился с использованием языка программирования R version 4.0.3 в интегрированной среде разработки (Integrated Development Environment — IDE) RStudio/2024.04.0+735 (разработчик — Posit Software, PBC) и IBM SPSS Statistics v 24 (IBM, США). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывали с помощью средних арифметических величин и стандартных отклонений. В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывали с помощью медианы и нижнего и верхнего квартилей. Категориальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполняли с помощью t-критерия Стьюдента. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполняли с помощью U-критерия Манна-Уитни. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполняли с помощью точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10). Для расчета выживаемости пациентов и трансплантатов использовали метод Каплан-Майера. Сравнение выживаемости выполнялось с помощью теста лонг-ранг. Для оценки значимости отношения шансов рассчитывали границы 95% доверительного интервала. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для создания диаграмм и графиков применяли графические редакторы Microsoft Office v 16.16.27. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для создания диаграмм и графиков применяли графические редакторы Microsoft Office v 16.16.27.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Трансплантация почки

Начальная функция почечного аллогенного трансплантата

Первичную начальную функцию ПАТ отметили у 100 реципиентов (68,5%), отсроченную — у 46 реципиентов (31,5%). Медиана сроков нормализации азотемии у пациентов с первичной начальной функцией ПАТ составила 6 [3; 6] суток, у пациентов с отсроченной начальной функцией — 20,5 [14; 27] суток, медиана количества гемодиализов на этапе восстановления функции ПАТ составила 6,5 [4–9].

Частота хирургических осложнений

Общая частота хирургических осложнений составила 9,6% ($n=14$), частота клинически значимых хирургических осложнений составила 6,2% ($n=9$). У 7 реципиентов (4,8%) ранний послеоперационный период осложнился развитием несостоятельности неоуретероцистоанастомоза с развитием мочевого затека, причиной которой у шести из них был некроз дистальной части мочеточника, что потребовало проведения повторной операции с иссечением некротизированного участка мочеточника и формированием ренеоуретероцистоанастомоза (кате-

гории тяжести IIIb). У одного реципиента причиной несостоятельности явился инфекционный процесс вследствие трансплантации первично-инфицированного ПАТ, что привело к нагноению послеоперационной раны с развитием абсцесса ложа трансплантата (категория тяжести IVa). С жизнесохраняющей функцией выполнили нефротрансплантатэктомия.

У 6 пациентов (4,1%) ранний послеоперационный период осложнился развитием лимфоцеле ложа ПАТ. У 5 реципиентов осложнение требовало только динамического наблюдения (категория тяжести I), у 1 пациента — хирургической интервенции в объеме лапароскопической фенестрации лимфоцеле (категория тяжести IIIb).

У одного пациента (0,7%) развилась стриктура мочеточника с гидронефротической трансформацией ПАТ, что потребовало выполнения нефростомии с последующим проведением оперативного вмешательства в объеме иссечения мочеточника в области стриктуры с формированием ренеоуретероцистоанастомоза (категория тяжести IIIb).

Частота острого криза отторжения

Общая частота острого криза отторжения (ОКО) составила 12,3% ($n=18$). У всех пациентов клиническая картина проявлялась необоснованным снижением диуреза с резким повышением показателей азотемии, а также увеличением размеров трансплантата с признаками отека по результатам проведенного ультразвукового исследования (УЗИ). Диагноз «острый криз отторжения» был подтвержден гистологически. У девяти пациентов удалось купировать ОКО пульс-терапией метилпреднизолоном (3 введения, суммарно 1–1,25 г). Трем пациентам выполняли комбинированную противокризисную терапию в объеме пульс-терапии метилпреднизолоном и инфузий анти timоцитарных поликлональных антител, шести пациентам к этой терапии добавили проведение сеансов плазмафереза. У 17 пациентов отметили положительную динамику по лабораторным показателям и инструментальным методам исследования, что соответствовало восстановлению функции трансплантатов с нормализацией диуреза и азотемии. Проведенная противокризисная терапия не показала эффективности у одного пациента, трансплантат был признан нежизнеспособным, его пришлось удалить.

Частота инфекционных осложнений

Общая частота инфекционных осложнений составила 10,2% ($n=15$). У восьми пациентов ранний послеоперационный период осложнился развитием пиелонефрита трансплантата, что требовало проведения антибактериальной терапии с использованием препаратов широкого спектра действия с учетом чувствительности к ним по результатам микробиологического исследования мочи (*Klebsiella pneumoniae* + *Enterobacter* spp.). У четырех больных отметили нагноение послеоперационной раны, что потребовало проведения ревизии и санации ложа ПАТ с заживлением раны вторичным натяжением. У двух пациентов ранний послеоперационный период осложнился развитием цитомегаловирусной (CMV) пневмонии. Отметили положительный эффект от проведенной противовирусной терапии ганцикловиром.

Лабораторные показатели при выписке

Медиана уровня креатинина и мочевины при выписке пациентов из стационара составили 123 [99–164] мкмоль/л и 10 [7,4–14] ммоль/л соответственно. Уровень гликемии натощак до трансплантации варьировал от 3,5 до 22 ммоль/л, медиана составила 9,8 [7,8; 12] ммоль/л; показали гликемии в первые трое суток после трансплантации варьировали от 3,3 до 30 ммоль/л, медиана составила 15 [12; 17] ммоль/л; при выписке пациентов из стационара минимум и максимум показателей составили 3,9 и 19,5 ммоль/л, соответственно, медиана — 8,1 [6,5; 10] ммоль/л. Суточная доза инсулина до трансплантации варьировала от 0,3 до 1,49 ЕД/кг, медиана составила 0,7 [0,55; 0,9] ЕД/кг; в первые трое суток после трансплантации показатели варьировали от 0,45 до 2,37 ЕД/кг, медиана — 0,99 [0,8; 1,25] ЕД/кг; при выписке минимум и максимум дозы инсулина составили 0,35 и 1,7 ЕД/кг, медиана — 0,88 [0,7; 1,1] ЕД/кг. Показатели гликированного гемоглобина до трансплантации варьировали от 4,4 до 13,4%, после трансплантации — от 5,5 до 11,3 %, медианы показателей составили 7,7 [6,9; 8,6]% и 7,3 [6,7; 8,3]% соответственно.

Выживаемость почечного аллогенного трансплантата и реципиентов

Госпитальная выживаемость реципиентов составила 100% (n=146), выживаемость трансплантатов — 95,2% (n=139). С функционирующим трансплантатом и показателями креатинина ниже 200 мкмоль/л выписали 126 пациентов (86,3%), с показателями креатинина выше 200 мкмоль/л, не требующими проведения ЗПТ, выписали 13 пациентов (8,9%). Одного пациента (0,69%) выписали для продолжения ЗПТ на амбулаторном этапе, функция ПАТ восстановилась в течение 2 месяцев после ТП. Морфологически верифицированный первично-нефункционирующий ПАТ отметили у 4 пациентов (2,74%), пациенты были выписаны для продолжения ЗПТ амбулаторно и поставлены в лист ожидания на повторную ТП. Двум пациентам (1,37%) выполнили госпитальное удаление ПАТ. У одного реципиента с отсроченной функцией причиной утраты ПАТ был некупируемый ОКО, трансплантат был признан нежизнеспособным и удален. У другого пациента ПАТ функционировал, однако вследствие пересадки первично-инфицированного трансплантата, ранний послеоперационный период осложнился нагноением послеоперационной раны с развитием абсцесса ложа трансплантата. С жизнесохраняющей целью пациенту выполнили нефротрансплантатэктомию, отмену ИСТ и лечение антибиотиками по результатам определения чувствительности возбудителя. 1-летняя выживаемость почечного трансплантата составила 92,5%, реципиентов — 96%.

По состоянию на 31.12.2024 г. 98 пациентов из 146 (67,1%) были живы, у 87 (59,6%) из них ПАТ функционировал. Структура причин утраты функции ПАТ у 11 (7,5%) живых пациентов: возвратная диабетическая нефропатия (n=4), рецидивирующие пиелонефриты трансплантата (n=4), ОКО (n=3). 48 (32,9%) реципиентов умерли в разные сроки после ТП, из них у 33 пациентов функция ПАТ была сохранена. Структура причин летальных исходов: инфекционные осложнения (n=22), сердеч-

но-сосудистые заболевания (n=15), ОНМК (n=6), онкологические заболевания (n=3), гипогликемическая кома (n=1), тяжелая бытовая травма (n=1).

Сочетанная трансплантация почки и поджелудочной железы

Начальная функция почечного аллогенного трансплантата

Первичную начальную функцию ПАТ отметили у 70 реципиентов (83,3%), отсроченную — у 14 реципиентов (16,7%). Медиана сроков нормализации азотемии у пациентов с первичной начальной функцией ПАТ составила 3 [2; 3] суток, у пациентов с отсроченной начальной функцией — 20 [8; 28] суток, медиана количества гемодиализов на этапе восстановления функции ПАТ составила 3 [1; 8].

Частота хирургических и инфекционных осложнений

Общая частота хирургических осложнений составила 59,5% (85 осложнений у 50 реципиентов), частота клинически значимых хирургических осложнений составила 54,8% (54 осложнения у 46 пациентов). Общая частота инфекционных осложнений составила 16,7% (15 осложнений у 14 пациентов), общая частота развития сепсиса — 4,8% (4 случая).

В структуре осложнений преобладали несосудистые осложнения (68,3% по сравнению с 31,7% соответственно ($p<0,001$)). Структура осложнений: окклюзионный тромбоз верхней брыжеечной артерии (n=20, 23,8%), жидкостное парапанкреатическое скопление (n=17, 20,2%), парапанкреатическая инфекция (n=11, 13,1%), кровотечение в области сформированного кишечного анастомоза (n=8, 9,5%), парез кишечника (n=8, 9,5%), несостоятельность межи кишечного анастомоза (n=4, 4,8%), окклюзионный артериальный тромбоз (n=4, 4,8%), окклюзионный венозный тромбоз (n=4, 4,8%), парапанкреатический абсцесс (n=3, 3,6%), неокклюзионный венозный тромбоз (n=3, 3,6%), кровотечение (венозное/артериальное) (n=2, 2,4%), стеноз селезеночной артерии (n=1, 1,2%). По категориям тяжести клинически значимые осложнения были распределены следующим образом: 27 хирургических осложнений категории тяжести IIIa у 21 пациента (25%), 10 осложнений категории тяжести IIIb у 10 пациентов (11,9%), 12 осложнений категории тяжести IVa у 10 пациентов (11,9%), 5 осложнений категории тяжести IVb у 5 пациентов (5,95%).

Клинически значимые инфекционные осложнения IIIa категории возникли у шести (7,1%) пациентов и были представлены нагноением жидкостных парапанкреатических скоплений. У данных пациентов мы проводили деэскалационную антибактериальную терапию с санационно-аспирационными методами лечения. Нами не было зарегистрировано генерализации инфекционного процесса, данные пациенты были выписаны в удовлетворительном состоянии с функционирующими трансплантатами. У одного пациента (1,2%) развилось осложнение IIIb категории, которое было представлено инфицированием парапанкреатического жидкостного скопления, которое потребовало выполнения релапаротомии, санации и дренирования ложа

панкреатодуоденального трансплантата. Пациент также был выписан с функционирующими трансплантатами. У двух пациентов (2,4%) развилась несостоятельность межкишечного анастомоза с инфицированием ложа ТПЖ. Несмотря на выполненную трансплантатэктомию, у пациентов наблюдали отсутствие заживления дефекта кишечной стенки, на фоне которой произошла генерализация инфекции с развитием сепсиса, что привело к летальному исходу. Данные осложнения относились к IVb категории.

Общая частота острого криза отторжения

Частота ОКО составила 26,2% (29 осложнений у 22 реципиентов). Противокризисную терапию выполняли в следующем объеме:

- девяти пациентам — исключительно пульс-терапию метилпреднизолоном;
- восьми пациентам — пульс-терапию метилпреднизолоном, инфузию поликлональных антигемоцитарных антител и плазмаферез. В качестве поликлональных антител у 1 пациента использовали антигемоцитарный кроличий иммуноглобулин, у 7 — антигемоцитарный лошадиный иммуноглобулин;
- двум пациентам — пульс-терапию метилпреднизолоном и инфузию поликлональных антигемоцитарных антител;
- двум пациентам — инфузию поликлональных антигемоцитарных антител и проведение курса плазмафереза;
- одному пациенту — пульс-терапию метилпреднизолоном и курс плазмафереза.

Использованная противокризисовая терапия показала высокую эффективность, лишь у 1 пациента не удалось справиться с ОКО и пришлось удалить почечный трансплантат.

Выживаемость трансплантатов и реципиентов

Госпитальная не цензурированная по смерти выживаемость ПАТ составила 85,7% (n=72), ТПЖ — 78,6 % (n=66), пациентов — 88,1% (n=74). Структура причин летальных исходов реципиентов: полиорганная недостаточность, развившаяся после удаления обоих трансплантатов (n=4); острая сердечно-сосудистая недостаточность в первые 4-6 суток после трансплантации на фоне адекватно функционирующих обоих трансплантатов (n=3); катетер-ассоциированная инфекция кровотока, развившаяся у пациента с первично нефункционирующим ПАТ и адекватно функционирующим ТПЖ (n=1); некупируемый ОКО ТПЖ, развившийся у пациента с нефункционирующим ПАТ (n=1); полиорганная недостаточность у пациента с дисфункцией обоих трансплантатов (n=1).

1-летняя не цензурированная по смерти выживаемость ПАТ составила 84,5%, ТПЖ — 82,3%, реципиентов — 88,1%.

По состоянию на 31.12.2024: 64 пациента (76,2%) были живы, из них у 51 (60,7%) функционировали оба трансплантата, у 8 (9,5%) — только ПАТ, у 3 (3,6%) — только ТПЖ, у 2 (2,4%) утрачена функция обоих трансплантатов. В отдаленном послеоперационном периоде умерло 10 (11,9%) реципиентов, из них 8 (9,5%) пациентов с функционирующими обоими трансплантатами, 1 (1,2%) пациентка с функционирующим только ПАТ, 1 (1,2%) па-

циентка — с удаленными на госпитальном этапе обоими трансплантатами. Из 20 умерших пациентов у 11 была сохранена функция ТПЖ на момент летального исхода. Общая выживаемость ТПЖ составила 64,3% (54 трансплантат), цензурированная по смерти выживаемость ТПЖ — 73,8% (62 ТПЖ). Общая выживаемость ПАТ составила 70,2% (59 почек), цензурированная по смерти выживаемость ПАТ — 82,1% (69 почек).

На рисунках 1 и 2 представлены показатели выживаемости ПАТ и реципиентов, перенесших изолированную ТП и СТПиПЖ

ОБСУЖДЕНИЕ

СД сохраняет статус социально-значимого заболевания, поскольку темпы роста заболеваемости остаются неутешительными, а развитие вторичных диабетических осложнений способствует высокой инвалидизации и летальности, а также значительно снижает качество жизни этой категории пациентов. Нетрансплантационные методы лечения ХБПС 5 стадии в исходе диабетической нефропатии ограничены в своей эффективности, поэтому ТП по-прежнему рассматривается в качестве метода выбора в лечении этих пациентов, которая значительно повышает продолжительность и качество жизни. Пациенты с диабетической этиологией ХБПС 5 стадии составляют самую быстрорастущую группу реципиентов, получающих ЗПТ. Согласно регистровым данным разных стран, СД занимает 2–3 место в структуре заболеваний пациентов, находящихся в листах ожидания ТП. У пациентов с более ранним дебютом СД и более тяжелым неконтролируемым течением быстрее развивались диабетические осложнения, в том числе приводящие к ХБП 5 стадии. По этой причине в нашем исследовании возраст реципиентов и доноров в группе СТПиПЖ статистически достоверно был меньше, чем в группе пациентов, перенесших изолированную ТП. Учитывая более старший возраст реципиентов ПАТ, им чаще назначался циклоспорин в качестве первого компонента ИСТ.

По данным ряда авторов, частота хирургических осложнений после ТП пациентам с СД1 колеблется в диапазоне от 1% до 30% [24–26]. Общая частота хирургических осложнений у пациентов, перенесших ТП, в нашем исследовании составила 9,6%, у пациентов после СТПиПЖ — 59,5%. Общая частота иммунологических осложнений, по данным доступной медицинской литературы, варьирует в пределах от 4,8 до 19% [26–27]. По полученным нами данным, частота иммунологических осложнений у пациентов после изолированной ТП составила 12,3%, после СТПиПЖ — 26,2%. Использованные протоколы диагностики, иммунологического мониторинга и противокризисовой терапии показали высокую эффективность. Лишь у одного реципиента после ТП отметили утрату трансплантата по иммунологическим причинам.

Общая частота инфекционных осложнений в раннем послеоперационном периоде, по данным ряда исследований, исчисляется 2–25% [24, 26, 28]. По данным нашего центра, она составила 10,2% после ТП и 16,7% после СТПиПЖ. Выбранные протоколы антибиотикопрофилактики и проведенное лечение инфекционных осложнений способствовало сохранению трансплантатов,

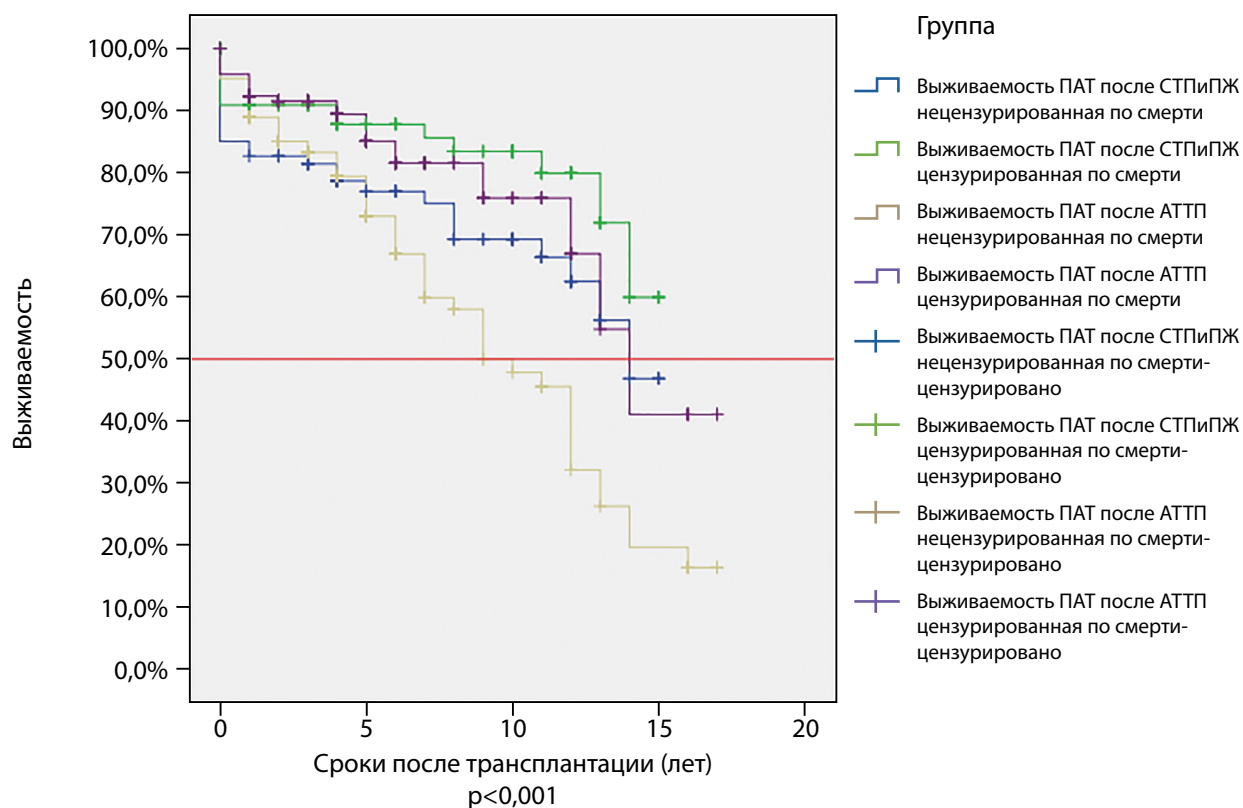


Рисунок 1. Цензурированная (выделенная зеленым и сиреневым цветом) и не цензурированная по смерти (выделенная синим и желтым) выживаемость почечных трансплантатов у пациентов с сахарным диабетом 1 типа после изолированной трансплантации почки (желтая и сиреневая кривая) и сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы (зеленая и синяя кривая). Красной линией отмечен уровень полужизни трансплантатов.

Примечание. ПАТ — почечный аллотрансплантат; СТПиПЖ — сочетанная трансплантация почки и поджелудочной железы; АТП — аллотрансплантация трупной почки.

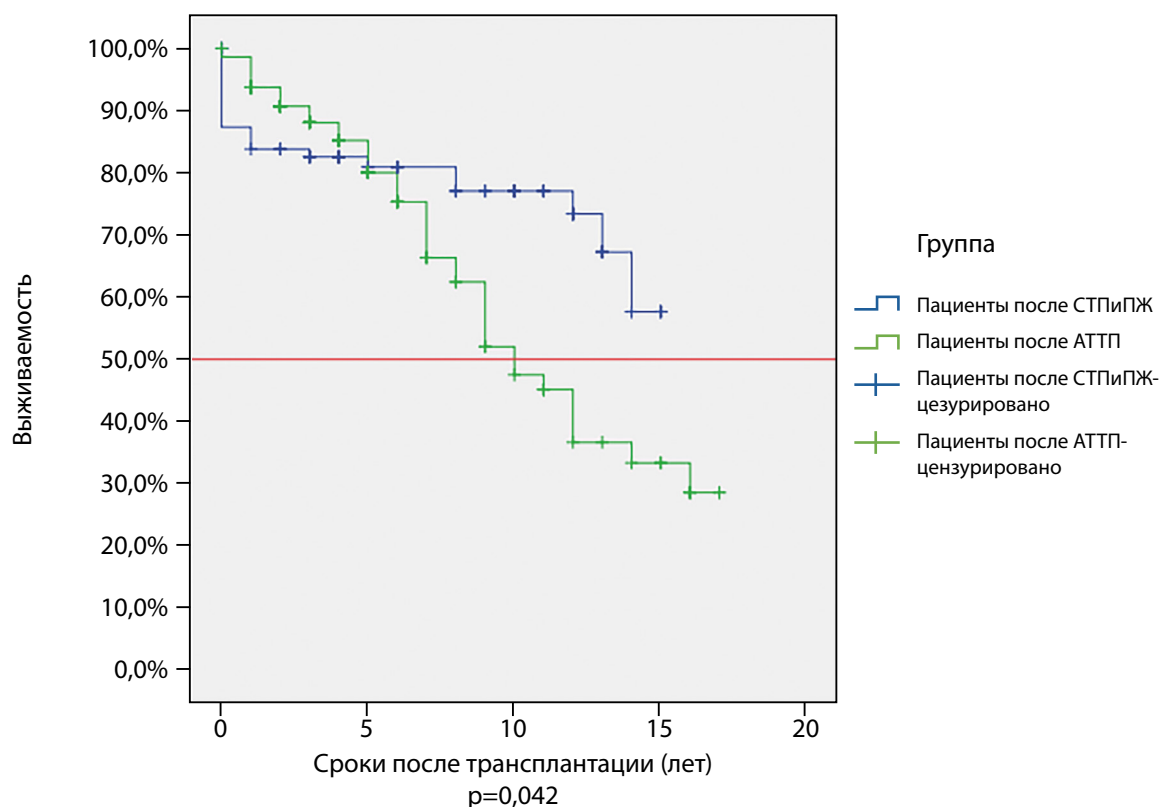


Рисунок 2. Выживаемость пациентов с сахарным диабетом 1 типа после трансплантации почки (выделено зеленым) и сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы (выделено синим цветом). Красной линией отмечен уровень полужизни реципиентов.

Примечание. СТПиПЖ — сочетанная трансплантация почки и поджелудочной железы; АТП — аллотрансплантация трупной почки.

только у одного пациента после ТП с жизнеспасающей целью была выполнена нефротрансплантатэктомия вследствие пересадки первично-инфицированного трансплантата. У 2 пациентов после СТППЖ, несмотря на выполненную трансплантатэктомию, произошла генерализация инфекции с развитием сепсиса, что на фоне незаживающего дефекта кишечной стенки привело к летальному исходу.

На момент окончания исследования среди пациентов, перенесших ТП, были живы 98 пациентов (67,1%), причем у 87 (59,6%) из них ПАТ функционировал. Среди причин утраты функции трансплантата преобладали возвратная диабетическая нефропатия, а также инфекционные и иммунологические причины; 48 (32,9%) реципиентов указанной группы умерли в разные сроки после трансплантации, у большей части из них (68,8%) ПАТ функционировал на момент летального исхода. Основными причинами летальных исходов были инфекционные осложнения (45,8%), сердечно-сосудистые заболевания (n=31,3%) и ОНМК (12,5%). Из пациентов, перенесших СТППЖ, на момент окончания исследования живыми были 64 пациента (76,2%), у 59 (70,2%) из них ПАТ функционировал, у 54 (64,3%) ТПЖ функционировал. Из 20 умерших пациентов у 13 ПАТ функционировал на момент наступления летального исхода, у 13 была сохранена функция ТПЖ. Среди причин летальных исходов на госпитальном этапе преобладали полиорганная недостаточность, развившаяся после удаления обоих трансплантатов (n=4), и острая сердечно-сосудистая недостаточность в первые 4–6 суток после трансплантации с адекватно функционирующими обоими трансплантатами (n=3); из причин летальных исходов в отдаленном послеоперационном периоде преобладали сердечно-сосудистые (n=4) и инфекционные осложнения (n=3).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты с СД1 и ХБПС 5 стадии являются наиболее сложной группой диализных больных. Они требуют более тщательного обследования при постановке в лист ожидания трансплантационного лечения, более серьезной подготовки к трансплантации и ведения в раннем и отдаленном послеоперационном периоде. В исследовании отражена высокая смертность по причине сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с утратой почечного трансплантата и вынужденными вернуться к продолжению диализных методов ЗПТ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансовых средств.

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

Вклад авторов: Дмитриев И.В. — разработка концепции и дизайна, сбор материала, анализ и интерпретация данных для работы, написание статьи, редактирование, внесение исправлений, проверка критически важного интеллектуального содержания; Лазарева К.Е. — разработка концепции и дизайна, сбор материала, анализ и интерпретация данных для работы, написание статьи; Балкаров А.Г. — разработка концепции и дизайна, утверждение окончательного варианта рукописи; Журавель Н.С. — разработка концепции и дизайна, сбор материала, анализ и интерпретация данных для работы, написание статьи; Шмарина Н.В. — редактирование, внесение исправлений, проверка критически важного интеллектуального содержания.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Kovesdy CP. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney Int Suppl* (2011). 2022;12(1):7-11. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kisu.2021.11.003>
- Jha V, Al-Ghamdi SMG, Li G, et al. Global Economic Burden Associated with Chronic Kidney Disease: A Pragmatic Review of Medical Costs for the Inside CKD Research Programme. *Adv Ther*. 2023;40(10):4405-4420. doi: <https://doi.org/10.1007/s12325-023-02608-9>
- 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>
- Данович Г.М. *Трансплантация почки: руководство: пер. с англ.* — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2013. [Danovich GM. *Transplantatsiya pochki: rukovodstvo: per. s angl.* — Moscow: GEOTAR-Media, 2013. (In Russ.)]
- Statista.com [Internet]. Estimated number of organ transplantations worldwide in 2023 [cited 2025 Jan 29]. Available from: <https://www.statista.com/statistics/398645/global-estimation-of-organ-transplantations/>
- Tingle SJ, Figueiredo RS, Moir JA, Goodfellow M, Talbot D, Wilson CH. Machine perfusion preservation versus static cold storage for deceased donor kidney transplantation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;3(3):CD011671. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011671.pub2>
- Hosgood SA, Callaghan CJ, Wilson CH, et al. Normothermic machine perfusion versus static cold storage in donation after circulatory death kidney transplantation: a randomized controlled trial. *Nat Med*. 2023;29(6):1511-1519. doi: <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02376-7>
- Malinoski D, Saunders C, Swain S, et al. Hypothermia or Machine Perfusion in Kidney Donors. *N Engl J Med*. 2023;388(5):418-426. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2118265>
- International Diabetes Federation [Internet]. IDF Diabetes Atlas, 10th ed. [cited 2025 Jan 29]. Available from: <https://diabetesatlas.org/data/en/>
- 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>
- Brunckhorst R, Lufft V, Dannenberg B, Kliem V, Tusch G, Pichlmayr R. Improved survival in patients with type 1 diabetes mellitus after renal transplantation compared with hemodialysis: a case-control study. *Transplantation*. 2003;76(1):115-119. doi: <https://doi.org/10.1097/01.TP.0000070225.38757.81>

12. Medina-Polo J, Domínguez-Esteban M, Morales JM, et al. Cardiovascular events after simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2010;42(8):2981-2983. doi: <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2010.07.046>
13. Ziaja J, Chudek J, Kolonko A, et al. Does simultaneously transplanted pancreas improve long-term outcome of kidney transplantation in type 1 diabetic recipients? *Transplant Proc.* 2011;43(8):3097-3101. doi: <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2011.08.020>
14. King EA, Kucirka LM, McAdams-DeMarco MA, et al. Early Hospital Readmission After Simultaneous Pancreas-Kidney Transplantation: Patient and Center-Level Factors. *Am J Transplant.* 2016;16(2):541-549. doi: <https://doi.org/10.1111/ajt.13485>
15. Schreiber PW, Laager M, Boggian K, et al. Surgical site infections after simultaneous pancreas kidney and pancreas transplantation in the Swiss Transplant Cohort Study. *J Hosp Infect.* 2022;128:47-53. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2022.07.009>
16. Nagendra L, Fernandez CJ, Pappachan JM. Simultaneous pancreas-kidney transplantation for end-stage renal failure in type 1 diabetes mellitus: Current perspectives. *World J Transplant.* 2023;13(5):208-220. doi: <https://doi.org/10.5500/wjt.v13.i5.208>
17. Schreiber PW, Laager M, Boggian K, et al. Surgical site infections after simultaneous pancreas kidney and pancreas transplantation in the Swiss Transplant Cohort Study. *J Hosp Infect.* 2022;128:47-53. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2022.07.009>
18. Esmeijer K, Hoogeveen EK, van den Boog PJM, et al. Superior Long-term Survival for Simultaneous Pancreas-Kidney Transplantation as Renal Replacement Therapy: 30-Year Follow-up of a Nationwide Cohort. *Diabetes Care.* 2020;43(2):321-328. doi: <https://doi.org/10.2337/dc19-1580>
19. Hamed MO, Chen Y, Pasea L, et al. Early graft loss after kidney transplantation: risk factors and consequences. *Am J Transplant.* 2015;15(6):1632-1643. doi: <https://doi.org/10.1111/ajt.13162>
20. Grochowiecki T, Gałązka Z, Madej K, et al. Multivariate analysis of complications after simultaneous pancreas and kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2014;46(8):2806-2809. doi: <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2014.08.010>
21. Grochowiecki T, Gałązka Z, Madej K, et al. Surgical complications related to transplanted pancreas after simultaneous pancreas and kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2014;46(8):2818-2821. doi: <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2014.08.012>
22. Grochowiecki T, Madej K, Gałązka Z, et al. Usefulness of Modified Dindo-Clavien Scale to Evaluate the Correlation Between the Severity of Surgical Complications and Complications Related to the Renal and Pancreatic Grafts After Simultaneous Kidney and Pancreas Transplantation. *Transplant Proc.* 2016;48(5):1677-1680. doi: <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2016.01.091>
23. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA.* 2013;310(20):2191-2194. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2013.281053>
24. Khadjibaev F, Sultanov P, Ergashev D, et al. Frequency of Complications After Kidney Transplant in the Early Postoperative Period. *Exp Clin Transplant.* 2024;22(Suppl 1):195-199. doi: <https://doi.org/10.6002/ect.MESOT2023.P25>
25. Timsit MO, Kleinclauss F, Richard V, Thuret R. Complications chirurgicales de la transplantation rénale [Surgical complications of renal transplantation]. *Prog Urol.* 2016;26(15):1066-1082. doi: <https://doi.org/10.1016/j.purol.2016.09.052>
26. Gutiérrez P, Marrero D, Hernández D, et al. Surgical complications and renal function after kidney alone or simultaneous pancreas-kidney transplantation: a matched comparative study. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22(5):1451-1455. doi: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfl771>
27. Treckmann JW, Goldenberg A, Malamutmann E, et al. Kidney transplantation in patients with diabetes mellitus: surgical complications. *Hepatogastroenterology.* 2011;58(107-108):738-739
28. Siskind E, Huntoon K, Shah K, et al. Partial closure of skin wounds after kidney transplantation decreases the incidence of postoperative wound infections. *Int J Angiol.* 2012;21(2):85-88. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0032-1315797>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Журавель Никита Сергеевич**, к.м.н., ст.н.с. [Nikita S. Zhuravel, MD, PhD, senior researcher]; адрес: Россия, 129090, г. Москва, Большая Сухаревская площадь, д. 3 [address: 3 Bolshaya Sukharevskaya square, 129090 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0156-2107>; eLibrary SPIN: 4023-6320; e-mail: zhuravelns@sklif.mos.ru

Дмитриев Илья Викторович, д.м.н. [Ilya V. Dmitriev, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5731-3310>; eLibrary SPIN: 3916-6591; e-mail: dmitrieviv@sklif.mos.ru

Лазарева Ксения Евгеньевна, к.м.н., доцент [Ksenia E. Lazareva, MD, PhD, Associate Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0473-9932>; eLibrary SPIN: 7599-0020; e-mail: i@dr-lazareva.ru

Балкаров Аслан Галиевич, к.м.н. [Aslan G. Balkarov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1396-7048>; eLibrary SPIN: 4649-0045; e-mail: balkarovag@sklif.mos.ru

Шмарина Нонна Валерьевна, к.м.н., ст.н.с. [Nonna V. Shmarina, MD, PhD, senior researcher]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8199-905X>; eLibrary SPIN: 7779-8585; e-mail: shmarinanv@sklif.mos.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Дмитриев И.В., Лазарева К.Е., Балкаров А.Г., Журавель Н.С., Шмарина Н.В. Ранние и отдаленные результаты трансплантационного лечения пациентов с хронической болезнью почек 4–5 стадий в исходе сахарного диабета 1 типа // Сахарный диабет. — 2025. — Т. 28. — №4. — С. 332-341. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13323>

TO CITE THIS ARTICLE:

Dmitriev IV, Lazareva KE, Balkarov AG, Zhuravel NS, Shmarina NV. Early and long-term results of transplantation treatment of patients with stage 4–5 chronic kidney disease in the outcome of type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus.* 2025;28(4):332-341. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13323>

АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ИНФЕКЦИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ



© Д.Ю. Перфильева*, Е.А. Антипина, Д.Д. Лещева

Сибирский государственный медицинский университет, Томск

ОБОСНОВАНИЕ. Одним из распространенных и неблагоприятных осложнений у пациентов, длительно страдающих сахарным диабетом (СД), является синдром диабетической стопы (СДС). Вид патогена играет ключевую роль в течении инфекционного процесса, его тяжести, характере поражения тканей, скорости распространения и исходе заболевания. Повышение рациональности и эффективности антибактериальной терапии (АБТ) у пациентов с инфекцией СДС в настоящий момент является важной практической задачей, как для улучшения исходов лечения пациентов, так и предупреждения распространения антибиотикорезистентности (АБР).

ЦЕЛЬ. Изучить видовое разнообразие и профиль АБР этиологических агентов инфекций нижних конечностей у пациентов с СДС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Ретроспективное описательное клинико-эпидемиологическое исследование. Проведен анализ 83 случаев госпитализации пациентов с СДС в ОГАУЗ «Городская клиническая больница №3 им. Б.И. Альперовича» (г. Томск) в 2023–2024 гг. Изучено 118 изолятов — микроорганизмов, идентифицированных у пациентов из раневого отделяемого.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Структура патогенов была представлена грамотрицательной (67,8%), грамположительной (29,7%) флорой и грибами (2,5%). В видовой структуре преобладающая роль принадлежала *S. aureus* (20,3%), *K. pneumoniae* (17,8%), *P. aeruginosa* (13,6%), *E. coli* (8,5%) и *P. mirabilis* (8,5%). *K. pneumoniae* потеряла чувствительность к ампициллину и значительно снизила чувствительность к амоксициллину/клавулановой кислоте. Частота АБР *K. pneumoniae* и *E. coli* к фторхинолонам была зачастую выше, чем к препаратам из группы цефалоспоринов. При этом патогены демонстрировали хорошую чувствительность к карбапенемам и аминогликозидам. АБР штаммов *S. aureus* к эритромицину составила 25,0%, к оксациллину нечувствительность проявляли 12,5% изолятов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Грамотрицательные этиологические агенты характеризуются неблагоприятным профилем чувствительности преимущественно к цефалоспорином и фторхинолонам. На этиологическую долю метициллин-резистентного *S. aureus* (MRSA) приходится 12,5% случаев инфекций, ассоциированных с СДС. Полученные данные имеют важное клиническое значение в оптимизации эмпирической АБТ инфекций у пациентов с СДС.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: антибиотикорезистентность; сахарный диабет; антибиотики; микробный пейзаж.

ANTIBIOTIC RESISTANCE OF PATHOGENS OF LOWER EXTREMITY INFECTIONS IN PATIENTS WITH DIABETIC FOOT SYNDROME

© Daria Yu. Perfilova*, Ekaterina A. Antipina, Diana D. Leshcheva

Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

BACKGROUND: One of the common and unfavorable complications in patients with long-term diabetes mellitus (DM) is diabetic foot syndrome (DFS). The type of pathogen plays a key role in the course of the infectious process, its severity, the nature of tissue damage, the rate of spread and the outcome of the disease. Improving the rationality and efficacy of antibiotic therapy (ABT) in patients with SDS infection is currently an important practical task, both to improve patient outcomes and to prevent the spread of antibiotic resistance (ABR).

AIM: To study the species diversity and ABR profile of etiologic agents of lower extremity infections in patients with SDS.

MATERIALS AND METHODS: Retrospective descriptive clinical and epidemiologic study. The analysis of 83 cases of hospitalization of patients with SDS in City Clinical Hospital №3 named after B.I. Alperovich (Tomsk) in 2023–2024 was carried out. 118 isolates — microorganisms identified in patients from wound discharge were studied.

RESULTS: The structure of pathogens was represented by Gram-negative (67,8%), Gram-positive (29,7%) flora and fungi (2,5%). In the species structure, the predominant role belonged to *S. aureus* (20,3 %), *K. pneumoniae* (17,8%), *P. aeruginosa* (13,6%), *E. coli* (8,5%) and *P. mirabilis* (8,5%). *K. pneumoniae* lost sensitivity to ampicillin and significantly decreased sensitivity to amoxicillin/clavulanic acid. The frequency of ABR of *K. pneumoniae* and *E. coli* to fluoroquinolones was often higher than to drugs from the group of cephalosporins. At the same time, pathogens demonstrated good sensitivity to carbapenems and aminoglycosides. The ABR of *S. aureus* strains to erythromycin was 25,0%, 12,5% of isolates were insensitive to oxacillin.

CONCLUSION: Gram-negative etiologic agents are characterized by an unfavorable sensitivity profile mainly to cephalosporins and fluoroquinolones. The etiologic share of MRSA accounts for 12,5% of SDS-associated infections. The data obtained have important clinical significance in the optimization of empirical ABT of infections in diabetic foot patients.

KEYWORDS: antibiotic resistance; diabetes mellitus; antibiotics; microbial landscape.

ОБОСНОВАНИЕ

Сахарный диабет (СД) является одной из значимых социально-экономических проблем, связанных с высокой заболеваемостью и инвалидизацией, а также снижением качества жизни пациентов. Одним из распространенных и неблагоприятных осложнений у пациентов, длительно страдающих СД, является синдром диабетической стопы (СДС), который, в свою очередь, зачастую склонен к инфицированию [1]. Данная патология занимает одну из лидирующих позиций среди осложнений хирургического профиля у пациентов с СД и является частой причиной ампутации нижних конечностей [2]. Патофизиологической основой данного состояния является сочетание факторов риска и гипергликемии, которые способствуют микрососудистой дисфункции, приводящей к ишемии и, в частности, к нейропатии, нефропатии и ретинопатии [3]. При нарушении трофики тканей и длительном течении заболевания кожа снижает свои протекторные и регенераторные свойства, что предрасполагает к снижению защитных свойств и нарушению микробиоты кожи [4, 5]. Вышеперечисленные факторы способствуют длительному поддержанию воспалительного процесса и повышают риски полимикробного инфицирования [6].

Вид патогена играет ключевую роль в течении инфекционного процесса, его тяжести, характере поражения тканей, скорости распространения и исходе заболевания [7]. Сообщается, что спектр патогенов инфекции при СДС достаточно широк, наиболее часто идентифицируются *S. aureus*, в том числе метициллин-резистентный *S. aureus* (MRSA), *Pseudomonas spp.*, *E. coli* и *Enterococcus spp.* [8, 9, 10, 11]. При этом грамположительные микроорганизмы играют ведущую роль в этиологии инфекции СДС, а доля MRSA при данной патологии в некоторых странах достигает 31% [12].

Повышение рациональности и эффективности антибактериальной терапии (АБТ) у пациентов с инфекцией СДС в настоящий момент является важной практической задачей, как для улучшения исходов лечения пациентов, так и предупреждения распространения антибиотикорезистентности (АБР). Появление патогенов с множественной лекарственной устойчивостью, в частности ESKAPE-патогенов, предопределяет необходимость поиска новых терапевтических подходов лечения инфекционной патологии. Как известно, структура возбудителей и уровень их АБР значительно различаются в различных регионах и государствах. В связи с этим актуальным является организация непрерывного микробиологического мониторинга возбудителей инфекций, с целью определения наилучших мер инфекционного контроля и совершенствования протоколов эмпирической АБТ.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить видовое разнообразие и профиль АБР этиологических агентов инфекций нижних конечностей у пациентов с СДС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. ОГАУЗ «Городская клиническая больница №3 им. Б.И. Альперовича», г. Томск.

Время исследования. Сбор данных проводился в период с 01.01.2023 по 31.12.2024 гг. Систематизация и описание данных осуществлены в январе 2025 г.

Изучаемые популяции

Критерии включения: возраст пациентов 18 лет и старше; установленный основной диагноз «Сахарный диабет»; осложнение основного диагноза «Синдром диабетической стопы, инфицированная трофическая язва»; взятие материала для бактериологического исследования в первые сутки с момента госпитализации пациента; клинически значимый рост микроорганизмов из раневого отделяемого $>10^5$ КОЕ/мл.

Критерии исключения: отрицательный результат бактериологического исследования; наличие ВИЧ-инфекции любой стадии; онкологическая патология вне зависимости от локализации.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции

Способ формирования выборки — сплошной.

Дизайн исследования

Ретроспективное одноцентровое обсервационное исследование.

Методы

В исследование было включено 83 случая госпитализации пациентов с СДС. Информация о случаях инфекции была получена по данным медицинской информационной системы и системы микробиологического мониторинга медицинской организации (МО). Медиана возраста пациентов составила 70,0 [60,0; 74,0] лет.

Выделение и первичная идентификация изолятов проводились в собственной бактериологической лаборатории МО. Изучено 118 изолятов — микроорганизмов, идентифицированных у пациентов из раневого отделяемого. Применялись общепринятые микробиологические методы забора, транспортировки, выделения и идентификации чистой культуры возбудителя. Исследование проводилось классическим бактериологическим методом с учетом морфологических, культуральных и биохимических свойств возбудителя. АБР выделенных

микроорганизмов определяли диско-диффузионным способом на среде Мюллера-Хинтона. Интерпретацию результатов осуществляли согласно критериям EUCAST.

Статистический анализ

Обработка данных и анализ АБР микроорганизмов выполнены на онлайн-платформе AMRcloud [13]. Категориальные данные описаны с указанием процентных частот. Данные АБР представлены в категориях «S — чувствительный при стандартном режиме дозирования», «I — чувствительный при увеличенной экспозиции», «R — резистентный» в процентах (%).

Этическая экспертиза

Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, согласно заключению №8819 от 25.10.2021, установлено, что планируемая научная работа соответствует этическим требованиям и может быть проведена на базе ОГАУЗ «Городская клиническая больница №3 им. Б.И. Альперовича». Все пациенты подписали информированное добровольное согласие перед включением в исследование.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Структура патогенов, идентифицированных по результатам микробиологического исследования раневого отделяемого среди пациентов с СДС, была представлена грамотрицательной (67,8%), грамположительной (29,7%) флорой и грибами (2,5%). В групповой структуре инфекционных агентов лидирующие позиции за-

нимали представители семейств Enterobacteriaceae, Staphylococcaceae и Pseudomonadaceae. Представители прочих семейств были идентифицированы значительно реже: Morganellaceae, Enterococcaceae, Moraxellaceae, Corynebacteraceae, Streptococcaceae (табл. 1). В видовой структуре преобладающая роль принадлежала *S. aureus* (20,3%), *K. pneumoniae* (17,8%), *P. aeruginosa* (13,6%), *E. coli* (8,5%) и *P. mirabilis* (8,5%).

АБР штаммов *S. aureus* к эритромицину составила 25,0% (n=6). К оксациллину нечувствительность проявляли 12,5% (n=3) изолятов. К клиндамицину выявлена АБР у 16,7% (n=4) *S. aureus*. К гентамицину, ванкомицину, тигециклину и линезолиду патогены проявляли абсолютную чувствительность. К фторхинолонам резистентность составила: к ципрофлоксацину — 16,7% (n=4), к левофлоксацину — 12,5% (n=3). К тетрациклину выявлена АБР у 33,3% (n=8) изолятов.

В отношении штаммов *K. pneumoniae* профиль резистентности был значительно менее благоприятным. Изоляты в 100,0% случаях были резистентны к ампициллину. К амоксициллину/клавулановой кислоте нечувствительны были 61,9% (n=13) *K. pneumoniae*. В группе цефалоспоринов изоляты проявляли АБР к цефуроксиму в 85,7% случаях (n=18), к цефепиму — в 47,6% случаях (n=10). К цефтазидиму и цефтриаксону устойчивость *K. pneumoniae* достигала 52,4% (n=11) и 47,6% (n=10) соответственно. В отношении антибиотиков фторхинолонового ряда изоляты *K. pneumoniae* проявляли наибольшую устойчивость к левофлоксацину — 61,9% (n=13), к ципрофлоксацину резистентность достигала 47,6% (n=10). К карбапенемам — меропенему, имипенему и эртапенему АБР

Таблица 1. Видовая структура микроорганизмов, идентифицированных у пациентов с синдромом диабетической стопы

Вид микроорганизма	Абс.	%
<i>Staphylococcus aureus</i>	24	20,3
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	21	17,8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	16	13,6
<i>Proteus mirabilis</i>	10	8,5
<i>Escherichia coli</i>	10	8,5
<i>Enterococcus faecalis</i>	6	5,1
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	4	3,4
<i>Streptococcus pyogenes</i>	3	2,5
<i>Enterobacter cloacae</i>	3	2,5
<i>Corynebacterium sp.</i>	3	2,5
<i>Acinetobacter sp.</i>	3	2,5
<i>Acinetobacter baumannii</i>	3	2,5
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	2	1,7
<i>Enterococcus faecium</i>	2	1,7
<i>Citrobacter freundii</i>	2	1,7
<i>Candida albicans</i>	2	1,7
<i>Pantoea sp.</i>	1	0,8
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	0,8
<i>Citrobacter sp.</i>	1	0,8
<i>Aspergillus sp.</i>	1	0,8

составила 9,5% (n=2), 9,5% (n=2), 19,0% (n=4) соответственно. *K. pneumoniae* характеризовалась АБР к аминогликозидам (амикацину и гентамицину) в 4,8% случаях (n=1).

При анализе чувствительности штаммов *P. aeruginosa* к АБП была отмечена высокая устойчивость к цефалоспорином. Так, 43,8% (n=7) изолятов были нечувствительны к цефтазидиму и 37,5% — к цефепиму (n=6). К группе карбапенемов *P. aeruginosa* характеризовалась в 12,5% (n=2) случаях АБР к меропенему и 18,8 % (n=3) — к имипенему. К ципрофлоксацину АБР *P. aeruginosa* составила 43,8% (n=7). Все изоляты были чувствительны к амикацину и цефтазидиму/авибактаму.

E. coli характеризовалась АБР к ампициллину в 40,0% (n=4) наблюдений. К амоксициллину/клавулановой кислоте *E. coli* проявляла АБР в 20,0% (n=2) случаев. Резистентность к фторхинолонам варьировала от 40,0% (n=4) к ципрофлоксацину до 50,0% (n=5) к левофлоксацину. Среди изолятов *E. coli* устойчивость к препаратам из группы цефалоспоринов достигала 30,0% (цефотаксим 30,0%, n=3; цефтазидим 30,0%, n=3; цефепим 20,0%, n=2; цефокситин 20,0%, n=2). Следует отметить 100,0% чувствительность возбудителей к аминогликозидам (амикацину и гентамицину), тигециклину и цефтазидиму/авибактаму. Также не было выявлено резистентных изолятов *E. coli* к карбапенемам (меропенему, имипенему и эртапенему).

У *P. mirabilis* отмечена АБР к ампициллину в 40,0% случаев (n=4). При этом наблюдалась 100,0% чувствительность к амоксициллину/клавулановой кислоте. К ципрофлоксацину и левофлоксацину резистентность *P. mirabilis* составила 10,0% (n=1). Возбудитель характеризовался неблагоприятной чувствительностью к цефалоспорином. Так, АБР к цефотаксиму составила 60,0% (n=6), цефепиму 50,0% (n=5), цефтазидиму 50,0% (n=5). Среди *P. mirabilis* не было выявлено изолятов, резистентных к амикацину и гентамицину. При этом у одного изолята установлена АБР к меропенему и эртапенему (10,0%, n=1).

E. faecalis в 33,3% (n=2) случаев характеризовался АБР к гентамицину. Выявлена устойчивость к ципрофлоксацину — 33,3% (n=2) и левофлоксацину — 16,7% (n=1). Изоляты также проявляли нечувствительность к ампициллину — 33,3% (n=2). Все возбудители характеризовались абсолютной чувствительностью к ванкомицину, линезолиду и тигециклину.

ОБСУЖДЕНИЕ

В наше исследование было включено 83 случая инфекций нижних конечностей у пациентов с СДС, которые преимущественно регистрировались у лиц пожилого возраста. По литературным данным, инфекция СДС чаще встречается среди пациентов в возрасте от 45 до 67 лет [3]. Исследование R. Jakribettu, проведенное в Индии, выявило тенденцию к сдвигу группы пациентов с инфекцией СДС в сторону возрастной категории до 70 лет. В этом же исследовании наблюдалось превалирование *Klebsiella spp.* над изолятами *P. aeruginosa* в этиологической структуре инфекции СДС, что соотносится с нашими результатами. При этом в исследовании, проведенном в Китае, отмечена текущая возрастающая роль *P. aeruginosa* в структуре патогенов [11, 14].

Исследование, проведенное в Германии, продемонстрировало снижение этиологической роли

Enterococcus spp. у пожилых пациентов с инфекцией СДС, при этом возрастание роли *P. aeruginosa* и *S. aureus* [15]. Также сообщается, что *Streptococcus spp.*, *Enterobacter spp.* и *E. coli* наиболее часто идентифицировались у пациентов с инфекцией СДС летом, тогда как *Enterococcus spp.*, *Staphylococcus spp.* и *P. aeruginosa* выделялись преимущественно в зимний период времени. Исследователи также отмечают, что грамположительные виды бактерий являются причиной инфицирования язв передней части стопы, а представители *Enterobacteriaceae* наиболее часто определяют в подошвенных язвах.

По результатам проведенного нами исследования в этиологической структуре наблюдалось широкое разнообразие микроорганизмов, однако ключевая роль принадлежала *S. aureus*, что согласуется с современными отечественными и зарубежными данными [11]. Исследование Babu A. продемонстрировало сходную структуру патогенов, где лидирующие позиции занимал *S. aureus*, далее следовали представители видов *Klebsiellas spp.*, *Proteus spp.* и *Enterococcus spp.* [3]. Результаты китайского исследования продемонстрировали высокую АБР изолятов *S. aureus* к антибиотикам пенициллинового ряда, цефалоспорином и фторхинолоном [11].

В другом исследовании, проведенном в Судане, роль *S. aureus* в этиологии инфекции составляла 18,2%, а на долю MRSA приходилось 8,4% случаев [16]. В этом же исследовании отмечена устойчивость *Klebsiella spp.* к карбапенемам, в частности к меропенему, на уровне 35,0% и 100,0% резистентность к цефалоспорином (цефипим, цефтриаксон, цефтазидин). *Pseudomonas spp.* демонстрировала АБР к меропенему на уровне 66,7% и 100,0% устойчивость к цефалоспорином (цефипим, цефтазидин). Авторы сообщают, что среди *E. coli* не было выявлено резистентных изолятов к имипенему и меропенему. При этом в 97,4% случаев наблюдалась АБР к амоксициллину/клавулановой кислоте, в 100,0% случаев — к ампициллину, цефипиму и цефтриаксону.

По результатам 181 наблюдения за пациентами с СД 2 типа (СД2) и диагностированной диабетической стопой в Перу, среди грамотрицательных возбудителей наибольшая АБР наблюдалась к ампициллину (89,7%), цефуроксиму (75,9%), триметоприм-сульфаметоксазолу (64,6%) и ципрофлоксацину (61,5%). Высокая антимикробная чувствительность к патогенам наблюдалась у карбапенемов (>85,4%) и амикацина (85,3%) [17].

Обсуждая профиль АБР патогенов, идентифицированных в рамках данного исследования, следует отметить несколько особенностей. Мы наблюдали идентификацию MRSA в 12,5% случаев. В сравнении с *S. aureus* — возбудителем классических инфекций кожи и мягких тканей, *S. aureus* в этиологии инфекции СДС характеризовался более высоким уровнем резистентности к макролидам и фторхинолоном [18]. *K. pneumoniae* потеряла чувствительность к ампициллину и значительно снизила чувствительность к амоксициллину/клавулановой кислоте, вероятно, ввиду широко назначения препаратов в данной группе пациентов. Интересно, что частота АБР *K. pneumoniae* и *E. coli* к фторхинолоном была зачастую выше, чем к препаратам из группы цефалоспоринов. При этом патогены демонстрировали хорошую чувствительность к карбапенемам и аминогликозидам.

В нашем исследовании, помимо грамотрицательной и грамположительной флоры, в 2,5% случаев были идентифицированы грибы — *C. albicans* и *Aspergillus sp.* В систематическом обзоре ученых из Китая сообщается, что на долю грибов в этиологии инфекции СДС приходится 3,7% случаев инфекции СДС, из которых более половины ассоциированы с *C. albicans*. Отмечается, что распространенность грибковой инфекции у данной группы пациентов в Кувейте составляет 7%, в Хорватии — 4,3%. Авторы обращают внимание, что длительно незаживающие трофические язвы у пациентов с СД ассоциированы с грибковой инфекцией, при этом частыми возбудителями являются *C. herbarum* и *C. albicans* [11].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования свидетельствуют о том, что этиологическая структура инфекций нижних конечностей у пациентов с СДС представлена широким спектром возбудителей. Ключевая роль принадлежит трем патогенам *S. aureus*, *K. pneumoniae* и *P. aeruginosa*. Грамотрицательные этиологические агенты характеризуются неблагопри-

ятным профилем чувствительности преимущественно к цефалоспорином и фторхинолонам. На этиологическую долю MRSA приходится 12,5% случаев инфекций, ассоциированных с СДС. Полученные данные имеют важное клиническое значение в оптимизации эмпирической АБТ инфекций у пациентов с диабетической стопой.

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. Перфильева Д.Ю. — существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, получение, анализ данных и интерпретация результатов; Антипина Е.А. — написание статьи, анализ данных; Лещева Д.Д. — написание статьи, анализ данных. 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

- Lavery LA, Armstrong DG, Wunderlich RP, Mohler MJ, Wendel CS, Lipsky BA. Risk factors for foot infections in individuals with diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29(6):1288-1293. doi: <https://doi.org/10.2337/dc05-2425>
- Li X, Du Z, Tang Z, Wen Q, Cheng Q, Cui Y. Distribution and drug sensitivity of pathogenic bacteria in diabetic foot ulcer patients with necrotizing fasciitis at a diabetic foot center in China. *BMC Infect Dis*. 2022;22(1):396. doi: <https://doi.org/10.1186/s12879-022-07382-7>
- Anoop R, Sathish Babu N. Study of Clinico Microbiological Profile of Diabetic Patients with Foot Ulcer. *International Journal of Science and Research*. 2023;2(2):131-135. doi: <https://doi.org/10.21275/SR23131121418>
- Shakil S, Khan AU. Infected foot ulcers in male and female diabetic patients: a clinico-bioinformative study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2010;9:2. doi: <https://doi.org/10.1186/1476-0711-9-2>
- Chaudhary N, Huda F, Roshan R, Basu S, Rajput D, Singh SK. Lower Limb Amputation Rates in Patients With Diabetes and an Infected Foot Ulcer: A Prospective Observational Study. *Wound Manag Prev*. 2021;67(7):22-30
- Noor S, Zubair M, Ahmad J. Diabetic foot ulcer—A review on pathophysiology, classification and microbial etiology. *Diabetes Metab Syndr*. 2015;9(3):192-199. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2015.04.007>
- Федосеев А.В., Сифоров Р.В., Инютин А.С., и др. Особенности микробного пейзажа раневой поверхности у больных с синдромом диабетической стопы // *Антибиотики и химиотерапия*. — 2016. — Т. 61. — №5-6. — С. 21-24 [Fedoseev AV, Siforov RV, Inyutin AS, et al. Features of Microbial Landscape of Wound Surface in Patients with Diabetic Foot Syndrome. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2016;61(5-6):21-24. (In Russ.)]
- Qu YD, Ou SJ, Zhang W, et al. Microbiological profile of diabetic foot infections in China and worldwide: a 20-year systematic review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1368046. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1368046>
- Macdonald KE, Boeckh S, Stacey HJ, Jones JD. The microbiology of diabetic foot infections: a meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2021;21(1):770. doi: <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06516-7>
- Shettigar K, Murali TS. Virulence factors and clonal diversity of *Staphylococcus aureus* in colonization and wound infection with emphasis on diabetic foot infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020;39(12):2235-2246. doi: <https://doi.org/10.1007/s10096-020-03984-8>
- Du F, Ma J, Gong H, et al. Microbial Infection and Antibiotic Susceptibility of Diabetic Foot Ulcer in China: Literature Review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:881659. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.881659>
- Земляной А.Б., Зеленина Т.А., Салухов В.В. Параллели особенностей антибиотикорезистентности инфекций синдрома диабетической стопы на стационарном и амбулаторном этапах лечения // *Медицинский совет*. — 2022. — Т. 16. — №6. — С. 234-242. [Zemlianoi AB, Zelenina TA, Salukhov VV. Parallels of diabetic foot infections antibiotic resistance at inpatient and outpatient stages of treatment. *Medical Council*. 2022;16(6):234-242. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-234-242>
- Кузьменков А.Ю., Виноградова А.Г., Трушин И.В. и др. AMRcloud: новая парадигма мониторинга антибиотикорезистентности // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. — 2019. — Т. 21. — № 2. — С. 119-124. [Kuzmenkov AY, Vinogradova AG, Trushin IV, et al. AMRcloud: a new paradigm in monitoring of antibiotic resistance. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*. 2019;21(2):119-124. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.36488/cmac.2019.2.119-124>
- Pais ML, Surlu VR, Boloor R, et al. Changing trend in the clinico-bacteriological profile of diabetic foot infection over a decade: observations from a tertiary care hospital of India. *J Acad Clin Microbiol*. 2023;25(1): 24-28. doi: https://doi.org/10.4103/jacm.jacm_27_22
- Dörr S, Freier F, Schlecht M, Lobmann R. Bacterial diversity and inflammatory response at first-time visit in younger and older individuals with diabetic foot infection (DFI). *Acta Diabetol*. 2021;58(2):181-189. doi: <https://doi.org/10.1007/s00592-020-01587-5>
- Hamid MH, Arbab AH, Yousef BA. Bacteriological profile and antibiotic susceptibility of diabetic Foot infections at Ribat University hospital; a retrospective study from Sudan. *J Diabetes Metab Disord*. 2020;19(2):1397-1406. doi: <https://doi.org/10.1007/s40200-020-00660-8>
- Moya-Salazar J, Chamana JM, Porras-Rivera D, et al. Increase in antibiotic resistance in diabetic foot infections among peruvian patients: a single-center cross-sectional study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1267699. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1267699>
- Кузьменков А.Ю., Виноградова А.Г., Трушин И.В., и др. AMRmap - система мониторинга антибиотикорезистентности в России // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. — 2021. — Т. 23. — №2. — С. 198-204. [Kuzmenkov AY, Vinogradova AG, Trushin IV, et al. AMRmap—antibiotic resistance surveillance system in Russia. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*. 2021;23(2):198-204. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.36488/cmac.2021.2.198-204>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Перфильева Дарья Юрьевна [Daria Y. Perfilleva]**; адрес: Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, д. 2 [address: 2 Moscow tract, 634050 Tomsk, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1168-7405>; WoS ResearcherID: AAC-2941-2021; Scopus Author ID: 58757243700; eLibrary SPIN: 6217-4710; e-mail: daria.perfileva@mail.ru

Антипина Екатерина Анатольевна [Ekaterina A. Antipina]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-7017-5412>;
e-mail: katya.19.09.01@gmail.com

Лещева Диана Дмитриевна [Diana D. Leshcheva]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-5292-826X>;
e-mail: dianashcheva@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Перфильева Д.Ю., Антипина Е.А., Лещева Д.Д. Антибиотикорезистентность возбудителей инфекций нижних конечностей у пациентов с синдромом диабетической стопы // *Сахарный диабет*. — 2025. — Т. 28. — №4. — С. 342-347. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13298>

TO CITE THIS ARTICLE:

Perfileva DY, Antipina EA, Leshcheva DD. Antibiotic resistance of pathogens of lower extremity infections in patients with diabetic foot syndrome. *Diabetes Mellitus*. 2025;28(4):342-347. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13298>

Директор ГНЦ РФ ФГБУ НМИЦ эндокринологии
им. академика И.И. Дедова – 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» им. академика И.И. Дедова 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»
им. академика И.И. Дедова
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!

117292, Москва,
ул. Дмитрия Ульянова, 11
м. Академическая
+7495 500-00-90
www.endocrincentr.ru

Эндокринологическая помощь в домашних условиях



ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» 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 гипопитуитаризма, 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.

DIABETES RISK SCREENING TOOLS FOR PREDIABETES: A COMPREHENSIVE SCOPING REVIEW OF EVIDENCE AND IMPLEMENTATION



© Paleeratana Wongrith^{1,2*}, Suphika Dangkrajang¹, Truong Thanh Nam³

¹Thammasart University, Bangkok, Thailand

²Walailak University, Nakhon Si Thammarat, Thailand

³Can Tho University of Medicine and Pharmacy, Can Tho, Vietnam

BACKGROUND/OBJECTIVES: Diabetes risk screening tools are essential for identifying individuals with prediabetes and preventing the progression to diabetes. However, systematic reviews focusing on such tools, particularly for prediabetes screening, are scarce. This scoping review examines the characteristics, development methods, and effectiveness of diabetes risk assessment tools in identifying prediabetes and predicting its progression to diabetes.

MATERIALS AND METHODS: A scoping review was conducted following the Joanna Briggs Institute methodology. Searches were performed in PubMed, ScienceDirect, and Google Scholar, complemented by citation tracking. Eligible studies included asymptomatic adults with prediabetes. Studies were excluded if they lacked relevant data, were not in English, or had no validation measures. Data were extracted independently by two reviewers and synthesized narratively, focusing on study design, risk model features, performance statistics, and quality assessments.

RESULTS: Fourteen studies met the inclusion criteria, covering 26 risk models. Sensitivity and specificity were used in 9 risk screening tools, with Hazard Ratios and C-Statistics assessing diabetes progression in six. Common risk factors included age, BMI, family history of diabetes, and hypertension. Non-invasive tools and predictive models showed promise, with most studies assessed as having a low risk of bias using QUADAS-2. High-sensitivity tools utilizing FBG, HbA1c, and OGTT cutoffs demonstrated effectiveness but require balancing cost and feasibility for broader implementation.

CONCLUSION: A range of different screening tools has been tested that could identify people with prediabetes or a high risk of developing type 2 diabetes. However, where sufficient evidence was available to compare tools across studies the performance of these tools was inconsistent. Several tools have only been investigated in single studies, with uncertainty around their wider generalisability. Clinicians or researchers wishing to screen people for prediabetes or a high risk of developing type 2 diabetes using any of these tools should be aware of their potential limitations.

KEYWORDS: a scoping review; a risk screening tool; prediabetes; adults.

ИНСТРУМЕНТЫ СКРИНИНГА САХАРНОГО ДИАБЕТА ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ПРЕДИАБЕТА: КОМПЛЕКСНЫЙ ОБЗОРНЫЙ АНАЛИЗ ДАННЫХ И ПРАКТИКИ ВНЕДРЕНИЯ

© Палиратана Вонгрит^{1,2*}, Супика Дангкраджанг¹, Чьонг Тхань Нам³

¹Университет Таммасат, Бангкок, Таиланд

²Университет Валайлак, Накхонситхаммарат, Таиланд

³Медико-фармацевтический университет Кантхо, Кантхо, Вьетнам

ОБОСНОВАНИЕ/ЦЕЛЬ. Инструменты скрининга риска сахарного диабета (СД) имеют решающее значение для выявления лиц с предиабетом и предотвращения его прогрессирования в СД. Однако систематических обзоров, посвященных таким инструментам, особенно для скрининга предиабета, недостаточно. В данном обзорном анализе рассматриваются характеристики, методы разработки и эффективность инструментов оценки риска СД для выявления предиабета и прогнозирования его перехода в СД.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Обзорный анализ проводился в соответствии с методологией Института Джоанны Бриггс. Поиск проводился в базах данных PubMed, ScienceDirect и Google Scholar с дополнительным отслеживанием цитирований. В исследование включались работы, посвященные взрослым с бессимптомным течением предиабета. Исследования исключались, если в них отсутствовали релевантные данные, они были опубликованы не на английском языке или не содержали мер валидации. Данные извлекались независимо двумя рецензентами и обобщались в описательной форме с акцентом на дизайн исследования, характеристики моделей риска, статистические показатели эффективности и оценку качества.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Четырнадцать исследований соответствовали критериям включения; в них рассматривалось 26 моделей риска. В 11 моделях использовалась логистическая регрессия, а для оценки прогрессирования СД в шести моделях применялись отношение рисков (Hazard Ratios) и С-статистика. К общим факторам риска относились возраст, ИМТ (индекс массы тела), семейный анамнез СД и гипертония. Неинвазивные инструменты и прогностические

модели показали свою перспективность, при этом большинство исследований были оценены как имеющие низкий риск систематической ошибки с использованием инструмента QUADAS-2. Высокочувствительные инструменты, использующие пороговые значения глюкозы в плазме натощак, гликированного гемоглобина и перорального глюкозотолерантного теста, продемонстрировали свою эффективность, однако их широкое внедрение требует сбалансированного подхода к затратам и практической реализации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Протестированы различные инструменты скрининга, способные выявлять людей с предиабетом или высоким риском развития СД2. Однако в исследованиях, где были доступны достаточные доказательства для сравнения инструментов, их эффективность оказалась неоднозначной. Некоторые инструменты были изучены только в единичных исследованиях, и их более широкая применимость остается неясной. Клиницисты или исследователи, планирующие использовать эти инструменты для скрининга пациентов с предиабетом или высоким риском развития СД2, должны учитывать возможные ограничения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: обзорный анализ; инструмент скрининга риска; предиабет; взрослые.



Полный текст статьи доступен в электронной версии журнала на сайте www.dia-endojournals.ru.

[The full text of the article is available in the electronic version of the journal on the website www.dia-endojournals.ru]

INTRODUCTION

The global rise in type 2 diabetes (T2DM) has profoundly impacted healthcare systems, especially in low- and middle-income countries where over 75% of diabetes cases occur [1].

Prediabetes — a condition marked by blood sugar levels higher than normal but not yet at diabetic levels — is a critical precursor to T2DM, often progressing to full-blown diabetes if left unaddressed [2, 3]. Individuals with prediabetes face heightened risks for complications like nephropathy, neuropathy, and macrovascular diseases [3–5]. Studies show that up to 70% of those with prediabetes eventually develop T2DM, sometimes within five years [2, 6]. The American Diabetes Association (ADA) defines prediabetes using HbA1c levels between 5.7% and 6.4% or fasting plasma glucose levels between 100 and 125 mg/dL [7–11]. However, there is no universal consensus on the HbA1c range that best identifies high-risk individuals, as different recommendations vary across organizations [12, 13]. In the Asia-Pacific region, guidelines advocate for screening and intervention for those aged 35 and older or individuals at high risk, using laboratory tests such as FPG, HbA1c, and the 75-gram OGTT to support early detection and potential prevention of T2DM [14]. Despite these screening protocols, diabetes risk assessment tools differ significantly in sensitivity, specificity, and suitability across diverse populations [9, 15–18]. Previous research identifies several key risk factors for prediabetes including sex (female) [19–22], age (45 years or older) [19, 21, 23, 24], Body Mass Index (overweight or obese) [21, 25], waist circumference and family history of diabetes [26], high blood pressure [22], polycystic ovary syndrome in women [27, 28], dyslipidemia [29], psychological factors such as stress or depression [6], lifestyle behaviors like smoking or tobacco use and alcohol consumption [22, 30], poor dietary habits [28, 31–33], and physical inactivity [34]. This scoping review aims to summarise existing research on diabetes risk screening tools systematically, identifying knowledge gaps to support potential shifts toward population-wide screening within community-based programs. Specifically, this review examined the characteristics, development methods, and effectiveness of diabetes risk assessment tools for identifying prediabetes and monitoring progression to diabetes in at-risk individuals.

MATERIALS AND METHODS

Literature Review Strategy

This review systematically identified and synthesized studies on diabetes risk assessment tools (Fig. 1). The methodology followed PRISMA-ScR guidelines, accessible at <http://www.prisma-statement.org/> and <https://www.prisma-statement.org/scoping> [35] (see PRISMA checklist in the supplementary file). The protocol was reviewed and revised with input from the advisory board of the Community Medicine Division at Thammasat University; a Principal Research fellow from Southampton Health Technology Assessments Centre (SHTAC), School of Healthcare Enterprise and Innovation, University of Southampton, UK; and members of the research team.

Eligibility Criteria:

- 1) **Inclusion:** Studies on diabetes risk tools for adults with prediabetes or T2DM risks (18+), examining factors affecting tool adoption, implementation, or validation.
- 2) **Exclusion:** Studies lacking relevant data, focusing on genetic factors, or not classified as original research. Also excluded were studies focusing on children, pregnant individuals, or unrelated conditions.

Search Strategy and Study Selection

A systematic search across PubMed, ScienceDirect, and Google Scholar used Boolean operators, MeSH terms, and synonyms (e.g., "diabetes risk assessment", "prediabetes screening", "adults", "non-invasive tools") (Appendix A, B). The timeframe covered October 2012 to September 30, 2022, and October 1, 2022 to September 2024.

Studies were selected through:

Title & Abstract Screening: Based on predefined criteria.

Full-Text Review: To confirm eligibility.

Data Extraction & Synthesis

Two reviewers independently extracted data using a standardized QUADAS-2 form. Discrepancies were resolved by a third reviewer. Of 843 identified studies, 14 met inclusion criteria (see Figure 1 for the PRISMA flow chart summarising the selection process). These studies included 26 risk models (e.g., THIARISK, CANRISK, FINDRISC, ADA-Risk). Data on AU-ROC, sensitivity, specificity, and validation efforts were summarized in tabular format for comparison.

Table 1. Characteristics of the included studies (according to PICO's criteria)

First Authors	Countries	Study Design	Participants (P)	Index Test (I) Name of Tool	Goal Standard / Cut Point (I)	Timing of Study (C)	Setting or Area (C)
Agarwal G (2019) [40]	Philippines	Case-control	Adults $\geq 40/\leq 40$ yrs with impaired glucose	CANRISK ≥ 33 , FINDRISC ≥ 15 , ADA ≥ 3 , IDRS ≥ 60 , UDD ≥ 14 , Filipino ≥ 21	FPG ≥ 100 mg/dL (5.6 mmol/L) per ADA	2015–2016	Zamboanga City Health Center (PHAC)
Aekplakorn W (2015) [41]	Thailand	Cross-sectional	Adults 35–65 yrs with 1 or more of 6 common T2DM risk, CVD risk factors	Thai Diabetes Risk Score, 6 risk factors	FPG ≥ 100 mg/dL (5.6 mmol/L); OGTT ≥ 140 mg/dL (7.8 mmol/L) per ADA	2013	68 primary care centers across all regions
Bahijri S (2020) [42]	Saudi Arabia	Cross-sectional	Adults 20–81 yrs with impaired glucose and T2DM risk	SADRISC (≥ 15), FINDRISC	FPG ≥ 100 mg/dL (5.6 mmol/L); OGTT (50 g, 1h-PG) 140–200 mg/dL; ADA criteria	2016–2017	Public Health Care Centers
Jiang Y (2017) [43]	Canada	Cross-sectional	Adults 30 yrs and over with T2DM risk	CANRISK ≥ 32	FPG > 100 mg/dL (5.6 mmol/L); OGTT ≥ 140 mg/dL (7.8 mmol/L) per WHO	2013 (2 months)	Inuit communities, Nunavut
Memish ZA (2015) [44]	Saudi Arabia	Cross-sectional	Adults ≥ 20 –45 yrs, non-pregnant	SADRISC	FPG ≥ 100 mg/dL (5.6 mmol/L); OGTT ≥ 140 mg/dL (7.8 mmol/L) per ADA	2009	PHCCs Urban & Rural
Rowan CP (2014) [45]	Canada, Toronto	Cross-sectional	Adults ≥ 18 yrs with high T2DM risk	CANRISK, FINDRISC	HbA1c $\geq 5.7\%$ (ADA), HbA1c $\geq 6.0\%$ (CDA), HbA1c $\geq 6.5\%$	2013	Community-based
Srugo SA (2020) [46]	Canada	Cross-sectional	Adults 18–39 yrs / Adults ≥ 40 yrs	CANRISK ≥ 22	HbA1c $\geq 5.7\%$ (ADA), HbA1c $\geq 6.0\%$ (CDA), HbA1c $\geq 6.5\%$	2018	Community-based
Vanderwood KK (2015) [47]	USA	Cross-sectional	Adults 40–75 yrs with high T2DM risk	ADA risk test ≥ 9 , CANRISK ≥ 19	OGTT (2h-PG) ≥ 140 mg/dL (7.8 mmol/L); ADA criteria	2014	Worksites and community centers
Risøy AJ (2018) [50]	Norway	Longitudinal study	Adults ≥ 18 yrs with high T2DM risk	FINDRISC, DM-UK	HbA1c $\geq 5.7\%$ (ADA)	2016 (2 months)	Community pharmacies
Schmidt MI (2019) [51]	Brazil	Longitudinal study	Adults 35–74 yrs (civil servants)	Risk - Self-reported	FPG ≥ 100 mg/dL (5.6 mmol/L) per ADA	2008–2010	Healthcare centers
Bethel MA (2013) [31]	Asia, Europe, Latin America	NAVIGATOR trial (Cohort, 5 years follow-up)	Adults 45–70 yrs with impaired glucose	Novel Risk Models A-E	FPG ≥ 100 mg/dL (5.6 mmol/L); OGTT ≥ 140 mg/dL (7.8 mmol/L)	Not stated	Multinational
Hippisley-Cox J (2017) [48]	England	Prospective Cohort study (3.9 years follow-up)	Adults 25–84 yrs, non-diabetes	QDiabetes models A-C	FPG per ADA; HbA1c $\geq 5.7\%$	2016	GP Practices (QResearch)
Kaneko K (2020) [49]	Japan	Cohort study	Adults 40–64 yrs with Mets and impaired glucose and T2DM risk	IFG, MetS combinations	FPG ≥ 100 mg/dL (5.6 mmol/L)	2008–2018	Health centers
Xu S (2021) [18]	China	Cohort study	Adults with IGT from ACE study	BASIC, EXTENDED, FULL models	FPG ≥ 100 mg/dL (5.6 mmol/L); 2h-OGTT ≥ 140 mg/dL (7.8 mmol/L); HbA1c $\geq 5.7\%$	Not stated	ACE Study and LUSHOU cohort

Note: FBG: Fasting Blood Glucose; OGTT: Oral Glucose Tolerance Test; HbA1c: Hemoglobin A1c; THAIRISK: Thai Diabetes Risk Score; CDA: Canadian Diabetes Association; CANRISK: Canadian Diabetes Risk Score; FINDRISC: Finnish Diabetes Risk Score; ADA RISK: American Diabetes Association Risk Score; IDRS: Indian Diabetes Risk Score; UDDM: Diabetes Risk Tools for Indonesia; Filipino: Diabetes Risk Tools for the Philippines; SADRISC: Saudi Arabia Diabetes Risk Tool; and UK Diabetes Risk.

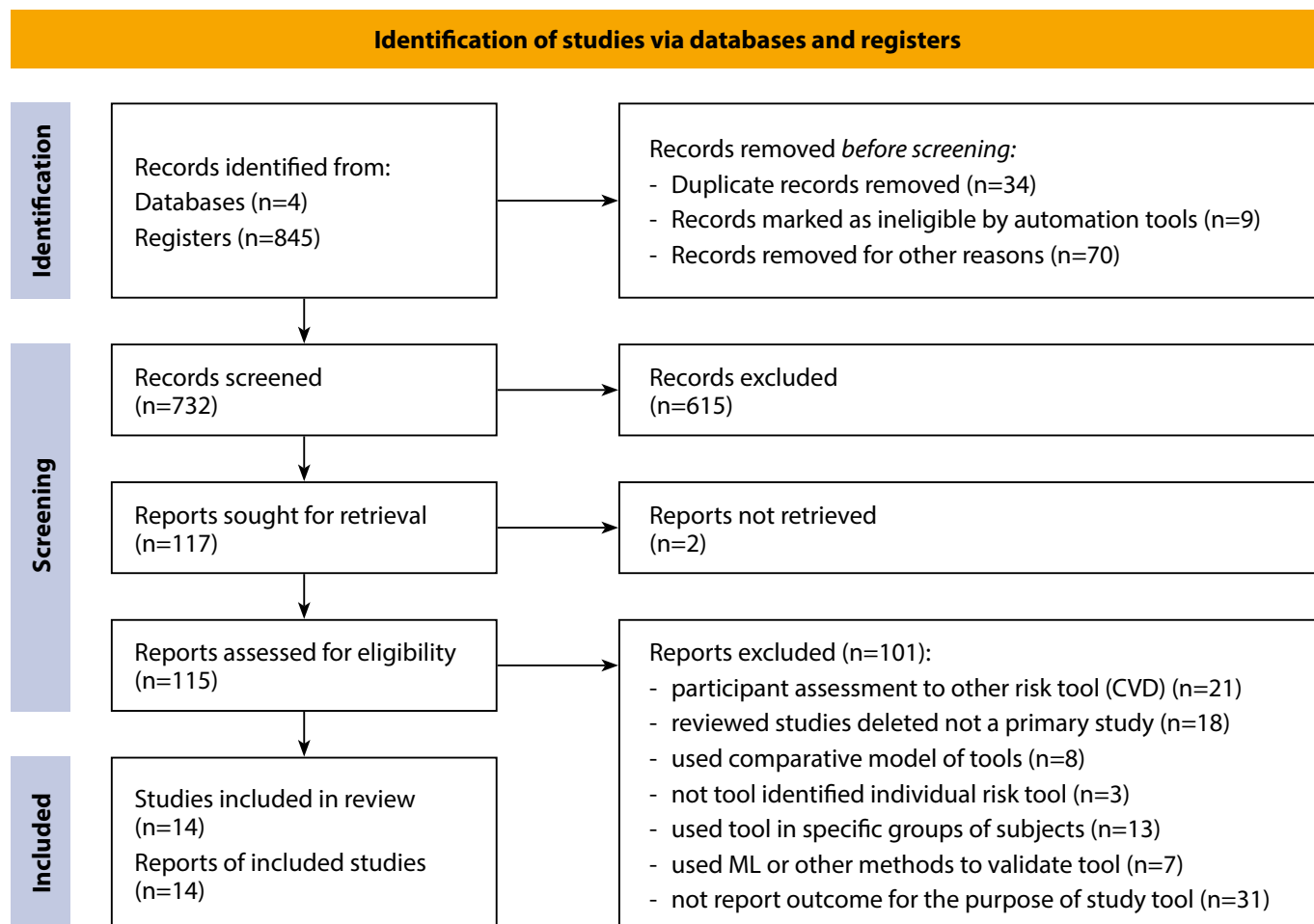


Figure 1. PRISMA 2020 flow diagram.

Risk of Bias Assessment

As this is a scoping review, for which risk of bias assessment is regarded by JBI as optional rather than mandatory [36], we used a pragmatic approach to the risk of bias assessment. That is, we selected a subset of what we considered to be the most important risk of bias questions from a relevant risk of bias tool for screening studies.. The **QUADAS-2** tool [37, 38], was used to assess bias across four domains: Patient Selection, Index Test, Reference Standard, and Flow and Timing. For comparative accuracy, **QUADAS-C** [39], was applied where relevant. Additional quality considerations included sampling and reporting bias.

Assessment Process: 1) Independent Review: Two reviewers evaluated study design rigor, using adapted QUADAS-2 criteria for diabetes risk assessment. 2) Study Categorization: Included 7 cross-sectional, 6 cohort, and 1 case-control study. 3) Bias Judgment: Each study was rated as low, high, or unclear risk in QUADAS-2 domains. 4) Comparison with Previous Reviews: Unlike earlier findings [9, 18], with 87.8% high risk of bias, our review found all 14 studies had low risk of bias, highlighting their methodological robustness. All studies were deemed low risk of bias and included in the final analysis (Table 2 in Appendix C).

RESULTS

This section may be divided by subheadings. It should provide a concise and precise description of the experimental results, their interpretation, as well as the experimental conclusions that can be drawn.

Descriptive Overview of the Included Studies

This review includes 14 studies conducted across 11 countries, spanning the years 2009 to 2018. These studies were drawn from five databases and nine community-based settings, providing a diverse geographic and methodological landscape. The study designs included one case-control study [40], seven cross-sectional studies [41–47], and six cohort studies [18, 31, 48–51]. Participants were adults aged 18 and older who were identified as being at high risk for diabetes or prediabetes.

Summary of the diabetes risk screening tools

The types of diabetes risk assessment tools varied, with the following tools and models being assessed (Table 1):

- 1) Risk Screening Tools: Thai-RISK, CANRISK (3 studies), FINDRISC (3 studies), ADA, IDRS, UDD, and Filipino risk scores.
- 2) Comparative Models: OGTT, CANRISK Original, FBG, ADA, CDA, FPG, and A1C were used to benchmark and compare the efficacy of these risk tools.
- 3) The "gold standard" criteria or diagnostic cut-off points applied in these studies included CANRISK Original, ADA, CDA, FPG, OGTT, and A1C, allowing for standardized evaluation of risk assessment performance.

Development of Diabetes Risk screening Tools

Developing reliable diabetes risk assessment tools is essential for early detection and diagnosis in adults with high-risk impaired glucose, intermediate hyperglycemia, or prediabetes. Low-cost, simple tools such as

Table 2. Diagnostic performance and cut-off scores of diabetes risk screening tools (9 studies)

Study (citation)	Screening tool	Cut-off score (risk threshold)	Outcome predicted	Reference standard & cut-point	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)
Agarwal G (2019) [40]	CANRISK	≥33	Prediabetes or undiagnosed diabetes	FPG ≥100 mg/dL (5.6 mmol/L) (ADA)	70	67	35
	FINDRISC	≥15			78	67	13
	ADA RISK TEST	≥3			79	67	10
	IDRS	≥60			83	60	17
	UDDM	≥14			-	-	-
	Filipino Risk Score	≥21			-	-	-
Aekplakorn W. (2015) [41]	Thai Diabetes Risk Score	≥6-FPG	Prediabetes (screen positive)	FPG ≥100 mg/dL (5.6 mmol/L) or 2-h OGTT ≥140 mg/dL (7.8 mmol/L) (ADA)	53.7	100	100
		≥6-OGTT			81.1	100	100
Bahijri S (2020) [42]	SADRISC	≥4	Prediabetes or diabetes	FPG ≥100 mg/dL (5.6 mmol/L); OGTT (50 g 1-h PG) 140–200 mg/dL (ADA)	87	45	33
		≥5			72	66	39
		≥6			69	69	40
		≥7			53	83	49
Jiang Y (2017) [43]	CANRISK	≥21	Prediabetes (WHO criteria)	FPG >100 mg/dL (5.6 mmol/L); 2-h OGTT ≥140 mg/dL (7.8 mmol/L) (WHO)	85.1	31.4	26.0
		≥29			65.7	55.5	29.5
		≥32			61.2	65.7	33.6
		≥33			61.2	66.5	34.2
Memish ZA (2015) [44]	SADRISC	≥5	Prediabetes or diabetes	FPG ≥100 mg/dL (5.6 mmol/L); OGTT ≥140 mg/dL (7.8 mmol/L) (ADA)	71.2	54	-
Rowan CP (2014) [45]	FINDRISC	≥6.5	Prediabetes or diabetes	HbA1c ≥5.7% (ADA) / ≥6.0% (CDA) / ≥6.5% (diabetes)	85.3	43.5	-
Srugo SA (2020) [46]	New CANRISK	≥22	Prediabetes or diabetes	HbA1c ≥5.7% (ADA)/ other thresholds per study	78.8	54.0	-
	Original CANRISK				77.1	55.0	-
Vanderwood KK (2015) [47]	ADA Risk Test	≥9	Prediabetes or diabetes	2-h OGTT ≥140mg/dL (7.8 mmol/L) and ADA/CDA definitions	68.9–98.5	44.5	-
Schmidt MI (2019) [51]	QDiabetes-style approach	Model-specific (10-yr risk ≥10%)	Incident diabetes / 10-yr risk	FPG ≥100 mg/dL (5.6 mmol/L) (ADA) as diagnostic reference in the study	67.7	77.9	-

Note: Outcome Predicted — whether the screening tool correctly identifies individuals with prediabetes and/or undiagnosed diabetes as defined by the reference standard in each study (FPG, OGTT, or HbA1c based on ADA/WHO criteria). Cut-off scores are as reported in the original studies.

ADA RISK — American Diabetes Association Risk Score; CANRISK — Canadian Diabetes Risk Score; CDA — Canadian Diabetes Association; FBG — Fasting Blood Glucose; Filipino — Diabetes Risk Tools for the Philippines; FINDRISC — Finnish Diabetes Risk Score; IDRS — Indian Diabetes Risk Score; OGTT — Oral Glucose Tolerance Test; PG — Plasma Glucose; PPV — Positive Predictive Value; SADRISC — Saudi Arabia Diabetes Risk Tool; UDDM — Diabetes Risk Tools for Indonesia; WHO — World Health Organization.

paper-based risk questionnaires or anthropometric measurements allow for easier identification of at-risk individuals who may benefit from lifestyle interventions. Common tools for assessing prediabetes or diabetes risk include the CANRISK, FINDRISC, and ADA Risk Questionnaires. The development of these tools generally falls into three main categories:

Non-invasive risk score assessments: These tools estimate diabetes risk based on non-invasive parameters, such as BMI, age, and lifestyle factors [42–44, 47].

Index tests for diabetes risk scores: These studies investigate the utility of diabetes risk scores as diagnostic tools [40, 41, 45, 46, 50].

Predictive models for incident diabetes: These models focus on predicting the future development of diabetes in individuals identified as at risk [18, 51].

In summary, this review outlines three key findings regarding diabetes risk screening tools (Table 2):

1. Development methods: Approaches to creating and refining diabetes risk assessment tools.
2. Detection capabilities: Effectiveness of the tools in identifying prediabetes or diabetes based on sensitivity, specificity, accuracy, and feasibility.
3. Progression and intervention: Factors that influence the reversal of prediabetes risk and the likelihood of progressing to diabetes over time, with an estimated incidence of 15.9% over five years.

These findings highlight the need for tailored, effective risk assessment tools that are both accessible and accurate, enabling early intervention in at-risk populations.

Progression to Diabetes

Across 14 studies, 8.69 million participants were analyzed, with 53% female and a mean age of 38.4 years (SD=7.7). Risk assessments included 5 to 15 factors (median: 11), categorized as follows (Table 3):

- **Socioeconomic:** age, sex, education, marital status, and occupation.
- **Anthropometric:** BMI, weight, waist circumference, and waist-to-hip and waist-to-height ratios.
- **Biomarkers:** blood pressure, lipid profiles (total cholesterol, HDL, TG, LDL), hypertension history, gestational diabetes, and family history of diabetes.
- **Lifestyle:** Smoking, physical activity, and sleep duration.

Among 6.49 million (74.7%) who completed risk assessments: 3.1% (198,968) were identified as high-risk for prediabetes, 2.8% (180,639) were diagnosed with diabetes during follow-up. Among diagnosed cases, the average diabetes duration was 5.5 years.

Summary of risk factors, score ranges, and accuracy of the screening tools

Key risk factors in diabetes screening tools include age, BMI, history of diabetes (HxDM), hypertension (HT), and waist circumference (WC). Some tools incorporate additional factors (Table 4):

- **Sex:** Thai-RISK, CANRISK-9, Filipino Risk Score
- **Physical activity:** Included in most tools except Thai-RISK
- **Diet:** CANRISK-9, FINDRISC-8, SADRISC-10, UK-D-10
- **Gestational diabetes (GDM):** ADA-7, SADRISC-10, UK-D-10, Filipino Risk Score

- **Ethnicity:** CANRISK-9, UK-D-10, SADRISC-10
- **Smoking:** CANRISK-9, SADRISC-10, Filipino Risk Score
- **Excluded factors across all tools:** lipid levels (HDL, LDL), cardiovascular diseases (CVD), and corticosteroid use.

Tool Performance:

- **Sensitivity:** 70–90% (higher in Thai-RISK, CANRISK-9, FINDRISC-8, and UK-D-10).
- **Specificity:** 45–80% (higher in CANRISK-9, FINDRISC-8).

Risk Stratification:

- **Low risk:** Below tool-specific cut-off.
- **Moderate risk:** Intermediate range.
- **High risk:** Exceeds high-risk cut-off, indicating a greater likelihood of diabetes.

The tools that had more risk factors had lower % of people identified at high risk of pre-DM, suggesting that adding more risk factors doesn't improve prediction.

KEY FINDINGS AND IMPLICATIONS

The 14 studies included a range of screening tools with different cutoffs and several different reference (i.e. gold) standards, with limited repetition of these combinations of tools, cutoffs and reference standards across the studies (Table 1 and Table 2). This makes it difficult to determine how generalisable the findings from individual studies would be. Overall, 26 screening tools were assessed across the 14 studies.

Across all studies and all combinations of the screening tools and their corresponding reference standards, sensitivity of the tools for detecting people with prediabetes or those at high risk of developing diabetes ranged from 54% to 98% whilst specificity ranged from 31.5% to 100% and the PPV ranged from 10% to 100% (Table 2). Thus, none of the tools studied optimised both sensitivity and specificity and, in all cases, the PPV (i.e. the probability that someone with a positive screening test result would actually have prediabetes or a high risk of developing diabetes) was relatively low. The screening tools with the highest sensitivity for identifying people with prediabetes or a high risk of developing type 2 diabetes were ADA Risk Test with a ≥ 9 cutoff, FINDRISC ≥ 15 cutoff and IDRS with a ≥ 60 cutoff (94% and 92% sensitivity respectively) but in the corresponding specificity was relatively low (43%, 45% and 67% respectively) (Table 2).

There is a strong need for more sensitive and specific tools to identify prediabetes effectively. While CANRISK and FINDRISC show potential for early detection, greater internal validation is essential to ensure their reliability across populations. Strengthening validation efforts can enhance screening accuracy, guiding health providers and policymakers in developing targeted preventive strategies for high-risk groups.

This review analyzed one case-control study, seven cross-sectional studies, and six cohort studies focused on tool development and validation.

DISCUSSION

This scoping review provides a comprehensive synthesis of diabetes risk screening tools for identifying adults at risk of prediabetes or type 2 diabetes mellitus (T2DM), as follow each objective of the study;

Table 3. Baseline characteristics of the included studies

First Author (Year)	Sample Size (Case/Control)	Mean Age (SD)	Sex (M/F, %)	Number of Risk Factors	High Risk Identified (%)	Complete Risk Assessment (%)	High Risk of Pre-DM (%)	Diagnosed with DM (%)
Agarwal G (2019) [40]	200 (50/150)	56 (11.5)	M: 23.5, F: 76.5	9	NA	100	8	6
Aekplakorn W (2015) [41]	6,884	50.5 (6.9)	M: 23.6, F: 76.4	6	38.8	88	38.8	13.4
Bahijri S (2020) [42]	1,477	32 (11.5)	M: 53.6, F: 47.4	11	22.2	23	17.5	4.7
Jiang Y (2017) [43]	303	<45 (50%)	M: 34.4, F: 65.6	12	6.7	100	18	4
Memish ZA (2015) [44]	1,485	50–59 (64%)	M: 62, F: 38	7	49.2	96.6	49.2	16
Rowan CP (2014) [45]	691	<40 (32.3%)	M: 29, F: 71	7	ADA: 79.7, CDA: 75	85.2	ADA: 79.7, CDA: 75	61.7
Srugo SA (2020) [46]	3,334	28.5 (NA)	M: 37.6, F: 62.4	13	NA	100	5.8	1.5
Vanderwood KK (2015) [47]	364	55.8 (12.5)	M: 36, F: 64	7	89	86	55	19.4
Risøy AJ (2018) [50]	211	<45 (43%)	M: 40, F: 60	8	6.6	100	5.4	1.4
Schmidt MI (2019) [51]	15,105	45–54 (32%)	M: 45.5, F: 54.5	5	79	74.1	59	2% (person-year)
Bethel MA (2013) [31]	9,306	63.8 (6.8)	M: 49, F: 51	15	49	100	35	35
Hippisley-Cox J (2017) [48]	8,640,363	44.9 (15.2)	M: 49.6, F: 50.4	12	NA	96.9	28.2	19.1
Kaneko K (2020) [49]	8,989	50 (NA)	M: 82.7, F: 17.3	11	43.3	46	18.8	5.8
Xu S (2021) [18]	3,250	63 (NA)	M: 72.4, F: 27.6	15	NA	96	15.8	21.1
14 authors	200 to 8.6 million participants, reflecting diverse population sizes.	from young (28.5 years) to older (63.8 years).	Male-to-female ratios were mostly balanced, with a few studies having male-dominated cohorts (e.g., Kaneko K: 82.7% male).	Risk factors assessed ranged from 5 to 15, showing different screening approaches.	High-risk identification rates varied widely (6.6% to 79.7%).	Most studies achieved over 85% completion rates for assessments.	The prevalence of pre-diabetes among high-risk individuals ranged from 5.4% to 55%.	Diabetes diagnosis rates ranged from 1.4% to 35%, depending on population and study design.

Note: NA: Not applicable, NS: NOT State, FBG: Fasting Blood Glucose, OGTT: Oral Glucose Tolerance Test, A1C: Hemoglobin A1C, ECG: electrocardiogram, THAIRISK: Thai Diabetes Risk Score, CDA: Canadian Diabetes Association, CANDRISK: Canadian Diabetes Risk Score FINDRISC ; Finnish Diabetes Risk Score, ADA RISK: America Diabetes Association Risk Score, IDRS; Indian Diabetes Risk Score, UDDM; Diabetes Risk tools for Indonesia, Filipino; Diabetes Risk tools for Philippine, SADRISK: Saudi Arabia diabetes risk tool, UK-diabetes risk

Characteristics of Diabetes Risk Screening Tools

We identified 14 studies representing 26 risk models, including widely used tools such as CANRISK, FINDRISC, and ADA-Risk, with considerable variability in sensitivity, specificity, and applicability across populations [42–44, 47]. The majority use indirect predictors such as BMI, family history of diabetes, age, waist circumference and physical activity [44, 49]. Similarly, Rowan et al. [45]. Studies show that the standard CANRISK questionnaire, with a cut-off score of 33 points, achieves good accuracy, while a lower cut-off of 21 points significantly increases sensitivity [52]. However, adjusting BMI and waist circumference cut-off points for ethnicity did not enhance predictive accuracy. A risk score based on factors such as sex, age, waist circumference, hyperglycemia history, and family diabetes history, with scores ranging from 0 to 15, was deemed effective for assessing prediabetes or diabetes risk [40, 42]. Women with impaired fasting glucose (IFG) are often underdiagnosed, and using OGTT may improve prediabetes detection, especially among women aged 45 and older [41]. Between simplicity and utility are some of the tools (eg, Thai-RISK and CANRISK) that were developed with restricted external validation so their extrapolation outside the study population should be with caution [40, 41, 45, 46, 50]. A model combining FBG and OGTT ($C=0.70$) proved effective for diabetes risk assessment [31]. However, models based on IFG (WHO criteria) had lower sensitivity (67.7%) and specificity (77.9%) than expected.

Effectiveness and Feasibility of Diabetes Risk Assessment Tools

The effectiveness of various tools in predicting T2DM was assessed through their ability to classify individuals based on risk factors like impaired glucose tolerance (IGT) and impaired fasting glucose (IFG). For instance, the CANRISK tool has demonstrated success in identifying impaired glucose in Canada's First Nations and Métis communities, as well as in Saudi Arabia [40, 41, 45, 46, 50]. Jieng's study suggested that OGTT was superior to FPG for risk prediction [43], and Norway's community pharmacies effectively utilized HbA1c testing to identify undiagnosed T2DM cases. The QDiabetes-2018 algorithm further showed strong predictive capabilities for 10-year risk of T2DM, confirming its feasibility for use in community screening [41, 51]. Screening through FINDRISC in pharmacy settings proved feasible, highlighting the utility of accessible locations for reaching at-risk populations. Suggested model cut points include A-Q Diabetes (no FBG or A1c), B-FBG, and C-A1C [48]. For 10-year diabetes risk prediction, Model B_FBG provided the best performance, effectively identifying individuals needing intervention or more intensive follow-up [48]. Other studies found the risk score approach feasible and effective for assessing diabetes risk in community and pharmacy settings, allowing both pharmacists and participants to engage in the screening process [44, 50]. Simple, cost-effective questionnaires are valuable for raising awareness and assessing type 2 diabetes risk [49]. Aside from the SADRISC tool and ADA Risk Test, which were each included in two studies, all other diabetes screening tools were only included in one study and so their sensitivity, specificity and PPV in a wider range of settings is unknown. Due to the different tools and reference standards used across the studies a quantitative meta-analysis of the studies is not feasible. Our risk of bias

assessment using QUADAS2 suggested that the studies were broadly similar in their risk of bias, but the studies differed in a range of factors, including the country, study design, age range, and risk factors of the populations (Table 1). These factors likely contribute to the observed heterogeneity of the sensitivity, specificity and PPV results but are difficult to test for as explanatory variables in this evidence base due to the limited occurrence of each set of variables across the studies.

Progression from Prediabetes to Diabetes

Cohort studies primarily examined the progression of individuals with prediabetes to diabetes, emphasizing IFG and Metabolic syndrome (MetS) as significant risk factors [18, 31, 51]. Kaneko et al. found that IFG held a higher population-attributable fraction (PAF) than MetS in predicting T2DM incidence among middle-aged Japanese participants [25], and the coexistence of IFG and MetS showed the highest risk [9]. This finding suggests that IFG could be a valuable marker for diabetes risk, especially when used in combination with MetS criteria. In Saudi Arabia and Algeria, basic assessment tools have effectively evaluated diabetes risk in the population. Across studies, socioeconomic factors such as age, education, and marital status, as well as biomarkers like blood pressure and lipid levels, were found to significantly impact diabetes progression [18, 31, 51].

In a five-year period, 15.9% of participants with impaired glucose tolerance (IGT) or coronary heart disease (CHD) progressed to diabetes, underscoring the importance of targeted interventions. A risk prediction model utilizing clinical variables readily available in routine practice can help estimate diabetes risk in specific populations, such as Chinese individuals with CHD or IGT. Despite some studies having small sample sizes, the general recommendation is for settings to raise diabetes risk awareness for individuals scoring 9 or higher on the ADA risk test [18, 47]. If the intention is primarily to identify people with prediabetes or at high risk of developing type 2 diabetes then the relatively low specificity and PPV values may not be a concern, provided that there are no negative issues associated with false positive results (such as the costs of testing or of the management of patients who receive a negative diagnosis).

CONCLUSIONS

This review mapped the field of diabetes risk screening tools and emphasized the importance of more systematic validation, particularly in different populations. A range of different screening tools has been tested that could identify people with prediabetes or a high risk of developing type 2 diabetes. However, where sufficient evidence was available to compare tools across studies the performance of these tools was inconsistent. Several tools have only been investigated in single studies, with uncertainty around their wider generalisability. Clinicians or researchers wishing to screen people for prediabetes or a high risk of developing type 2 diabetes using any of these tools should be aware of their potential limitations.

Limitations: The limitations of this review are that it only covers English and Thai literature; possible publication bias due to the fact that grey literature is not included; and that no meta-analysis was conducted. Although this is to be

Table 4. Risk factors, Score Range, Cut-off score and Sensitivity (%) Specificity (%) of the screening tools

Risk factors	Thai-RISK	CAN-RISK-9	FIND-RISC-8	ADA-7	UK-D-10	SAD-RISC-10	IDRS-4	UDD-7	Filipi-no risk scors-9
1) Age	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2) Sex	+	+	-	-	-	-	-	-	+
3) BMI	+	+	-	+	+	-	-	+	+
4) Hx of DM	+	+	+	+	+	+	+	+	+
5) HT (Hypertension)	+	+	+	+	+	+	-	+	+
6) WC (Waist Circumference)	+	+	+	+	+	+	+	+	+
7) Impaired Glucose	+	-	+	-	+	+	-	+	-
8) Physical Activity	-	+	+	+	+	+	+	+	+
9) Diet	-	+	+	-	+	+	-	-	-
10) GDM (woman)	-	-	-	+	+	+	-	+	+
11) Ethnicity	-	+	-	-	+	+	-	-	-
12) Smoking	-	+	-	-	-	+	-	-	+
13) Lipids (HDL, LDL)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
14) CVD	-	-	-	-	-	-	-	-	-
15) Drug (Depression, schizophrenia, corticosteroids)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
N of risk factors	7	9	8	7	10	10	4	7	9
Sensitivity (%)	80–90%	75–85%	78–88%	70–85%	81%	~80%	75–85%	~80%	78–88%
Specificity (%)	60–75%	70–80%	72–80%	65–75%	45%	~70%	65–75%	~75%	70–80%
Range of score	0–17	0–100	0–26	0–10	0–47	0–15	0–100	0–24	0–25
Cut-off score	≥6	≥ 33	≥15	≥3	≥16	≥5	≥60	≥9	≥9
Low risk score	<6	<21	<7	<5	≤16	≤5	<30	≤9	≤9
Moderate risk score	6–8	21–32	7–11	-	17–24	6–9	30–50	10–14	10–14
High risk score	≥9	>32	12–20	≥5	≥25	≥10	≥60	≥15	≥15
Very high risk score	-	-	≥ 21	-	-	-	-	-	-

Note: (+): Yes; (-): No

expected in scoping reviews, the reporting of pooled performance ranges in our tables serves to narrow the knowledge gap and achieve higher interpretability.

Strengths: Diverse Geographic Coverage: Findings are generalizable across different populations. Comprehensive Tool Review: Analyzing 14 screening tools provides a broad comparative perspective. Quality Assessment: QUADAS-2 ensures structured evaluation, enhancing reliability. Clinical Relevance: Identifies practical, non-invasive risk factors (e.g., age, BMI) for easy application in healthcare settings.

ADDITIONAL INFORMATION

Source of funding. This research received no external funding.

Conflict of interests. Authors declare no explicit and potential conflicts of interests associated with the publication of this article.

Authors involvement. P.W.: Conceptualization, methodology, investigation, resources, data curation; P.W., S.D.; validation, formal analysis, P.W.; S.D., and TTN.; writing-original; All authors read and final proof the manuscript.

Acknowledgements. We thank for our information specialists and all advisory board of the community medicine division, Thammasat University, for their help in developing the search strategy and for selecting databases. Special thanks to Dr. Geoff K. Frampton, the Principal Research fellow from the School of Medicine, University of Southampton, UK. and Associate Prof. Dr. Omid Dadras, Queensland Ambulance Services, Queensland Government Department of Health, Brisbane, Australia.

Additional materials to the article are available in the online version of the article.

REFERENCES

- Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018;138:271-281. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.02.023>
- IDF Diabetes Atlas 2021 [Internet]. IDF Diabetes Atlas [cited 2024 Dec 9]. Available from: <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/>
- Luo H, Chen Z, Bell R, et al. Health Literacy and Health Behaviors Among Adults With Prediabetes, 2016 Behavioral Risk Factor Surveillance System. *Public Health Reports.* 2020;135(4):492-500. doi: <https://doi.org/10.1177/0033354920927848>
- Sun H, Saeedi P, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022;183:109119. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109119>
- Zand A, Ibrahim K, Patham B. Prediabetes: Why Should We Care? *Methodist DeBakey Cardiovasc J.* 2018;14(4):289. doi: <https://doi.org/10.14797/mdcj-14-4-289>
- St. Luke's Medical Center, Quezon City Philippines, Mirasol R, Thai AC, et al. A Consensus of Key Opinion Leaders on the Management of Pre-diabetes in the Asia-Pacific Region. *J ASEAN Fed Endocr Soc.* 2017;32(1):6-12. doi: <https://doi.org/10.15605/jafes.032.01.02>
- American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: *Standards of Medical Care in Diabetes—2020.* *Diabetes Care.* 2020;43(Supplement_1):S14-S31. doi: <https://doi.org/10.2337/dc20-S002>
- American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: *Standards of Medical Care in Diabetes—2021.* *Diabetes Care.* 2021;44(Supplement_1):S15-S33. doi: <https://doi.org/10.2337/dc21-S002>
- Barber SR, Davies MJ, Khunti K, Gray LJ. Risk assessment tools for detecting those with pre-diabetes: A systematic review. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;105(1):1-13. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2014.03.007>
- Guess ND, Caengprasath N, Dornhorst A, Frost GS. Adherence to NICE guidelines on diabetes prevention in the UK: Effect on patient knowledge and perceived risk. *Prim Care Diabetes.* 2015;9(6):407-411. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2015.04.005>
- American Diabetes Association. *Standards of Medical Care in Diabetes—2022* Abridged for Primary Care Providers. *Clin Diabetes.* 2022;40(1):10-38. doi: <https://doi.org/10.2337/cd22-as01>
- Blonde L, Umpierrez GE, Reddy SS, et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline: Developing a Diabetes Mellitus Comprehensive Care Plan-2022 Update. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol.* 2022;28(10):923-1049. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2022.08.002>
- Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease. *Endocr Pract.* 2017;23:1-87. doi: <https://doi.org/10.4158/EP171764.APPGL>
- Mata-Cases M, Artola S, Escalada J, et al. Consenso sobre la detección y el manejo de la prediabetes. Grupo de Trabajo de Consensos y Guías Clínicas de la Sociedad Española de Diabetes. *Endocrinol Nutr.* 2015;62(3):e23-e36. doi: <https://doi.org/10.1016/j.endonu.2014.10.008>
- Dhippayom T, Chaiyakunapruk N, Krass I. How diabetes risk assessment tools are implemented in practice: A systematic review. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;104(3):329-342. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2014.01.008>
- Doddamani P, Ramanathan N, Swetha NK, Suma MN. Comparative Assessment of ADA, IDRS, and FINDRISC in Predicting Prediabetes and Diabetes Mellitus in South Indian Population. *J Lab Physicians.* 2021;13(01):036-043. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0041-1727557>
- Xu S, Coleman RL, Wan Q, et al. Risk prediction models for incident type 2 diabetes in Chinese people with intermediate hyperglycemia: a systematic literature review and external validation study. *Cardiovasc Diabetol.* 2022;21(1):182. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-022-01622-5>
- Xu S, Scott CAB, Coleman RL, et al. Predicting the risk of developing type 2 diabetes in Chinese people who have coronary heart disease and impaired glucose tolerance. *J Diabetes.* 2021;13(10):817-826. doi: <https://doi.org/10.1111/1753-0407.13175>
- Aekplakorn W, Bunnag P, Woodward M, et al. A Risk Score for Predicting Incident Diabetes in the Thai Population. *Diabetes Care.* 2006;29(8):1872-1877. doi: <https://doi.org/10.2337/dc05-2141>
- Baker P, El-Osta A. *Who self-cares wins: a global perspective on men and self-care.* Global Action on Men's Health; 2019.
- Beulens J, Rutters F, Rydén L, et al. Risk and management of pre-diabetes. *Eur J Prev Cardiol.* 2019;26(2_suppl):47-54. doi: <https://doi.org/10.1177/2047487319880041>
- Rauh SP, Rutters F, Van Der Heijden AAWA, et al. External Validation of a Tool Predicting 7-Year Risk of Developing Cardiovascular Disease, Type 2 Diabetes or Chronic Kidney Disease. *J Gen Intern Med.* 2018;33(2):182-188. doi: <https://doi.org/10.1007/s11606-017-4231-7>
- American Diabetes Association. 3. Prevention or Delay of Type 2 Diabetes: *Standards of Medical Care in Diabetes—2020.* *Diabetes Care.* 2020;43(Supplement_1):S32-S36. doi: <https://doi.org/10.2337/dc20-S003>
- Lin L, Wang A, He Y, et al. Effects of the hemoglobin glycation index on hyperglycemia diagnosis: Results from the REACTION study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2021;180:109039. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109039>
- Rosedale M, Strauss SM, Knight C, Malaspina D. Awareness of Prediabetes and Diabetes among Persons with Clinical Depression. *Int J Endocrinol.* 2015;2015:1-9. doi: <https://doi.org/10.1155/2015/839152>
- Garay J, Camacho PA, Lopez-Lopez J, et al. Survey of knowledge for diagnosing and managing prediabetes in Latin-America: cross-sectional study. *Diabetol Metab Syndr.* 2019;11(1):102. doi: <https://doi.org/10.1186/s13098-019-0500-4>
- Amisi CA. Markers of insulin resistance in Polycystic ovary syndrome women: An update. *World J Diabetes.* 2022;13(3):129-149. doi: <https://doi.org/10.4239/wjdv13.i3.129>

28. McCullough D, Harrison T, Boddy LM, et al. The Effect of Dietary Carbohydrate and Fat Manipulation on the Metabolome and Markers of Glucose and Insulin Metabolism: A Randomised Parallel Trial. *Nutrients*. 2022;14(18):3691. doi: <https://doi.org/10.3390/nu14183691>
29. Qiu L, Wang W, Sa R, Liu F. Prevalence and Risk Factors of Hypertension, Diabetes, and Dyslipidemia among Adults in Northwest China. *Int J Hypertens*. 2021;2021:5528007. doi: <https://doi.org/10.1155/2021/5528007>
30. Yeh HC, Duncan BB, Schmidt MI, et al. Smoking, smoking cessation, and risk for type 2 diabetes mellitus: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2010;152(1):10-17. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-152-1-201001050-00005>
31. Bethel MA, Chacra AR, Deedwania P, et al. A Novel Risk Classification Paradigm for Patients With Impaired Glucose Tolerance and High Cardiovascular Risk. *Am J Cardiol*. 2013;112(2):231-237. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.03.019>
32. Dreher, M. L. Dietary patterns and whole plant foods in aging and disease. Springer; 2018.
33. Yan F, Cha E, Lee ET, et al. A Self-assessment Tool for Screening Young Adults at Risk of Type 2 Diabetes Using Strong Heart Family Study Data. *Diabetes Educ*. 2016;42(5):607-617. doi: <https://doi.org/10.1177/0145721716658709>
34. Booth FW, Roberts CK, Laye MJ. Lack of Exercise Is a Major Cause of Chronic Diseases. In: Prakash YS, ed. *Comprehensive Physiology*. 1st ed. Wiley; 2012:1143-1211. doi: <https://doi.org/10.1002/cphy.c110025>
35. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. Published 2021 Mar 29. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
36. Pollock D, Evans C, Menghao Jia R, et al. "How-to": scoping review?. *J Clin Epidemiol*. 2024;176:111572. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2024.111572>
37. Numpong STY, Sungkhabut W. A systematic literature review of the diagnosis of drug resistant tuberculosis using Xpert MTB/RIF assay and its potential impacts on treatment outcomes. 2020;46(3):303-312. doi: <https://doi.org/10.14456/dcj.2020.29>
38. Whiting PF, Rutjes AWS, Westwood ME, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med*. 2011;155(8):529-536. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009>
39. Wade R, Corbett M, Eastwood A. Quality assessment of comparative diagnostic accuracy studies: our experience using a modified version of the QUADAS-2 tool. *Res Synth Methods*. 2013;4(3):280-286. doi: <https://doi.org/10.1002/jrsm.1080>
40. Agarwal G, Guingona MM, Gaber J, et al. Choosing the most appropriate existing type 2 diabetes risk assessment tool for use in the Philippines: a case-control study with an urban Filipino population. *BMC Public Health*. 2019;19(1):1169. doi: <https://doi.org/10.1186/s12889-019-7402-0>
41. Aekplakorn W, Tantayotai V, Numsangkul S, et al. Detecting Prediabetes and Diabetes: Agreement between Fasting Plasma Glucose and Oral Glucose Tolerance Test in Thai Adults. *J Diabetes Res*. 2015;2015:396505. doi: <https://doi.org/10.1155/2015/396505>
42. Bahijri S, Al-Raddadi R, Ajabnoor G, et al. Dysglycemia risk score in Saudi Arabia: A tool to identify people at high future risk of developing type 2 diabetes. *J Diabetes Investig*. 2020;11(4):844-855. doi: <https://doi.org/10.1111/jdi.13213>
43. Jiang Y, Rogers Van Katwyk S, Mao Y, et al. Assessment of dysglycemia risk in the Kitikmeot region of Nunavut: using the CANRISK tool. *Health Promot Chronic Dis Prev Can*. 2017;37(4):114-122. doi: <https://doi.org/10.24095/hpcdp.37.4.02>
44. Memish ZA, Chang JL, Saeedi MY, et al. Screening for Type 2 Diabetes and Dysglycemia in Saudi Arabia: Development and Validation of Risk Scores. *Diabetes Technol Ther*. 2015;17(10):693-700. doi: <https://doi.org/10.1089/dia.2014.0267>
45. Rowan CP, Miadovnik LA, Riddell MC, et al. Identifying persons at risk for developing type 2 diabetes in a concentrated population of high risk ethnicities in Canada using a risk assessment questionnaire and point-of-care capillary blood HbA1c measurement. *BMC Public Health*. 2014;14(1):929. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2458-14-929>
46. Srugo SA, Morrison HI, Villeneuve PJ, et al. Assessing Dysglycemia Risk Among Younger Adults: A Validation of the Canadian Diabetes Risk Questionnaire. *Can J Diabetes*. 2020;44(5):379-386.e3. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2019.11.002>
47. Vanderwood KK, Kramer MK, Miller RG, et al. Evaluation of non-invasive screening measures to identify individuals with prediabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015;107(1):194-201. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2014.06.003>
48. Hippisley-Cox J, Coupland C. Development and validation of QDiabetes-2018 risk prediction algorithm to estimate future risk of type 2 diabetes: cohort study. *BMJ*. 2017;j5019. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.j5019>
49. Kaneko K, Yatsuya H, Li Y, et al. Risk and population attributable fraction of metabolic syndrome and impaired fasting glucose for the incidence of type 2 diabetes mellitus among middle-aged Japanese individuals: Aichi Worker's Cohort Study. *J Diabetes Investig*. 2020;11(5):1163-1169. doi: <https://doi.org/10.1111/jdi.13230>
50. Risøy AJ, Kjøme RLS, Sandberg S, Sølvik UØ. Risk assessment and HbA1c measurement in Norwegian community pharmacies to identify people with undiagnosed type 2 diabetes - A feasibility study. *PLoS One*. 2018;13(2):e0191316. Published 2018 Feb 23. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191316>
51. Schmidt MI, Bracco PA, Yudkin JS, et al. Intermediate hyperglycaemia to predict progression to type 2 diabetes (ELSA-Brasil): an occupational cohort study in Brazil. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(4):267-277. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30058-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30058-0)
52. Zairina E, Girath YE, Sulistyarini A, Nugraheni G. Assessing Type 2 Diabetes Mellitus Risk: A Screening Approach for Overweight and Obesity Using the CANRISK Questionnaire. *Res Clin Pharm*. 2024;2(2):65-72. doi: <https://doi.org/10.59931/rcp.24.0008>

AUTHORS INFO

***Paleeratana Wongrith**, MSc (Health Education & Behavioral Science), Doctoral candidate, Assistant Professor; address: 222 Thaiburi, Thasala District Nakhonsrithammarat, Thailand, 80160; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8242-2893>; e-mail: paleerut@gmail.com, paleeratana.wo@wu.ac.th

Suphika Dangkrjang, ED.D., Assistant Professor, e-mail: suphi2515@gmail.com

Truong Thanh Nam, PhD, Assistant Professor, e-mail: ttnam@ctump.edu.vn

TO CITE THIS ARTICLE:

Wongrith P, Dangkrjang S, Nam TT. Diabetes Risk Screening Tools for Prediabetes: A Comprehensive Scoping Review of Evidence and Implementation. *Diabetes Mellitus*. 2025;28(4):348-358. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13324>

ЦИТИРОВАТЬ:

Вонгрит П., Дангкраджанг С., Нам Ч.Т. Инструменты скрининга сахарного диабета для выявления предиабета: комплексный обзорный анализ данных и практики внедрения // *Сахарный диабет*. — 2025. — Т. 28. — №4. — С. 348-358. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13324>

THE ROLE OF THIOSULFATE SULFURTRANSFERASE IN OXIDATIVE STRESS FOR TYPE 2 DIABETES MELLITUS



© Marwa M. Mawajdeh, Thikra A. Allwsh*

University of Mosul, Mosul, Iraq

BACKGROUND: Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is associated with oxidative stress, leading to insulin resistance. Thiosulfate sulfurtransferase (TST) is mitochondrial enzyme involved in the reaction with cyanide, endogenous hydrogen sulfide (H_2S), and reactive oxygen species.

AIM: This study aimed to investigate the relationship between TST enzyme and both oxidative and anti-oxidative stress markers in T2DM patients. TST is believed to be related to oxidative stress, which plays a crucial role in determining the severity and progression of the disease.

MATERIALS AND METHODS: A case-control study included (150) T2DM patients who were taking the drug Metformin (Glucophage) 500 mg twice daily as well as (150) healthy subjects aged between 33 to 65 years. TST activity was estimated based on the sulfur transfer and thiocyanate formation. Malonaldehyde (MDA), peroxynitrite, peroxidase, aryl esterase, vitamin C, vitamin E, thioredoxin (Trx) and glutathione (GSH) were also measured. In addition to clinical markers, all measurements were made in two replicates, statistical analyses were conducted, and data were presented as a median and interquartile range.

RESULTS: TST activity was significantly lower (by 55%) in T2DM patients compared to the controls (8.5 (3.8) vs. 19 (2) U/ml, respectively). There was an inverse relationship between enzyme activity and age, whereas enzyme activity increased with smoking. Antioxidant compounds such as vitamin C, vitamin E, GSH, Trx, and arylesterase activity were significantly lower, while oxidant markers including peroxidase activity, MDA, and peroxynitrite, were significantly higher. TST activity showed a negative correlation with MDA and peroxynitrite, and a positive correlation with Trx and GSH.

CONCLUSION: TST activity is reduced in T2DM patients and is associated with oxidative stress. This suggest that TST may play a protective role against oxidative stress, making it a potential indicator of metabolic regulation and a possible therapeutic target.

KEYWORDS: type 2 diabetes; TST; oxidative stress; thioredoxin; glutathione; vitamin E; lipid profile.

РОЛЬ ТИОСУЛЬФАТ-СУЛЬФУРТРАНСФЕРАЗЫ В ОКИСЛИТЕЛЬНОМ СТРЕССЕ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА

© Марва М. Маваджде, Тикра А. Аллуш*

Университет Мосула, Мосул, Ирак

ОБОСНОВАНИЕ. Сахарный диабет 2 типа (СД2) ассоциирован с окислительным стрессом, который приводит к инсулинорезистентности. Тиосульфат-сульфуртрансфераза (ТСТ) — это митохондриальный фермент, участвующий в реакциях с цианидом, эндогенным сероводородом (H_2S) и активными формами кислорода.

ЦЕЛЬ. Целью данного исследования было изучение взаимосвязи между ферментом ТСТ и маркерами как окислительного, так и антиоксидантного стресса у пациентов с СД2. Предполагается, что ТСТ связана с окислительным стрессом, который играет ключевую роль в определении тяжести и прогрессирования заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В исследование «случай-контроль» включены 150 пациентов с СД2, принимавших метформин (Глюкофаж) по 500 мг дважды в день, а также 150 здоровых лиц в возрасте от 33 до 65 лет. Активность ТСТ оценивалась на основе переноса серы и образования тиоцианата. Также измерялись уровни малонового диальдегида (МДА), пероксинитрита, пероксидазы, арилэстеразы, витамина С, витамина Е, тиоредоксина (Trx) и глутатиона (GSH). Помимо клинических маркеров, все измерения проводились в двух повторах, был выполнен статистический анализ, а данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Активность ТСТ была значительно ниже (на 55%) у пациентов с СД2 по сравнению с контрольной группой (8,5 (3,8) против 19 (2) Ед/мл соответственно). Была обнаружена обратная зависимость между активностью фермента и возрастом, в то время как у курящих активность фермента была выше. Уровни антиоксидантных соединений, таких как витамин С, витамин Е, GSH, Trx, и активность арилэстеразы были значительно ниже, в то время как маркеры окислительного стресса, включая активность пероксидазы, МДА и пероксинитрит, были значительно выше. Активность ТСТ показала отрицательную корреляцию с МДА и пероксинитритом и положительную корреляцию с Trx и GSH.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Активность ТСТ снижена у пациентов с СД2 и связана с окислительным стрессом. Это позволяет предположить, что ТСТ может играть защитную роль против окислительного стресса, что делает ее потенциальным индикатором метаболической регуляции и возможной терапевтической мишенью.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 2 типа; ТСТ; окислительный стресс; тиоредоксин; глутатион; витамин Е; липидный профиль.



Полный текст статьи доступен в электронной версии журнала на сайте www.dia-endojournals.ru.

[The full text of the article is available in the electronic version of the journal on the website www.dia-endojournals.ru]



BACKGROUND

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is the most common type of diabetes and accounts for the highest incidence. Diabetes is rapidly emerging as a critical global health concern, affecting approximately 529 million individuals aged between 20 and 79 in 2021, with this number expected to rise to 783 million by 2045 [1]. T2DM occurs when the body's cells become resistant to the effects of insulin or when the pancreas fails to produce enough insulin to regulate glucose levels within the normal range. Diabetes is also associated with lifestyle factors such as physical inactivity and weight gain due to an unhealthy diet [2]. Oxidative stress (OS) plays a pivotal role in the pathophysiology of T2DM [3]. Chronic hyperglycemia in T2DM promotes ROS production, which adversely affects insulin-producing pancreatic beta cells due to their limited antioxidant capacity. This oxidative stress impairs beta-cell function, reducing insulin secretion and increasing insulin resistance [4]. This imbalance also affects GLUT-4 regulation, further contributing to insulin resistance [5] and playing a significant role in diabetes-related complications, including cardiovascular diseases [6].

Thiosulfate sulfurtransferase (TST), also known as Rhodanese (EC 2.8.1.1) was first identified as an enzyme involved in cyanide detoxification. It is essential for degradation of reactive oxygen species (ROS) and metabolism of sulfide (H_2S) by sulfur dioxygenase's [7]. The activity of TST has been linked to metabolic diseases through its role in stimulating mitochondrial activity and increasing antioxidants level. It also plays a significant role in decreasing H_2S levels [8]. Therefore, TST is considered a crucial enzyme for protecting cells from oxidative stress and supporting metabolic stability. It achieves this by neutralizing reactive oxygen and nitrogen species (ROS and RNS), helping to maintain redox balance [9]. Additionally, it supports antioxidant systems, particularly by regenerating GSH and Trx, which are essential for protecting cells, especially mitochondria, from oxidative damage [10]. Beyond its role as an antioxidant, TST regulates hydrogen sulfide signaling and redox balance, further contributing to cell protection [11]. Hydrogen peroxide (H_2O_2) oxidizes TST at its active site, which contains the amino acid cysteine, and this reaction can be reversed by Trx [12].

TST is also involved in the formation and repair of iron-sulfur clusters, which are critical for the functioning of various mitochondrial enzymes, including those involved in the electron transport chain (ETC). It facilitates the restoration of these clusters by donating sulfur atoms, thereby indirectly supporting mitochondrial respiration and cellular energy production [13]. Moreover, TST interacts with enzymes involved in oxidative metabolism, such as xanthine oxidase, succinate dehydrogenase, and NADH dehydrogenase, highlighting its pivotal role in regulating cellular metabolism and protecting against oxidative stress [14].

However, studies [14–15] have shown that the understanding of the role of TST in response to oxidative stress is unclear, and the mechanism by which TST acts on mitochondrial superoxide remains unknown. Nevertheless, the possibility remains that this could be harnessed to protect cells in vivo from oxidative damage.

RESEARCH AIM

The study was conducted on TST in individuals with T2DM (at the Al-Wafa Center for Endocrinology and Diabetes in Mosul) and its relationship to oxidative stress. The study involved estimating oxidizing and antioxidant compounds, including MDA, peroxynitrite, peroxidase, aryl esterase, vitamin C, vitamin E, Trx, and GSH. The study hypothesized that TST related to oxidative stress plays a crucial role in determining the severity and progression of the disease and could serve as a potential therapeutic target.

MATERIALS AND METHODS

Place of the research. Biochemistry laboratories in the Department of Chemistry, College of Science, University of Mosul.

Period of the research. From December 2023 to April 2024

STUDY DESIGN

The study design is a single-center, observational, case-control, and cross-sectional study. It included two groups:

Patients: 150 individuals with T2DM, 85 males and 65 females, aged 33–65 years. All patients were visiting Al-Wafa Endocrinology and Diabetes Center in Mosul, Iraq. The patients were diagnosed and followed up by specialized physicians, and all patients were using the drug Metformin (Glucophage) 500 mg twice daily. Patient information was collected through questionnaires and interviews with patients.

The Control: 150 healthy individuals who were not infected and showed no clinical symptoms, including 83 males and 67 females, matched in age to the patients.

Physical examinations were performed, and demographic data such as systolic and diastolic blood pressures, hip and waist circumference (in cm) and body mass index (BMI) [weight (kg)/height (m^2)] were measured for all participants.

Exclusion Criteria: Patients with diabetic nephropathy, type 1 diabetes, gestational diabetes, or any hormonal abnormalities were excluded.

LABORATORY PARAMETER ASSESSMENTS

This research was conducted at the Chemistry Department, College of Science, University of Mosul. Five milliliters of venous blood were collected from the study participants after at least 8 hours of overnight fasting. The blood biomarker was assessed using a commercial kit according to the manufacturer's instructions. The basic principles of estimation methods:

The HbA1c test is based on a colorimetric enzymatic assay. The insulin was estimated using electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA) based on the Sandwich principle with kits from Roche Diagnostics Corporation, utilizing the Cobas e 411 analyzer.

Glucose, uric acid, albumin, and lipid profile (total cholesterol, triglycerides, and HDL) were also measured. Additionally, urea and creatinine levels were measured

to evaluate renal function, and aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT) levels were assessed for liver function, using an enzymatic colorimetric method with a kit from Biolabo SAS (France, Catalog No. 02160).

Glucose was measured using the Trinder method. Triglycerides were broken down by lipase into fatty acids and glycerol. Total cholesterol (TC) was measured based on its hydrolysis into free cholesterol and fatty acids. The sedimentation method was used to estimate the HDL-C, and albumin was measured using the bromocresol green method. Creatinine was measured using the Jaffe method, urea was measured using the urease and uric acid was measured using the uricase. The activity of (GPT or ALT) and (GOT or AST) catalyze the amino conversion reaction to form a colored compound under certain conditions. Very-low-density lipoprotein cholesterol (VLDL) was calculated by dividing triglycerides (TG) by 2.5, while low-density lipoprotein cholesterol (LDL) was determined using the Friedwald formula.

The HOMA-IR was calculated as $= [\text{Fasting Insulin } (\mu\text{U/ml}) * \text{fasting glucose (mmol/L)}] / 22.5$ [16]

In the next set of experiments conducted using manual methods, the activity of TST was estimated according to the method of (Urbanska et al., 2002) [17]. TST catalyzes the transfer of a sulfur atom from the sulfur donor (thiosulfate) to nucleophilic acceptor (cyanide). The levels of MDA, an oxidative stress biomarker, were measured using a method based on reaction of MDA with thiobarbituric acid (TBA) to produce a colored compound [18]. Trx was determined based on its ability to reduce disulfide bonds in insulin, using dithiothreitol as a reducing agent [19]. According to [20], peroxidase activity was estimated based on the enzymatic oxidation of hydrogen peroxide, forming a colored substance. Additionally, arylesterase activity was measured using a method in which the enzyme breaks down phenyl acetate into phenol and acetic acid. GSH was estimated using a modified Ellman's reagent, which contains 5,5'-dithiobis-(2-nitrobenzoic acid), and reacts with the sulfhydryl (-SH) group in GSH to form a yellow compound. Vitamin E (alpha-tocopherol) was estimated based on oxidation-reduction reactions known as Emmeric-Engle Reaction.

DATA ANALYSIS

The Statistical Package for the social Sciences (SPSS-2022) was used to analyse the study's data and to obtain the median and interquartile range. A t-test was used to compare the patients to controls. To determine a linear relationship between various parameters, the Pearson correlation coefficient (r) was used. A P-value ≤ 0.05 was considered statistically significant.

ETHICS REVIEW

The study adhered to all legal and ethical standards and requirements. Approval was obtained from the Ministry of Health/Nineveh Health Directorate, Mosul, Iraq (Protocol Number: 2023228). Written informed consent was obtained from all participants, and the consent forms were signed on December 13, 2023

RESULTS

A total 150 individuals with T2DM were included in the case group (Female/Male: 85/65, mean age: 50 (8.5) years), and 150 healthy individuals without diabetes were included in the control group (Female/Male: 83/67, mean age: 56.5 (10.5) years. Demographic and anthropometric characteristics of the study population are shown in Table 1. Systolic and diastolic blood pressure, waist circumference, and hip circumference were significantly higher in the T2DM group compared to the control group, while age, sex, and smoking habits were similar between the groups. In the comparison of glucose, total cholesterol, triglycerides (TG), LDL-C, VLDL-C, and Non-HDL-C indices, these were found to be statistically significantly higher in the T2DM group, while HDL-C levels were lower (Table 1). Urea and creatinine levels for renal function, AST, and ALT for liver function showed no statistical difference between T2DM and the control group, as did uric acid and albumin levels.

Serum TST activity was lower in T2DM cases than in the healthy control group (8.5(3.8) vs. 19(2) U/ml, respectively) as shown in (Table 2). There was a 46% decrease in the diabetic group compared to the control group, with a statistically significant variation ($p < 0.001$), this finding is consistent with what was reported by Kruithof et al., 2022 [14], who found that TST is a genetic marker for resisting obesity-related T2DM due to a negative genetic association between them. It was also found that enzyme activity decreased with increasing age, indicating an inverse relationship between enzyme activity and age. However, no statistical difference was observed in TST activity between females and males in the groups. Additionally, it was found that enzyme activity increased with smoking.

The antioxidant compounds, such as vitamin C, vitamin E, GSH, Trx, and the activity of arylesterase, were significantly lower in T2DM compared to the control group, as shown in Table 3. On the other hand, oxidant compounds, such as the activity of peroxidase, MDA, and peroxy-nitrite, were significantly higher in T2DM.

Table 4 and Figure 1 show the correlation coefficient of TST activity with antioxidant and oxidant compounds in the T2DM group. The results of the correlation coefficient showed a positive correlation between TST activity and both (Trx) and (GSH) ($r=0.75$, $r=0.77$, respectively), and a negative correlation between TST activity and both MDA and peroxy-nitrate ($r=-0.73$, $r=-0.81$, respectively).

DISCUSSION

The results of the study showed that the activity of TST decreases in T2DM patients who visit the Al-Wafa Center for Endocrinology and Diabetes in Mosul, aged 33 to 65 years, and for both sexes, compared to the healthy group. Additionally, advancing age is inversely related to TST activity, while activity does not differ between males and females. TST activity also increases in smokers.

According to a study by Perridon et al. [21] on decreased TST activity, the reason may be the loss of proteostasis, characterized by a reduced ability to maintain protein quality control in T2DM, which could result in the misfolding or degradation of TST, decreasing its levels. Moreover, stem cell

Table 1. The demographic and anthropometric values of the participants

Variable	Controls group Median & (IQR)	T2DM group Median & (IQR)	reference values
Age (year)	50 (8.5)	56.5 (10.5)	-
Sex (Female / Male)	83/67	85/65	-
Smoking/ non-Smoking	80/70	82/68	-
Systolic blood pressure (mmHg)	121 (11)	144 (14)*	<120
Diastolic blood pressure (mHg)	70 (10)	81 (10)*	<80
weight (Kg)	77 (20)	98 (33)*	-
BMI (Kg/m ²)	34 (10.5)	38.5 (11) *	30 and 39.9 obesity.
Waist Circumference (cm)	93 (12)	127 (14.5)*	80–94
Hip Circumference (cm)	104.5 (12)	118.5 (10)*	94–108
Glucose (mmol/L)	5.4 ± (1.2)	10 (2.9)*	3.9–5.6
HbA1c %	4.5(1.9)	7.3 (2.7)*	4–5.6
TC (mmol/L)	1.1 (0.55)	3 (1)*	Less than 5.2
TG (mmol/L)	0.82 (0.25)	1.3 (0.35)*	Less than 1.7
HDL (mmol/L)	7.0 (0.6)	2.5 (0.5)*	1.6
LDL (mmol/L)	0.7 (0.2)	1.6 (0.3)*	Less than 2.6
VLDL (mmol/L)	0.085 (0.038)	0.223 (0.085)*	0.05 to 0.78
Non HDL (mmol/L)	4.1 (0.8)	6.8 (0.6)*	Less than 4mmol/L
Urea (mg/dL)	27 (3.2)	26.8 (2.5)	20–45
Creatinine (mg/dL)	0.72 (0.06)	0.79 (0.05)	0.7 to 1.3
AST (U/L)	23.8 (4)	27 (6)	8–48
ALT (U/L)	24.5 (2.9)	28 (4)	7–55
Albumin(g/L)	42 (4)	39 (3. 5)	34–54
Uric acid(mg/dl)	3.9 (0.3)	4.7 (0.5)	2.7–7.3
Insulin (μU/mL)	9.5 (1.7)	7.6 (1.2)*	5–12
HOMA-IR	1.7 (0.5)	2.1 (0.3)*	0.5–1.4

*Significant at the level $P \leq 0.01$

Note: HbA1C : Hemoglobin A1C ; BMI: Body mass index ; TG: Triglyceride; HDL: High Density Lipoprotein; Non HDL: non- High Density Lipoprotein ; TC: Total cholesterol; LDL: Low Density Lipoprotein; VLDL: Very-low-density lipoprotein; AST: Aspartate Transaminase; ALT: Alanine Transaminase.

Table 2. TST Activity of Control and Patient Groups

Influential factors		Activity of TST (U /ml) Median & (IQR)		%
		control group	(T2D) Patients group	
Age (years)	(35–45)	24 (6)a	14 (4)a	-41
	(46–55)	19 (3)b	10 (2)b*	-47
	(>55)	14 (2)c	6 (3)c*	-57
Sex	Male	20(3)a	10 (1)a*	-50
	Female	23 (3)a	12 (3)a*	-47
Smoking	Smoking	24 (4)a	14 (3)a*	-41
	Non-smoking	16 (3)b	6 (2)b*	-62
Total		19 (2)	8.5 (3.8)	- 55

* Indicates the statistical difference at the level $p \leq 0.01$ between the patients and the control group.

Different letters: indicate the presence of a statistical difference between the subgroups of the same group, while similar letters indicate the absence of a statistical difference at the level $p \leq 0.01$.

Table 3. The oxidant and antioxidant compounds for the control and patient groups

The oxidant and antioxidant compounds	Control group Median & (IQR)	(T2D) Patients group Median & (IQR)
MDA (μmol/L)	2.7 (2)	9.2 (3)*
Peroxynitrite(M\L)	16.5 (4)	52 (5)*
Peroxidase(U/L)	71(10)	164 (20)*
Trx (μmol/L)	5.6 (2)	2.3 (1.5) *
GSH (μmol/L)	13 (3)	4.8 (2)*
Arylesterase(U/L)	108 (10)	73 (11) *
E (μmol\L) vitamin	38 (4)	20 (5)*
vitamin C (mg\dl)	6.5 (3)	3.4 (2)*

*Significant at the level $P \leq 0.01$

Note: MDA: malondialdehyde; GSH: glutathione; Trx: Thioredoxin.

Table 4. The correlation between TST activity and the oxidants and antioxidants compounds for patient group

TST activity	
The oxidants and antioxidants compounds	R-value
MDA (μmol/L)	-0.73*
Peroxynitrite (M/L)	-0.81*
Peroxidase(U/L)	0.26
Trx (μmol/L)	0.75*
GSH (μmol/L)	0.77*
Arylesterase (U/L)	0.38
vitamin C (mg/dl)	0.25
vitamin E (μmol/L)	0.41

*Significance at $p \leq 0.01$

exhaustion, which reduces the regenerative capacity of stem cells, may lead to fewer cells overall, including those that produce TST. Consequently, the deficiency of TST in aging individuals could stem from the combined effects of these interconnected hallmarks of aging, leading to reduced production or increased degradation of the enzyme [22].

Low TST activity in individuals with diabetes can be attributed to several factors linked to the disease. Diabetes can lead to mitochondrial dysfunction, which impairs TST activity. Additionally, diabetes is associated with elevated oxidative stress, which can damage mitochondrial enzymes like TST. The increased generation of reactive oxygen species (ROS) in diabetes can directly inhibit TST activity [9]. TST is involved in sulfur metabolism, and disturbances in this pathway, which are prevalent in diabetes, can reduce enzyme expression and functionality [15].

The decline in physiological functions and cellular damage associated with aging could impact enzymes involved in critical metabolic pathways, including TST. Cellular senescence, which results in the accumulation of senescent cells that secrete factors disrupting normal cellular function, can affect enzyme production [22]. Additionally, telomere attrition, where shortened telomeres lead to cellular senescence or apoptosis, may reduce the number of cells capable of producing TST. Age-related epigenetic alterations can further

down-regulate TST production by changing gene expression regulation [21]. Smoking increases oxidative stress, and TST activity may be elevated in smokers due to the increased need to convert cyanide to thiocyanate as part of the smoking detoxification process [23]. Therefore, it can be concluded that smoking may negatively affect the enzyme pathway in metabolic processes and shift the balance toward the cyanide detoxification pathway.

Many studies have shown that increased serum levels of MDA are due to enhanced oxidative stress processes in patients, which lead to an increase in the levels of free radicals and lipid peroxides, and, thus, an increase in the concentration of MDA, which is their metabolic product [24–25]. Peroxynitrite and peroxidase levels were increased due to oxidative stress in diabetes, as these are among the oxidizing factors whose effectiveness increases in the presence of oxidative stress, which causes the development of insulin resistance, dysfunction of pancreatic beta cells, mitochondrial dysfunction, and complications of diabetes [26]. Peroxynitrite is a strong oxidizing substance formed by the combination of NO with O₂• and decomposes quickly into highly reactive oxidizing species [27–28]. Peroxynitrite production increases significantly in many disorders due to increased oxidative stress, which leads to necrosis and programmed cell death [29]. Peroxynitrite can react with protein tyrosine lipoproteins and residues to form 3-nitrotyrosine. Elevated levels of 3-nitrotyrosine are considered a marker of inflammation in patients with T2DM. Peroxynitrite might play a role in both macrovascular and microvascular damage in T2DM [30].

Many studies have shown that decreased serum levels of Trx in patients with T2DM may be due to increased oxidative stress, which leads to increased production of free radicals and an increase in the concentration of thioredoxin-interacting protein (TXNIP). TXNIP increases when glucose concentration rises, leading to the generation of insulin resistance. Trx improves β-cell survival under a variety of environmental stresses [31–32]. Trx overexpression delays the onset of diabetes and protects against β-cell cytotoxicity [33–34].

GSH is a powerful antioxidant that scavenges free radicals, reduces fat peroxidation, and decreases the percentage of oxidized LDL. Therefore, the concentration of GSH

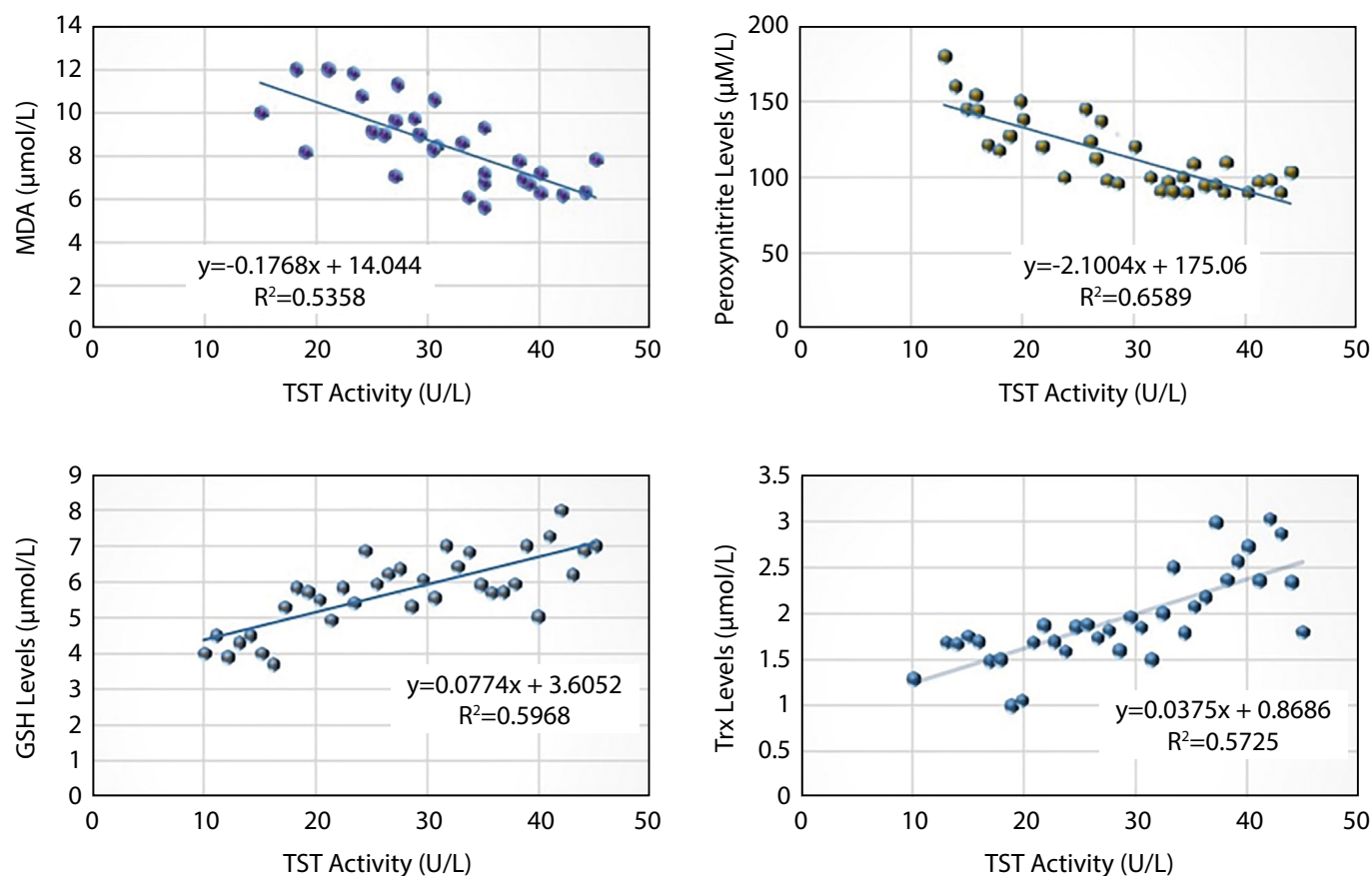


Figure 1. The correlation of TST activity with MDA ,Peroxynitrite, Trx and GSH

decreases due to its consumption or may be due to a decrease in the activity of glutathione peroxidase (GPx) [35]. Reduced serum arylesterase activity in diabetic patients might be caused by heightened oxidative stress, decreased HDL-C levels, and elevated BMI [36-37]. The reason for its decrease is due to the binding of fats to the free sulfhydryl group, rendering them ineffective [38].

Low levels of vitamins C and E may impair the function of beta cells in the pancreas, leading to insulin resistance and high blood sugar [39]. It has been found that hyperglycemia was significantly negatively associated with vitamins C and E in diabetics. Meanwhile, MDA was significantly inversely related to vitamins C and E. Additionally, oxidative stress in T2DM is indicated by reduced serum levels of vitamins C and E [40].

The results showed a negative correlation between TST activity with MDA and peroxynitrite in the T2DM group. The reason for this may be that TST deficiency leads to increased ROS production in fat cells, which may be associated with elevated MDA levels [41]. TST deficiency also affects the production of reactive nitrogen species (RNS), including peroxynitrite. Low TST activity alters the balance of RNS, contributing to an impaired ability to manage oxidative damage. Peroxynitrite is highly reactive and can cause damage to proteins, lipids, and DNA, exacerbating oxidative stress [9].

In addition, the results showed a positive correlation in the activity of the TST in the T2DM group with GSH and Trx. GSH plays a crucial role in modulating the activity of this enzyme. Involved in TST, GSH acts as an essential cofactor that helps maintain the redox state of the cell, thus support-

ing the proper function of enzymes. The interaction between GSH and TST is critical for maintaining cellular detoxification, especially under oxidative stress [42].

Trx, due to its redox modulatory function, can indirectly influence TST activity by maintaining a balanced redox state, which is critical for cysteine-dependent enzymatic functions, such as TST. This may contribute to maintaining a cellular environment that allows optimal Trx function, particularly in detoxifying reactive sulfur species that can arise under oxidative conditions. Together, Trx and GSH contribute to cellular defense mechanisms against oxidative damage [43].

The results of the study show that decreased TST activity is associated with increased oxidative stress in T2DM patients, reflecting the biological importance of TST. Its activity can be enhanced by thiosulfate, which reacts with the thiol group to generate hydrogen sulfide, thereby removing oxidative radicals and increasing GSH levels. Additionally, thiosulfate acts as an antioxidant by eliminating superoxide. TST may play an important role in protecting cells from oxidative stress and supporting metabolic stability through three possible mechanisms, firstly: Neutralizing reactive oxygen and nitrogen species (ROS and RNS): This helps maintain redox balance and supports antioxidant systems, particularly by regenerating GSH and Trx, which are essential for protecting cells especially mitochondria from oxidative damage. Secondly: Regulating hydrogen sulfide signaling and redox balance: This further contributes to cellular protection. Finally: Interacting with enzymes involved in oxidative metabolism: By doing so, TST helps regulate cellular metabolism and protect against oxidative stress.

LIMITATIONS OF THE RESEARCH

The study had some limitations. As a case-control study conducted at a single medical center, the results may have been influenced by the patients' lifestyle. Additionally, the study included specific age criteria, so the findings may not be applicable to all patients across different age groups. A multicenter study with a larger sample size, including individuals over the age of sixty-five, is needed to validate these results.

CONCLUSION

The activity of TST is low in Type 2 diabetic patients and is correlated with MDA and peroxynitrite levels as oxidants, as well as Trx and GSH as markers of antioxidants. These findings suggest that negative changes in the role of TST, associated with increased oxidative stress, may contribute to the progression and severity of T2DM. This indicates that TST could serve as a key biomarker in the development and progression of oxidative stress processes. Furthermore, reg-

ulating these processes by enhancing enzyme activity may present a potential therapeutic target. Future research involving different groups and larger scales is recommended to validate and expand upon these findings.

ADDITIONAL INFORMATION

Source of financing. None.

Conflicts of interest. None.

Participation of authors. Marwa M. Mawajdeh — carried out all the experiments, obtained and analyzed the data, interpreted the results, and wrote the article. Thikra Ali Allwsh — made a significant contribution to the study design, obtained and analyzed the data, interpreted the results, and wrote the article. All the authors approved the final version of the article before publication and expressed their consent to be responsible for all aspects of the work, including proper investigation and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

Acknowledgments. We would like to express our gratitude and appreciation to Al-Wafa Center for Endocrinology and Diabetes in Mosul for helping us work with all patients, as well as to the University of Mosul for supporting the completion of the study.

REFERENCES

- International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 10th ed. International Diabetes Federation; 2023. Available at: <https://diabetesatlas.org>
- García-García U, Benito-Vicente A, Jebbari S, et al. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci.* 2020;21(17):6275. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21176275>
- Vona R, Pallotta L, Cappelletti M, Severi C, Matarrese P. The Impact of Oxidative Stress in Human Pathology: Focus on Gastrointestinal Disorders. *Antioxidants (Basel).* 2021;10(2):201. doi: <https://doi.org/10.3390/antiox10020201>
- Pasupuleti VR, Arigela CS, Gan SH, et al. A Review on Oxidative Stress, Diabetic Complications, and the Roles of Honey Polyphenols. *Oxid Med Cell Longev.* 2020;2020:8878172. doi: <https://doi.org/10.1155/2020/8878172>
- Yaribeygi H, Sathyapalan T, Atkin SL, Sahebkar A. Molecular Mechanisms Linking Oxidative Stress and Diabetes Mellitus. *Oxid Med Cell Longev.* 2020;2020:8609213. doi: <https://doi.org/10.1155/2020/8609213>
- Charlton A, Garzarella J, Jandeleit-Dahm KAM, Jha JC. Oxidative Stress and Inflammation in Renal and Cardiovascular Complications of Diabetes. *Biology (Basel).* 2020;10(1):18. doi: [10.3390/biology10010018](https://doi.org/10.3390/biology10010018)
- Chaudhary M, Gupta R. Cyanide detoxifying enzyme: Rhodanese. *Curr Biotechnol.* 2012;1:327-335. doi: <https://doi.org/10.2174/2211550111201040327>
- Morton N, Beltram J, Carter R, et al. Genetic identification of thiosulfate sulfurtransferase as an adipocyte-expressed antidiabetic target in mice selected for leanness. *Nat Med.* 2016;22:771-779. doi: <https://doi.org/10.1038/nm.4115>
- Luo Y, Chatre L, Melhem S, et al. Thiosulfate sulfurtransferase deficiency promotes oxidative distress and aberrant NRF2 function in the brain. *Redox Biol.* 2023;68:102965. doi: <https://doi.org/10.1016/j.redox.2023.102965>
- Rydz L, Wróbel M, Jurkowska H. Sulfur Administration in Fe-S Cluster Homeostasis. *Antioxidants (Basel, Switzerland).* 2021;10(11):1738. doi: <https://doi.org/10.3390/antiox10111738>
- Benchoam D, Cuevasanta E, Roman JV, Banerjee R, Alvarez B. Acidity of persulfides and its modulation by the protein environments in sulfide quinone oxidoreductase and thiosulfate sulfurtransferase. *J Biol Chem.* 2024;300(5):107149. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2024.107149>
- Nandi DL, Horowitz PM, Westley J. Rhodanese as a thioredoxin oxidase. *Int J Biochem Cell Biol.* 2000;32(4):465-473. doi: [https://doi.org/10.1016/s1357-2725\(99\)00035-7](https://doi.org/10.1016/s1357-2725(99)00035-7)
- Alsohaibani R, Claudel AL, Perchat-Varlet R, et al. Rhodanese-Fold Containing Proteins in Humans: Not Just Key Players in Sulfur Trafficking. *Antioxidants (Basel, Switzerland).* 2023;12(4):843. doi: [10.3390/antiox12040843](https://doi.org/10.3390/antiox12040843)
- Kruihof PD, Lunev S, Lozano SPA, et al. Unraveling the role of thiosulfate sulfurtransferase in metabolic diseases. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2020;1866(6):165716. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2020.165716>
- Al-Dahmani ZM, Hadian M, Ruiz-Moreno AJ, et al. Identification and characterization of a small molecule that activates thiosulfate sulfurtransferase and stimulates mitochondrial respiration. *Protein Sci.* 2023;32(11):e4794. doi: <https://doi.org/10.1002/pro.4794>
- Dasgupta R, Shetty SP. Assessment of insulin resistance: From the bench to bedside. *Metabolic Syndrome.* 2024;351-365.
- Urbanska K, Wiater A, Nowak A. Thiosulfate sulfurtransferase activity in rat tissues in the presence of organic nitriles. *Acta Biochim Pol.* 2002;49(1):109-114.
- D'souza D, Subhas BG, Shetty SR, Balan P. Estimation of serum malondialdehyde in potentially malignant disorders and post-antioxidant treated patients: A biochemical study. *Contemp Clin Dent.* 2012;3(4):448-451. doi: <https://doi.org/10.4103/0976-237X.107438>
- Arnér ES, Zhong L, Holmgren A, Lester P. Preparation and assay of mammalian thioredoxin and thioredoxin reductase. *Methods Enzymol.* 1999;300:226-239. doi: [https://doi.org/10.1016/S0076-6879\(99\)00129-9](https://doi.org/10.1016/S0076-6879(99)00129-9)
- Saadon SR, Allwsh TA. A clinical study of lipocalin 2 and its relation with oxidative and antioxidative factors in arthritis. *MMSL.* 2024;93(4):335-341. doi: <https://doi.org/10.31482/mmsl.2023.040>
- Perridon BW, Leuvenink HG, Hillebrands JL, et al. The role of hydrogen sulfide in aging and age-related pathologies. *Aging.* 2016;8(10):2264-2289. doi: <https://doi.org/10.18632/aging.101026>
- Szlezak D, Bronowicka-Adamska P, Hutsch T, et al. Hypertension and aging affect liver sulfur metabolism in rats. *Cells.* 2021;10(5):1238. doi: <https://doi.org/10.3390/cells10051238>
- San Gabriel PT, Liu Y, Schroder AL, Zoellner H, Chami B. The Role of Thiocyanate in Modulating Myeloperoxidase Activity during Disease. *Int J Mol Sci.* 2020;21(17):6450. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21176450>
- Mas-Bargues C, Escrivá C, Dromant M, et al. Lipid peroxidation as measured by chromatographic determination of malondialdehyde. Human plasma reference values in health and disease. *Arch Biochem Biophys.* 2021;709:108941. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ab.2021.108941>
- Najafi A, Pourfarzam M, Zadhoush F. Oxidant/antioxidant status in type-2 diabetes mellitus patients with metabolic syndrome. *J Res Med Sci.* 2021;26:6. doi: https://doi.org/10.4103/jrms.JRMS_249_20
- Newsholme P, Keane KN, Carlessi R, Cruzat V. Oxidative stress pathways in pancreatic β -cells and insulin-sensitive cells and tissues: importance to cell metabolism, function, and dysfunction. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2019;317(3):C420-C433. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00141.2019>

27. Bahadoran Z, Mirmiran P, Kashfi K, Ghasemi A. Vascular nitric oxide resistance in type 2 diabetes. *Cell Death Dis.* 2023;14(7):410. doi: <https://doi.org/10.1038/s41419-023-05935-5>
28. Piacenza L, Zeida A, Trujillo M, Radi R. The superoxide radical switch in the biology of nitric oxide and peroxynitrite. *Physiol Rev.* 2022;102(4):1881-1906. doi: <https://doi.org/10.1152/physrev.00005.2022>
29. Bala A. Regulatory role of peroxynitrite in advanced glycation end products mediated diabetic cardiovascular complications. *World J Diabetes.* 2024;15(3):572-574. doi: <https://doi.org/10.4239/wjdv15i3.572>
30. Tuell D, Ford G, Los E, Stone W. The role of glutathione and its precursors in type 2 diabetes. *Antioxidants.* 2024;13(2):184. doi: <https://doi.org/10.3390/antiox13020184>
31. Stancill JS, Corbett JA. The Role of Thioredoxin/Peroxiredoxin in the β -Cell Defense Against Oxidative Damage. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:718235. Published 2021 Sep 7. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.718235>
32. Xu LL, Gao W, Chen ZM, et al. Relationships between diabetic nephropathy and insulin resistance, inflammation, Trx, Txnip, CysC and serum complement levels. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24(22):11700-11706. doi: https://doi.org/10.26355/eurrev_202011_23815
33. Kar A, Paramasivam B, Jayakumar D, Swaroop AK, Jubie S. Thioredoxin Interacting Protein Inhibitors in Diabetes Mellitus: A Critical Review. *Curr Drug Res Rev.* 2023;15(3):228-240. doi: <https://doi.org/10.2174/2589977515666230214101808>
34. Liu C, Dong W, Lv Z, Kong L, Ren X. Thioredoxin-interacting protein in diabetic retinal neurodegeneration: A novel potential therapeutic target for diabetic retinopathy. *Front Neurosci.* 2022;16:957667. doi: <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.957667>
35. Averill-Bates DA. The antioxidant glutathione. *Vitam Horm.* 2023;121:109-141. doi: <https://doi.org/10.1016/bs.vh.2022.09.002>
36. Nikzad A, Alizadeh A, Abediankenari S, Kashi Z, Mahrooz A. Paraoxonase 1 Activity is Associated with Interleukin-6 Levels in Type 2 Diabetes: Effects of Age and Gender. *Int J Prev Med.* 2023;14:23. doi: https://doi.org/10.4103/ijpvm.ijpvm_161_21
37. Castañé H, Jiménez-Franco A, Martínez-Navidad C, et al. Serum Arylesterase, Paraoxonase, and Lactonase Activities and Paraoxonase-1 Concentrations in Morbidly Obese Patients and Their Relationship with Non-Alcoholic Steatohepatitis. *Antioxidants (Basel).* 2023;12(12):2038. doi: <https://doi.org/10.3390/antiox12122038>
38. Marsillach J, Richter RJ, Costa LG, Furlong CE. Paraoxonase-1 (PON1) Status Analysis Using Non-Organophosphate Substrates. *Curr Protoc.* 2021;1(1):e25. doi: <https://doi.org/10.1002/cpz1.25>
39. Razip NNM, Gopalsamy B, Abdul Mutalib MS, et al. Correlation between Levels of Vitamins D3 and E in Type 2 Diabetes Mellitus: A Case-Control Study in Serdang, Selangor, Malaysia. *Nutrients.* 2021;13(7):2288. doi: <https://doi.org/10.3390/nu13072288>
40. Hattiwale S. Status of non-enzymatic antioxidant vitamins (C and E) in patients either with type 2 diabetes mellitus or hypertension alone and coexisted diabetes and hypertension. *Academic Journal Of Health Sciences.* 2022;37(4):47-51. doi: <https://doi.org/10.3306/AJHS.2022.37.04.47>
41. McFadden CE. *Investigating the role of thiosulfate sulfurtransferase in adipose tissue dysfunction in obesity* [Thesis for the Degree of Doctor of Philosophy (PhD)]. University of Edinburgh; 2018.
42. Melideo SL, Jackson MR, Jorns MS. Biosynthesis of a central intermediate in hydrogen sulfide metabolism by a novel human sulfurtransferase and its yeast ortholog. *Biochemistry.* 2014;53(28):4739-4753. doi: <https://doi.org/10.1021/bi500650h>
43. Libiad M, Motl N, Akey DL, et al. Thiosulfate sulfurtransferase-like domain-containing 1 protein interacts with thioredoxin. *J Biol Chem.* 2018;293(8):2675-2686. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.RA117.000826>

AUTHORS INFO

***Thikra A. Allwsh**, Professor, PhD in Biochemistry; address: Iraq, Mosul, Al-Zahraa Street, 41003; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3479-8001>; ResearcherID: <https://www.researchgate.net/profile/Thikra-Allwsh>; Scopus Author ID: 57226087609; e-mail: thekraallwsh@uomosul.edu.iq

Marwa M. Mawajdeh, Master's student in Biochemistry; ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-0918-9743>; e-mail: marwa.23scp80@student.uomosul.edu.iq

*Corresponding author.

TO CITE THIS ARTICLE:

Mawajdeh MM, Allwsh TA. The role of thiosulfate sulfurtransferase in oxidative stress for type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus.* 2025;28(4):359-366. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13279>

ЦИТИРОВАТЬ:

Mawajdeh MM, Allwsh TA. Роль тиосульфат-сульфуртрансферазы в окислительном стрессе при сахарном диабете 2 типа // *Сахарный диабет.* — 2025. — Т. 28. — №4. — С. 359-366. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13279>

ВЛИЯНИЕ ЦИРКАДНЫХ РИТМОВ НА УГЛЕВОДНЫЙ ОБМЕН В НОРМЕ И ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ



© И.В. Мисникова, Д.Э. Золоева*

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

Большинство процессов в организме человека и других живых организмов подчинено биоритмам. Под термином «Биоритмы» понимают периодически повторяющиеся изменения биологических процессов. Биологические ритмы наследственно закреплены и являются важнейшими факторами естественного отбора и адаптации организмов. Циркадные ритмы у человека регулируются центральными и периферическими часами. Центральные часы расположены в супрахиазматическом ядре (СЯГ) переднего гипоталамуса, а периферические часы находятся в различных тканях и органах организма человека, включая мозг, поджелудочную железу, печень, жировую ткань, желудочно-кишечный тракт и мышцы. Внешние и внутренние сигналы находятся в постоянной синхронизации и обеспечивают гомеостаз. Несоответствие внутренних биологических часов с внешними сигналами может приводить к десинхронизации циркадных ритмов. Десинхронизация циркадного ритма может приводить к возникновению метаболически-ассоциированных заболеваний, в том числе к развитию сахарного диабета 2 типа (СД2), ожирению и к худшему контролю гликемии. В этой статье рассматриваются влияние циркадных ритмов на биологические процессы и на секрецию гормонов, также связь между циркадными ритмами и метаболизмом глюкозы у людей с СД2 и нормогликемией.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: циркадный ритм; время приема пищи; сахарный диабет; часовой ген.

THE INFLUENCE OF CIRCADIAN RHYTHMS ON CARBOHYDRATE METABOLISM IN HEALTH AND IN DIABETES MELLITUS

© Inna V. Misnikova, Dzerassa E. Zoloeva*

Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky, Moscow, Russia

Most processes in the human body and other living organisms are governed by biorhythms. The term biorhythms refers to periodically recurring changes in biological processes. Biological rhythms are genetically fixed and are crucial factors in natural selection and adaptation of organisms. In humans, circadian rhythms are regulated by central and peripheral clocks. The central clock is located in the suprachiasmatic nucleus (SCN) of the anterior hypothalamus, while peripheral clocks are found in various tissues and organs of the human body, including the brain, pancreas, liver, adipose tissue, gastrointestinal tract, and muscles. External and internal signals are in constant synchronization, ensuring homeostasis. A mismatch between internal biological clocks and external signals can lead to desynchronization of circadian rhythms. Desynchronization of the circadian rhythm may result in the onset of metabolically associated diseases, including the development of type 2 diabetes, obesity, and poorer glycemic control. This article examines the impact of circadian rhythms on biological processes and hormone secretion, as well as the relationship between circadian rhythms and glucose metabolism in individuals with type 2 diabetes and normoglycemia.

KEYWORDS: circadian rhythm; meal timing; diabetes mellitus; clock gene.

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет 2 типа (СД2) является серьезной социальной медицинской проблемой вследствие высокой распространенности и повышенного риска развития кардио-ренальной патологии. Ожирение и метаболический синдром значительно увеличивают риск развития СД2 [1]. Изучение факторов, лежащих в основе развития ожирения, метаболического синдрома и СД2, является важнейшей задачей современной науки, так как выяснение их роли может раскрыть новые возможности в профилактике и лечении СД2. В последнее время значительный интерес вызывает участие циркадной системы в развитии метаболических нарушений, которая

является основным регулятором большинства физиологических процессов в организме человека. В настоящее время появляется все больше доказательств, связывающих нарушения циркадного ритма не только с ключевыми компонентами метаболического синдрома, но и с его основными сопутствующими заболеваниями, включая нарушения сна, депрессию, стеатогепатит и когнитивную дисфункцию. Исходя из этого, в 2019 г. группа ученых (Zimmet P., Alberti K.G.M.M., Stern N., Bilu C., El-Osta A., Einat H., Kronfeld-Schor N.) предложила переименовать метаболический синдром в «циркадный синдром», обосновывая это важностью нарушений циркадного ритма в качестве этиологического фактора, лежащего в основе метаболического синдрома [2]. Исследование

на китайской популяции показало, что циркадный синдром является лучшим предиктором сердечно-сосудистых заболеваний, чем метаболический [3].

ФИЗИОЛОГИЯ ЦИРКАДНЫХ РИТМОВ

Практически все физиологические процессы в организме подчинены циркадным ритмам, около 24-часовым биологическим колебаниям, которые поддерживают течение физиологических процессов в синхронизации с внешней средой — геофизическим временем [4]. Не являются исключением процессы, обеспечивающие определенный уровень глюкозы крови: глюконеогенез в печени и почках [5].

Организм человека использует экзогенные сигналы — так называемые зейтгеберы, в переводе с немецкого — «дающие время», благодаря которым различные физиологические процессы соотносятся с циркадными ритмами. Степень освещенности является основным, но не единственным зейтгебером. Также к экзогенным стимулам, регулирующим циркадные ритмы, относятся прием пищи, температура окружающей среды, физические упражнения, социальное взаимодействие, медикаментозные препараты и обучение [6, 7]. В нормальных физиологических условиях все зейтгеберы тесно взаимосвязаны. Но существует и эндогенная регуляция — внутренние биологические часы, хорошо скоординированная система обратной связи, поддерживающая циркадную регуляцию. Она включает в себя контроль над экспрессией мРНК, стабильностью белка, состоянием хроматина, а также синтеза и действия метаболитов для соблюдения циркадных ритмов. К центральным биологическим (циркадным) часам относится СЯГ. Это координационный «часовой» центр, который служит для обработки информации от сигналов внешней и внутренней среды, и для оповещения о времени суток для периферических клеток [8]. Свет попадает на сетчатку глаза, где во внутренних слоях находятся светочувствительные ганглиозные клетки сетчатки. Они генерируют сигнал об уровне освещенности, который поступает на вентромедиальную группу нейронов в СЯГ, которое синхронизирует свои собственные нейронные клеточные часы. В СЯГ возникает циркадная ритмичность — эндогенное колебание активности различных функций с почти 24-часовым периодом [9]. Циркадные часы контролируют уровень глюкокортикоидов через гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось (ГГНО), что обуславливает непосредственное влияние на углеводный обмен [10].

На периферии в каждой клетке имеется свой часовой механизм, сопряженный с главными часами в СЯГ. Эти периферические ритмы имеют уникальную фазовую связь с основными часами, которая координируется через нейронные пути, нейропептиды и гормоны [11]. Биологические часы представляют из себя группы молекул в клетках, распределенных по всему организму [12]. Циркадный ритм передается в другие области мозга и на периферию через прямые нейронные связи с другими частями гипоталамуса, а также через симпатическую нервную систему и ряд гормональных сигналов. Периферические часы интегрируют сигналы СЯГ с факторами окружающей среды, образом жизни и собственными автономными ритмами, тем самым

поддерживают циркадный ритм энергетического обмена организма [13]. Центральные часы связаны с периферическими посредством эндокринной системы [14].

ЦИРКАДНЫЙ РИТМ НА МОЛЕКУЛЯРНОМ УРОВНЕ

Циркадная регуляция на молекулярном уровне осуществляется за счет двух петель обратной связи [15], которые находятся под контролем часовых генов. Часовые гены играют определяющую роль в работе как отдельных клеток, так и всего организма. К важным часовым генам относят:

- гены периода (*PER1*, *PER2*, *PER3*);
- гены криптохрома (*CRY1*, *CRY2*);
- ген *TIM* (*TIMELESS*);
- ген мозгового и мышечного аналога ядерного транслокатора ариловых углеводородов brain and muscle aryl hydrocarbon nuclear translocator (*BMAL1* или *ARNTL*);
- ген циркадных локомоторных выходных циклов circadian locomotor output cycles kaput (*CLOCK*);
- гены reverse strand of *ERBA* *REV-ERBa* и β (член суперсемейства ядерных рецепторов лиганд-регулируемых факторов транскрипции);
- ген *ROR* — ретиноид-связанные орфанные рецепторы, участвует в метаболических процессах.

Двумя наиболее изученными белками, продуцируемыми часовыми генами, у млекопитающих являются белки *CLOCK* и *BMAL1*, которые связываются друг с другом, накапливаются в цитоплазме, потом переходят в ядро клетки и там прикрепляются к специальному участку на дезоксирибонуклеиновой кислоте (ДНК) под названием *E-box* [16, 17]. К началу темного времени суток их концентрация достигает максимума. Белки *BMAL1* и *CLOCK* активируют транскрипцию и трансляцию генов *PER 1-3*, *CRY*, что происходит рано утром. К полудню образуется максимальное количество белков *PER* и *CRY*. К вечеру белки *PER* и *CRY* транслоцируются в ядро и взаимодействуют с *BMAL1* и *CLOCK*, тем самым подавляя их активность. Потом *PER* и *CRY* постепенно распадаются, высвобождаются молекулы *BMAL1* и *CLOCK*, чтобы начать новый суточный цикл. Это образует первую петлю обратной связи.

Во второй петле обратной связи гены *REV-ERBa* и *REV-ERB β* , *ROR* подавляют *BMAL1* (рис. 1) [18]. *REV-ERBa* участвует в метаболизме липидов и глюкозы, термогенезе, дифференцировке адипоцитов и мышц, а также в биогенезе митохондрий. Недавние исследования в области циркадных ритмов и метаболизма обнаружили, что ген *REV-ERBa* является важным элементом в регуляции циркадных ритмов и метаболизма у животных и у человека. Этот ген отвечает за функции как центральных, так и периферических часовых систем организма. У людей несколько полиморфизмов *REV-ERBa* связаны с увеличением риска ожирения и метаболического синдрома. Особенно важная его роль проявляется в тканях поджелудочной железы, где он регулирует секрецию глюкагона и инсулина, регулирует пролиферацию β -клеток поджелудочной железы и гены, участвующие в метаболизме липидов. Таким образом, *REV-ERBa* играет ключевую роль в нескольких процессах, связанных с физиологией α и β -клеток поджелудочной железы.

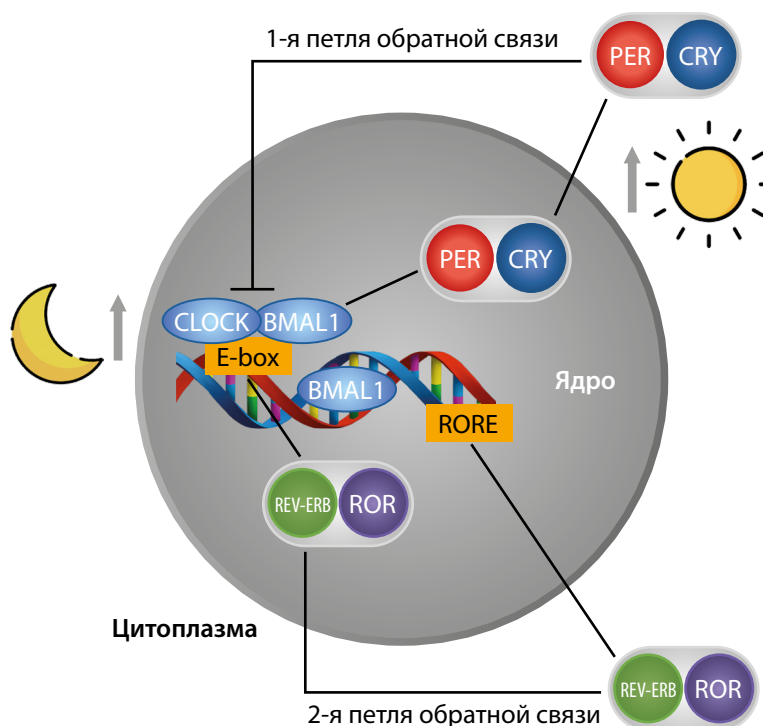


Рисунок 1. Схематическое изображение молекулярной структуры циркадных часов (адаптировано из работы Vieira и соавт., 2015 г.) [18].

Примечание: *CLOCK* — ген циркадных локомоторных выходных циклов circadian locomotor output cycles kaput; *BMAL1* — ген мозгового и мышечного аналога ядерного транслокатора ариловых углеводородов brain and muscle aryl hydrocarbon nuclear translocator; *E-box* — регуляторный участок ДНК; *ROR* — ретиноид-связанные орфанные рецепторы, ген, который участвует в метаболических процессах; *REV-ERB* — член суперсемейства ядерных рецепторов лиганд-регулируемых факторов транскрипции; *PER* — ген периода; *CRY* — ген криптохрома.

1 петля обратной связи показывает, что белки — активаторы *CLOCK* и *BMAL1* прикрепляются к участку *E-box* и активируют транскрипцию и трансляцию генов *PER* и *CRY*, что происходит рано утром. К вечеру эти гены транслируются в ядро и взаимодействуют с *BMAL1* и *CLOCK*, подавляя их активность.

2 петля обратной связи показывает, что *CLOCK* и *BMAL1* связываются с *E-box* и с генами *REV-ERB* и *ROR*. *ROR* способствует активации транскрипции гена *BMAL1* и подавлению *REV-ERB*. *REV-ERB* и *ROR* подавляют *BMAL1*.

ЗАВИСИМОСТЬ МЕТАБОЛИЗМА ГЛЮКОЗЫ ОТ ЦИРКАДНОЙ РЕГУЛЯЦИИ

Циркадные часы влияют на метаболизм глюкозы, холестерина, секрецию инсулина, глюкагона и лептина. Центры в супрахиазматических ядрах гипоталамуса осуществляют циркадную регуляцию через нейроэндокринную и вегетативную систему [19], поэтому секреция многих гормонов и нейромедиаторов подчинена суточным колебаниям (рис. 2).

ЦИРКАДНЫЕ КОЛЕБАНИЯ ГЛЮКОЗЫ У ЛИЦ С НОРМОГЛИКЕМИЕЙ

Толерантность к глюкозе изменяется в течение суток, причем у лиц без нарушений углеводного обмена утром толерантность к глюкозе выше, чем вечером [20]. При нормогликемии постпрандиальный пик после одинакового по составу приема пищи выше в ужин, чем в завтрак, поскольку чувствительность к инсулину достигает макси-

мума в утренние часы [21]. Это отличие не зависит от времени сна и бодрствования [22]. Концентрации инсулина, С-пептида и глюкагона меняются в зависимости от времени суток. Так, инсулин в постпрандиальном периоде ниже в ужин, С-пептид выше после обеда, а глюкагон выше после завтрака [23]. Во многом суточный ритм толерантности к глюкозе определяется изменениями в чувствительности тканей к инсулину и в чувствительности к глюкозе β-клеток поджелудочной железы (то есть глюкозоиндуцированной секреции инсулина поджелудочной железой).

Инсулин и циркадные ритмы влияют друг на друга. Между циркадными часами и циркадными вариациями секреции инсулина существует двунаправленная связь. Благодаря циркадной регуляции секреция инсулина β-клетками поджелудочной железы достигает максимума с полудня до 18:00 и снижается между полночью и 06:00 [24]. Инсулинорезистентность также регулируется циркадными часами. У лиц без сахарного диабета чувствительность к инсулину максимальна в утренние часы и минимальна вечером [20]. Циркадные часы определяют изменения в секреции кортизола, мелатонина и гормона роста, каждый из этих гормонов может оказывать влияние на чувствительность к инсулину. Следовательно, усиление или ослабление их секреции может изменять и степень инсулинорезистентности.

Кортизол влияет на показатели гликемии, липолиз, гликолиз, активность автономной нервной и иммунной систем, сердечно-сосудистую систему, головной мозг, настроение, сон и бодрствование [25]. Кортизол воздействует на сигнальные пути инсулина, ухудшает чувствительность к инсулину в ряде тканей, снижая поглощение

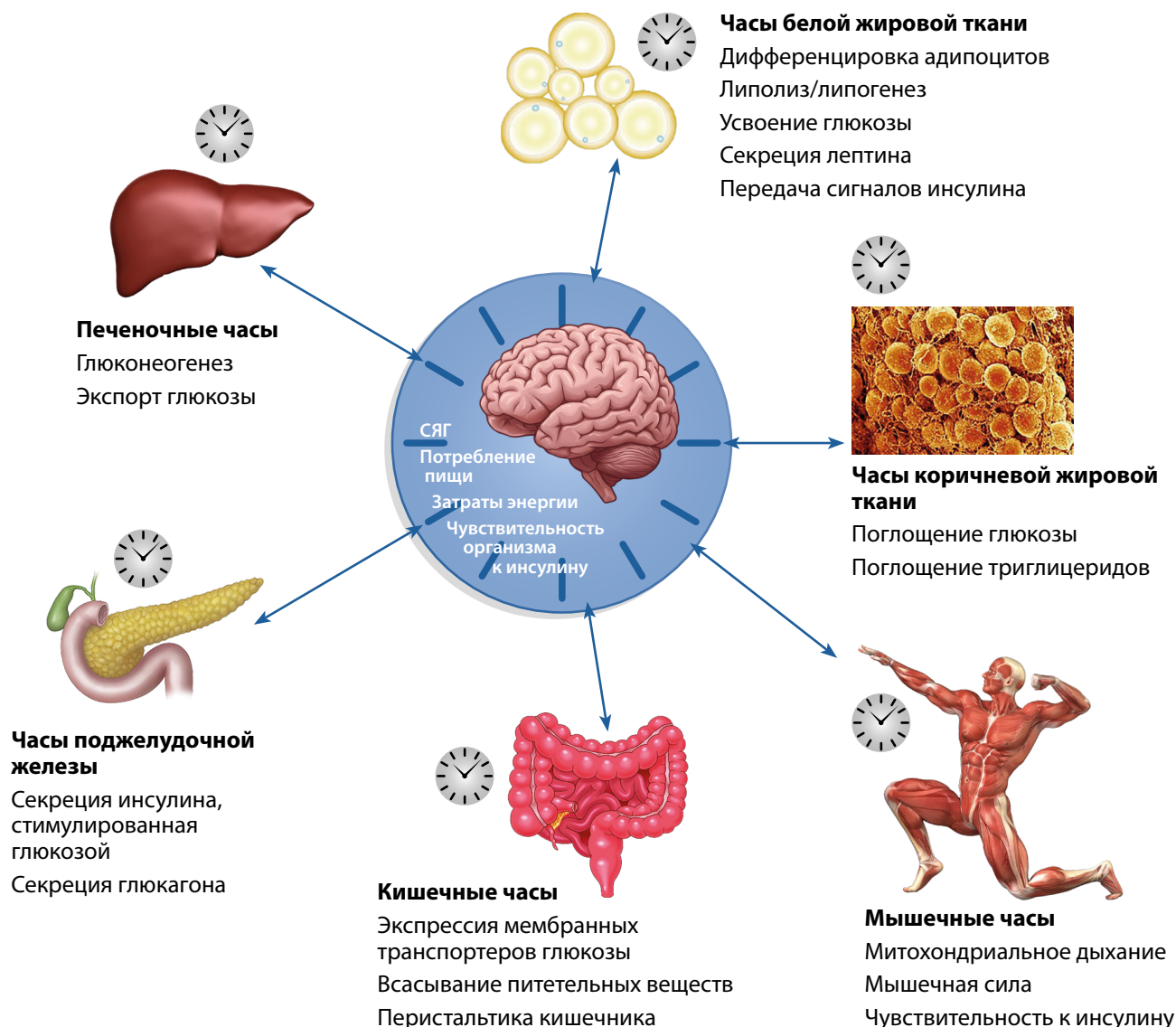


Рисунок 2. Метаболические процессы, подверженные циркадной регуляции (адаптировано из работы Stenvers и соавт., 2019 г.) [20].

СЯГ — супрахиазмальное ядро гипоталамуса

глюкозы и способствуя развитию инсулинорезистентности [26]. Синтез кортизола имеет 24-часовой циркадный ритм. Максимальная концентрация кортизола приходится на ранние утренние часы на 07:00–08:00, более низкие значения кортизола отмечаются в 02:00–04:00. Суточные колебания уровня кортизола стабильны, но изменения окружающей среды могут повлиять на уровень кортизола, например, острый или хронический стресс способствуют повышению его уровня. В свою очередь кортизол выполняет важную роль в регуляции циркадного ритма, он участвует в передаче циркадного сигнала из СЯГ в периферические ткани. Так, концентрация кортизола способна изменять биологические ритмы жировой ткани человека [27]. Нарушения циркадной регуляции кортизола могут повлиять на центральные и периферические часы. Кортизол воздействует на экспрессию часовых генов через рецепторы глюкокортикоидов в цитоплазме клеток-мишеней, активирует неактивное комплексное состояние цитоплазматического рецептора и подвергает его структурным изменениям. Глюкокортикоидный ответ регулирует экспрессию нескольких генов, в том числе *PER1*, *PER2*, *NPAS2* и *REV-ERBβ* [28].

Прием пищи ассоциирован с изменением в уровне кортизола [29]. Ограничение приема пищи, который включает в себя пропуск ужина, может обеспечить лучшее чувство бодрости утром, так как более низкий уровень кортизола ночью может улучшить качество сна, а более высокий утренний кортизол повышает бодрствование [30].

Мелатонин является еще одним гормоном, секреция которого тесно связана с циркадными ритмами. Усиление секреции мелатонина в темное время суток приводит к снижению чувствительности к инсулину. Мелатонин передает сигнал из СЯГ в периферические часы. Основным Zeitgeberом в секреции мелатонина является свет-темнота. На синтез мелатонина влияет как дневной естественный свет, так и искусственное освещение в ночное время. Концентрация мелатонина изменяется от воздействия света, сменной работы, проживания в близости полюсов Земли. Главной функцией этого гормона в организме является стимулирование сна, модуляция гормонов гипофиза и надпочечников, регуляция уровня глюкозы также участвует в иммунном ответе. Мелатонин влияет на качество сна, колебания его концентраций

влияют на состояние бодрствования. Высокая световая волна подавляет мелатонин в крови. Длительное регулярное воздействие света может смещать циркадный ритм мелатонина [31]. Мелатонин имеет рецепторы в СЯГ и в β -клетках поджелудочной железы, способен блокировать секрецию инсулина, которая стимулируется глюкозой [32]. Отсутствие мелатонина у крыс приводило развитию устойчивой резистентности к лептину и развитию избыточной массы тела, а лечение мелатонином снизило потребление пищи, массу тела и ожирение [33].

Гормон роста, секреция которого также подвержена циркадной регуляции через контроль цикла «сон-бодрствование», является контринсулярным гормоном и препятствует действию инсулина в печени и мышцах. Нарушения циркадных механизмов, в частности в ритме BMAL1, могут провоцировать изменения в секреции гормона роста и половых гормонов, что способствует инсулинорезистентности. Депривация сна, поздний хронотип, социальный джетлаг и сменная работа связаны с прогрессированием инсулинорезистентности. Полиморфизмы гена CLOCK также тесно связаны с инсулинорезистентностью. Циркадный ритм концентрации циркулирующего инсулина, в свою очередь, играет важную роль в синхронизирующем действии некоторых часовых генов, в частности *PER1* и *PER2*. Гормон роста секретируется соматотрофами гипофиза. Максимальная концентрация приходится на ночное время и минимальная — перед пробуждением. Суточный ритм гормона роста регулируется СЯГ и соматотрофами. Гормон роста увеличивает липолиз и влияет на толерантность к глюкозе. Повышение гормона роста во время раннего сна может повышать толерантность к глюкозе в середине сна у лиц с нормогликемией, в то время как повышение его до пробуждения может ухудшать толерантность к глюкозе [34].

Синтез **глюкагона** также подвержен циркадным колебаниям: секреция инсулина в ночное время суток снижается, а глюкагона — увеличивается, чтобы стимулировать глюкозу в печени и поддерживать ее уровень. Ежедневные колебания в плазме гормонов поджелудочной железы также могут поддерживаться независимо от поведения при голодании или приеме пищи.

Лептин — еще один важный маркер циркадного ритма. Лептин вырабатывается в адипоцитах и имеет рецепторы в гипоталамусе, пик концентрации достигается в ночное время. Этот гормон регулирует метаболизм, увеличивает термогенез за счет активации тиреоидных гормонов и активизирует симпатическую нервную систему, что приводит к усилению потребления энергии. Лептин ингибирует синтез аденозинтрифосфата (АТФ) в митохондриях, что способствует потреблению энергии в виде тепла. Нарушение циркадного ритма может повлиять на секрецию лептина, термогенез и энергетический гомеостаз [35, 36].

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЦИРКАДНУЮ РЕГУЛЯЦИЮ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

Время приема пищи (поздний завтрак и поздний ужин)

Изменения времени приема пищи могут нарушить хорошо построенную координацию и, как следствие, также изменить циркадную ритмичность многих гор-

монов, участвующих в метаболизме, таких как инсулин, глюкагон, адипонектин, кортикостерон, лептин, липокаин и висфатин [37]. По данным исследований, поздний первый прием пищи ассоциирован с развитием СД2 [38], а пропуск ужина связан с более низкими рисками прибавки массы тела и развитием ожирения [23]. Пропуск завтрака и поздний первый прием пищи могут способствовать увеличению уровня глюкозы в течение 24 часов и нарушать реакцию инсулина на глюкозу, что, в свою очередь, увеличивает риск развития СД2 [39].

Прием пищи незадолго до сна может приводить к дополнительному подъему гликемии по сравнению с более ранним приемом пищи. Мелатонин блокирует секрецию инсулина, которая стимулируется глюкозой после приема пищи [40]. Это может провоцировать неадекватный инсулиновый ответ после позднего ужина и постпрандиальную гипергликемию.

Ночной прием пищи может приводить к десинхронизации между периферическими и центральными часами, так как постоянные изменения во времени приема пищи могут нарушить циркадные ритмы, что в свою очередь может привести к неблагоприятным последствиям для здоровья [41].

Западная диета

Рацион является еще одним важным фактором, который влияет на циркадные ритмы. Исследования показали, что диета с высоким содержанием жиров у мышей влияет на их активность, меняя время, когда они наиболее активны. Это также связано с изменениями в работе генов, которые отвечают за циркадные ритмы, а также с ядерными рецепторами, которые регулируют факторы, управляющие этими ритмами. Эти изменения затрагивают гены, участвующие в использовании энергии в гипоталамусе, печени и жировых клетках [42, 29]. Анализ 10 486 взрослых (когорта NHANES), средний возраст которых составил 50 лет, показал практически двукратное возрастание риска циркадного синдрома у приверженных западной диете, и снижение риска его развития на так называемой «разумной» диете [43]. Западный тип питания характеризовался высоким потреблением рафинированных зерен, твердых жиров, сыра, сахаров, копченого мяса, красного мяса, томатов и томатных продуктов, яиц и заменителей яиц, а также белого картофеля. В то же время люди, придерживающиеся «разумной» диеты, потребляли много овощей (красных, оранжевых, темно-зеленых и других), масла, орехи и семена, цельного зерна, фруктов, йогурта, морепродуктов и соевых продуктов. Циркадные нарушения у приверженцев западной диеты могут быть спровоцированы употреблением большого количества жиров. Протекторный эффект «разумной» диеты на циркадную регуляцию можно частично объяснить наличием в продуктах питания мелатонина и его предшественника триптофана, поскольку мелатонин является регулятором циркадных ритмов [44].

Поздний хронотип

Время пика физической и умственной активности в течение дня несколько отличается. И на основании

этих отличий определяется хронотип человека. Также разделение на хронотипы проводят на основании временной точки — середины ночного сна (CHC):

- ✓ поздний (CHC $\geq$ 04:00);
- ✓ средний (CHC от 02:30 до 04:00);
- ✓ ранний (CHC $<$ 02:30).

Люди с поздним хронотипом имеют повышенный риск развития СД2, а также больший вес и окружность талии. J.H.P. van der Velde и его коллеги из Медицинского центра Лейденского университета (Нидерланды) определили хронотип у 5026 человек и оценили риск развития СД2. В течение периода наблюдения в 6,5 года у лиц с поздним хронотипом на 46% чаще развивался СД2, был больший процент висцерального жира и на 14% больше жира в печени [45].

Повышение риска СД2 у лиц с поздним хронотипом может быть вызвано несколькими причинами. Ранний хронотип ассоциируется с более выраженным пиком в секреции кортизола в утренние часы, который менее выражен у лиц с поздним хронотипом [46]. Изменения в ритмах секреции кортизола ведут к нарушениям метаболизма глюкозы, увеличению продукции глюкозы печенью, развитию инсулинорезистентности и могут приводить к СД2 [28].

В силу ряда причин у лиц с утренним и промежуточным хронотипом время приема пищи также может сдвигаться на более поздние часы, что может быть ассоциировано с худшими показателями метаболизма по сравнению с более ранним приемом пищи, соответствующим данным хронотипам [47].

Ночные смены

Образ жизни играет важную роль в поддержании биологических ритмов. Сменная работа способна нарушать биоритм, так как бодрствование в ночные часы смещает пики в уровне мелатонина, кортизола, изменяется работа периферических циркадных генов. Нарушения этих ритмов могут иметь негативные последствия для метаболического здоровья [48]. В исследованиях у людей со сменной работой наблюдали повышенный уровень артериального давления, триглицеридов и глюкозы, низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и висцеральное ожирение [49]. Соответственно, у людей со сменной работой имеются повышенные риски развития СД2 и метаболического синдрома [50]. Эти изменения обусловлены тем, что поздний отход ко сну или сокращение времени сна приводят к повышению уровня грелина, снижению уровня лептина, развитию инсулинорезистентности и к увеличению индекса массы тела [14]. Также есть данные, что длительная сменная работа может приводить к различным изменениям в метилировании ДНК и ускорению старения. Существует ассоциация между длительной сменной работой и изменениями в метилировании ДНК гена ZFNХ3, который кодирует белок, участвующий в циркадных ритмах [51]. Описано исследование, где выявили, что острая потеря сна у здоровых людей приводит к изменениям метилирования ДНК в жировой ткани по всему геному [52].

Мутации часовых генов

Результаты исследования показывают значительную связь между развитием СД2 и нарушениями в «часовых»

генах. [53]. Так, на экспериментальных моделях было показано, что мутации в часовых генах приводили к развитию СД2: мыши с дефицитом или мутацией в генах *BMAL1*, *CLOCK*, *PER2*, *CRY* имели измененный метаболизм глюкозы и инсулина, что приводит к развитию инсулинорезистентности и ожирению [10].

ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ ЦИРКАДНЫХ НАРУШЕНИЙ

Немедикаментозные методы

В рамках ограничения калорийности важно учитывать циркадные ритмы, поскольку пропуск завтрака и употребление позднего ужина могут негативно сказаться на метаболическом здоровье даже при условии сокращения суточной калорийности. Прием завтрака способствует снижению общего потребления пищи в течение дня, улучшает постпрандиальную гипергликемию (ППГ), чувствительность к инсулину и секрецию глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) в последующие приемы пищи. Рекомендации по ограничению калорийности должны учитывать не только суточный расход энергии, но и биологические часы приема пищи, а именно употребление раннего завтрака и раннего ужина [54]. Так как толерантность к инсулину подвержена циркадным ритмам, лицам с нормогликемией необходимо рекомендовать не перегружать ужин углеводами в связи с инсулинорезистентностью в вечернее время. Это позволит улучшить показатели постпрандиального ответа глюкозы и лучше скорректировать массу тела [21].

Изменения в циркадной регуляции глюкозы у пациентов с СД2 должны быть учтены при составлении суточного рациона. Лицам с СД2 необходимо рекомендовать увеличивать количество потребляемой клетчатки и белка на завтрак, расширение физической активности после завтрака, подбирать сахароснижающую терапию с учетом больших подъемов ППГ в утреннее время. При этом рекомендуется употребление более калорийной пищи в первой половине дня, что улучшает постпрандиальные реакции глюкозы и показывает лучшее снижение веса у пациентов с СД2, что играет важную роль в предотвращении развития осложнений СД2 [55].

Продукты, содержащие мелатонин и триптофан, могут положительно влиять на цикл «сон-бодрствование». Мелатонин содержится как в продуктах животного, так и в продуктах растительного происхождения. Такие продукты, как яйца, рыба, мясо, молоко, являются источниками мелатонина, причем концентрация мелатонина выше в яйцах и рыбе, чем в мясе. Из растительных продуктов наиболее богаты мелатонином зерновые, такие как кукуруза, бурый и черный рис, пшеница, овес, ячмень, бобовые, орехи (максимальная концентрация в фисташках), фрукты (виноград, вишня, клубника), овощи (помидор, перец), зерновой кофе [56]. Употребление продуктов, обогащенных триптофаном (например, злаков или белковых продуктов, молока), улучшает показатели сна. Однако механизмы, лежащие в основе этих улучшений, требуют дальнейшего изучения [57].

Медикаментозные методы

Циркадная регуляция может явиться новой терапевтической мишенью при СД2. Так, в качестве нового

препарата для лечения СД2 предлагается использовать стабилизаторы криптохрома. TW68 подавляет экспрессию генов *Perck1* и глюкозо-6-фосфатазы, играющих важную роль в глюконеогенезе, путем стабилизации *CRY1/2*, что приводит к снижению уровня глюкозы в крови у мышей, питающихся высокожировой диетой [58].

Интересно, что метформин оказывает влияние на циркадную регуляцию метаболических процессов в печени и мышцах. Прием метформина в вечернее время более эффективен в контроле уровня глюкозы, чем утренний прием. Метформин через активацию аденозин-монофосфат-активированной протеинкиназы (АМПК) приводит к ускорению фазы экспрессии часовых генов и/или метаболических белков в печени и задержке фазы экспрессии в мышцах [59]. Метформин за счет влияния на АМПК может увеличить экспрессию REV-ERBa, который недавно был идентифицирован как внутриклеточный регулятор секреции глюкагона в альфа-клетках [60]. Alex и соавт. исследовали на животных моделях влияние метформина на диабетическую ретинопатию (ДР). Терапия метформином восстанавливала экспрессию часовых генов и *Kir4.1* в сетчатке, которые были снижены при ДР [61].

Агонисты PPAR γ занимают важную роль в регуляции циркадных часов. Они повышают чувствительность к инсулину и используются для лечения СД2, демонстрируют циркадную экспрессию в печени, жировой ткани и кровеносных сосудах мышей. PPAR γ является незаменимым регулятором адипогенеза и может использоваться для лечения метаболических заболеваний. Yang и др. отметили, что пиоглитазон (ПГ) и PPAR γ улучшили физиологические параметры и снижали экспрессию генов циркадных часов в печени у мышей с инсулинорезистентностью без ожирения [62]. У мышей прием пиоглитазона в 19:00 был более эффективным, чем в 07:00 у мышей с обратным питанием. Прием ПГ восстановил профиль экспрессии генов часов, снизил уровень NF- κ B, p-NF- κ B и IL-6, а также увеличил экспрессию Nrf2, Ppar- γ и PPAR- γ . Прием ПГ в 19:00 был более эффективным, чем в 07:00 у мышей с обратным питанием [63].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Циркадные ритмы являются ключевыми компонентами внутреннего хронометра, обеспечивают слаженную работу биологических систем, позволяя организму адаптироваться к изменениям в окружающей среде. Десинхронизация этих ритмов может приводить к различным метаболическим нарушениям, включая СД2 и ожирение, что подчеркивает важность поддержания баланса между экзогенными и эндогенными факторами. Такие факторы, как время приема и состав пищи, продолжительность сна, отход ко сну, характер работы, лекарственные препараты, важны в поддержании гомеостаза глюкозы и метаболических процессов. Для обеспечения лучшего контроля гликемии и оптимальной массы тела необходимо их учитывать.

Традиционные рекомендации лицам с СД2 сосредоточены на количестве и качестве физической активности, потреблении пищи и приеме лекарств, однако экзогенные циркадные факторы, включая время воздействия света, состав и время приема пищи, лекарственных препаратов, режим сна и бодрствования, также могут оказываться важными для профилактики и лечения инсулинорезистентности, ожирения и СД2.

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. Мисникова И.В. — существенный вклад в концепцию и дизайн статьи; написание статьи, итоговое редактирование статьи; Золоева Д.Э. — поиск материала, написание статьи, вклад в дизайн исследования, итоговое редактирование 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

1. Lu X, Xie Q, Pan X, et al. Type 2 diabetes mellitus in adults: pathogenesis, prevention and therapy. *Signal Transduct Target Ther.* 2024;9(1):262. doi: <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01951-9>
2. Zimmet P, Alberti KGMM, Stern N, et al. The Circadian Syndrome: is the Metabolic Syndrome and much more! *J Intern Med.* 2019;286(2):181-191. doi: <https://doi.org/10.1111/joim.12924>
3. Shi Z, Tuomilehto J, Kronfeld-Schor N, et al. The circadian syndrome predicts cardiovascular disease better than metabolic syndrome in Chinese adults. *J Intern Med.* 2021;289(6):851-860. doi: <https://doi.org/10.1111/joim.13204>
4. Poggiogalle E, Jamshed H, Peterson CM. Circadian regulation of glucose, lipid, and energy metabolism in humans. *Metabolism.* 2018;84:11-27. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.11.017>
5. Sakai S, Tanaka Y, Tsukamoto Y, et al. d-Alanine Affects the Circadian Clock to Regulate Glucose Metabolism in the Kidney. *Kidney360.* 2024;5(2):237-251. doi: <https://doi.org/10.34067/KID.0000000000000345>
6. Gamble KL, Berry R, Frank SJ, Young ME. Circadian clock control of endocrine factors. *Nat Rev Endocrinol.* 2014;10(8):466-475. doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2014.78>
7. Harfmann BD, Schroder EA, Esser KA. Circadian rhythms, the molecular clock, and skeletal muscle. *J Biol Rhythms.* 2015;30(2):84-94. doi: <https://doi.org/10.1177/0748730414561638>
8. Mohawk JA, Green CB, Takahashi JS. Central and peripheral circadian clocks in mammals. *Annu Rev Neurosci.* 2012;35:445-462. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-060909-153128>
9. Takahashi JS, Hong HK, Ko CH, McDearmon EL. The genetics of mammalian circadian order and disorder: implications for physiology and disease. *Nat Rev Genet.* 2008;9(10):764-775. doi: <https://doi.org/10.1038/nrg2430>
10. den Boon FS, Sarabdjitsingh RA. Circadian and ultradian patterns of HPA-axis activity in rodents: Significance for brain functionality. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2017;31(5):445-457. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2017.09.001>
11. Baron KG, Reid KJ. Circadian misalignment and health. *Int Rev Psychiatry.* 2014;26(2):139-154. doi: <https://doi.org/10.3109/09540261.2014.911149>
12. Li W, Wang Z, Cao J, Dong Y, Chen Y. Perfecting the Life Clock: The Journey from PTO to TTFL. *Int J Mol Sci.* 2023;24(3):2402. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms24032402>

13. Сорокин М.Ю., Пинхасов Б.Б., Селятицкая В.Г. Циркадный ритм углеводного обмена в норме и при патологии // *Acta Biomedica Scientifica*. — 2023. — Т. 8. — №2. — С. 124-137. [Sorokin MY, Pinkhasov BB, Selyatitskaya VG. Circadian rhythm of carbohydrate metabolism in health and disease. *Acta Biomedica Scientifica*. 2023;8(2):124-137 (In Russ.)) doi: <https://doi.org/10.29413/ABS.2023-8.2.12>
14. Hudec M, Dankova P, Solc R, et al. Epigenetic Regulation of Circadian Rhythm and Its Possible Role in Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci*. 2020;21(8):3005. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21083005>
15. Cheng H, Zhong D, Tan Y, et al. Advancements in research on the association between the biological CLOCK and type 2 diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1320605. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1320605>
16. Miyamoto Y, Sancar A. Vitamin B2-based blue-light photoreceptors in the retinohypothalamic tract as the photoactive pigments for setting the circadian clock in mammals. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998;95(11):6097-6102. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.95.11.6097>
17. Institute of Medicine (US) Committee on Sleep Medicine and Research. *Sleep Disorders and Sleep Deprivation: An Unmet Public Health Problem*. / Ed. by Colten HR, Altevogt BM, editors. National Academies Press (US); Washington (DC): 2006
18. Vieira E, Merino B, Quesada I. Role of the clock gene *Rev-erba* in metabolism and in the endocrine pancreas. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17(Suppl 1):106-114. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12522>
19. Walker WH, Hecmarie MF, Becker-Krail O, et al. *Biological Clocks and Immune Function*. In: *Konsman, J.P., Reyes, T.M. (eds) Neuroendocrine-Immune System Interactions. Masterclass in Neuroendocrinology*. 2023;13. doi: https://doi.org/10.1007/978-3-031-21358-8_11
20. Stenvers DJ, Scheer FAJL, Schrauwen P, et al. Circadian clocks and insulin resistance. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(2):75-89. doi: <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0122-1>
21. Jakubowicz D, Wainstein J, Tsameret S, Landau Z. Role of High Energy Breakfast «Big Breakfast Diet» in Clock Gene Regulation of Postprandial Hyperglycemia and Weight Loss in Type 2 Diabetes. *Nutrients*. 2021;13(5):1558. doi: <https://doi.org/10.3390/nu13051558>
22. Morris CJ, Yang JN, Garcia JI, et al. Endogenous circadian system and circadian misalignment impact glucose tolerance via separate mechanisms in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(17):E2225-E2234. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1418955112>
23. Saad A, Dalla Man C, Nandy DK, et al. Diurnal pattern to insulin secretion and insulin action in healthy individuals. *Diabetes*. 2012;61(11):2691-2700. doi: <https://doi.org/10.2337/db11-1478>
24. Boden G, Ruiz J, Urbain JL, Chen X. Evidence for a circadian rhythm of insulin secretion. *Am J Physiol*. 1996;271(2 Pt 1):E246-E252. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1996.271.2.E246>
25. Adam EK, Quinn ME, Tavernier R, et al. Diurnal cortisol slopes and mental and physical health outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2017;83:25-41. doi: <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2017.05.018>
26. Morais JBS, Severo JS, Beserra JB, et al. Association Between Cortisol, Insulin Resistance and Zinc in Obesity: a Mini-Review. *Biol Trace Elem Res*. 2019;191(2):323-330. doi: <https://doi.org/10.1007/s12011-018-1629-y>
27. Gómez-Abellán P, Díez-Noguera A, Madrid JA, Luján JA, Ordovás JM, Garaulet M. Glucocorticoids affect 24 h clock genes expression in human adipose tissue explant cultures. *PLoS One*. 2012;7(12):e50435. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0050435>
28. BaHammam AS, Pirzada A. Timing Matters: The Interplay between Early Mealtime, Circadian Rhythms, Gene Expression, Circadian Hormones, and Metabolism-A Narrative Review. *Clocks Sleep*. 2023;5(3):507-535. doi: <https://doi.org/10.3390/clocksleep5030034>
29. Xiao Q, Bauer C, Layne T, Playdon M. The association between overnight fasting and body mass index in older adults: the interaction between duration and timing. *Int J Obes (Lond)*. 2021;45(3):555-564. doi: <https://doi.org/10.1038/s41366-020-00715-z>
30. Chawla S, Beretoulis S, Deere A, Radenkovic D. The Window Matters: A Systematic Review of Time Restricted Eating Strategies in Relation to Cortisol and Melatonin Secretion. *Nutrients*. 2021;13(8):2525. doi: <https://doi.org/10.3390/nu13082525>
31. Vasey C, McBride J, Penta K. Circadian Rhythm Dysregulation and Restoration: The Role of Melatonin. *Nutrients*. 2021;13(10):3480. doi: <https://doi.org/10.3390/nu13103480>
32. Hudec M, Dankova P, Solc R, et al. Epigenetic Regulation of Circadian Rhythm and Its Possible Role in Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci*. 2020;21(8):3005. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21083005>
33. Buonfiglio D, Parthimos R, Dantas R, et al. Melatonin Absence Leads to Long-Term Leptin Resistance and Overweight in Rats. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:122. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00122>
34. Peng F, Li X, Xiao F, Zhao R, Sun Z. Circadian clock, diurnal glucose metabolic rhythm, and dawn phenomenon. *Trends Neurosci*. 2022;45(6):471-482. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tins.2022.03.010>
35. Serin Y, Acar Tek N. Effect of Circadian Rhythm on Metabolic Processes and the Regulation of Energy Balance. *Ann Nutr Metab*. 2019;74(4):322-330. doi: <https://doi.org/10.1159/000500071>
36. Davis R, Rogers M, Coates AM, et al. The Impact of Meal Timing on Risk of Weight Gain and Development of Obesity: a Review of the Current Evidence and Opportunities for Dietary Intervention. *Curr Diab Rep*. 2022;22(4):147-155. doi: <https://doi.org/10.1007/s11892-022-01457-0>
37. Garaulet M, Gómez-Abellán P. Timing of food intake and obesity: a novel association. *Physiol Behav*. 2014;134:44-50. doi: <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2014.01.001>
38. Palomar-Cros A, Srouf B, Andreeva VA, et al. Associations of meal timing, number of eating occasions and night-time fasting duration with incidence of type 2 diabetes in the NutriNet-Santé cohort. *Int J Epidemiol*. 2023;52(5):1486-1497. doi: <https://doi.org/10.1093/ije/dyad081>
39. Nas A, Mirza N, Hägele F, et al. Impact of breakfast skipping compared with dinner skipping on regulation of energy balance and metabolic risk. *Am J Clin Nutr*. 2017;105(6):1351-1361. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.116.151332>
40. Peschke E, Peschke D, Hammer T, Csernus V. Influence of melatonin and serotonin on glucose-stimulated insulin release from perfused rat pancreatic islets in vitro. *J Pineal Res*. 1997;23(3):156-163. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-079x.1997.tb00349.x>
41. Damiola F, Le Minh N, Preitner N, et al. Restricted feeding uncouples circadian oscillators in peripheral tissues from the central pacemaker in the suprachiasmatic nucleus. *Genes Dev*. 2000;14(23):2950-2961. doi: <https://doi.org/10.1101/gad.183500>
42. Kohsaka A, Laposky AD, Ramsey KM, et al. High-fat diet disrupts behavioral and molecular circadian rhythms in mice. *Cell Metab*. 2007;6(5):414-421. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2007.09.006>
43. Akbar Z, Shi Z. Dietary Patterns and Circadian Syndrome among Adults Attending NHANES 2005-2016. *Nutrients*. 2023;15(15):3396. doi: <https://doi.org/10.3390/nu15153396>
44. Zisapel N. New perspectives on the role of melatonin in human sleep, circadian rhythms and their regulation. *Br J Pharmacol*. 2018;175(16):3190-3199. doi: <https://doi.org/10.1111/bph.14116>
45. van der Velde JHP, Rutters F, Rosendaal FR, et al. Associations between chronotype waist circumference, visceral fat, liver fat, and incidence of type 2 diabetes. 60th EASD Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes [abstract]. 2024;283:S146. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-024-06226-0>
46. Kudiella BM, Federenko IS, Hellhammer DH, Wüst S. Morningness and eveningness: the free cortisol rise after awakening in «early birds» and «night owls». *Biol Psychol*. 2006;72(2):141-146. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2005.08.003>
47. Нелаева Ю.В., Рымар О.Д., Петров И.М., и др. Роль индивидуальной организации суточных ритмов в формировании нарушений углеводного обмена // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т. 26. — №3. — С. 224-235. [Nelaeva YV, Rymar OD, Petrov IM, et al. The role of individual organization of circadian rhythms in the formation of carbohydrate metabolism disorders. *Diabetes mellitus*. 2023;26(3):224-235. (In Russ.))]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12909>
48. Karlsson B. Commentary: Metabolic syndrome as a result of shift work exposure?. *Int J Epidemiol*. 2009;38(3):854-855. doi: <https://doi.org/10.1093/ije/dyp190>
49. De Bacquer D, Van Risseghem M, Clays E, et al. Rotating shift work and the metabolic syndrome: a prospective study. *Int J Epidemiol*. 2009;38(3):848-854. doi: <https://doi.org/10.1093/ije/dyn360>
50. Knutsson A. Health disorders of shift workers. *Occup Med (Lond)*. 2003;53(2):103-108. doi: <https://doi.org/10.1093/occmed/kqg048>
51. White AJ, Kresovich JK, Xu Z, et al. Shift work, DNA methylation and epigenetic age. *Int J Epidemiol*. 2019;48(5):1536-1544. doi: <https://doi.org/10.1093/ije/dyz027>

52. Cedernaes J, Schönke M, Westholm JO, et al. Acute sleep loss results in tissue-specific alterations in genome-wide DNA methylation state and metabolic fuel utilization in humans. *Sci Adv.* 2018;4(8):eaar8590. doi: <https://doi.org/10.1126/sciadv.aar8590>
53. Fatima N, Rana S. Metabolic implications of circadian disruption. *PLoS Arch.* 2020;472(5):513-526. doi: <https://doi.org/10.1007/s00424-020-02381-6>
54. Hariri A, Miran M, Zarrabi A, et al. The circadian rhythm: an influential soundtrack in the diabetes story. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1156757. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1156757>
55. Engin A. Circadian Rhythms in Diet-Induced Obesity. *Adv Exp Med Biol.* 2017;960:19-52. doi: https://doi.org/10.1007/978-3-319-48382-5_2
56. Meng X, Li Y, Li S, et al. Dietary Sources and Bioactivities of Melatonin. *Nutrients.* 2017;9(4):367. doi: <https://doi.org/10.3390/nu9040367>
57. Sutanto CN, Loh WW, Kim JE. The impact of tryptophan supplementation on sleep quality: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Nutr Rev.* 2022;80(2):306-316. doi: <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuab027>
58. Surme S, Ergun C, Gul S, et al. TW68, cryptochromes stabilizer, regulates fasting blood glucose levels in diabetic ob/ob and high fat-diet-induced obese mice. *Biochem Pharmacol.* 2023;218:115896. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2023.115896>
59. Barnea M, Haviv L, Gutman R, et al. Metformin affects the circadian clock and metabolic rhythms in a tissue-specific manner. *Biochim Biophys Acta.* 2012;1822(11):1796-1806. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2012.08.005>
60. Vieira E, Marroquí L, Figueroa AL, et al. Involvement of the clock gene Rev-erb alpha in the regulation of glucagon secretion in pancreatic alpha-cells. *PLoS One.* 2013;8(7):e69939. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0069939>
61. Alex A, Luo Q, Mathew D, Di R, Bhatwadekar AD. Metformin Corrects Abnormal Circadian Rhythm and Kir4.1 Channels in Diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2020;61(6):46. doi: <https://doi.org/10.1167/iov.61.6.46>
62. Yang SC, Tseng HL, Shieh KR. Circadian-clock system in mouse liver affected by insulin resistance. *Chronobiol Int.* 2013;30(6):796-810. doi: <https://doi.org/10.3109/07420528.2013.766204>
63. Fedchenko T, Izmailova O, Shynkevych V, et al. PPAR-γ Agonist Pioglitazone Restored Mouse Liver mRNA Expression of Clock Genes and Inflammation-Related Genes Disrupted by Reversed Feeding. *PPAR Res.* 2022;2022:7537210. doi: <https://doi.org/10.1155/2022/7537210>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Золоева Дзерасса Эльбрусовна [Dzerassa E. Zoloeva, MD];** адрес: Россия, 129110, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2 [address: 61/2 Shchepkina street, 129110 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-1680-3236>; eLibrary SPIN: 5685-9761; e-mail: zolodz@mail.ru

Мисникова Инна Владимировна, д.м.н. [Inna V. Misnikova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1668-8711>; ScopusAuthor ID: 559756; eLibrary SPIN: 3614-3011; e-mail: inna-misnikova@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Мисникова И.В., Золоева Д.Э. Влияние циркадных ритмов на углеводный обмен в норме и при сахарном диабете // *Сахарный диабет.* — 2025. — Т. 28. — №4. — С. 367-375. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13241>

TO CITE THIS ARTICLE:

Misnikova IV, Zoloeva DE. The influence of circadian rhythms on carbohydrate metabolism in health and in diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus.* 2025;28(4):367-375. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13241>

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И ГЕМОСТАЗ. ИНТРИГА ОТНОШЕНИЙ. ЧАСТЬ 1. ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ



© Г.А. Березовская*, Н.Н. Петрищев, Ю.Ш. Халимов

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург

Данный обзор литературы является первым в серии статей, посвященных взаимному влиянию сахарного диабета (СД) и нарушений в системе гемостаза, связанных с дисфункцией эндотелия (ДЭ), изменениями активности тромбоцитов, плазменно-коагуляционного звена гемостаза, активности естественных антикоагулянтов и фибринолиза. Проанализированы основные механизмы развития ДЭ, возможности ее выявления не только в научных исследованиях, но и в рутинной клинической практике. Также приведены основные принципы как немедикаментозной, так и медикаментозной коррекции ДЭ. Сделан акцент на возможности использования с этой целью препаратов, обладающих сахароснижающим эффектом и не имеющих его. Высказано мнение о наличии обратного влияния ДЭ на дисбаланс углеводного обмена, которое, по мнению авторов, сможет значительно расширить представление о роли этих нарушений не только в развитии осложнений, но и в патогенезе самого СД.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет; эндотелиальная дисфункция; гемостаз; сердечно-сосудистые заболевания.

DIABETES MELLITUS AND HEMOSTASIS. INTRIGUE OF RELATIONSHIPS. PART 1. ENDOTHELIAL DYSFUNCTION

© Gelena A. Berezovskaya*, Nikolai N. Petrishchev, Yuri Sh. Khalimov

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

This literature review is the first in a series of articles devoted to the mutual influence of diabetes mellitus (DM) and hemostatic disorders associated with endothelial dysfunction (ED), changes in platelet activity, plasma-coagulation link of hemostasis, activity of natural anticoagulants and fibrinolysis. The main mechanisms of development of ED, the possibilities of its detection not only in scientific research, but also in routine clinical practice are analyzed. The main principles of both non-drug and drug correction of ED are also given. Emphasis is placed on the possibility of using for this purpose drugs with and without a hypoglycemic effect. An opinion is expressed about the presence of a reverse effect of ED on the imbalance of carbohydrate metabolism, which, in the opinion of the authors, can significantly expand the understanding of the role of these disorders not only in the development of complications, but also in the pathogenesis of diabetes mellitus itself.

KEYWORDS: diabetes mellitus; endothelial dysfunction; hemostasis; cardiovascular diseases.

ВВЕДЕНИЕ В ПРОБЛЕМУ

Сахарный диабет (СД) в течение многих лет занимает одну из лидирующих позиций среди причин смерти населения земли, занимая 6-е место среди неинфекционных болезней. Кроме этого, около 5,2% случаев смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) также ассоциированы с диабетом [1]. По прогнозам, без принятия адекватных мер в 2030 г. диабетом будут страдать около 600 миллионов человек, а в 2045 г. их число возрастет до 700 миллионов [2].

Стремительный рост заболеваемости СД и многообразие осложнений, возникающих при этом, требуют незамедлительного поиска новых подходов к профилактике и лечению данного заболевания. Результаты исследований последних лет дают все основания утверждать, что нарушения углеводного обмена, лежащие в основе этой патологии, являются лишь частью патогенеза его осложнений. А тот факт, что длительное время СД имеет полное право называться «тихим убийцей», свидетель-

ствует о том, что в этом процессе весомую роль играют структуры, представляющие материальный субстрат и потенциал функции, стоящие до поры вдалеке от прямой связи. Одним из таких «серых кардиналов», реагирующих на изменение уровня гликемии, является гемостаз, многообразие функций которого позволяет предположить, что его влияние не ограничивается участием в развитии гипер- и гипокоагуляционных состояний при СД, а спектр нарушений, обусловленных его дисбалансом, значительно шире.

Говоря об осложнениях СД, прежде всего, разумеется, речь идет о ССЗ, частота которых среди пациентов с СД2 варьирует от 21 до 32%, что существенно выше таковой в общей популяции (10,6%). Известно, что СД2 приводит к двукратному увеличению риска ишемического инсульта [3] и трех-пятикратному увеличению риска инфаркта миокарда (ИМ) [4], особенно при условии недостаточного контроля факторов риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [5]. Кроме того, пациенты с СД 2 типа (СД2) имеют худшие исходы после острого коронарного

синдрома и более высокую частоту развития сердечной недостаточности [6].

В отличие от убедительной ассоциации СД2 с артериальной тромбоэмболией (АТЭ), его связь с венозной тромбоэмболией (ВТЭ) ставится под сомнение. При этом частота заболеваемости ВТЭ в сопоставимых по возрасту категориях существенно выше при СД, чем в общей популяции, и составляет 2,12 против 1,83 на 1000 человеко-лет соответственно [7]. Наиболее частым проявлением ВТЭ у пациентов с СД является тромбоз глубоких вен (ТГВ, 72%) [8]; частота его развития, по некоторым данным, возрастает при СД на 60%, но только до коррекции факторов риска, прежде всего индекса массы тела (ИМТ) [7], а также при декомпенсации хронических заболеваний и оперативных вмешательствах [8]. Тем не менее принято считать, что СД2 не является независимым фактором риска ВТЭ [9], но их можно рассматривать лишь как распространенное сопутствующее заболевание, встречающееся у 19,1% пациентов с СД2. Однако очевидно и то, что наличие СД связано с повышением риска рецидива ТГВ на 74%, увеличением частоты крупных кровотечений на 40% у пациентов, получающих антикоагулянтные препараты [10], и посттромботических язв в 2,3 раза [11]. Таким образом, очевидным на данный момент является то, что СД2 существенно повышает риск АТЭ, в частности ИМ и инсульта, в то время как его влияние на риск ВТЭ в значительной степени связано с увеличением ИМТ, нередко сопутствующим нарушениям углеводного обмена.

Хорошо известно, что основной причиной развития осложнений при СД являются повреждения микро- и макрососудов, приводящие не только к снижению тромборезистентности сосудистой стенки в результате дисфункции эндотелия (ДЭ), но и к нарушениям регионарного кровообращения.

ЭНДОТЕЛИЙ И ЕГО ДИСФУНКЦИЯ

Функции эндотелия

Несмотря на то, что внутренняя оболочка сосудов представлена тонким моноклеточным слоем эндотелиальных клеток (ЭК), в физиологических условиях он реагирует на воздействия всех без исключения химических и физических сигналов путем выработки большого количества биологически активных веществ, участвующих в регуляции клеточной адгезии, пролиферации гладкомышечных клеток (ГМК), сосудистого тонуса, тромборезистентности и развития воспаления. Эндотелий сосудов по существу является активным эндокринным, паракринным и аутокринным органом, основные функции которого заключаются в регуляции и поддержании сосудистого тонуса и гомеостаза [12].

Дисфункция эндотелия

ДЭ — это изменение нормальной функции эндотелия, которое подразумевает потерю некоторых структурных и/или функциональных особенностей и представляет собой одну из наиболее важных составляющих ССЗ. ДЭ характеризуется снижением биодоступности вазодилататоров, в частности оксида азота (NO^*), и/или увеличением биодоступности эндотелиальных вазопрессоров, таких как ангиотензин II (Ang II) [13]. Подоб-

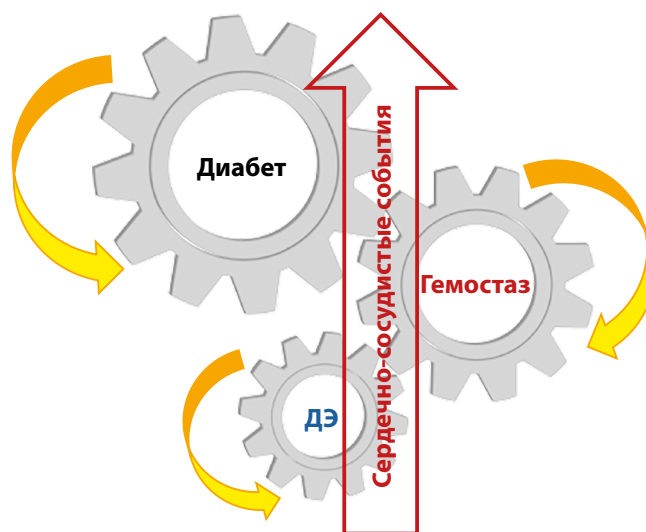


Рисунок 1. Роль взаимного влияния сахарного диабета, дисбаланса гемостаза и дисфункции эндотелия в увеличении риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Примечание: ДЭ — дисфункция эндотелия.

ные изменения приводят к нарушению баланса между возможностями снабжения тканей кислородом и метаболическими потребностями в нем в результате патологического ремоделирования сосудистой стенки и нарушений регионарного кровообращения [14].

Известно, что ДЭ является общим звеном патогенеза осложнений диабета и ССЗ [14]. Однако ДЭ при этом, как было установлено, может выступать в качестве промежуточного звена патологического процесса, так и первопричины возникновения не только ССЗ, но и нарушений углеводного обмена, в частности инсулинорезистентности [15] (рис. 1).

Роль инсулина в регуляции функции эндотелия

Инсулин играет важную роль в поддержании сосудистого гомеостаза. С одной стороны, он стимулирует выработку эндотелием NO^* , важнейшего сосудорасширяющего вещества, обладающего антиагрегантным действием и способного ограничивать пролиферацию и миграцию ГМК, а также опосредует высвобождение эндотелина-1 (англ. Endothelin-1, ET-1), который, как известно, действует как сильный вазоконстриктор. Это двойное действие инсулина опосредуется двумя основными сигнальными путями. В физиологических условиях преобладает вазопротекторный путь фосфоинозитид-3-киназы (PI3-K)/Akt, который отвечает за экспрессию и активацию эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) [16].

При возникновении резистентности к инсулину баланс смещается в сторону митоген-активируемой протеинкиназы/внеклеточной регулируемой сигналом киназы (MAPK/ERK), которая участвует в развитии воспаления, вазоспазма и пролиферации ГМК. Таким образом, имеющиеся данные свидетельствуют о наличии взаимных влияний между механизмами действия инсулина и эндотелием как в норме, так и при патологии. Именно поэтому инсулинорезистентность как правило сосуществует с ДЭ при ССЗ [16].

Взаимное влияние окислительного стресса, гипергликемии и дисфункции эндотелия при сахарном диабете

Эндотелий сосудов также является основной мишенью окислительного стресса, представляющего собой дисбаланс между выработкой и разрушением активных форм кислорода (АФК), приводящего в итоге к развитию как самого диабета, так и осложнений, связанных с ним [17]. В частности, усиленное образование свободных радикалов и снижение активности антиоксидантных систем в клетке приводит к нарушению чувствительности к инсулину, которое проявляется в изменении толерантности к глюкозе и/или повышению резистентности к инсулину [17]. Следствием подобных нарушений, как известно, является гипергликемия, которая наряду с гиперпродукцией фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α) и высокими концентрациями окисленных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), составляющих метаболическую среду больного СД2, приводит к снижению экспрессии NO-синтазы (англ. Nitric oxide synthase, NOs) — фермента, участвующего в образовании NO^{*} из L-аргинина. Результатом данных воздействий является усиление вазоспазма, проницаемости сосудистой стенки и синтеза молекул клеточной адгезии, воспаления, агрегации тромбоцитов и активации тромбогенных факторов, приводящих к нарушению макро- и микроциркуляции при СД [18].

Изменение целостности эндотелия при сахарном диабете

Наряду с ДЭ при СД возникают условия для нарушения целостности эндотелия, приводящего к снижению тромборезистентности сосудистой стенки. Одной из причин данной патологии являются качественные и количественные изменения эндотелиальных клеток-предшественниц (англ. Endothelial progenitor cells, EPC) [19]. Механизмы развития подобных нарушений при СД в настоящее время до конца не изучены. Достоверно известно, что гипергликемия индуцирует окислительный стресс и выработку АФК *in vivo*, способных ингибировать пролиферацию и активность EPC, снижать образование NO^{*} и матриксной металлопротеиназы-9 (MMP-9), необходимых для мобилизации этих клеток из костного мозга [20].

Гипергликемия и эндотелиальный гликокаликс

В эксперименте на животных было показано, что при СД поверхность эндотелия становится неровной, эндотелиоциты располагаются нерегулярно, обнаруживаются фрагменты субэндотелия, свободные от ЭК, а оставшиеся содержат большое количество цитоплазматических сегментов и вакуолей. Наряду с другими структурными изменениями сосудистой стенки это указывает на то, что СД значительно изменяет структуру эндотелиального слоя [21]. Кроме того, под воздействием АФК происходит изменение ультраструктур митохондрий, их деления и слияния, что является важной особенностью повреждения эндотелия при СД [22]. Более того, стало известно, что гипергликемия способствует уменьшению толщины или исчезновению эндотелиального гликокаликса (ЭГ), действующего как естественный динамический барьер, расположенный

на поверхности ЭК. Потеря ЭГ облегчает адгезию липидов, моноцитов и тромбоцитов к эндотелию сосудов, что способствует повреждению эндотелиального барьера и увеличению проницаемости эндотелия [23]. Изучение изменений, происходящих в структуре ЭГ при СД, позволило установить, что восстановление этой структуры сосудистой стенки может позволить не только повысить тромборезистентность эндотелия, посредством устранения его дисфункции, но и добиться уменьшения диастолической дисфункции миокарда при диабетической кардиомиопатии [24], альбуминурии при диабетической нефропатии [25] и прогрессирования диабетической ретинопатии [26], приводящей к потере зрения. По мнению ряда исследователей, восстановление ЭГ может быть первым шагом в лечении диабетического повреждения эндотелия сосудов. Результаты экспериментальных исследований на модели мышей свидетельствуют о том, что с этой целью могут быть использованы такие вещества, как ангиопоэтин-1 (Angiopoietin-1, Ang-1) [27], хотя механизмы изменений ультраструктуры ЭГ при диабете до сих пор достоверно не известны. При этом влияние Ang-1 на состояние сосудистой стенки не вызывает сомнения благодаря наличию у него способности повышать выживаемость ЭК, усиливать их миграцию и пролиферацию, снижать проницаемость сосудистой стенки и периваскулярный отек, а также влиять на активность периэндотелиальных клеток.

ГИПЕРАКТИВАЦИЯ АПОПТОЗА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Механизмы развития апоптоза

Повреждение эндотелия при СД связано также с гиперактивацией апоптоза. Об этом свидетельствует тот факт, что у пациентов с СД2 уровень циркулирующих ЭК выше, чем у здоровых людей. Причина этого заключается в том, что под воздействием высоких концентраций в крови глюкозы происходит ингибирование фосфорилирования АМФ-активируемой протеинкиназы (англ. 5' adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK), приводящее к постепенной фрагментации митохондрий, активации апоптоза и образованию апоптотических телец. Таким образом, апоптоз признан важным проявлением структурных и морфологических изменений эндотелия сосудов при СД и одной из причин эндотелиальной дисфункции [28].

Вклад микрочастиц эндотелиального происхождения в протромбогенный потенциал крови при сахарном диабете

Кроме того, в результате апоптоза, как и активации ЭК, в периферический кровоток выделяются микрочастицы эндотелиального происхождения (МЭП), представляющие собой везикулы, образованные клеточной оболочкой ЭК. МЭП содержат фрагменты цитоплазмы, а также находящиеся на поверхности мембран отрицательно заряженные фосфолипиды и антигенные детерминанты, аналогичные материнской клетке. Они имеют меньшие размеры, чем апоптотические тельца, и не содержат ядерных кислот. В отличие от апоптотических телец, образующихся в заключительной стадии апоптоза, выброс МЭП эндотелиальными клетками происходит в период

обратимой фазы апоптоза, до начала фрагментации ДНК. Известно, что МЭП содержат на своей поверхности молекулы адгезии (Е-селектин, ICAM-1, PECAM-1) и обладают высокой прокоагулянтной активностью, а их количество напрямую коррелирует с тяжестью ЭД [29]. Кроме того, установлено, что на внешней поверхности апоптотических телец и МЭП возникают условия для образования тромбина — главного энзима гемостаза, одной из основных функций которого является активация плазменно-коагуляционного звена гемостаза и агрегация тромбоцитов, приводящие к тромбообразованию [30, 31].

Роль аннексина А5 в защите от гиперактивации апоптоза при сахарном диабете

Связь между апоптозом и протромбогенным потенциалом ЭК принято также ассоциировать с аннексином А5, относящимся к семейству аннексинов, источником появления в крови которых являются исключительно апоптотические и разрушенные клетки, в том числе эндотелиальные [29]. Все представители данного класса белков способны связываться с отрицательно заряженными фосфолипидами, в частности с фосфатидилсерином (ФС), экспонирование которого на внешней поверхности клеточной мембраны является одним из ранних признаков активации и апоптоза любых клеток. При этом аннексин А5 непосредственно образует щит вокруг отрицательно заряженных молекул фосфолипидов, блокируя тем самым процесс коагуляции благодаря конкуренции за сайты связывания ФС с протромбином, а также ингибируя активность фосфолипазы А1. Именно это свойство recombinant аннексина А5 используют для выявления и подсчета апоптотических клеток в периферической крови [32].

РОЛЬ АУТОФАГИИ В РАЗВИТИИ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Механизмы развития аутофагии

Аутофагия — еще один физиологический процесс, изменение которого при СД определяет как прогрессирование самого заболевания, так и развитие микро- и макрососудистых осложнений. На данный момент известно о наличии трех типов аутофагии: микроаутофагия, макроаутофагия и шапероновая аутофагия. Микроаутофагия заключается в поглощении лизосомами макромолекул и обломков клеточных мембран. При макроаутофагии участок цитоплазмы, содержащий как правило какие-либо органеллы, окружается мембранным компартментом, напоминающим цистерну эндоплазматической сети. Шапероновая аутофагия, описанная только у млекопитающих, индуцируется стрессом (например, при голодании или физических нагрузках), осуществляется при участии цитоплазматических белков-шаперонов семейства hsp-70 (англ. heat shock proteins, HSP), вспомогательных белков и LAMP-2 (англ. lysosomal associated membrane protein 2). Известно также, что аутофагия способна воздействовать на отдельные органеллы или внутриклеточные молекулы, обеспечивая избирательность этому процессу, приводящему к развитию митофагии, пексофагии, ER-фагии (аутофагии эндоплазматического ретикулума), липофагии, гранулофагии, рибофагии и т.п. [33].

Особенности аутофагии при сахарном диабете

Установлено, что аутофагия влияет на состояние эндотелия при СД, оказывая диаметрально противоположные эффекты. Причем это зависит не только от механизмов ее развития посредством активации таких сигнальных путей, как PI3K/AKT/mTOR, AMPK, PINK1/Parkin и Hedgehog, но и разнообразия стимулов, индуцирующих их активацию: miR-126, miR-199a-3p и miR-21, липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) и многие другие [6]. Также имеются данные о снижении интенсивности аутофагии с возрастом. В эксперименте на мышах было показано, что экспрессия нескольких генов аутофагии, включая Beclin 1 или Atg5-Atg12, снижается в некоторых тканях старых особей и сопровождается повышением активности mTOR (англ. mammalian target of rapamycin) — серин-треониновой киназы, принимающей участие во многих процессах в клетке, включая клеточный рост и пролиферацию [34].

Ряд исследований показали, что при СД нарушение аутофагии сопровождается морфологическими нарушениями и дисфункцией сосудистого эндотелия, активацией апоптоза и отшелушиванием ЭК, уменьшением толщины ЭГ, нарушением миграции и пролиферации ПЭК, усилением окислительного стресса и блокирование активации eNOS. Сложность регуляции аутофагии и противоречивые данные исследований в этой области не позволяют однозначно судить о роли аутофагии в регуляции повреждения эндотелия при диабете. Однако большинство исследователей уверены, что коррекция аутофагии при СД может стать одним из путей к профилактике и лечению не только диабетической ангиопатии, но и других осложнений [6]. Основанием для этого служат результаты исследований, свидетельствующих о том, что эндотелиоциты являются далеко не единственными клетками, страдающими от нарушения аутофагии при СД. В частности известно, что аутофагия участвует в метаболизме глюкозы, модулируя функцию β-клеток поджелудочной железы, а также регулирует липидный обмен в организме путем контроля дифференцировки адипоцитов и поддержания баланса между белым и бурым жиром [35]. Известно также, что некоторые антигипергликемические препараты, такие как метформин, росиглитазон и агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, вызывают улучшение метаболизма частично за счет усиления аутофагической активности [36].

ВЛИЯНИЕ ГИПЕРГЛИКЕМИИ НА ИЗМЕНЕНИЕ ФЕНОТИПА ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК: МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

Среди причин развития ДЭ при СД также рассматривается формирование сенесцентного или стареющего фенотипа ЭК [37]. Известно, что наиболее значимым индуктором старения эндотелия является гипергликемия, повышающая активность фермента аргиназы-1, принадлежащего к суперсемейству уреогидролазы. Так, в исследовании Shosha E. и соавт. (2018 г.) было показано, что повышение активности данного фермента под воздействием гипергликемии играет основную роль в старении ЭК сетчатки при СД [38].

Влияние стареющего эндотелия на гемостатический потенциал крови, происходящее как при естественном процессе старения организма, так и при патологических процессах, активно изучается на протяжении последних десятилетий [37]. Очевидным на данный момент является то, что повышение риска тромбообразования при формировании сенесцентного фенотипа эндотелия связано с увеличением тромбогенного потенциала в результате увеличения прокоагулянтной активности ЭК, изменения антикоагулянтных свойств и угнетения системы фибринолиза [39]. Среди причин снижения тромборезистентности стареющих ЭК ряд исследователей называют появление провоспалительного фенотипа [40], а также секреторного фенотипа эндотелиоцитов, связанного со старением (англ. Senescence-associated secretory phenotype, SASP), приводящих к изменению секреции молекул, регулирующих процесс гемостаза: увеличение фактора Виллебранда (англ. von Willebrand factor, vWF), ингибитора активатора плазминогена-1 и -2 (англ. Plasminogen activator inhibitor, PAI), уменьшение тканевого активатора плазминогена (англ. Tissue-type plasminogen activator, tPA), тромбомодулина (англ. Thrombomodulin, TM), ADAMTS-13 (англ. ADisintegrin And Metalloproteinase) и др. [41]. Активно обсуждаются и другие механизмы изменения прокоагулянтной активности ЭК при старении, среди которых — нарушение регуляции циркадных ритмов в стареющих клетках [42], а также изменение электролитного баланса, при котором, в частности, интенсивность экспрессии и синтеза vWF эндотелиоцитами напрямую зависит от концентрации ионов натрия в их цитоплазме [43].

ВЛИЯНИЕ ГИПОГЛИКЕМИИ НА РАЗВИТИЕ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Роль гипогликемии в развитии ДЭ менее изучена, однако интерес к данной проблеме в последние годы стремительно растет. Результаты метаанализа, опубликованные в 2013 г., свидетельствуют о том, что тяжелые эпизоды гипогликемии связаны с повышенным риском ССЗ у пациентов с СД2 [44], обусловленным, наряду с другими факторами, развитием ДЭ [45].

Изучение эффектов гипогликемии у здоровых добровольцев с использованием плечевой проточно-опосредованной дилатации показало, что гипогликемическая стимуляция увеличивает количество ингибитора активации плазминогена-1 (англ. Plasminogen activator inhibitor-1PAI-1), молекул клеточной адгезии сосудов-1 (англ. Vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1 или CD106), молекул внутриклеточной адгезии-1 (англ. Inter-Cellular Adhesion Molecule-1, ICAM-1 или CD54), Е-селектина, Р-селектина, комплекса тромбин/антитромбин (ТАТ), ФНО- α , а также реакции на интерлейкин-6 и снижение эндогенной вазодилатации, опосредованной NO [46].

О влиянии гипогликемии на развитие ДЭ пациентов с СД убедительно свидетельствуют результаты целого ряда клинических и экспериментальных исследований. Так, на модели СД2 на крысах вида Goto-Kakizaki было установлено, что гипогликемия сопровождается повышением уровня адреналина, увеличением адгезии моноцитов к эндотелию и ДЭ [45]. В ряде других исследований

также было показано, что повышение уровня адреналина, индуцированное гипогликемией, стимулирует гиперплазию неоинтимы и ГМК через $\alpha 1$ -адренергические рецепторы после повреждения сосудов [47], а также способствует повышению уровня провоспалительных цитокинов, вызывающих ДЭ [48].

Также стало известно, что гипогликемия вызывает развитие не только ДЭ, но и гиперкоагуляции, активации симпатической нервной системы, изменения морфологии зубца Т на ЭКГ, а также индукции воспаления [49]. Wang J. и соавт. [50] установили, что воздействие гипогликемии на эндотелиальные клетки сосудов при концентрации глюкозы в крови менее 3,33 ммоль/л (60 мг/дл) приводит к значительному снижению выработки NO наряду с гиперкатехоламинемией и увеличением выработки АФК митохондриями даже у здоровых людей.

ОСНОВНЫЕ МЕТОДЫ ВЫЯВЛЕНИЯ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ

Лабораторные маркеры дисфункции эндотелия

В клинической практике для выявления ДЭ могут быть использованы как инвазивные (лабораторные тесты), так и неинвазивные (функциональные методы исследования) маркеры. К числу биохимических маркеров ДЭ относятся фактор Виллебранда, Е-селектин, ангиопоетин-1 (Ang-1), эндотелиальные прогениторные клетки, микрочастицы эндотелиального происхождения, асимметричный диметиларгинин (ADMA), аннексин 5a (или аннексин V), модифицированный ишемией альбумин, пентраксин-3, эндокан (специфичная для эндотелиальных клеток молекула-1) [51, 52]. В качестве специфичных для СД маркеров ДЭ предлагается также оценивать содержание в крови эндотелиальной синтазы оксида азота 3 типа (eNOS3), молекул адгезии ICAM-1 и VCAM-1, Р-селектина, резистина и остеопротегерина [53].

Выявление дисфункции эндотелия с помощью функциональных методов исследования

Функциональные методы исследования позволяют нам оценить либо сосудистые проявления ДЭ, либо выявить в тканях изменения, имеющие корреляционную связь с ней. К числу неинвазивных тестов относятся оценка лодыжечно-плечевого индекса, комплекса интима-медиа, артериальной ригидности, толщины эпикардального жира и поток-опосредованной дилатации [51].

УСТРАНЕНИЕ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Коррекция факторов риска дисфункции эндотелия

Методы нормализации функций эндотелия, доступные в современной клинической практике, касаются прежде всего устранения таких факторов риска, как избыточная масса тела, стрессы и курение. Особое значение имеет борьба с гиподинамией, поскольку повышение физической активности приводит к увеличению синтеза ЛПВП и количества циркулирующих ЭПК, усилению ангиогенеза и артериогенеза, а также улучшению микроциркуляции и нормализации сосудистого тонуса [54].

Медикаментозное воздействие на функцию эндотелия

Возможности медикаментозной коррекции ДЭ представлены гораздо шире, чем принято считать. Перечень препаратов, обладающих способностью предотвратить развитие и снизить прогрессирование этого процесса, включает хорошо известные статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы кальциевых каналов, бета-адреноблокаторы (Небивалол, Карведилол), ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (Силденафил, Тадалафил, Варденафил), омега-3 жирные кислоты, блокаторы рецепторов к эндотелину (Бозентан), а также некоторые нестероидные противовоспалительные средства (ацетилсалициловая кислота, Целекоксиб).

Наряду с этим в последние годы активно обсуждается наличие у сахароснижающих препаратов эффектов, сдерживающих не только развитие и прогрессирование ДЭ, но и сосудистое старение в целом [55]. О наличии способности устранять ДЭ известно у инкретинов (агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) и ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4)), метформина, инсулина, препаратов сульфонилмочевины (гликлазида, глимегирида), а также тиазолидиндионов [56]. В настоящий момент обсуждается наличие общего пути устранения ДЭ для противодиабетических препаратов. Предполагается, что одним из ключевых ферментов, который активируется данными препаратами, является фосфатидилинозитол-3-киназа (PI3K). Несмотря на индивидуальные особенности воздействия на эндотелий для каждого из препаратов, общим является усиление продукции NO[•] и уменьшение образования эндотелина-1, обладающего мощным сосудоуживающим эффектом [56].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В завершение следует отметить, что уникальность эндотелия придает особую важность проблемам, связанным с его дисфункцией. Возникающие при СД структурные и функциональные изменения эндотелия создают условия для тромбообразования в результате повышения активности протромбогенных факторов и изменения регионарного кровообращения. Однако факт обратного влияния ДЭ на дисбаланс углеводного обмена позволяет значительно расширить представление о роли этих нарушений не только в развитии осложнений, но и в патогенезе самого СД. А в качестве результатов подобных суждений открываются новые возможности как для профилактики, так и лечения одного из самых грозных заболеваний современности — 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. Березовская Гелена Анатольевна — существенный вклад в получение, анализ данных и интерпретацию результатов, написание статьи; Петрищев Николай Николаевич — существенный вклад в концепцию исследования, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Халимов Юрий Шавкатович — существенный вклад в концепцию исследования, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Carrizzo A, Izzo C, Olivetti M, et al. The Main Determinants of Diabetes Mellitus Vascular Complications: Endothelial Dysfunction and Platelet Hyperaggregation. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018;19(10):2968. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms19102968>
- Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;157:107843. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843>
- Chatterjee S, Khunti K, Davies MJ. Type 2 diabetes. *Lancet*. 2017;389(10085):2239-2251. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30058-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30058-2)
- Yuen L, Saeedi P, Riaz M, et al. Projections of the prevalence of hyperglycaemia in pregnancy in 2019 and beyond: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;157:107841. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107841>
- Ge Y, He D, Shao Y, Wang L, Yan W. Percutaneous coronary intervention in insulin-treated diabetic patients: A meta-analysis. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2022;27(5):e12953. doi: <https://doi.org/10.1111/anec.12953>
- Liu H, Wang X, Gao H, et al. Physiological and pathological characteristics of vascular endothelial injury in diabetes and the regulatory mechanism of autophagy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1191426. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1191426>
- Lin S, Rocha VM, Taylor R. Arterial inflation of type 2 diabetes prevalence in WHO STEP surveys. *Trop Med Int Health*. 2019;24(4):477-483. doi: <https://doi.org/10.1111/tmi.13213>
- Sun H, Saeedi P, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022;183:109119. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109119>
- Nations U. *World population prospects: the 2017 revision, key findings and advance tables*. Department of Economics and Social Affairs PD, editor. New York: United Nations. 2017;46
- Jovanovic L, Rajkovic M, Subota V, et al. Predictive value of admission glycemia in diabetics with pulmonary embolism compared to non-diabetic patients. *Acta Diabetol*. 2022;59(5):653-659. doi: <https://doi.org/10.1007/s00592-021-01843-2>
- Bryk-Wiązania AH, Undas A. Hypofibrinolysis in type 2 diabetes and its clinical implications: from mechanisms to pharmacological modulation. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1):191. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01372-w>
- Elrakaybi A, Laubner K, Zhou Q, et al. Cardiovascular protection by SGLT2 inhibitors - Do anti-inflammatory mechanisms play a role? *Mol Metab*. 2022;64:101549. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2022.101549>
- Dang Z, Avolio E, Thomas AC, et al. Transfer of a human gene variant associated with exceptional longevity improves cardiac function in obese type 2 diabetic mice through induction of the SDF-1/CXCR4 signalling pathway. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(9):1568-1581. doi: <https://doi.org/10.1002/ehfj.1840>
- Izoe Y, Nagao M, Sato K, et al. Dynamic coronary CT Angiography-Estimated coronary flow in Non-Obstructive, Plaque-free coronary Arteries: Association with dyslipidemia and diabetes. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2022;42:101098. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2022.101098>

15. Garcia-Sayan E, Lee M, Stone JR, et al. Endothelial Dysfunction and Cardiometabolic Risk Factors in Mexican American Adults: The Cameron County Hispanic Cohort. *Am J Cardiol.* 2023;205:75-83. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2023.07.165>
16. Hung MJ, Chang NC, Hu P, et al. Association between Coronary Artery Spasm and the risk of incident Diabetes: A Nationwide population-based Cohort Study. *Int J Med Sci.* 2021;18(12):2630-2640. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijms.57987>
17. Bhatti JS, Sehrawat A, Mishra J, et al. Oxidative stress in the pathophysiology of type 2 diabetes and related complications: Current therapeutics strategies and future perspectives. *Free Radic Biol Med.* 2022;184:114-134. doi: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2022.03.019>
18. Huang Y, Yue L, Qiu J, et al. Endothelial Dysfunction and Platelet Hyperactivation in Diabetic Complications Induced by Glycemic Variability. *Horm Metab Res.* 2022;54(7):419-428. doi: <https://doi.org/10.1055/a-1880-0978>
19. Jalilian E, Elkin K, Shin SR. Novel Cell-Based and Tissue Engineering Approaches for Induction of Angiogenesis as an Alternative Therapy for Diabetic Retinopathy. *Int J Mol Sci.* 2020;21(10):3496. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21103496>
20. Benítez-Camacho J, Ballesteros A, Beltrán-Camacho L, et al. Endothelial progenitor cells as biomarkers of diabetes-related cardiovascular complications. *Stem Cell Res Ther.* 2023;14(1):324. doi: <https://doi.org/10.1186/s13287-023-03537-8>
21. Zhao N, Yu X, Zhu X, et al. Diabetes Mellitus to Accelerated Atherosclerosis: Shared Cellular and Molecular Mechanisms in Glucose and Lipid Metabolism. *J Cardiovasc Transl Res.* 2024;17(1):133-152. doi: <https://doi.org/10.1007/s12265-023-10470-x>
22. Li S, Deng J, Sun D, et al. FBXW7 alleviates hyperglycemia-induced endothelial oxidative stress injury via ROS and PARP inhibition. *Redox Biol.* 2022;58:102530. doi: <https://doi.org/10.1016/j.redox.2022.102530>
23. Masola V, Zaza G, Arduini A, et al. Endothelial Glycocalyx as a Regulator of Fibrotic Processes. *Int J Mol Sci.* 2021;22(6):2996. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22062996>
24. Qiu Y, Buffonge S, Ramnath R, et al. Endothelial glycocalyx is damaged in diabetic cardiomyopathy: angiotensin 1 restores glycocalyx and improves diastolic function in mice. *Diabetologia.* 2022;65(5):879-894. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-022-05650-4>
25. Ramnath RD, Butler MJ, Newman G, et al. Blocking matrix metalloproteinase-mediated syndecan-4 shedding restores the endothelial glycocalyx and glomerular filtration barrier function in early diabetic kidney disease. *Kidney Int.* 2020;97(5):951-965. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.09.035>
26. Kaur G, Harris NR. Endothelial glycocalyx in retina, hyperglycemia, and diabetic retinopathy. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2023;324(5):C1061-C1077. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00188.2022>
27. Ćurko-Cofek B, Jenko M, Taleska Stupica G, et al. The Crucial Triad: Endothelial Glycocalyx, Oxidative Stress, and Inflammation in Cardiac Surgery—Exploring the Molecular Connections. *Int. J. Mol. Sci.* 2024;25:10891. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms252010891>
28. Zheng Y, Luo A, Liu X. The imbalance of mitochondrial Fusion/Fission drives high-Glucose-Induced vascular injury. *Biomolecules.* 2021;11:1779. doi: <https://doi.org/10.3390/biom11121779>
29. Васина Л.В., Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Эндотелиальная дисфункция и ее основные маркеры. // Региональное кровообращение и микроциркуляция. — 2017. — Т.16. — №1. — С.4-15. [Vasina LV, Petrishchev NN, Vlasov TD. Markers of endothelial dysfunction. *Regional blood circulation and microcirculation.* 2017;16(1):4-15. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2017-16-1-4-15>
30. Матвиенко О.Ю., Наместников Ю.А., Головина О.Г., и др. Вклад микрочастиц в развитие гиперкоагуляционного синдрома у пациентов с посттромботической болезнью // Вестник гематологии. — 2011. — Т.7. — №1 — С.112-113. [Matvienko OI, Namestnikov IA, Golovina OG, et al. Vklad mikrochastits v razvitie giperkoagulatsionnogo sindroma u patsientov s posttromboticheskoi boleznii. *Vestnik gematologii.* 2011;7(1):112-113. (In Russ.)]
31. Матвиенко О.Ю., Наместников Ю.А., Головина О.Г., и др. Гиперкоагуляционный синдром при ишемическом инсульте // Клиническая геронтология. — 2011. — №9-10. — С.34-38. [Matvienko OI, Namestnikov IA, Golovina OG, et al. Giperkoagulatsionnyi sindrom pri ishemicheskom insulte. *Klinicheskaja gerontologija.* 2011;9-10:34-38. (In Russ.)]
32. Петрищев Н.Н., Васина Л.В., Луговая А.В. Содержание растворимых маркеров апоптоза и циркулирующих аннексин V-связанных апоптотических клеток в крови больных острым коронарным синдромом // Вестник Санкт-Петербургского университета. — 2008. — Т.11. — №1. — С.14-23. [Petrishchev NN, Vasina LV, Lugovaya AV. Content of soluble markers of apoptosis and circulating V annexin-connected apoptotic cells in the blood of patients with acute coronary syndrome. *Vestnik of Saint Petersburg University.* 2008;11(1):14-23. (In Russ.)]
33. Li FX, Xu F, Li CC, et al. Cold Exposure Alleviates T2DM Through Plasma-Derived Extracellular Vesicles. *Int J Nanomedicine.* 2024;19:10077-10095. doi: <https://doi.org/10.2147/IJN.S441847>
34. Lee JH, Lee J. Endoplasmic Reticulum (ER) Stress and Its Role in Pancreatic β -Cell Dysfunction and Senescence in Type 2 Diabetes. *Int J Mol Sci.* 2022;23(9):4843. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms23094843>
35. Kudo T, Zhao ML, Jeknić S, et al. Context-dependent regulation of lipid accumulation in adipocytes by a HIF1 α -PPAR γ feedback network. *Cell Syst.* 2023;14(12):1074-1086.e7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cels.2023.10.010>
36. Rodriguez-Rodriguez AE, Porriñi E, Torres A. Beta-Cell Dysfunction Induced by Tacrolimus: A Way to Explain Type 2 Diabetes? *Int J Mol Sci.* 2021;22(19):10311. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms221910311>
37. Власова Т.И., Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Эндотелий и старение: механизмы формирования сенесцентного фенотипа эндотелиальных клеток // Региональное кровообращение и микроциркуляция. — 2023. — Т.22. — №3. — С.19-33. [Vlasova TI, Petrishchev NN, Vlasov TD. Endothelium and aging: mechanisms for formation of senescence associated phenotype of endothelial cells. *Regional blood circulation and microcirculation.* 2023;22(3):19-33. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2023-22-3-19-33>
38. Liao YL, Fang YF, Sun JX, Dou GR. Senescent endothelial cells: a potential target for diabetic retinopathy. *Angiogenesis.* 2024;27(4):663-679. doi: <https://doi.org/10.1007/s10456-024-09943-7>
39. Donato AJ, Machin DR, Lesniewski LA. Mechanisms of Dysfunction in the Aging Vasculature and Role in Age-Related Disease. *Circ Res.* 2018;123(7):825-848. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.312563>
40. Akrivou D, Perlepe G, Kirgou P, et al. Pathophysiological Aspects of Aging in Venous Thromboembolism: An Update. *Medicina (Kaunas).* 2022;58(8):1078. doi: <https://doi.org/10.3390/medicina58081078>
41. McCafferty C, Busuttill-Crellin X, Cai T, et al. Plasma Proteomic Analysis Reveals Age-Specific Changes in Platelet- and Endothelial Cell-Derived Proteins and Regulators of Plasma Coagulation and Fibrinolysis. *J Pediatr.* 2020;221S:S29-S36. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.01.051>
42. Yu Y, Li W, Xu L, Wang Y. Circadian rhythm of plasminogen activator inhibitor-1 and cardiovascular complications in type 2 diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:124353. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1124353>
43. Dmitrieva NI, Boehm M, Yancey PH, Enhörning S. Long-term health outcomes associated with hydration status. *Nat Rev Nephrol.* 2024;20(5):275-294. doi: <https://doi.org/10.1038/s41581-024-00817-1>
44. Alwafi H, Alsharif AA, Wei L, et al. Incidence and prevalence of hypoglycaemia in type 1 and type 2 diabetes individuals: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;170:108522. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108522>
45. Manosroi W, Phimphilai M, Waisayanand N, et al. CORE-Thailand investigators. Glycated hemoglobin variability and the risk of cardiovascular events in patients with prediabetes and type 2 diabetes mellitus: A post-hoc analysis of a prospective and multicenter study. *J Diabetes Investig.* 2023;14(12):1391-1400. doi: <https://doi.org/10.1111/jdi.14073>
46. Kolb H, Kempf K, Röhling M, Martin S. Insulin: too much of a good thing is bad. *BMC Med.* 2020;18(1):224. doi: <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01688-6>
47. Foreman YD, van Doorn WPTM, Schaper NC, et al. Greater daily glucose variability and lower time in range assessed with continuous glucose monitoring are associated with greater aortic stiffness: The Maastricht Study. *Diabetologia.* 2021;64(8):1880-1892. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05474-8>
48. Hu Y, Li Z, Li H, et al. Severe hypoglycaemia-induced microglial inflammation damages microvascular endothelial cells, leading to retinal destruction. *Diab Vasc Dis Res.* 2024;21(4):1-11. doi: <https://doi.org/10.1177/14791641241278506>

49. Choi SY, Ko SH. Severe hypoglycemia as a preventable risk factor for cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Korean J Intern Med.* 2021;36(2):263-270. doi: <https://doi.org/10.3904/kjim.2020.327>
50. Kusunoki Y, Konishi K, Tsunoda T, Koyama H. Significance of Glycemic Variability in Diabetes Mellitus. *Intern Med.* 2022;61(3):281-290. doi: <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.8424-21>
51. Balta S. Endothelial Dysfunction and Inflammatory Markers of Vascular Disease. *Curr Vasc Pharmacol.* 2021;19(3):243-249. doi: <https://doi.org/10.2174/1570161118666200421142542>
52. Наумов А.В., Прокофьева Т.В., Полунина О.С., и др. Анализ уровней аннексина V и цитокинового статуса у больных с острым инфарктом миокарда // *Медицинский алфавит.* — 2022. — №19. — С.33-38. [Naumov AV, Prokofieva TV, Polunina OS, et al. Analysis of annexin V levels and cytokine status in patients with acute myocardial infarction. *Medical alphabet.* 2022;(19):33-38. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-19-33-38>
53. Хрипун И.А., Моргунов М.Н., Воробьев С.В., и др. Эндотелиальная дисфункция и сахарный диабет 2 типа: новые маркеры ранней диагностики. // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* — 2016. — Т.15. — №5 — С.59-63. [Khripun IA, Morgunov MN, Vorobev SV, et al. Endothelial dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus: new markers of early diagnosis. *Kardiovaskuliarnaya terapiya i profilaktika.* 2016;15(5):59-63. (In Russ.)] doi: <http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-5-59-63>
54. Gao J, Pan X, Li G, et al. Physical Exercise Protects Against Endothelial Dysfunction in Cardiovascular and Metabolic Diseases. *J Cardiovasc Transl Res.* 2022;15(3):604-620. doi: <https://doi.org/10.1007/s12265-021-10171-3>
55. Халимов Ю.Ш., Рубцов Ю.Е., Салухов В.В., Агафонов П.В. Ингибиторы натрий-глюкозного транспортера 2-го типа и новые возможности управления сосудистым возрастом у больных сахарным диабетом 2-го типа // *Медицинский совет.* — 2021. — №12. — С.228-236. [Khalimov IS, Rubtsov IE, Salukhov VV, Agafonov PV. Inhibitors of the sodium-glucose transporter type 2 and new possibilities for managing vascular age in patients with type 2 diabetes mellitus. *Medical Council.* 2021;12:228-236. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-228-236>
56. Nedosugova LV, Markina YV, Bochkareva LA, et al. Inflammatory Mechanisms of Diabetes and Its Vascular Complications. *Biomedicine.* 2022;10(5):1168. doi: <https://doi.org/10.3390/biomedicine10051168>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Березовская Гелена Анатольевна**, д.м.н., доцент [**Gelena A. Berezovskaya**, MD, PhD, Associate Professor]; адрес: Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8 [address: 6-8 Lva Tolstogo street, 197022 Saint Petersburg, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7854-5121>; ResearcherID: KYR-9204-2024; Scopus Author ID: 56700397600; eLibrary SPIN: 3931-3943; e-mail: berezovgel@mail.ru

Петрищев Николай Николаевич, д.м.н., профессор [Nikolai N. Petrishchev, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4760-2394>; ResearcherID: H-9236-2019; Scopus Author ID: 7005080867; eLibrary SPIN: 7377-2565; e-mail: lasmed@yandex.ru

Халимов Юрий Шавкатович, д.м.н, профессор [Yuri Sh. Khalimov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7755-7275>; ResearcherID: AFG-7640-2022; Scopus Author ID: 55531165300; eLibrary SPIN: 7315-6746; ПИНЦ ID: 464335; e-mail: yushkha@gmail.com

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Березовская Г.А., Петрищев Н.Н., Халимов Ю.Ш. Сахарный диабет и гемостаз. Интрига отношений. Часть 1. Дисфункция эндотелия // *Сахарный диабет.* — 2025. — Т. 28. — №4. — С. 376-383. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13217>

TO CITE THIS ARTICLE:

Berezovskaya GA, Petrishchev NN, Khalimov YS. Diabetes mellitus and hemostasis. Intrigue of relationships. Part 1. Endothelial dysfunction. *Diabetes Mellitus.* 2025;28(4):376-383. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13217>

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ: ДЕФИНИЦИЯ, ПРАВО НА СУЩЕСТВОВАНИЕ

© Т.Н. Маркова^{1,2}, М.А. Овчинникова^{1*}, В.В. Шкодкина¹, О.А. Беляева¹¹Российский университет медицины, Москва²Городская клиническая больница № 52, Москва

Известно, что при сахарном диабете (СД) патология сердца может развиваться не только вследствие поражения коронарных артерий. Не менее значимую роль играет некоронарогенная дисфункция миокарда, в том числе связанная с хронической гипергликемией. В 2024 г. опубликован консенсусный документ, разработанный экспертами Ассоциации специалистов по хронической сердечной недостаточности (ХСН) при Европейском обществе кардиологов (ESC) и рабочей группой по заболеваниям миокарда и перикарда ESC, в котором впервые предложен термин «Диабетическое заболевание миокарда», или «Диабетическая дисфункция миокарда». Данное состояние определяется как систолическая и/или диастолическая дисфункция миокарда при СД и развивается под сочетанным влиянием нескольких факторов, при этом главенствующая роль отводится гипергликемии. Понятие «диабетическая кардиомиопатия» (ДКМ) в течение долгого времени активно используется учеными, однако к настоящему моменту не внедрено на уровне осложнений СД по аналогии с диабетической нефропатией и не входит в спектр заболеваний, причисленных к диабетической макроангиопатии. Патологические процессы, характерные для ДКМ и ХСН с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ) при СД, сходны, в связи с чем данные состояния нередко приравниваются. Диагностическая концепция ХСНсФВ совершенствуется. Пациентам с СД 2 типа (СД2) и бессимптомными структурными и/или функциональными аномалиями миокарда, согласно современным представлениям, диагностируется субклиническая ХСН. Важность своевременного распознавания этой стадии заключается в том, что текущие возможности терапии при СД2 позволяют остановить или замедлить ее прогрессирование до симптоматической ХСН. В настоящей статье обсуждаются актуальные взгляды на этиопатогенез ДКМ у пациентов с СД, резюмируются рекомендации по диагностическим возможностям диастолической дисфункции миокарда, субклинической ХСН и ХСНсФВ, подчеркивается значимость своевременной оценки риска развития клинически манифестной ХСН у пациентов с СД2.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 2 типа; диабетическая кардиомиопатия; хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса; натрийуретические пептиды; NT-proBNP.

DIABETIC CARDIOMYOPATHY: DEFINITION, RIGHT TO EXIST

© Tatiana N. Markova^{1,2}, Margarita A. Ovchinnikova^{1*}, Victoria V. Shkodkina¹, Olga A. Belyaeva¹¹ROSUNIMED, Moscow, Russia²Moscow City Clinical Hospital № 52, Moscow, Russia

It is known that in diabetes mellitus (DM), cardiac pathology can develop not only as a result of damage to the coronary arteries. No less significant is the role of non-coronary myocardial dysfunction, including that associated with chronic hyperglycemia. In 2024, a consensus document was published, developed by experts from the Heart Failure (HF) Association of the European Society of Cardiology (ESC) and the Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases of the ESC, in which the term «diabetic myocardial disorder» was proposed for the first time. This condition is defined as systolic and/or diastolic myocardial dysfunction in DM and develops under the combined influence of several factors, with hyperglycemia playing the leading role. The concept of «diabetic cardiomyopathy» (DCM) has been actively used by scientists for a long time, but to date it has not been implemented at the level of complications of DM by analogy with diabetic nephropathy and is not included in the spectrum of diseases classified as diabetic macroangiopathy. Pathological processes characteristic of DCM and HF with preserved ejection fraction (HFpEF) in DM are similar, and therefore these conditions are often equated. The diagnostic concept of HFpEF is being improved. According to modern concepts, patients with type 2 DM (DM2) and asymptomatic structural and/or functional myocardial abnormalities are diagnosed with subclinical HF. The importance of timely recognition of this stage is that current treatment options for DM2 make it possible to stop or slow down its progression to symptomatic HF. This article discusses current views on the etiopathogenesis of DCM in patients with DM, summarizes recommendations on the diagnostic capabilities of diastolic myocardial dysfunction, subclinical HF and HFpEF, and emphasizes the importance of timely assessment of the risk of developing clinically manifest HF in patients with DM2.

KEYWORDS: type 2 diabetes mellitus; diabetic cardiomyopathy; heart failure with preserved ejection fraction; natriuretic peptides; NT-proBNP.

ВВЕДЕНИЕ

В июне 2024 г. «European Journal of Heart Failure» разместил экспертное консенсуальное заявление, подготовленное Ассоциацией специалистов по хронической сердечной недостаточности (ХСН) при Европейском обществе кардиологов (ESC) и рабочей группой по заболеваниям миокарда и перикарда ESC [1], в котором признано серьезное значение сахарного диабета 2 типа (СД2) и гипергликемии в развитии ХСН, что получило отражение в понятии «Диабетическое заболевание миокарда» (ДЗМ), или «Диабетическая дисфункция миокарда» (ДДМ). Данное состояние подразумевает систолическую и/или диастолическую дисфункцию миокарда при наличии СД2. Подчеркивается, что СД2 редко является единственной причиной диабетического заболевания миокарда; обычно его патологическое воздействие на сердечную ткань реализуется при сопутствующем ожирении, артериальной гипертензии (АГ), хронической болезни почек (ХБП) и/или ишемической болезни сердца (ИБС).

Еще в 90-е годы ученые обратили внимание на то, что у ряда пациентов с СД2 без установленной ранее сердечной патологии выявлялись ранние нарушения работы левого желудочка, в особенности диастолическая дисфункция [2]. Более того, при СД2, независимо от наличия у больных АГ и ожирения, выявлялась гипертрофия левого желудочка [3]. Данные наблюдения послужили основой формирования концепции «диабетической кардиомиопатии» (ДКМ), а вышеуказанные признаки впоследствии стали ключевыми критериями диагностики ХСН с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ) — уникального фенотипа ХСН, который является доминирующим в мире и значительно влияет на прогноз пациентов, повышая риск госпитализации и летального исхода [4]. По мере накопления научных исследований в этой области этиопатогенетическая картина совершенствовалась, и к настоящему моменту описаны более детальные и развернутые механизмы развития патологии миокарда при СД2. На сегодня не вызывает сомнений, что ДКМ является результатом миокардиального фиброза и патологического ремоделирования сердца, которые способствуют формированию ригидности стенки миокарда в диастолу при его сохраненной сократительной функции. Однако не всегда диастолическая дисфункция протекает изолированно, у ряда пациентов с СД2 она может независимо сочетаться со снижением систолической функции, проявляющейся уменьшенной ФВ [5].

ЭВОЛЮЦИЯ ПОНИМАНИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В МИОКАРДЕ ПРИ СД2

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются основной причиной смерти и инвалидности среди пациентов с СД2, при этом ИБС и ХСН признаны главными виновниками этой негативной тенденции [6]. ИБС и АГ принято считать ведущими причинами развития ХСН при СД2, однако не менее важное значение имеет прямое влияние нарушений углеводного обмена (НУО) на ткань миокарда [7]. На сегодня понятие ХСН объединяет несколько фенотипов, которые отличаются не только различными фракциями выброса, но и этиопатогенезом, причем в случае ХСНсФВ последствия ишемии миокарда

играют не первостепенную роль. Так, установлено, что у пациентов с СД2 наблюдается дисфункция левого желудочка даже при отсутствии ИБС, поскольку при СД2 имеют место уникальные изменения в стенке сердца, не зависящие от классических факторов риска, включающих не только ИБС, но и АГ, пороки клапанов сердца и др. [8]. Проведены многочисленные клинические исследования, в ходе которых у пациентов с СД2 установлены определенные структурные и функциональные аномалии со стороны сердца. Во-первых, более высокая масса и толщина стенки ЛЖ, артериальная ригидность и снижение систолической функции по сравнению с лицами без СД [9]. При этом выявленные изменения не зависели от индекса массы тела (ИМТ) и артериального давления. Во-вторых, удлинение интервала времени перед сердечным выбросом и укороченное время самого выброса, которые коррелировали со снижением ФВЛЖ в покое и снижением систолической функции [10]. У пациентов с СД2 также выявлено более низкое усиление перфузии миокарда и более интенсивное повышение давления в легочной артерии в ответ на физическую нагрузку, что свидетельствует об уменьшении сердечного резерва [11]. В-третьих, диастолическая дисфункция, которая может быть частично обусловлена увеличением массы миокарда ЛЖ. Например, отношение $E/e' > 15$ (маркер повышенного диастолического давления ЛЖ) наблюдалось у 23% из 1760 обследованных пациентов с СД2 [12], причем большая диастолическая дисфункция отмечалась при худшем гликемическом контроле и сопутствующей АГ [13]. В другом исследовании была установлена связь между уровнем гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) и соотношением E/e' , а также уменьшением расстояния шестиминутной ходьбы [14]. Таким образом, для ранней стадии ДКМ характерны следующие патологические изменения: гипертрофия миокарда, интерстициальный фиброз, ригидность сердечной стенки и, как следствие, диастолическая дисфункция [15].

По данным литературы, ДКМ все чаще описывают как типичную ХСНсФВ, характеризующуюся диастолической дисфункцией в сочетании с концентрической гипертрофией миокарда. Именно диастолическую дисфункцию принято считать первым идентифицируемым функциональным изменением при ДКМ, хотя на цикл сокращения — расслабления могут влиять и другие факторы, например, возраст, ИМТ, АГ [8]. Однако в последнее время данная концепция подвергается сомнению, и в литературе можно встретить противоречивые данные. Так, в исследовании Laura Ernande и соавт. показано, что при сохраненной ФВЛЖ и нормальной диастолической функции у ряда пациентов определялось изменение важного эхокардиографического показателя — продольной систолической деформации ЛЖ (стрейн) [16], в связи с чем диастолическую дисфункцию, возможно, не следует рассматривать как первый признак доклинической ДКМ. Это предположение находит подтверждение при использовании эхокардиографии (ЭХО-КГ) с оценкой другого функционального показателя — индекса производительности миокарда (Myocardial Performance Index, MPI) [8]. В частности, зарегистрированы более высокие значения MPI у пациентов с ДКМ. Нельзя исключить, что данный неинвазивный инструментальный маркер может быть одним из самых ранних диагностических критериев ДКМ.

ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ ДКМ

В настоящее время выделяют несколько патогенетически связанных с СД2 нарушений, которые могут способствовать развитию дисфункции ткани миокарда [1]. Основные из них схематично представлены на рисунке 1. Например, инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, лежащие в основе СД2, могут вызывать гипертрофию ЛЖ и связанную с ней диастолическую дисфункцию, которая широко распространена среди пациентов с СД2 [17].

Гипергликемия способствует образованию конечных продуктов гликирования (advanced glycation end product, AGE), которые представляют собой гликированные вследствие длительного воздействия глюкозы белки или липиды [18]. Отложение AGE может увеличивать диастолическую ригидность ЛЖ и нарушать релаксацию сердца напрямую за счет механического сшивания коллагена или опосредованно за счет усиления образования коллагена и снижения биодоступности оксида азота [19, 20]. Помимо этого, продукция AGE приводит к накоплению активных форм кислорода (АФК), воспалению, повреждению митохондрий и апоптозу [21]. В исследовании Hitsumoto T. продемонстрировано, что более выраженная диастолическая дисфункция наблюдается у пациентов с высоким уровнем AGE, определенных методом аутофлуоресценции кожи [22].

Принципиальный вклад гипергликемии в развитие ДКМ подтверждают результаты недавнего крупного исследования, в котором установлена причинно-следственная связь СД 1 типа (СД1) и неишемической кардиомиопатии с учетом поправки на сопутствующие факторы, включая ИМТ, наличие инсулинорезистентности и АГ [23].

Имеются данные, что вариабельность гликемии приводит к более выраженному окислительному стрессу, чем стойкая хроническая гипергликемия [24]. В свою оче-

редь окислительный стресс тесно коррелирует с образованием AGE, которые накапливаются в миокарде и вызывают структурные изменения ткани [25]. По данным Gu J. и соавт., вариабельность гликемии связана с развитием ХСНсФВ [26]. В другом исследовании выявлены более высокие эхокардиографические показатели диастолической дисфункции в группе пациентов с высокой вариабельностью гликемии, несмотря на сопоставимый уровень HbA_{1c} [27].

Особое внимание уделяется вегетативной нейропатии при СД2 [28]. Известно, что симпатическая стимуляция увеличивает сокращение ЛЖ, а также скорость релаксации ЛЖ; последнее возможно за счет облегчения поглощения кальция саркоплазматическим ретикулом. При аутопсии у пациентов с СД2 выявляется истощение запасов катехоламинов в стенке сердца, что может привести к нарушению как систолической, так и диастолической функций [29]. Эти изменения, вероятно, связаны с функциональными нарушениями в миокардиальных симпатических нервных волокнах [30].

Способность сосудистого русла обеспечивать метаболические потребности миокарда может быть неудовлетворительной из-за аномального тонуса эпикардиальных сосудов и микроваскулярной дисфункции. У больных СД2 нарушена эндотелий-зависимая релаксация — дефект, который связан с инактивацией оксида азота (NO), предположительно, конечными продуктами гликирования и повышенной продукцией свободных радикалов [31]. Микроваскулярное ремоделирование и аномальный вазодилатационный ответ при СД2 наблюдается в том числе в микроциркуляторном русле коронарных сосудов (vasa vasorum). Считается, что патологические изменения могут быть частично обусловлены подавлением экспрессии фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) [32], а также снижением уровня NO.

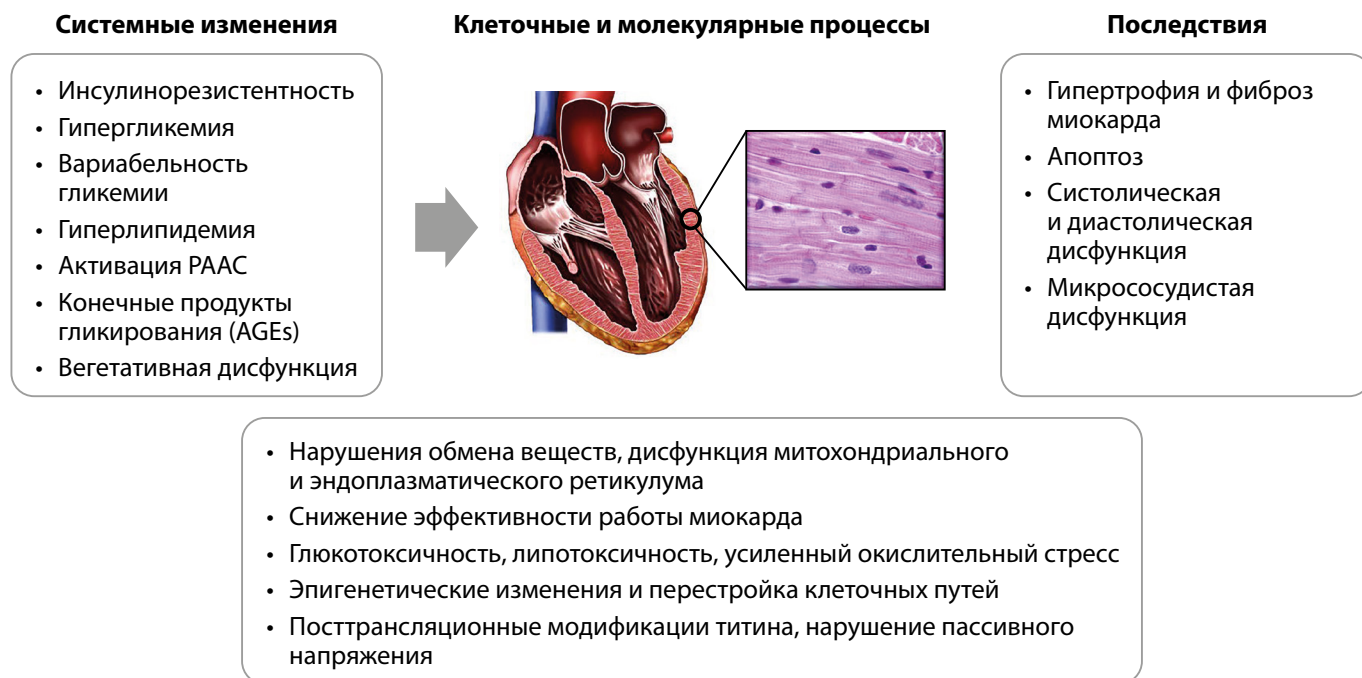


Рисунок 1. Механизмы, лежащие в основе дисфункции миокарда при сахарном диабете 2 типа. Адаптировано из [1].

Примечание: РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

ХСН и/или диабетическая болезнь почек (ДБП), наблюдается у ~50% пациентов с СД2. Так, нами было продемонстрировано, что у каждого второго пациента с ХСН имеется ХБП С3а и более и/или А2 и более, и наоборот [33]. ДБП способствует развитию вторичной гипертензии и анемии, а также связана с повышенной госпитализацией и смертностью при ХСНсФВ. Снижение почечной перфузии и повышенное центральное венозное давление являются наиболее важными гемодинамическими факторами. Кроме того, ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) и симпатическая нервная система гиперактивируются при СД2, что приводит к липолизу и развитию инсулинорезистентности [15]. Снижение экскреции натрия поддерживает провоспалительное состояние. Так формируется прочный порочный круг, образованный почечной и сердечной дисфункцией, именуемый в литературе «кардиоренальным континуумом».

Накопление в миокарде липидов и других токсических продуктов метаболизма свободных жирных кислот (СЖК) (т.н. феномен липотоксичности) [34], нарушение метаболизма внутриклеточного кальция [35], повышение регуляции РААС [36], гиперпродукция АФК и митохондриальные дефекты [21] вносят существенный вклад в медленно прогрессирующую и зачастую бессимптомную сердечную дисфункцию.

Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия — важный фактор развития ДКМ. Избыток висцерального жира стимулирует хроническое асептическое вялотекущее воспаление, связанное с гиперактивацией иммунных клеток как в самих адипоцитах, так и во всем организме [37]. Под влиянием активина А — цитокина из семейства трансформирующего фактора роста- β , вырабатываемого эпикардальной жировой тканью (ЭЖТ), активируется фиброз миокарда, потенцируется развитие диастолической дисфункции и ДКМ. [38, 39]. Селективное ингибирование активинов является потенциальной терапевтической мишенью при кардиометаболических заболеваниях, в т.ч. ХСНсФВ [40]. Важную роль играют секретируемые висцеральной ЖТ провоспалительные цитокины, в частности фактор некроза опухоли альфа (ФНО-альфа) и интерлейкина-6 (ИЛ-6). Накопление ИЛ-6 стимулирует продукцию триглицеридов за счет увеличения синтеза СЖК и нарушает чувствительность рецепторов к инсулину, приводя к развитию инсулинорезистентности [41]. ФНО-альфа может увеличивать накопление АФК, тем самым запуская окислительный стресс и усугубляя процесс апоптоза в миокарде [42]. Увеличение концентрации провоспалительных цитокинов при ожирении стимулирует активность фибробластов, усугубляет гипертрофию миокарда, что в дальнейшем приводит к ремоделированию сердечной стенки, диастолической дисфункции и развитию ХСНсФВ [43, 44]. Помимо этого, патологическое увеличение ЭЖТ приводит к нарушению гемодинамики из-за механической компрессии сосудов [45]. Так, установлена корреляционная связь между количеством висцеральной ЖТ и субклиническими изменениями сердца: пациенты с более выраженным отложением абдоминального жира имеют худшие структурно-функциональные показатели ЛЖ по данным ЭХО-КГ, а увеличение ЭЖТ ассоциировано с нарушением диастолической функции и увеличением риска заболеваний сердца [46].

В качестве источника энергии кардиомиоциты используют глюкозу, длинноцепочечные ЖК и лактат. Глюкоза поступает в миокард посредством транспортеров глюкозы 1 и 4 (ГЛЮТ-1, ГЛЮТ-4). В условиях инсулинорезистентности наблюдается снижение количества ГЛЮТ-переносчиков на мембранах клеток сердца, при этом количество PPAR-альфа (рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом) увеличивается, вследствие чего окисление глюкозы подавляется [47]. Здоровый миокард использует СЖК как основной источник энергии (65–75%), на долю глюкозы отводится лишь 20–25%. В состоянии инсулинорезистентности миокард практически полностью переключается на окисление СЖК, что стимулирует гиперпродукцию АФК и дисфункцию митохондрий. Повышается потребность миокарда в кислороде, что впоследствии ведет к относительной ишемии сердечной стенки [48]. Интенсивно поглощаемые СЖК и некоторые их промежуточные соединения (церамид, диацилглицерин) приводят к дестабилизации сигнальной системы инсулина, а также нарушению выработки NO [49]. Кроме того, СЖК оседают на стенке миокарда, что приводит к локальной жировой дистрофии и утолщению стенок артериол. Описанные изменения сопровождаются снижением кровотока в коронарных сосудах и, как следствие, развитием метаболических нарушений и патологических структурных процессов в ткани миокарда [50].

С учетом вышесказанного становится очевидно, что строгий контроль уровня глюкозы имеет колоссальное значение для клинических исходов ДКМ. На рисунке 2 суммированы этиологические факторы развития ХСНсФВ.

Таким образом, ДКМ, или ДЗМ, или ДДМ — это состояния, клинически проявляющиеся ХСНсФВ при СД, в патогенезе которых важное значение имеет гипергликемия, гиперинсулинемия и инсулинорезистентность.

НЮАНСЫ ДИАГНОСТИКИ ХСНсФВ

В консенсусе ESC указана важность своевременного выявления бессимптомных структурных и функциональных нарушений при ДЗМ [1]. Рекомендован регулярный контроль симптомов и/или клинических признаков ХСН у пациентов с СД2, определение уровня N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) при подозрении на манифестацию ХСН, а также периодическая оценка риска развития ХСН с помощью валидированных шкал (WATCH-DM, TRS-HFDM), что полностью соответствует Рекомендациям ESC по лечению ССЗ у пациентов с СД от 2023 г. [51]. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным СД для диагностики ХСН также предлагают руководствоваться критериями постановки диагноза ESC [52]. Так, помимо оценки факторов риска ХСН (СД2, ожирение, АГ, пожилой возраст, фибрилляция предсердий), характерных особенностей клинического и физикального статуса больного, вышеупомянутые критерии включают обязательное определение NT-proBNP в крови и проведение ЭХО-КГ. Установление диагноза ХСН со сниженной ФВ (ФВ ЛЖ < 40%) и ХСН с умеренно сниженной ФВ (40–49%) не требует пояснения, в отличие от ХСНсФВ ($\geq 50\%$), диагностическая

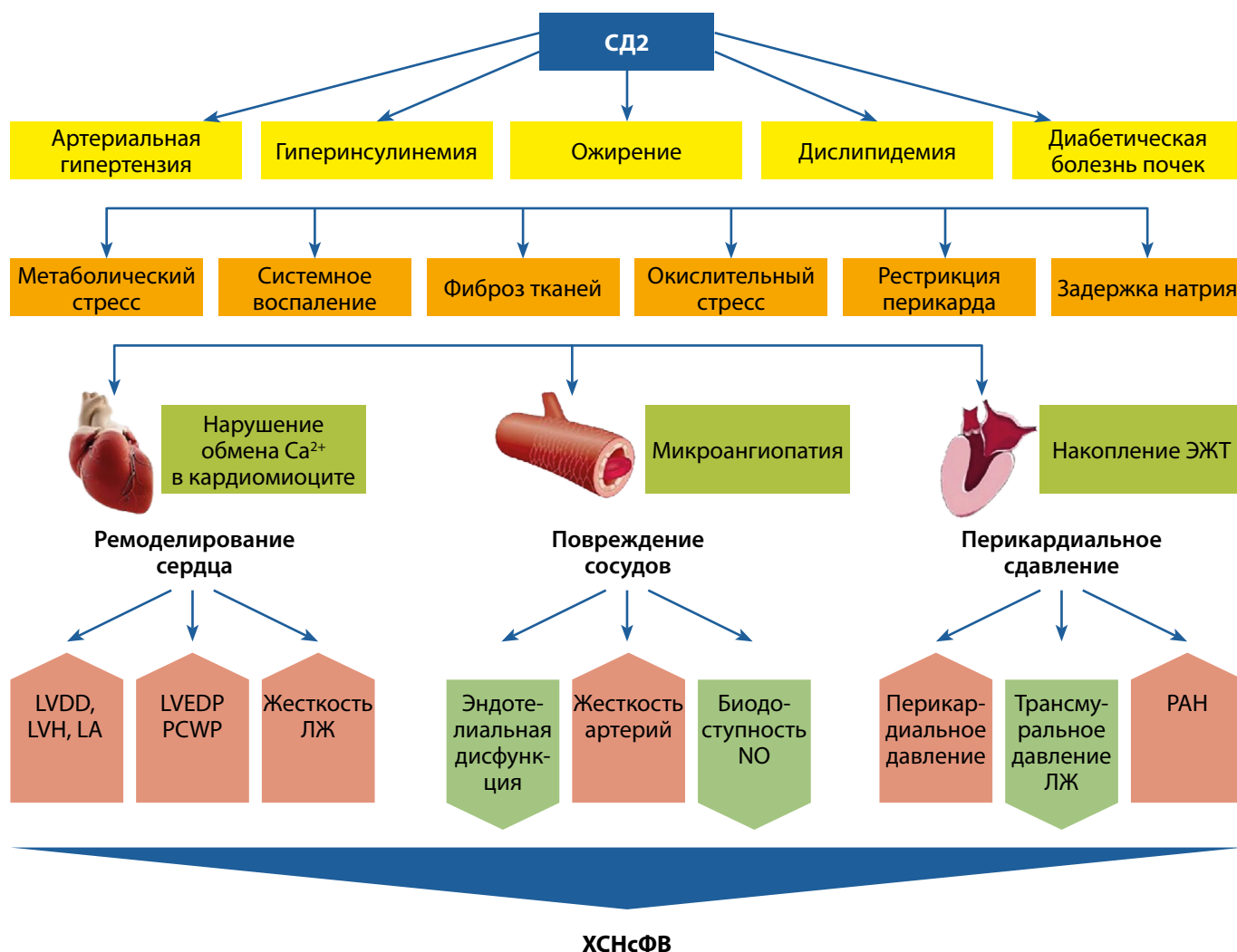


Рисунок 2. Метаболические нарушения, ведущие к развитию хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. Адаптировано из [15].

Примечание: LV (ЛЖ) — left ventricular (левый желудочек); LVDD — LV diastolic dysfunction (диастолическая дисфункция ЛЖ); LVH — LV hypertrophy (гипертрофия ЛЖ); LA — left atrium (левое предсердие); LVEDP — LV end diastolic pressure (конечное диастолическое давление ЛЖ); PCWP — pulmonary capillary wedge pressure (давление заклинивания легочных капилляров); PAH — pulmonary arterial hypertension (легочная АГ); ЭЖТ — эпикардальная жировая ткань.

сложность которой определяется необходимостью расчета ряда переменных: соотношения скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ и усредненной скорости подъема основания ЛЖ в раннюю диастолу (E/e'), индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) или индексированного объема левого предсердия (ИОЛП), пиковой скорости трикуспидальной регургитации (ТР), систолического давления в легочной артерии (СДЛА).

Экспертами Американской коллегии кардиологов одобрены два алгоритма, которые позволяют оценить наличие вероятности ХСНсФВ и объективизировать ее неинвазивным методом, доступным в ежедневной врачебной практике [53]. Их активное внедрение может помочь стандартизировать диагностику ХСНсФВ. Одна из таких шкал, имеющая аббревиатуру «H2FPEF», оценивает шесть параметров: возраст и ИМТ пациента, наличие одышки, фибрилляции предсердий (ФП) и легочной гипертензии (ЛГ), использование ≥ 2 антигипертензивных препаратов и давление наполнения ЛЖ, однако не учитывает уровень натрийуретических пептидов (НУП). Второй унифицированный диагностический алгоритм — «HFA-PEFF» — ранжирует по балльной

системе функциональные и морфологические параметры, выявленные с помощью ЭХО-КГ, а также уровни НУП (NT-proBNP или BNP). Диагноз «ХСНсФВ» считается верифицированным при наборе не менее 5 баллов. Однако, не выявив повышенный уровень NT-proBNP, подтвердить диагноз по данной шкале затруднительно.

В случае сомнительного результата (2–4 балла по шкале «HFA-PEFF») или парадоксальной ситуации, когда у пациента при уровне NT-proBNP < 125 пг/мл присутствует характерная симптоматика ХСН (NYHA ≥ 2 ФК), инфаркт миокарда (ИМ) и коронарное стентирование в анамнезе, и диагностический алгоритм «HFA-PEFF» рассчитывает невалидный результат (< 5 баллов), рекомендуется использовать ряд более надежных, но трудоемких и часто малоприменимых для рутинной практики методов обследования. К ним относятся: диастолическая стресс-ЭХО-КГ, стрейн ЛЖ, МРТ сердца с контрастированием (количественная оценка степени фиброза), инвазивный гемодинамический тест с физической нагрузкой (золотой стандарт диагностики ХСНсФВ) [53]. Стрейн, или глобальная продольная деформация ЛЖ, определяется при ЭХО-КГ и представляет собой относительно недавно

внедренный маркер систолической дисфункции, снижение которого при ХСНсФВ выявляется в 50–60% случаев («продольное укорочение ЛЖ» $<16\%$). Стрейн признан более чувствительным и объективным показателем систолической дисфункции, чем ФВ ЛЖ, и в ряде стран его рекомендуется измерять рутинно, в дополнение к ФВ у пациентов с подозрением на ХСНсФВ [54]. Тем не менее корректная оценка данного параметра требует определенного навыка от специалистов ЭХО-КГ и достаточного уровня осведомленности от лечащего врача, что затрудняет его активное интегрирование в повседневную работу.

Следует учитывать, что в покое диастолическая дисфункция определяется не у всех пациентов с ХСНсФВ [16], а NT-proBNP имеет особенности интерпретации и не может использоваться как мономаркер ХСН, о чем будет сказано ниже [55]. Таким образом, на сегодня вопросы патогенеза и диагностики ХСНсФВ остаются не до конца изученными.

Известно, что значительное количество пациентов с СД2 (~80%) имеют ожирение. Рассмотрим влияние ожирения на уровень НУП.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ НУП У ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ

NT-proBNP может быть ложно занижен у пациентов с ожирением [56]. Во-первых, из-за увеличения объема эпикардального жира возможно снижение высвобождения NT-proBNP миокардом в кровоток. Во-вторых, при НУО нельзя исключить гликирование предшественника NT-proBNP, вследствие чего ингибируется превращение прогормона в NT-proBNP и BNP [57]. Имеются данные, что НУП, секретируемые кардиомиоцитами, благоприятно влияют на распределение жира в организме, а дефицит НУП у пациентов с ожирением, в свою

очередь, приводит к неблагоприятным последствиям — увеличению висцерального и, в частности, ЭПЖ [58]. Как известно, висцеральный жир ассоциирован с развитием гиперинсулинемии и усилением инсулинорезистентности, которая также способна ослаблять секрецию и активность НУП (рис. 3) [59].

Интересен тот факт, что в ряде исследований предполагается двунаправленная взаимосвязь между ожирением и маркером BNP [60]. В нормальных условиях BNP, действуя через рецептор NPR-A (Natriuretic Peptide Receptor A, НУП-рецептор типа A), индуцирует передачу сигналов посредством цГМФ (циклического гуанозиномонофосфата), что приводит к липолизу в адипоцитах, митохондриальному биогенезу и окислению жиров в скелетных мышцах. Благодаря данным механизмам обеспечивается защита от ожирения и инсулинорезистентности. Предполагается, что низкий уровень BNP может способствовать снижению липолиза и, таким образом, влиять на развитие ожирения и инсулинорезистентности. Последнее, как упоминалось выше, приводит к подавлению выработки BNP кардиомиоцитами, формируя порочный круг. На молекулярном уровне данное явление проявляется изменением рецепторного соотношения NPR-A:NPR-C (Natriuretic Peptide Receptor C, НУП-рецептор типа C), в результате чего ухудшается передача сигналов NPR-A/цГМФ/cGK1 (cGMP-dependent protein kinase 1, cGMP-зависимая протеинкиназа 1). Описанный механизм изображен на рисунке 4.

Таким образом, единый консенсус о решении проблемы диагностики ХСНсФВ у пациентов с ожирением на сегодняшний день отсутствует. Принято считать, что, несмотря на обратную корреляцию между уровнем NT-proBNP и ИМТ, прогностическая ценность NT-proBNP сохраняется при любой степени ИМТ, хотя доказательная база у пациентов с ИМТ >40 кг/м² ограничена [55].

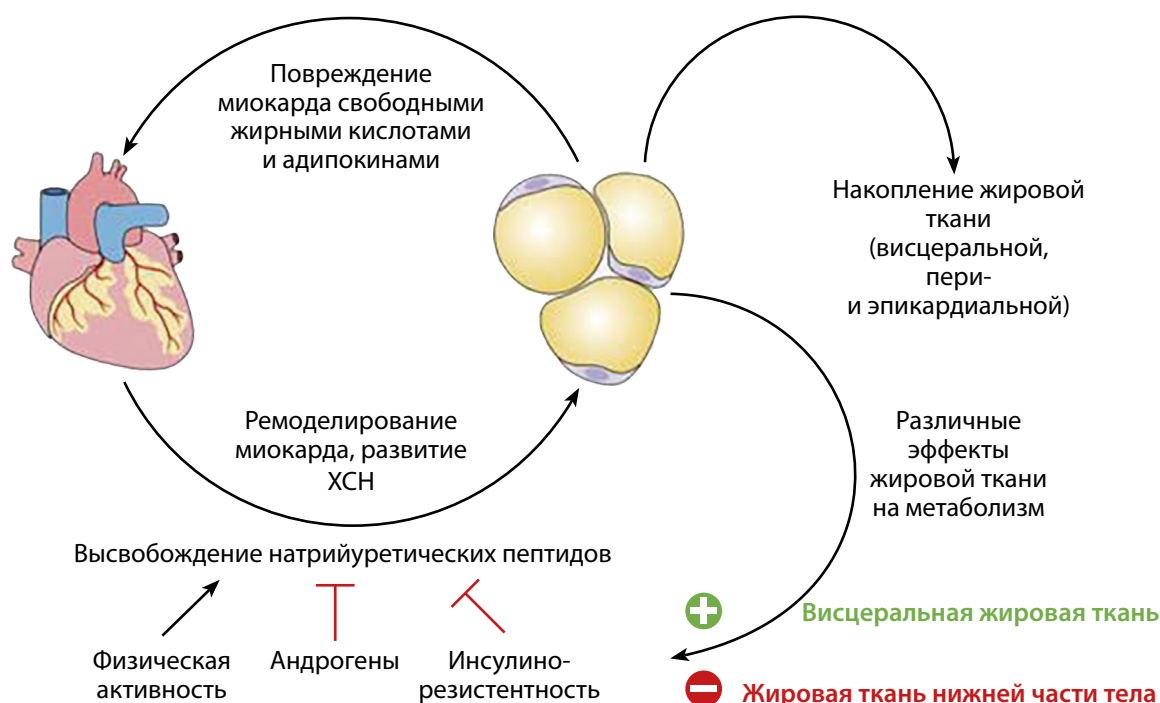


Рисунок 3. Модель, демонстрирующая петлю обратной связи между жировой тканью и тканью миокарда. Адаптировано из [59].

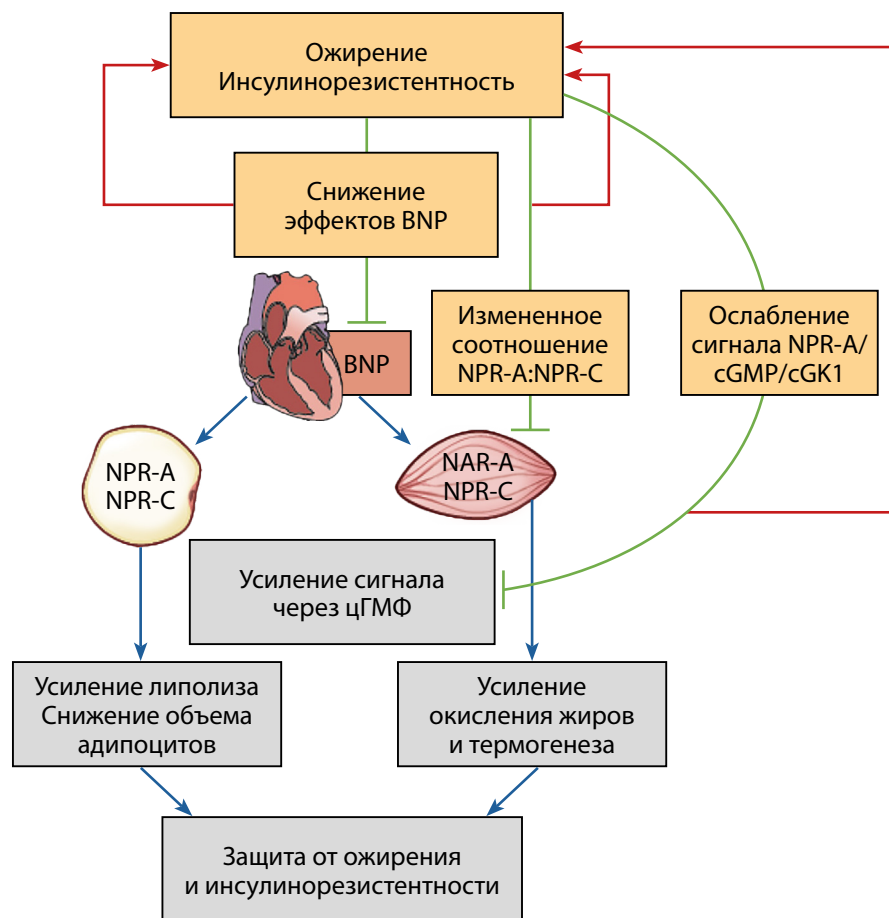


Рисунок 4. Двухнаправленная связь между мозговым натрийуретическим пептидом и ожирением. Адаптировано из [60].

Примечание: Синие стрелки — физиологические эффекты BNP. Зеленые стрелки — тормозящее влияние ожирения и инсулинорезистентности на сигнальные пути BNP. Красные стрелки — результат недостатка эффектов BNP.

BNP — brain natriuretic peptide, мозговой натрийуретический пептид; NPR-A — Natriuretic Peptide Receptor A, НУП-рецептор типа A; NPR-C — Natriuretic Peptide Receptor C, НУП-рецептор типа C; cGMP — cyclic guanosine monophosphate, циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ); cGK1 — cGMP-dependent protein kinase 1, cGMP-зависимая протеинкиназа 1.

Тем не менее некоторые исследователи предлагают снижать пороговое значение NT-proBNP при ожирении, поскольку в клинических исследованиях с участием пациентов с ХСНсФВ показатели кардиореспираторной выносливости и диастолической дисфункции существенно не различались в группах с высоким и низким NT-proBNP (пороговый уровень — 125 пг/мл) [61]. При этом в одних работах предлагается снижать пороговое значение NT-proBNP пропорционально ИМТ, в других — на фиксированную долю от референса после определенного показателя ИМТ. ESC рекомендует снизить установленные пороговые концентрации НУП до 50% у пациентов с ожирением независимо от его степени [55]. Вопрос остается дискуссионным, в связи с чем требуются дальнейшие исследования в этой области.

МОДЕЛЬ КАРДИО-РЕНО-МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА — ПОНЯТИЕ СУБКЛИНИЧЕСКОЙ ХСН

В соответствии с рекомендациями президиума Американской кардиологической ассоциации от 2023 г., кардио-рено-метаболический синдром (КРМС) ассоциирован с ожирением, СД2, ХБП и ССЗ, включая ХСН, ФП, ИБС, инсульт и заболевания периферических артерий [62]. Разработана модель стадирования КРМС: стадия 0 — отсутствие факторов риска КРМС; 1 стадия —

избыточное или дисфункциональное накопление жира (пациенты с избыточным весом или ожирением, абдоминальным ожирением, нарушенной толерантностью к глюкозе); 2 стадия — метаболические факторы риска (гипертриглицеридемия, АГ, СД2, метаболический синдром) и ХБП (неметаболического генеза); 3 стадия — субклинические ССЗ (в т.ч. субклиническая ХСН) или эквивалентные факторы риска ССЗ (высокий прогнозируемый риск ССЗ или ХБП стадии 4-5); 4 стадия — ССЗ (ИБС, ХСН, ФП, острое нарушение мозгового кровообращения, заболевания артерий нижних конечностей).

В рамках КРМС субклиническая ХСН диагностируется при выявлении аномальной структуры или функции сердца по данным визуализирующих методов исследования или при повышении ряда сердечных биомаркеров, к которым относится не только вышеупомянутый NT-proBNP, но и высокочувствительный (high-sensitivity, HS) тропонин ≥ 14 нг/л у женщин и ≥ 22 нг/л у мужчин и HS-тропонин ≥ 10 нг/л у женщин и ≥ 12 нг/л у мужчин. Сочетание эхокардиографических структурно-функциональных изменений сердца и повышения сердечных биомаркеров ассоциировано с высоким риском прогрессирования субклинической ХСН (3 стадия КРМС) до симптоматической ХСН (4 стадия КРМС) [62].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время термины ДКМ и ХСНсФВ при СД2 зачастую приравняются, поскольку в основе их развития лежат идентичные патологические процессы. Кроме того, научным сообществом предложены новые понятия, такие как «субклиническая ХСН» и «диабетическое заболевание миокарда», также отражающие систолическую и/или диастолическую дисфункцию ЛЖ у пациентов с СД2. Вероятно, термин «диабетическое заболевание миокарда» будет внедрен по аналогии с ХБП, определяя мультифакториальность патогенеза поражения сердца при СД. Несмотря на многообразие понятий, важно понимать, что данное состояние является серьезным осложнением СД и имеет неблагоприятный отдаленный прогноз в отношении госпитализации по поводу ХСН и смертности от сердечно-сосудистых причин. Однако в принятой на сегодня классификации осложнений СД ХСНсФВ или ДКМ нет.

Помимо назначения препаратов с кардионепротегирующим действием, важно достигать строгого контроля уровня глюкозы в крови и регулярного мониторинга сердечной функции у больных СД с целью своевремен-

ной профилактики поражения миокарда. На наш взгляд, ДКМ имеет право на существование и емко отражает патологические процессы в сердце с учетом влияния нарушений углеводного обмена. Ранняя диагностика ДКМ у бессимптомных пациентов с СД позволит не допустить развития необратимых морфологических изменений в миокарде.

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. Маркова Т.Н. — концепция, дизайн и редактирование статьи; Овчинникова М.А., Шкодина В.В., Беляева О.А. — написание текста, сбор и обработка иллюстративного материала. 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

- Seferović PM, Paulus WJ, Rosano G, et al. Diabetic myocardial disorder. A clinical consensus statement of the Heart Failure Association of the ESC and the ESC Working Group on Myocardial & Pericardial Diseases. *Eur J Heart Fail.* 2024;26(9):1893-1903. doi: <https://doi.org/10.1002/ehf.3347>
- Shehadeh A, Regan TJ. Cardiac consequences of diabetes mellitus. *Clin Cardiol.* 1995;18(6):301-305. doi: <https://doi.org/10.1002/clc.4960180604>
- Devereux RB, Roman MJ, Parancas M, et al. Impact of diabetes on cardiac structure and function: the strong heart study. *Circulation.* 2000;101(19):2271-2276. doi: <https://doi.org/10.1161/01.cir.101.19.2271>
- Borlaug BA. Evaluation and management of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(9):559-573. doi: <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0363-2>
- Regan TJ, Lyons MM, Ahmed SS, et al. Evidence for cardiomyopathy in familial diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 1977;60(4):884-899. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI108843>
- 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>
- Seferović PM, Petrie MC, Filippatos GS, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(5):853-872. doi: <https://doi.org/10.1002/ehf.1170>
- Gilca GE, Stefanescu G, Badulescu O, et al. Diabetic Cardiomyopathy: Current Approach and Potential Diagnostic and Therapeutic Targets. *J Diabetes Res.* 2017;2017:1310265. doi: <https://doi.org/10.1155/2017/1310265>
- Yap J, Tay WT, Teng TK, et al. Association of Diabetes Mellitus on Cardiac Remodeling, Quality of Life, and Clinical Outcomes in Heart Failure With Reduced and Preserved Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(17):e013114. doi: <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.013114>
- Preiss D, van Veldhuisen DJ, Sattar N, et al. Eplerenone and new-onset diabetes in patients with mild heart failure: results from the Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure (EMPHASIS-HF). *Eur J Heart Fail.* 2012;14(8):909-915. doi: <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfs067>
- Regensteiner JG, Bauer TA, Reusch JE, et al. Cardiac dysfunction during exercise in uncomplicated type 2 diabetes. *Med Sci Sports Exerc.* 2009;41(5):977-984. doi: <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e3181942051>
- Stahrenberg R, Edelmann F, Mende M, et al. Association of glucose metabolism with diastolic function along the diabetic continuum. *Diabetologia.* 2010;53(7):1331-1340. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-010-1718-8>
- UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ.* 1998;317(7160):703-713
- Guria RT, Prasad MK, Mishra B, Marandi S, Kumar A, Dungdung A. Association of Glycosylated Haemoglobin (HbA1c) Level With Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Patients With Type 2 Diabetes. *Cureus.* 2022;14(11):e31626. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.31626>
- Abudureyimu M, Luo X, Wang X, et al. Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) in type 2 diabetes mellitus: from pathophysiology to therapeutics. *J Mol Cell Biol.* 2022;14(5):mjac028. doi: <https://doi.org/10.1093/jmcb/mjac028>
- Ernande L, Bergerot C, Rietzschel ER, et al. Diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus: is it really the first marker of diabetic cardiomyopathy?. *J Am Soc Echocardiogr.* 2011;24(11):1268-1275.e1. doi: <https://doi.org/10.1016/j.echo.2011.07.017>
- An D, Rodrigues B. Role of changes in cardiac metabolism in development of diabetic cardiomyopathy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006;291(4):H1489-H1506. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00278.2006>
- Basta G, Schmidt AM, De Caterina R. Advanced glycation end products and vascular inflammation: implications for accelerated atherosclerosis in diabetes. *Cardiovasc Res.* 2004;63(4):582-592. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2004.05.001>
- van Heerebeek L, Hamdani N, Handoko ML, et al. Diastolic stiffness of the failing diabetic heart: importance of fibrosis, advanced glycation end products, and myocyte resting tension. *Circulation.* 2008;117(1):43-51. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.728550>
- Heymes C, Vanderheyden M, Bronzwaer JG, et al. Endomyocardial nitric oxide synthase and left ventricular preload reserve in dilated cardiomyopathy. *Circulation.* 1999;99(23):3009-3016. doi: <https://doi.org/10.1161/01.cir.99.23.3009>
- De Geest B, Mishra M. Role of Oxidative Stress in Diabetic Cardiomyopathy. *Antioxidants (Basel).* 2022;11(4):784. doi: <https://doi.org/10.3390/antiox11040784>

22. Hitsumoto T. Skin Autofluorescence as a Predictor of First Heart Failure Hospitalization in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Cardiol Res.* 2020;11(4):247-255. doi: <https://doi.org/10.14740/cr1097>
23. Zhao Y, Quan E, Zeng T, et al. Type 1 diabetes, its complications, and non-ischemic cardiomyopathy: a mendelian randomization study of European ancestry. *Cardiovasc Diabetol.* 2024;23(1):31. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-023-02117-7>
24. Tay J, Thompson CH, Brinkworth GD. Glycemic Variability: Assessing Glycemia Differently and the Implications for Dietary Management of Diabetes. *Annu Rev Nutr.* 2015;35:389-424. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-121214-104422>
25. Aragno M, Mastrocola R, Medana C, et al. Oxidative stress-dependent impairment of cardiac-specific transcription factors in experimental diabetes. *Endocrinology.* 2006;147(12):5967-5974. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2006-0728>
26. Gu J, Fan YQ, Zhang JF, Wang CQ. Association of hemoglobin A1c variability and the incidence of heart failure with preserved ejection fraction in patients with type 2 diabetes mellitus and arterial hypertension. *Hellenic J Cardiol.* 2018;59(2):91-97. doi: <https://doi.org/10.1016/j.hjc.2017.08.001>
27. Yokota S, Tanaka H, Mochizuki Y, et al. Association of glycemic variability with left ventricular diastolic function in type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol.* 2019;18(1):166. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0971-5>
28. Agashe S, Petak S. Cardiac Autonomic Neuropathy in Diabetes Mellitus. *Methodist Debaque Cardiovasc J.* 2018;14(4):251-256. doi: <https://doi.org/10.14797/mdcj-14-4-251>
29. Asbun J, Villarreal FJ. The pathogenesis of myocardial fibrosis in the setting of diabetic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(4):693-700. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.09.050>
30. Lisco G, De Tullio A, Iovino M, et al. Dopamine in the Regulation of Glucose Homeostasis, Pathogenesis of Type 2 Diabetes, and Chronic Conditions of Impaired Dopamine Activity/Metabolism: Implication for Pathophysiological and Therapeutic Purposes. *Biomedicines.* 2023;11(11):2993. doi: <https://doi.org/10.3390/biomedicines11112993>
31. Dhananjayan R, Koundinya KS, Malati T, Kutala VK. Endothelial Dysfunction in Type 2 Diabetes Mellitus. *Indian J Clin Biochem.* 2016;31(4):372-379. doi: <https://doi.org/10.1007/s12291-015-0516-y>
32. Wiczór R, Gadomska G, Ruszkowska-Ciastek B, et al. Impact of type 2 diabetes on the plasma levels of vascular endothelial growth factor and its soluble receptors type 1 and type 2 in patients with peripheral arterial disease. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2015;16(11):948-956. doi: <https://doi.org/10.1631/jzus.B1500076>
33. Анциферов М.Б., Лысенко М.А., Маркова Т.Н., и др. Эволюция распространенности кардиоренального континуума у госпитализированных пациентов с сахарным диабетом 2 типа в реальной клинической практике (опыт городской клинической больницы № 52 Департамента здравоохранения города Москвы) // *Эндокринология: новости, мнения, обучение.* — 2023. — Т. 12. — № 4. — С. 16-27. [Antsiferov MB, Lysenko MA, Markova TN, et al. Evolution of the prevalence of the cardiorenal continuum in hospitalized patients with type 2 diabetes in real clinical practice (experience of Moscow City Clinical Hospital No. 52 of Moscow Health Department). *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie* [Endocrinology: News, Opinions, Training]. 2023;12(4):16-27. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2023-12-4-16-27>
34. McGavock JM, Lingvay I, Zib I, et al. Cardiac steatosis in diabetes mellitus: a 1H-magnetic resonance spectroscopy study. *Circulation.* 2007;116(10):1170-1175. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.645614>
35. Sheikh AQ, Hurley JR, Huang W, et al. Diabetes alters intracellular calcium transients in cardiac endothelial cells. *PLoS One.* 2012;7(5):e36840. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0036840>
36. Batista JPT, Faria AOV, Ribeiro TFS, Simões E Silva AC. The Role of Renin-Angiotensin System in Diabetic Cardiomyopathy: A Narrative Review. *Life (Basel).* 2023;13(7):1598. doi: <https://doi.org/10.3390/life13071598>
37. Юдаева А.Д., Стафеев Ю.С., Мичурин С.С., и др. Взаимодействие воспаления и инсулиновой резистентности: молекулярные механизмы в инсулинопродуцирующих и инсулинозависимых тканях // *Сахарный диабет.* — 2023. — Т. 26. — № 1. — С. 75-81. [Yudaeva AD, Stafeyev IS, Michurina SS, et al. The interactions between inflammation and insulin resistance: molecular mechanisms in insulin-producing and insulin-dependent tissues. *Diabetes mellitus.* 2023;26(1):75-81. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM12981>
38. Chen WJ, Greulich S, van der Meer RW, et al. Activin A is associated with impaired myocardial glucose metabolism and left ventricular remodeling in patients with uncomplicated type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2013;12:150. doi: <https://doi.org/10.1186/1475-2840-12-150>
39. Tsai YL, Chou RH, Kuo CS, et al. Circulating Activin A Is a Surrogate for the Incidence of Diastolic Dysfunction and Heart Failure in Patients With Preserved Ejection Fraction. *Circ J.* 2019;83(7):1514-1519. doi: <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-18-0837>
40. Swan J, Szabó Z, Peters J, et al. Inhibition of activin receptor 2 signalling ameliorates metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease in western diet/L-NAME induced cardiometabolic disease. *Biomed Pharmacother.* 2024;175:116683. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.116683>
41. Maculewicz E, Antkowiak B, Antkowiak O, et al. IL-6 Polymorphisms Are Not Related to Obesity Parameters in Physically Active Young Men. *Genes (Basel).* 2021;12(10):1498. doi: <https://doi.org/10.3390/genes12101498>
42. Sethi JK, Hotamisligil GS. Metabolic Messengers: tumour necrosis factor. *Nat Metab.* 2021;3(10):1302-1312. doi: <https://doi.org/10.1038/s42255-021-00470-z>
43. Ramesh P, Yeo JL, Brady EM, McCann GP. Role of inflammation in diabetic cardiomyopathy. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2022;13:20420188221083530. doi: <https://doi.org/10.1177/20420188221083530>
44. Nakamura K, Miyoshi T, Yoshida M, et al. Pathophysiology and Treatment of Diabetic Cardiomyopathy and Heart Failure in Patients with Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci.* 2022;23(7):3587. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms23073587>
45. Kotha S, Plein S, Greenwood JP, Levelt E. Role of epicardial adipose tissue in diabetic cardiomyopathy through the lens of cardiovascular magnetic resonance imaging - a narrative review. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2024;15:20420188241229540. doi: <https://doi.org/10.1177/20420188241229540>
46. Bai J, Gao C, Li X, et al. Correlation analysis of the abdominal visceral fat area with the structure and function of the heart and liver in obesity: a prospective magnetic resonance imaging study. *Cardiovasc Diabetol.* 2023;22(1):206. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-023-01926-0>
47. Zhao X, Liu S, Wang X, et al. Diabetic cardiomyopathy: Clinical phenotype and practice. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:1032268. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1032268>
48. Ghosh N, Chacko L, Bhattacharya H, et al. Exploring the Complex Relationship between Diabetes and Cardiovascular Complications: Understanding Diabetic Cardiomyopathy and Promising Therapies. *Biomedicines.* 2023;11(4):1126. doi: <https://doi.org/10.3390/biomedicines11041126>
49. Sharma U, Chakraborty M, Chutia D, Bhuyan NR. Cellular and molecular mechanisms, genetic predisposition and treatment of diabetes-induced cardiomyopathy. *Curr Res Pharmacol Drug Discov.* 2022;3:100126. doi: <https://doi.org/10.1016/j.crpharm.2022.100126>
50. Ritchie RH, Abel ED. Basic Mechanisms of Diabetic Heart Disease. *Circ Res.* 2020;126(11):1501-1525. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.315913>
51. Marx N, Federici M, Schütt K, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes [published correction appears in Eur Heart J. 2023 Dec 21;44(48):5060. doi: 10.1093/eurheartj/ehad774] [published correction appears in Eur Heart J. 2024 Feb 16;45(7):518. doi: 10.1093/eurheartj/ehad857]. *Eur Heart J.* 2023;44(39):4043-4140. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad192>
52. Дедов И.И., Шестакова М.Б., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И. Дедова, М.Б. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 11-й выпуск. // *Сахарный диабет.* — 2023. — Т.26. — №25 — С.1-157. [Dedov I, Shestakova M, Mayorov A, et al. Standards of Specialized Diabetes Care / Edited by Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU. 11th Edition. *Diabetes mellitus.* 2023;26(25):1-157. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM13042>
53. Kittleson MM, Panjath GS, Amancherla K, et al. 2023 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol.* 2023;81(18):1835-1878. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.03.393>

54. Smiseth OA, Morris DA, Cardim N, et al. Multimodality imaging in patients with heart failure and preserved ejection fraction: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2022;23(2):e34-e61. doi: <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeab154>
55. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(6):715-731. doi: <https://doi.org/10.1002/ehf.1494>
56. Das SR, Drazner MH, Dries DL, et al. Impact of body mass and body composition on circulating levels of natriuretic peptides: results from the Dallas Heart Study. *Circulation*. 2005;112(14):2163-2168. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.555573>
57. Semenov AG, Postnikov AB, Tamm NN, et al. Processing of pro-brain natriuretic peptide is suppressed by O-glycosylation in the region close to the cleavage site. *Clin Chem*. 2009;55(3):489-498. doi: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2008.113373>
58. Neeland IJ, Poirier P, Després JP. Cardiovascular and Metabolic Heterogeneity of Obesity: Clinical Challenges and Implications for Management. *Circulation*. 2018;137(13):1391-1406. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029617>
59. Singh S, Pandey A, Neeland IJ. Diagnostic and prognostic considerations for use of natriuretic peptides in obese patients with heart failure. *Prog Cardiovasc Dis*. 2020;63(5):649-655. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2020.09.006>
60. Madamanchi C, Alhosaini H, Sumida A, Runge MS. Obesity and natriuretic peptides, BNP and NT-proBNP: mechanisms and diagnostic implications for heart failure. *Int J Cardiol*. 2014;176(3):611-617. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.08.007>
61. Buckley LF, Canada JM, Del Buono MG, et al. Low NT-proBNP levels in overweight and obese patients do not rule out a diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail*. 2018;5(2):372-378. doi: <https://doi.org/10.1002/ehf2.12235>
62. Correction to: Cardiovascular-Kidney-Metabolic Health: A Presidential Advisory From the American Heart Association. *Circulation*. 2024;149(13):e1023. doi: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001241>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Овчинникова Маргарита Александровна**, аспирант [Margarita A. Ovchinnikova, postgraduate student]; адрес: Россия, 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1 [address: 20/1 Delegatskaya street, 127473 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6895-5538>; eLibrary SPIN: 2393-9765; e-mail: joi.rirn@mail.ru

Маркова Татьяна Николаевна, д.м.н., профессор [Tatyana N. Markova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7911-2424>; eLibrary SPIN: 5914-2890; e-mail: markovatn18@yandex.ru

Шкодкина Виктория Витальевна, клинический ординатор [Victoria V. Shkodkina, clinical resident]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-2677-6512>; e-mail: md.shkodkina@gmail.com

Беляева Ольга Александровна, клинический ординатор [Olga A. Belyaeva, clinical resident]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-7368-2964>; e-mail: olya.bely0906@yandex.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Маркова Т.Н., Овчинникова М.А., Шкодкина В.В., Беляева О.А. Диабетическая кардиомиопатия: дефиниция, право на существование // *Сахарный диабет*. — 2025. — Т. 28. — №4. — С. 384-393. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13250>

TO CITE THIS ARTICLE:

Markova TN, Ovchinnikova MA, Shkodkina VV, Belyaeva OA. Diabetic cardiomyopathy: definition, right to exist. *Diabetes Mellitus*. 2025;28(4):384-393. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13250>

ОЖИРЕНИЕ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА: ПРИЧИНЫ И СЛЕДСТВИЯ



© В.В. Климонтов*, А.Ю. Юшин

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

Ожирение у больных сахарным диабетом 1 типа (СД1) становится все более важной проблемой диabetологии. По данным разных исследований, распространенность избыточной массы тела и ожирения среди пациентов с СД1 варьирует от 15 до 50%. Около четверти больных СД1 имеют метаболический синдром. С одной стороны, увеличение массы тела у пациентов с СД1 отражает общепопуляционный тренд. С другой стороны, увеличению массы тела способствуют факторы, специфичные для диабета, такие как базис-болюсная инсулинотерапия, хроническая передозировка инсулина, гипогликемии, а также психологические проблемы, связанные с заболеванием. Связь СД1 и ожирения может быть двунаправленной. Установлено, что избыточная масса тела и ожирение повышают риск развития СД1, вероятно, способствуя аутоиммунной деструкции бета-клеток. Лица с избыточной массой тела и ожирением, по сравнению с больными с нормальной массой тела, чаще имеют инсулинорезистентность, дислипидемию и нуждаются в более высоких дозах инсулина для достижения целевых параметров гликемического контроля. Ожирение у лиц с СД1 является фактором риска диабетических микроангиопатий, артериальной гипертензии, хронической болезни почек, хронической сердечной недостаточности, сердечно-сосудистых событий, неалкогольной жировой болезни печени и ассоциировано с повышенной смертностью. Следовательно, поддержание нормальной массы тела следует считать важной задачей при лечении СД1. Обучение, диета с умеренным ограничением калорий и физическая активность являются основой стратегии профилактики и лечения ожирения у лиц с СД1. В качестве перспективных терапевтических опций рассматриваются агонисты глюкагон-подобного пептида-1, двойные агонисты глюкагон-подобного пептида-1 и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида, ингибиторы глюкозо-натриевого котранспортера-2, метформин, однако данных по эффективности и безопасности применения этих лекарств при СД1 пока недостаточно. Накапливается опыт выполнения бариатрических вмешательств у лиц с СД1 и морбидным ожирением. Дальнейшие исследования необходимы для создания программ профилактики и лечения ожирения у пациентов с СД1.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 1 типа; ожирение; избыточная масса тела; индекс массы тела; инсулин; инсулинорезистентность; факторы риска.

OBESITY IN PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES: CAUSES AND CONSEQUENCES

© Vadim V. Klimontov*, Anton Y. Yushin

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

Obesity in patients with type 1 diabetes (T1D) is an increasingly important problem in diabetology. According to recent studies, the prevalence of overweight and obesity among patients with T1D varies from 15 to 50%. About a quarter of patients with T1D have metabolic syndrome. On the one hand, weight gain in patients with T1D reflects a general population trend. On the other hand, diabetes-related factors such as basal-bolus insulin therapy, chronic insulin overdose, hypoglycemia, and psychological problems associated with the disease can be promoters of weight gain. The relationship between T1D and obesity can be bidirectional. It has been established that overweight and obesity increase the risk of T1D, probably contributing to the autoimmune destruction of beta cells. Individuals with overweight and obesity, compared with patients with normal body weight, more often have insulin resistance, dyslipidemia and require higher doses of insulin to achieve targets of glycemic control. Obesity in individuals with T1D a risk factor for diabetic microvascular complications, arterial hypertension, chronic kidney disease, chronic heart failure, cardiovascular events, non-alcoholic fatty liver disease, and is associated with increased mortality. Therefore, maintaining normal body weight should be considered as an important option in the management of T1D. Education, moderate calorie restriction diet, and physical activity are the basis of the strategy for the prevention and treatment of obesity in individuals with T1D. Glucagon-like peptide-1 agonists, dual agonists of glucagon-like peptide-1 and glucose-dependent insulinotropic polypeptide, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, and metformin are considered promising therapeutic options; however, data on the efficacy and safety of these drugs in patients with T1D are still limited. Experience in performing bariatric interventions in individuals with T1D and morbid obesity is accumulating. Further research is needed to create programs for the prevention and treatment of obesity in patients with T1D.

KEYWORDS: type 1 diabetes; obesity; overweight; body mass index; insulin; insulin resistance; risk factors.



Сахарный диабет 1 типа (СД1) — одно из наиболее серьезных эндокринных заболеваний, которым в мире страдает более 8,7 млн человек [1]. В России, как и во многих странах мира, наблюдается рост распространенности СД1 [2]. Все больше данных свидетельствует о гетерогенности СД1 и возможном изменении его клинического течения. В последние годы значительная часть новых случаев СД1 стала регистрироваться у взрослых людей [1]. Предложена концепция эндотипов СД1, которые различаются по эпидемиологическим, клиническим, генетическим, иммунологическим, гистологическим и метаболическим характеристикам [3]. Новой клинической реальностью стали избыточная масса тела и ожирение у лиц с СД1. В этом обзоре мы представляем данные о распространенности и факторах риска ожирения у больных СД1, анализируем влияние ожирения на метаболические параметры, развитие СД1 и его осложнений, а также обсуждаем возможности применения различных методов лечения ожирения при СД1. Поиск источников проведен в базе данных PubMed/Medline по ключевым словам *type 1 diabetes* И *obesity* ИЛИ *overweight* ИЛИ *insulin resistance* ИЛИ *metabolic syndrome*, дополнительный поиск — по спискам цитируемой литературы.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ИЗБЫТОЧНОЙ МАССЫ ТЕЛА И ОЖИРЕНИЯ СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ С СД1

Распространенность ожирения и избыточной массы тела продолжает увеличиваться как в детской, так и во взрослой популяции [4]. Эта тенденция не обошла стороной и людей с СД1. Так, недавнее исследование в Бельгии, включавшее 89 834 человека с СД1 в возрасте от 1 года до 80 лет, показало, что распространенность ожирения и избыточной массы тела среди лиц с СД1 сопоставима с таковой в общей популяции [5].

Согласно исследованию, проведенному на базе шведского национального регистра диабета (NDR, N=26 125), среднее значение индекса массы тела (ИМТ) в популяции пациентов с СД1 выросло с 24,7 до 25,7 кг/м² за период с 1998 по 2012 гг. [6]. В тот же период прослежена тенденция к росту распространенности ожирения у лиц с СД1 в США: среди больных, включенных в Geisinger Health System (N=4060), распространенность ожирения увеличилась с 32,6 в 2004 г. до 36,8% в 2018 г. Распространенность ожирения среди пациентов с СД1 и у лиц без СД оказалась сопоставимой [7]. Данные крупного регистра T1D Exchange Clinic Registry (T1DX) в США по когорте пациентов, включавшей 22 697 человек с СД1, также показали отсутствие значимых различий по ИМТ между пациентами с СД1 и общей популяцией [8]. В Австрии распространенность избыточной массы тела среди пациентов с СД1 и в общей популяции составила 39,8% и 33,1%, распространенность ожирения — 14% и 13,1% соответственно [9]. В недавней работе из Бельгии, при сравнении данных по 26 791 пациенту за 2001 и 2022 гг., зафиксирован почти двукратный рост распространенности ожирения среди лиц с СД1 (с 12,1% в 2001 г. до 21,7% в 2022 г.) [10].

В ряде исследований оценивалась распространенность избыточной массы и ожирения среди детей и подростков с СД1. Анализ данных регистра T1DX в США зафиксировал наличие избыточной массы тела

у 22,9% подростков с СД1 в возрасте от 13 до 18 лет, распространенность ожирения в этой группе составила 13,1% [11]. Анализ базы данных Diabetes Patienten Verlaufsdocumentation (DPV) показал более благоприятную обстановку в отношении распространенности ожирения у детей с СД1 в Германии и Австрии (2,8%), число детей с избыточной массой тела составило 12,5% [12]. В исследовании SWEET (Better control in Pediatric and Adolescent diabetes: Working to create CEnters of Reference), включавшем 23 026 детей от 2 до 18 лет с СД1 из разных стран мира, ожирение и избыточная масса тела зафиксированы у 31,8% пациентов [13].

Согласно результатам метаанализа 27 исследований, включавших в общей сложности 45 811 пациентов, распространенность метаболического синдрома (МС) при СД1 составляет 23,7%. Распространенность МС при оценке за периоды 2005–2014 гг. и 2015–2020 гг. выросла с 21,8 до 26,6% [14].

Таким образом, проблема избыточной массы тела и ожирения затрагивает существенную часть детей и взрослых с СД1. Рост массы тела среди больных СД1 отражает такую же тенденцию в общей популяции.

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ОЖИРЕНИЯ ПРИ СД1

Общепопуляционные факторы риска (переедание, гиподинамия и др.), несомненно, играют роль в развитии ожирения и при СД1. Однако пациенты с СД1 встречаются с рядом особых вызовов в поддержании массы тела. Важнейшим вызовом является инсулинотерапия. Уже в первые годы клинического применения инсулина, заметив его анаболический эффект, клиницисты пытались применять гормон «с целью откармливания» в самых разных ситуациях, от базедовой болезни и нарушений питания до онкологических заболеваний [15]. В исследовании DCCT/EDIC (Diabetes Control and Complications Trial / Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications) было доказано, что интенсификация инсулинотерапии способствует набору массы тела [16]. Механизм увеличения массы тела на фоне инсулинотерапии включает прямой анаболический эффект инсулина на синтез липидов. Лечение инсулином до сих пор остается не вполне физиологичным: при подкожном введении инсулин сразу поступает в системный кровоток, минуя печень. Таким образом, происходит дисбаланс между печеночными и периферическими эффектами инсулина, формируется периферическая гиперинсулинемия, которая способствует накоплению жира [17]. Исчезновение глюкозурии вносит вклад в положительный энергетический баланс при назначении инсулина или интенсификации инсулинотерапии.

Гипогликемия и страх гипогликемии также являются фактором риска увеличения массы тела при лечении инсулином. Купирование гипогликемии требует дополнительного приема углеводов, как правило, рафинированных. Это формирует нездоровые пищевые привычки у ряда больных. Особой проблемой является вечернее переедание из-за страха ночной гипогликемии. Страх гипогликемии заставляет некоторых пациентов отказываться от физических нагрузок или принимать избыточное количество углеводов перед или во время нагрузок [18], что также способствует развитию ожирения.

Таблица 1. Факторы риска развития ожирения у больных сахарным диабетом 1 типа

Общепопуляционные	Связанные с заболеванием
• Высокая калорийность пищи • Гиподинамия • Генетическая предрасположенность • Психосоциальные факторы (нарушения пищевого поведения, стресс, депрессия) • Возраст	• Базис-болюсная инсулинотерапия • Хроническая передозировка инсулина • Гипогликемии • Страх гипогликемии • Психосоциальные факторы (стресс, связанный с заболеванием, низкий уровень социальной поддержки)

Инсулинотерапия, будучи одним из триггеров увеличения массы тела, способна запускать порочный круг. За набором массы тела следует снижение чувствительности к инсулину, что, в свою очередь, приводит к увеличению доз экзогенного гормона и дальнейшему увеличению веса [19]. При СД1 положительные ассоциации между дозами инсулина и ИМТ выявлены у взрослых [20–22], детей [23] и подростков [11].

Сообщалось о более высоком коэффициенте стандартного отклонения ИМТ у подростков на постоянной подкожной инфузии инсулина в сравнении со сверстниками на режиме многократных инъекций [24]. Оценив динамику массы тела на помповой инсулинотерапии у 5133 пациентов с СД1 в возрасте до 20 лет, Tauschmann М. и соавт. выделили различные траектории изменений: почти у половины пациентов (49%) наблюдалось повышение коэффициента стандартного отклонения ИМТ, у 12% показатель не изменился, а у 39% наблюдалось снижение. Изменения ИМТ сочетались с разнонаправленными изменениями уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) и дозы инсулина [25]. По-видимому, для поддержания нормальной массы тела важен не столько режим инсулинотерапии (помпа или инъекции), сколько его правильная адаптация к питанию и физической активности.

Роль диетических и психосоциальных факторов в развитии ожирения на фоне СД1 недостаточно изучена. В ряде работ отмечена ассоциация между количеством потребляемого жира с пищей и ИМТ у пациентов СД1 [26, 27]. По некоторым данным, нарушения пищевого поведения (в том числе нервная булимия и психогенное переедание) у подростков с СД1 встречаются в два раза чаще, чем у здоровых [28]. Развитию нарушений пищевого поведения и ожирения могут способствовать высокий уровень стресса, связанного с заболеванием, депрессия [29], недостаточная поддержка со стороны окружающих, низкий уровень самооценки [30]. Эти нарушения и диетические ограничения ассоциированы с более высоким содержанием жира в организме [31]. В исследовании SEARCH (2156 человек от 10 до 25 лет) ИМТ был значительно выше у пациентов, пропускавших приемы пищи, у склонных к компульсивному перееданию, а также у тех, кто пытался ограничивать введение инсулина [32]. Механизмы нарушения регуляции пищевого поведения у больных СД1 требуют дальнейших исследований.

Имеются свидетельства, что недостаточная продолжительность определенных фаз сна (а именно, фазы REM) у подростков с СД1 ассоциирована с ожирением [33].

Прерывистость сна может быть обусловлена необходимостью замера уровня глюкозы или гипогликемией.

Таким образом, риск ожирения при СД1 связан как с общепопуляционными, так и со специфическими для заболевания факторами (табл. 1). Причины и механизмы увеличения массы тела могут различаться у разных больных.

ОЖИРЕНИЕ И СД1: ЧТО ПЕРВИЧНО?

В 2001 г. T.J. Wilkin опубликовал казавшуюся провокационной теорию, названную «гипотезой акселераторов». Она предполагала, что оба основных типа СД имеют сходные механизмы развития и различаются степенью потери бета-клеток и степенью воздействия «акселераторов», к числу которых относится инсулинорезистентность. Обусловленная избыточным весом и гиподинамией, инсулинорезистентность усиливает апоптоз бета-клеток и ускоряет развитие обоих типов СД [34].

В последние годы интерес к роли ожирения в развитии СД1 существенно возрос. Недавний метаанализ 10 наблюдательных исследований, включавших в общей сложности около 1,7 миллиона человек, подтвердил ассоциацию между массой тела и риском развития СД1. Согласно результатам этого метаанализа, наличие избыточной массы тела повышает риск СД1 в 1,35 раза, наличие ожирения — в 2,17 раза [35]. Исследование с использованием Менделевской рандомизации показало причинно-следственную связь между генетической предрасположенностью к ожирению и аутоиммунными заболеваниями, включая СД1 [36].

Механизмы вовлечения ожирения в развитие СД1 обсуждаются в литературе. Инсулинорезистентность является одним из наиболее очевидных патогенетических факторов. Предполагают также, что повышение концентрации насыщенных жирных кислот при ожирении может негативно влиять на состояние бета-клеток («липотоксичность»). Хроническое системное воспаление с повышением продукции провоспалительных цитокинов и нарушение микрофлоры кишечника, свойственные ожирению, могут способствовать развитию аутоиммунной деструкции бета-клеток или повышать уязвимость бета-клеток к аутоиммунной агрессии [37, 38]. Клинические данные подтверждают эти предположения. В проспективном исследовании TrialNet повышенный ИМТ увеличивал вероятность усугубления аутоиммунного процесса (появления трех видов антител к антигенам островков) у детей с высоким риском развития СД1 [39].

Показано, что величина набора массы тела в первый год после постановки диагноза у детей с СД1 отрицательно коррелирует с длительностью ремиссии заболевания [40]. У детей с более высоким ИМТ уровень С-пептида в момент постановки диагноза СД1 выше, однако в последующие 2 года падение С-пептида происходит более быстрыми темпами [41]. Можно предполагать, что ожирение не только является фактором риска развития СД1, но и ускоряет прогрессирование заболевания.

Таким образом, связь ожирения с СД1 может носить двунаправленный характер. Патогенетические механизмы, лежащие в основе взаимосвязи двух заболеваний, нуждаются в дальнейших исследованиях.

ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С СД1 И ОЖИРЕНИЕМ

Исследования с эугликемическим гиперинсулинемическим клэмпом — золотым стандартом в оценке чувствительности к инсулину показали, что инсулинорезистентность не является редкостью у больных СД1, хотя данные об ассоциации инсулинорезистентности с ИМТ противоречивы [42, 43]. Учитывая трудоемкость клэмп-методов, в последние годы для оценки чувствительности к инсулину у больных СД1 чаще применяют суррогатные индексы, в частности, расчетную скорость утилизации глюкозы (pСУГ, англ. estimated glucose disposal rate). Данный параметр рассчитывают на основе окружности талии, уровня HbA_{1c} , наличия артериальной гипертензии [44]. Установлено, что у лиц с СД1 pСУГ снижается в ряду: нормальная масса тела — избыточная масса тела — ожирение, при этом параметр обратно ассоциирован с ИМТ, окружностью талии, массой жировой ткани на туловище [45] и процентом висцерального жира [46]. Сниженная pСУГ является фактором риска МС у пациентов с СД1 в возрасте 10 лет и старше [46]. Отношение окружности талии к росту, как и окружность талии, у больных СД1 также являются непрямыми маркерами инсулинорезистентности [47].

Наличие ожирения может оказывать влияние на качество контроля гликемии. В ряде исследований у пациентов с СД1 и ожирением зафиксирован более высокий средний уровень гликемии (при оценке по HbA_{1c}), чем у больных с нормальной массой тела [22, 48–50]. Некоторые авторы не выявили такой связи [51]. В двух недавних исследованиях оценивалась связь параметров непрерывного мониторинга глюкозы с чувствительностью к инсулину у больных СД1 [45, 52]. В обоих исследованиях зафиксирована связь между уменьшением чувствительности к инсулину (по pСУГ) и увеличением времени в диапазоне выше целевого, а также с уменьшением времени в целевом диапазоне. В одном исследовании [45] пациенты с ИМТ > 25 кг/м² имели меньший показатель времени в диапазоне гипогликемии (< 3 ммоль/л), меньшее число эпизодов низкого уровня глюкозы и меньшие показатели вариабельности гликемии (скорость изменений уровня глюкозы, индекс лабильности) по сравнению с пациентами с нормальным весом. Снижение вариабельности гликемии было ассоциировано с уменьшением чувствительности к инсулину.

Больные СД1 с ожирением чаще имеют дислипидемию, чем пациенты с нормальной массой тела [49, 51].

Наличие ожирения ассоциировано с более высокими уровнями триглицеридов и холестерина липопротеинов низкой плотности, как у взрослых пациентов [22, 51], так и у детей и подростков с СД1 [50].

Таким образом, избыточная масса тела и ожирение у лиц с СД1 сопряжены с инсулинорезистентностью и дислипидемией. Хотя пациенты с СД1 и ожирением могут иметь более низкую вариабельность гликемии и меньший риск гипогликемии, целевые показатели гликемического контроля у них достигаются реже и обычно требуют применения более высоких доз инсулина.

ВЛИЯНИЕ ОЖИРЕНИЯ И РЕЗИСТЕНТНОСТИ К ИНСУЛИНУ НА РИСК РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ И СМЕРТНОСТЬ БОЛЬНЫХ СД1

Анализ данных исследования DCCT и его наблюдательной пост-фазы EDIC показал, что благоприятный эффект интенсификации инсулинотерапии на факторы сердечно-сосудистого риска у больных СД1 нивелируется, если улучшение гликемического контроля сопровождается значительным увеличением массы тела [16].

Накопленные к настоящему времени данные свидетельствуют, что ожирение у больных СД1 ассоциировано с артериальной гипертензией и повышенным риском микрососудистых и макрососудистых осложнений (табл. 2). В крупных когортных исследованиях артериальная гипертензия чаще встречалась в группе пациентов с СД1 и ожирением [49, 51, 53]. Установлено, что наличие избыточной массы тела у пациентов с СД1 повышает риск развития артериальной гипертензии в 1,7 раза, ожирение повышает этот риск в 3,2 раза [54]. Имеются данные об ассоциации ожирения с более высоким риском диабетической ретинопатии [49, 53, 55], нефропатии [7, 49, 51, 55], нейропатии и макрососудистых осложнений [49, 53, 55], а также хронической сердечной недостаточности [56]. Анализ данных шведского регистра NDR показал, что больные СД1 с ИМТ ≥ 25 кг/м² имеют более высокий риск сердечно-сосудистых катастроф, хронической сердечной недостаточности и смерти, чем больные с нормальной массой тела [6].

Резистентность к инсулину у больных СД1 также ассоциирована с риском сосудистых осложнений. В частности, показано, что более низкая pСУГ ассоциирована с микроангиопатиями [57]. По данным проспективного 10-летнего исследования [58], сниженная чувствительность к инсулину (установленная по pСУГ) является предиктором ишемической болезни сердца, сердечно-сосудистых событий и общей смертности у больных СД1. Метаанализ 8 исследований, включавших в общей сложности 21 930 пациентов с СД1, показал наличие ассоциации между резистентностью к инсулину (сниженной pСУГ) и риском сердечно-сосудистых заболеваний, а также смертностью от всех причин [59]. Наличие инсулинорезистентности у больных СД1 ассоциировано с неалкогольной жировой болезнью печени [60]. Последняя, в свою очередь, показала связь с диабетической ретинопатией и хронической болезнью почек [61].

Проведенное в Австралии крупное кросс-секционное исследование (N=6195) выявило ассоциации МС с осложнениями СД1. Вероятность развития

Таблица 2. Ассоциации индекса массы тела, метаболического синдрома и инсулинорезистентности с риском развития осложнений у больных сахарным диабетом 1 типа

Исследование	Страна	Кол-во пациентов (n)	Возраст	Дизайн	Основной результат
Giandalia A. et al. [49]	Италия	37 436	>18 лет (49,6 лет)	КС	Хроническая болезнь почек, диабетическая ретинопатия и сердечно-сосудистые заболевания более распространены в группе больных с ожирением
Genua I. et al. [51]	Испания	6068	≥18 лет (48,7±15,9)	КС	Хроническая болезнь почек чаще наблюдается у больных с ожирением
Wallace A.S. et al. 2022 [7]	США	4060	≥18 лет	КС	Риск хронической болезни почек ассоциирован с ожирением
Moosaie F. et al. [55]	Иран	10 641	>1 года–99 лет	КС	Ожирение ассоциировано с микро- и макрососудистыми осложнениями, нейропатией
Lee A.S. et al. [62]	Австралия	6195	≥18 лет (44,3±15,6)	КС	Метаболический синдром ассоциирован с микро- и макрососудистыми осложнениями, нейропатией
Lalanne-Mistri M-L. et al. [53]	Канада	1091	44,4±15 лет	КС	Ожирение ассоциировано с более высоким риском нейропатии, ретинопатии, макрососудистых осложнений
Lavens A. et al. [10]	Бельгия	26 791	≥16 лет	КС	Ожирение и метаболический синдром ассоциированы с более высоким риском ретинопатии, хронической болезни почек, нейропатии и макрососудистых осложнений
Edqvist J. et al. [6]	Швеция	26 125	33,3±13 лет	П	Повышение ИМТ ассоциировано с повышением риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний и от всех причин, госпитализациями по поводу хронической сердечной недостаточности
Parente E.B. et al. [56]	Финляндия	4668	≥18 лет	П	Абдоминальное ожирение ассоциировано с риском госпитализации и смерти по причине хронической сердечной недостаточности
Garofolo M. et al. [51]	Италия	736	40,2 ±11,7 года	П	Инсулинорезистентность ассоциирована с сердечно-сосудистыми заболеваниями, ишемической болезнью сердца и смертностью от всех причин

Дизайн исследований: КС — кросс-секционное, П — проспективное.

ретинопатии, терминальной стадии хронической болезни почек, нейропатии и макрососудистых осложнений была в 2–3 раза выше у пациентов с СД1, имеющих МС, в сравнении с больными без МС. Распространенность МС повышалась с возрастом, при этом связь МС с макроваскулярными осложнениями была более выраженной у больных СД1 до 40 лет [62].

Таким образом, ожирение у больных СД1 является фактором риска микрососудистых осложнений, хронической болезни почек, артериальной гипертензии, МС, хронической сердечной недостаточности, сердечно-сосудистых заболеваний, неалкогольной жировой болезни печени, и ассоциировано с повышением смертности (рис. 1). Очевидно, что поддержание нормальной массы тела должно быть частью терапевтической стратегии при СД1.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ СД1 С ОЖИРЕНИЕМ

Изокалорийное сбалансированное питание с адаптацией углеводов и дозы инсулина является основой профилактики ожирения у больных СД1. Однако специальных исследований, посвященных влиянию различных диет на массу тела и метаболические параметры у пациентов с СД1 и ожирением, очень мало. В недавнем рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) ACTION (Advancing Care for Type 1 Diabetes and Obesity Network) оценивался эффект различных диетических вмешательств на вес и углеводный обмен у молодых (19–30 лет) больных СД1 с ИМТ 27–39,9 кг/м². В процессе исследования участники были рандомизированы на три группы. Первая группа придерживалась гипокалорийной низко-



Рисунок 1. Ожирение как фактор риска осложнений и неблагоприятных исходов при сахарном диабете 1 типа.

углеводной диеты (1200–1800 ккал/сут, доля углеводов 20–25% в суточной калорийности, доля насыщенных жиров <10%), 2-я группа — гипокалорийной диеты с ограничением жиров (1200–1800 ккал/сут, доля жиров <30%, доля насыщенных жиров <10%), в 3-й группе была рекомендована средиземноморская диета без снижения калорийности. В течение трех месяцев снижение массы тела составило -2,4 (95% ДИ -3,9, -0,93), -1,3 (95% ДИ -3,4, 0,82), -2,4 (95% ДИ -4,3, -0,52) кг в 1-й, 2-й и 3-й группе соответственно, уровень HbA_{1c} значительно снизился только во 2-й группе: -0,65% (95% ДИ -1,1, -0,18%, $p=0,027$). Время в диапазоне ниже целевого, рассчитанное по данным непрерывного мониторинга уровня глюкозы, было больше в группе низкоуглеводной диеты [63]. Показано, что высокая приверженность средиземноморской диете у детей с СД1 в возрасте от 6 до 18 лет ассоциирована с более высокими значениями времени в целевом диапазоне глюкозы и меньшим процентом жира в организме [64].

Физические нагрузки у лиц с СД1 не только способствуют повышению мышечной массы и уменьшению массы висцерального жира, но и улучшают чувствительность к инсулину [18]. Между тем физические нагрузки увеличивают риск гипогликемии и гипергликемии. Сталкиваясь с трудностями в управлении гликемией и другими барьерами, многие пациенты не придерживаются рекомендаций по физической активности. В результате, больные СД1 более склонны к гиподинамии, чем лица без СД [65]. В настоящее время не установлено, какие именно физические нагрузки (по виду, интенсивности, продолжительности и т.д.) являются наиболее предпочтительными для больных СД1 с ожирением. В исследовании ACTION физические нагрузки умеренной или высокой интенсивности оказались ассоциированы с более высоким уровнем HbA_{1c} и временем в диапазоне выше целевого у больных СД1 с избыточной массой тела или ожирением [66]. Сами по себе физические на-

грузки обладают умеренным эффектом на массу тела, поэтому должны быть дополнением к диете [67].

В последние годы обсуждается вопрос о применении метформина, препаратов инкретинового ряда, ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (НГЛТ-2) для лечения больных СД1 с ожирением. Исследований, посвященных оценке эффективности и безопасности этих классов препаратов у больных СД1, не много. Метаанализ 19 исследований (1540 пациентов), в ходе которых метформин был добавлен к инсулинотерапии у больных СД1, показал, что прием метформина способствует статистически значимому снижению массы тела (-2,24 кг, ДИ -2,97, -1,51 кг, $p<0,001$), а также уменьшению суточных доз инсулина и жировой массы [68]. По данным другого метаанализа, объединившего результаты исследований по оценке влияния лекарственных средств и изменений образа жизни на массу тела (33 РКИ, $N=9344$), прием метформина не приводит к снижению веса у пациентов с СД1. При этом ингибиторы НГЛТ-2 эмпаглифлозин и сотаглифлозин способствовали снижению массы тела. Среднее уменьшение массы тела при приеме эмпаглифлозина в дозе 10 мг и 25 мг составило 2,7 (95% ДИ -3,24, -2,31) и 3,06 (95% ДИ -3,57, -2,55) кг соответственно [69]. Следует помнить, что применение ингибиторов НГЛТ-2 у больных СД1 увеличивает риск кетоацидоза, что требует мониторинга кетоновых тел в ходе лечения [70].

Наиболее значимые результаты по влиянию на массу тела получены при лечении препаратами инкретинового ряда. В РКИ Lira Pump Trial применение агониста глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) лираглутида в дозе 1,8 мг/сут у больных СД1 с избыточной массой тела или ожирением на помповой инсулинотерапии обеспечило снижение массы тела в среднем на 6,3 кг ($p<0,001$ в сравнении с плацебо). Это сопровождалось уменьшением уровня HbA_{1c} на 0,5% ($p<0,001$) и суточной дозы инсулина на 8 ЕД ($p=0,008$) [71]. Garg S.K. и соавт. провели ретроспективный анализ эффективности применения

тирзепатида, двойного агониста рецепторов ГПП-1 и глюкозозависимого инсулиотропного пептида (ГИП), у больных СД1 с избыточной массой тела или ожирением. Лечение тирзепатидом в течение года сопровождалось снижением ИМТ (в среднем на 18,5%, $p < 0,0001$), уровня HbA_{1c} (на 0,67%, $p = 0,004$) и суточной дозы инсулина (на 22,8 ЕД, $p = 0,0006$) [72].

Edwards K. и соавт. сравнили результаты применения арГПП-1 и ингибиторов НГЛТ-2 у больных СД1 в реальной клинической практике. После года терапии у пациентов, получавших арГПП-1, наблюдалось значимое снижение массы тела (в среднем на 5,1 кг, $p < 0,001$), HbA_{1c} (на 0,4%, $p = 0,007$) и общей суточной дозы инсулина (на 19,9 ЕД, $p < 0,001$). У больных на терапии ингибиторами НГЛТ-2 зафиксировано снижение уровня HbA_{1c} (на 0,6%; $p < 0,001$) и дозы базального инсулина (на 5,7 ЕД, $p = 0,003$). Уменьшение массы тела было более выраженным на терапии арГПП-1, чем на ингибиторах НГЛТ-2 ($p = 0,027$). Диабетический кетоацидоз ожидаемо чаще наблюдался на терапии ингибиторами НГЛТ-2 [73]. Следует подчеркнуть, что все упомянутые нами препараты официально не одобрены для применения у больных СД1.

Накапливаются данные о применении бариатрической хирургии у больных СД1 с морбидным ожирением. Бариатрические операции у этой категории пациентов не только значительно уменьшают массу тела, но и способствуют снижению уровня HbA_{1c} и потребности в инсулине [74]. Так, в одном из недавних исследований [75], через 5 лет после выполнения рукавной резекции желудка или желудочного шунтирования по Ру среднее снижение массы тела у больных СД1 составило 14,2 и 22,6% соответственно, суточная доза инсулина снизилась со 140 до 90 ЕД. Диабетический кетоацидоз и тяжелая гипогликемия — наиболее частые метаболические осложнения у пациентов с СД1 после бариатрических вмешательств [76].

Таким образом, лечение ожирения у пациентов с СД1 является довольно сложной задачей, учитывая повышенные риски диет, физических нагрузок и ряда лекарственных препаратов при данном заболевании. Препараты инкретинов и метаболическая хирургия являются перспективными методами лечения ожирения, однако их эффективность и безопасность у больных СД1 нуждаются в дальнейших исследованиях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современный мир страдает от последствий избыточной массы тела и ожирения. Долгое время существовала недооценка проблемы избыточного веса у пациентов с СД1, однако результаты современных исследований однозначно свидетельствуют о том, что распространенность избыточной массы тела и ожирения при СД1 не ниже (а по некоторым данным даже выше), чем в общей популяции. Ожирение, будучи ассоциированным с резистентностью к инсулину, затрудняет достижение целевых параметров контроля гликемии и повышает риск развития сосудистых осложнений. Пациенты с СД1 имеют не только общепопуляционные, но и специфические для заболевания факторы риска ожирения, такие как базис-болюсная инсулинотерапия, хроническая передозировка инсулина, гипогликемии и страх гипогликемии, а также психосоциальные факторы, связанные с заболеванием. Из-за ряда особенностей, характерных для лиц с СД1, ожирение в данной группе больных представляется уникальной медицинской проблемой, требующей разработки особых решений. В настоящее время диета и физические нагрузки являются основой стратегии по профилактике ожирения на фоне СД1. Данных об эффективности и безопасности препаратов, снижающих вес, в этой специфической группе пациентов пока недостаточно. Для создания программ профилактики и лечения ожирения у пациентов с СД1 необходимы дальнейшие исследования.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено за счет госзадания НИИКЭЛ — филиал ИЦиГ СО РАН.

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

Участие авторов. Климонтов В.В. — концепция исследования, анализ данных, написание и редактирование текста; Юшин А.Ю. — сбор материала, анализ данных, написание текста. Оба автора 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. Ogle GD, Wang F, Gregory GA, Maniam J; T1D Index consortium. Type 1 diabetes estimates in children and adults - 2022 [cited 2024 Sep 17]. Available online: <https://diabetesatlas.org/atlas/t1d-index-2022/>
2. 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>
3. Redondo MJ, Morgan NG. Heterogeneity and endotypes in type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2023;19(9):542-554. doi: <https://doi.org/10.1038/s41574-023-00853-0>
4. GBD 2015 Obesity Collaborators; Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, et al. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med*. 2017;377(1):13-27. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1614362>
5. Lavens A, Nobels F, De Block C, et al. Effect of an Integrated, Multidisciplinary Nationwide Approach to Type 1 Diabetes Care on Metabolic Outcomes: An Observational Real-World Study. *Diabetes Technol Ther*. 2021;23(8):565-576. doi: <https://doi.org/10.1089/dia.2021.0003>
6. Edqvist J, Rawshani A, Adiels M, et al. BMI, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes: Findings Against an Obesity Paradox. *Diabetes Care*. 2019;42(7):1297-1304. doi: <https://doi.org/10.2337/dc18-1446>
7. Wallace AS, Chang AR, Shin JJ, et al. Obesity and Chronic Kidney Disease in US Adults With Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107(5):1247-1256. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab927>

8. Foster NC, Beck RW, Miller KM, et al. State of Type 1 Diabetes Management and Outcomes from the T1D Exchange in 2016–2018. *Diabetes Technol Ther.* 2019;21(2):66–72. doi: <https://doi.org/10.1089/dia.2018.0384>
9. Fellingner P, Fuchs D, Wolf P, et al. Overweight and obesity in type 1 diabetes equal those of the general population. *Wien Klin Wochenschr.* 2019;131(3–4):55–60. doi: <https://doi.org/10.1007/s00508-018-1434-9>
10. Lavens A, De Block C, Oriot P, et al. Metabolic health in people living with type 1 diabetes in Belgium: a repeated cross-sectional study. *Diabetologia.* 2024; in press. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-024-06273-7>
11. Minges KE, Whittemore R, Weinzimer SA, et al. Correlates of overweight and obesity in 5529 adolescents with type 1 diabetes: The T1D Exchange Clinic Registry. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;126:68–78. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.01.012>
12. Fröhlich-Reiterer EE, Rosenbauer J, Bechtold-Dalla Pozza S, et al. Predictors of increasing BMI during the course of diabetes in children and adolescents with type 1 diabetes: data from the German/Austrian DPV multicentre survey. *Arch Dis Child.* 2014;99(8):738–743. doi: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2013-304237>
13. Maffei C, Birkebaek NH, Konstantinova M, et al. Prevalence of underweight, overweight, and obesity in children and adolescents with type 1 diabetes: Data from the international SWEET registry. *Pediatr Diabetes.* 2018;19(7):1211–1220. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12730>
14. Belete R, Ataro Z, Abdu A, Sheleme M. Global prevalence of metabolic syndrome among patients with type I diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr.* 2021;13(1):25. doi: <https://doi.org/10.1186/s13098-021-00641-8>
15. Коган-Ясный В.М. Терапевтическое значение инсулина. Программный доклад на IX съезде терапевтов. Л.: Практическая медицина, 1926. [Kogan-Yasny VM. Terapevticheskoe znachenie insulina. Programnyy doklad na IX «ezde terapevtov. L.: Prakticheskaya medicina, 1926 (In Russ.)]
16. Purnell JQ, Braffett BH, Zimman B, et al. Impact of Excessive Weight Gain on Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes: Results From the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study. *Diabetes Care.* 2017;40(12):1756–1762. doi: <https://doi.org/10.2337/dc16-2523>
17. Edgerton DS, Lautz M, Scott M, et al. Insulin's direct effects on the liver dominate the control of hepatic glucose production. *J Clin Invest.* 2006;116(2):521–7. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI27073>
18. Zaharieva DP, Addala A, Simmons KM, Maahs DM. Weight Management in Youth with Type 1 Diabetes and Obesity: Challenges and Possible Solutions. *Curr Obes Rep.* 2020;9(4):412–423. doi: <https://doi.org/10.1007/s13679-020-00411-z>
19. Van der Schueren B, Ellis D, Faradji RN, et al. Obesity in people living with type 1 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(11):776–785. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00246-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00246-1)
20. Merger SR, Kerner W, Stadler M, et al. Prevalence and comorbidities of double diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016;119:48–56. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2016.06.003>
21. Apperley LJ, Ng SM. Increased insulin requirement may contribute to risk of obesity in children and young people with Type 1 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab Syndr.* 2019;13(1):492–495. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.11.005>
22. Климонтов В.В., Юшин А.Ю., Семёнова Ю.Ф., и соавт. Избыточная масса тела и ожирение у больных сахарным диабетом 1 типа: ассоциации с сосудистыми осложнениями и биомаркерами сосудистого ремоделирования // Сахарный диабет. — 2024. — Т. 27. — № 6. — С. 528–535. [Klimontov VV, Yushin AY, Semenova YF, et al. Overweight and obesity in patients with type 1 diabetes: associations with vascular complications and biomarkers of vascular remodeling. *Diabetes mellitus.* 2024;27(6):528–535. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM13209>
23. Birkebaek NH, Kahlert J, Bjarnason R, et al. Body mass index standard deviation score and obesity in children with type 1 diabetes in the Nordic countries. HbA1c and other predictors of increasing BMISDs. *Pediatr Diabetes.* 2018;19(7):1198–1205. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12693>
24. Fureman AL, Lilja M, Lind T, et al. Comparing continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injections in children with Type 1 diabetes in Sweden from 2011 to 2016—A longitudinal study from the Swedish National Quality Register (SWEDIABKIDS). *Pediatr Diabetes.* 2021;22(5):766–775. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.13217>
25. Tauschmann M, Schwandt A, Prinz N, et al. Three-variate trajectories of metabolic control, body mass index, and insulin dose: Heterogeneous response to initiation of pump therapy in youth with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2022;23(3):330–340. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.13320>
26. El-Jamal S, Elfane H, Chamli H, et al. Assessment of nutritional status, dietary intake and adherence to dietary recommendations in type 1 diabetic children and adolescents. *Rocz Panstw Zakl Hig.* 2022;73(3):303–313. doi: <https://doi.org/10.32394/rpzh.2022.0222>
27. Galli-Tsinopoulou A, Grammatikopoulou MG, Stylianou C, et al. A preliminary case-control study on nutritional status, body composition, and glycemic control of Greek children and adolescents with type 1 diabetes. *J Diabetes.* 2009;1(1):36–42. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1753-0407.2008.00002.x>
28. Wagner G, Karwautz A. Eating disorders in adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Curr Opin Psychiatry.* 2020;33(6):602–610. doi: <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000650>
29. AlOzairi A, Irshad M, AlKandari J, et al. Prevalence and predictors of diabetes distress and depression in people with type 1 diabetes. *Front Psychiatry.* 2024;15:1367876. doi: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2024.1367876>
30. Kaminsky LA, Dewey D. The association between body mass index and physical activity, and body image, self esteem and social support in adolescents with type 1 diabetes. *Can J Diabetes.* 2014;38(4):244–9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2014.04.005>
31. Tran T, Igudesman D, Burger K, et al. Eating behaviors and estimated body fat percentage among adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2024;207:111070. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2023.111070>
32. Nip ASY, Reboussin BA, Dabelea D, et al. Disordered Eating Behaviors in Youth and Young Adults With Type 1 or Type 2 Diabetes Receiving Insulin Therapy: The SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes Care.* 2019;42(5):859–866. doi: <https://doi.org/10.2337/dc18-2420>
33. Elokshi SH, Bluez GP, Chin CN, et al. Differences in sleep architecture according to body mass index in children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2020;21(1):98–105. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12918>
34. Wilkin TJ. The accelerator hypothesis: weight gain as the missing link between Type I and Type II diabetes. *Diabetologia.* 2001;44(7):914–22. doi: <https://doi.org/10.1007/s001250100548>
35. Nitecki M, Gerstein HC, Balmakov Y, et al. High BMI and the risk for incident type 1 Diabetes Mellitus: a systematic review and meta-analysis of aggregated cohort studies. *Cardiovasc Diabetol.* 2023;22(1):300. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-023-02007-y>
36. Li X, Zhu J, Zhao W, et al. The Causal Effect of Obesity on the Risk of 15 Autoimmune Diseases: A Mendelian Randomization Study. *Obes Facts.* 2023;16(6):598–605. doi: <https://doi.org/10.1159/000534468>
37. Ciężki S, Kurpiewska E, Bossowski A, Głowińska-Olszewska B. Multi-Faceted Influence of Obesity on Type 1 Diabetes in Children - From Disease Pathogenesis to Complications. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:890833. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.890833>
38. Oboza P, Ogarek N, Olszanecka-Glinianowicz M, Kocelak P. Can type 1 diabetes be an unexpected complication of obesity? *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1121303. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1121303>
39. Ferrara-Cook C, Geyer SM, Evans-Molina C, et al. Excess BMI Accelerates Islet Autoimmunity in Older Children and Adolescents. *Diabetes Care.* 2020;43(3):580–587. doi: <https://doi.org/10.2337/dc19-1167>
40. Emet DC, Karavar HN, Gozmen O, et al. Early weight gain after diagnosis may have an impact on remission status in children with new-onset type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes.* 2023;15(12):1011–1019. doi: <https://doi.org/10.1111/1753-0407.13455>
41. Kurpiewska E, Ciężki S, Jamiolkowska-Sztabkowska M, et al. Excessive BMI is associated with higher C-peptide level at recognition but also with its greater loss in two years clinical observation in children with new onset type 1 diabetes. *Front Immunol.* 2023;14:1176403. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1176403>

42. Szadkowska A, Pietrzak I, Mianowska B, et al. Insulin sensitivity in Type 1 diabetic children and adolescents. *Diabet Med*. 2008;25(3):282-8. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2007.02357.x>
43. Cree-Green M, Stuppy JJ, Thurston J, et al. Youth With Type 1 Diabetes Have Adipose, Hepatic, and Peripheral Insulin Resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(10):3647-3657. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2018-00433>
44. Lu Z, Xiong Y, Feng X, et al. Insulin resistance estimated by estimated glucose disposal rate predicts outcomes in acute ischemic stroke patients. *Cardiovasc Diabetol*. 2023;22(1):225. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-023-01925-1>
45. Semenova JF, Yushin AY, Korbut AI, Klimontov VV. Glucose Variability in People with Type 1 Diabetes: Associations with Body Weight, Body Composition, and Insulin Sensitivity. *Biomedicines*. 2024;12(9):2006. doi: <https://doi.org/10.3390/biomedicines12092006>
46. Zeng Q, Chen XJ, He YT, et al. Body composition and metabolic syndrome in patients with type 1 diabetes. *World J Diabetes*. 2024;15(1):81-91. doi: <https://doi.org/10.4239/wjdv15i1.81>
47. Marques CL, Beretta MV, Prates RE, et al. Body adiposity markers and insulin resistance in patients with type 1 diabetes. *Arch Endocrinol Metab*. 2023;67(3):401-407. doi: <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000599>
48. DuBose SN, Hermann JM, Tamborlane WV, et al. Obesity in Youth with Type 1 Diabetes in Germany, Austria, and the United States. *J Pediatr*. 2015;167(3):627-32.e1-4. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.05.046>
49. Giandalia A, Russo GT, Ruggeri P, et al. The Burden of Obesity in Type 1 Diabetic Subjects: A Sex-specific Analysis From the AMD Annals Initiative. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023;108(11):e1224-e1235. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad302>
50. Özkaya V, Özkaya ŞÖ, Adal SE. Relationship between visceral adiposity index and glycemic and metabolic control in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Ir J Med Sci*. 2024;193(1):181-189. doi: <https://doi.org/10.1007/s11845-023-03375-w>
51. Genua I, Franch-Nadal J, Navas E, et al. Obesity and related comorbidities in a large population-based cohort of subjects with type 1 diabetes in Catalonia. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:1015614. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1015614>
52. Clinck I, Mertens J, Wouters K, et al. Insulin resistance and CGM-derived parameters in people with type 1 diabetes: are they associated? *J Clin Endocrinol Metab*. 2024; in press. dgae015. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgae015>
53. Lalanne-Mistrih ML, Bonhoure A, Messier V, et al. Overweight and Obesity in People Living With Type 1 Diabetes: A Cross-Sectional Analysis of the BETTER Registry. *Diabetes Metab Res Rev*. 2024;40(6):e3837. doi: <https://doi.org/10.1002/dmrr.3837>
54. Petty LD, Soto-Pedre E, McCrimmon RJ, Pearson ER. Body Mass Index's influence on arterial hypertension in Type 1 diabetes - A brief report from IMI-SOPHIA study. *J Diabetes Complications*. 2024;38(6):108747. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2024.108747>
55. Moosaie F, Ghaemi F, Mechanick JL, et al. Obesity and Diabetic Complications: A Study from the Nationwide Diabetes Report of the National Program for Prevention and Control of Diabetes (NPPCD-2021) Implications for Action on Multiple Scales. *Prim Care Diabetes*. 2022;16(3):422-429. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2022.03.009>
56. Parente EB, Harjutsalo V, Forsblom C, Groop PH, FinnDiane Study Group. The impact of central obesity on the risk of hospitalization or death due to heart failure in type 1 diabetes: a 16-year cohort study. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1):153. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01340-4>
57. Chillarón JJ, Goday A, Flores-Le-Roux JA, et al. Estimated glucose disposal rate in assessment of the metabolic syndrome and microvascular complications in patients with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(9):3530-4. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-0960>
58. Garofolo M, Gualdani E, Scarale MG, et al. Insulin Resistance and Risk of Major Vascular Events and All-Cause Mortality in Type 1 Diabetes: A 10-Year Follow-up Study. *Diabetes Care*. 2020;43(10):e139-e141. doi: <https://doi.org/10.2337/dc20-0433>
59. Sun R, Wang J, Li M, et al. Association of Insulin Resistance With Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality in Type 1 Diabetes: Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes Care*. 2024;dc240475. doi: <https://doi.org/10.2337/dc24-0475>
60. Grzelka-Woźniak A, Uruska A, Szymańska-Garbacz E, et al. Indirect insulin resistance markers are associated with nonalcoholic fatty liver disease in type 1 diabetes. *Pol Arch Intern Med*. 2023;133(5):16404. doi: <https://doi.org/10.20452/pamw.16404>
61. Mantovani A, Morieri ML, Aldigeri R, et al. MASLD, hepatic steatosis and fibrosis are associated with the prevalence of chronic kidney disease and retinopathy in adults with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Metab*. 2024;50(1):101497. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2023.101497>
62. Lee AS, Twigg SM, Flack JR. Metabolic syndrome in type 1 diabetes and its association with diabetes complications. *Diabet Med*. 2021;38(2):e14376. doi: <https://doi.org/10.1111/dme.14376>
63. Igudesman D, Crandell J, Corbin KD, et al. Weight management in young adults with type 1 diabetes: The advancing care for type 1 diabetes and obesity network sequential multiple assignment randomized trial pilot results. *Diabetes Obes Metab*. 2023;25(3):688-699. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.14911>
64. Güneş Kaya D, Arslan N, Ayyıldız F, et al. The potential of the Mediterranean diet to improve metabolic control and body composition in youths with Type 1 Diabetes Mellitus. *BMC Endocr Disord*. 2024;24(1):63. doi: <https://doi.org/10.1186/s12902-024-01593-6>
65. Huerta-Urbe N, Hormazábal-Aguayo IA, Izquierdo M, García-Hermoso A. Youth with type 1 diabetes mellitus are more inactive and sedentary than apparently healthy peers: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2023;200:110697. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2023.110697>
66. Muntis FR, Igudesman D, Sarteau AC, et al. Relationship Between Moderate-to-Vigorous Physical Activity and Glycemia Among Young Adults with Type 1 Diabetes and Overweight or Obesity: Results from the Advancing Care for Type 1 Diabetes and Obesity Network (ACT1ON) Study. *Diabetes Technol Ther*. 2022;24(12):881-891. doi: <https://doi.org/10.1089/dia.2022.0253>
67. Freeby M, Lane K. Treating obesity in type 1 diabetes mellitus - review of efficacy and safety. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2024;31(1):1-7. doi: <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000841>
68. Liu YS, Chen CN, Chen ZG, et al. Vascular and metabolic effects of metformin added to insulin therapy in patients with type 1 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020;36(6):e3334. doi: <https://doi.org/10.1002/dmrr.3334>
69. Tandon S, Ayis S, Hopkins D, et al. The impact of pharmacological and lifestyle interventions on body weight in people with type 1 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2021;23(2):350-362. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.14221>
70. Danne T, Garg S, Peters AL, et al. International Consensus on Risk Management of Diabetic Ketoacidosis in Patients With Type 1 Diabetes Treated With Sodium-Glucose Cotransporter (SGLT) Inhibitors. *Diabetes Care*. 2019;42(6):1147-1154. doi: <https://doi.org/10.2337/dc18-2316>
71. Dejgaard TF, Schmidt S, Frandsen CS, et al. Liraglutide reduces hyperglycaemia and body weight in overweight, dysregulated insulin-pump-treated patients with type 1 diabetes: The Lira Pump trial-a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22(4):492-500. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13911>
72. Garg SK, Akturk HK, Kaur G, et al. Efficacy and Safety of Tirzepatide in Overweight and Obese Adult Patients with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2024;26(6):367-374. doi: <https://doi.org/10.1089/dia.2024.0050>
73. Edwards K, Li X, Lingvay I. Clinical and Safety Outcomes With GLP-1 Receptor Agonists and SGLT2 Inhibitors in Type 1 Diabetes: A Real-World Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023;108(4):920-930. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac618>
74. Kermansaravi M, Valizadeh R, Jazi AD, et al. Current Status of Metabolic/Bariatric Surgery in Type 1 Diabetes Mellitus: an Updated Systematic Review and Meta-analysis. *Obes Surg*. 2022;32(5):1726-1733. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-022-05980-7>
75. Abi Mosleh K, Salameh Y, Ghusn W, et al. Impact of metabolic and bariatric surgery on weight loss and insulin requirements in type 1 and insulin-treated type 2 diabetes. *Clin Obes*. 2024:e12689; in press. doi: <https://doi.org/10.1111/cob.12689>
76. Korakas E, Kountouri A, Raptis A, et al. Bariatric Surgery and Type 1 Diabetes: Unanswered Questions. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:525909. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.525909>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

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

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

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Климонтов В.В., Юшин А.Ю. Ожирение у больных сахарным диабетом 1 типа: причины и следствия // *Сахарный диабет*. — 2025. — Т. 28. — №4. — С. 394-403. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13237>

TO CITE THIS ARTICLE:

Klimontov VV, Yushin AY. Obesity in Patients with Type 1 Diabetes: Causes and Consequences. *Diabetes Mellitus*. 2025;28(4):394-403. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13237>

СПЕКТР ЭФФЕКТОВ ИНГИБИТОРОВ ДИПЕПТИДИЛПЕПТИДАЗЫ-4: ВНУТРИ И ЗА ПРЕДЕЛАМИ ГЛИКЕМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ (ЧАСТЬ 1)



© Л.А. Руюткина*, Д.С. Руюткин

Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск

Современные акценты контроля сахарного диабета 2 типа (СД2) сместились с HbA_{1c} на вариабельность гликемии (ВГ) вследствие ее ключевого значения в ускоренном развитии диабетических осложнений, помимо хронической гипергликемии. Центральным звеном ранней стадии дисгликемии служит дисфункция β -клеток с последующей потерей их массы при важной роли гиперглюкагонемии на всех этапах диабетического континуума. Решающее значение для поддержания гомеостаза глюкозы имеет скоординированная работа α и β -клеток с помощью двух эндогенных инкретинов: глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и глюкозозависимого инсулиотропного полипептида (ГИП). Способность ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4) за счет сохранения биоактивных ГПП-1 и ГИП интактными не только поддерживать массу β -клеток и способствовать высвобождению инсулина, а также одновременно корректировать секрецию глюкагона из α -клеток, предотвращая гипогликемии, привлекает к препаратам особое внимание.

Рассматривается место иДПП-4 среди различных фармакологических вариантов лечения СД2: уточняются детали гликемического контроля и роль в снижении ВГ с безопасностью в отношении риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Представлены новые данные о механизмах действия дипептидазы-4, которая, как новый адипокин с системной активностью и клеточной специфичностью в регуляции не только метаболического гомеостаза, но и воспалительных процессов, может представлять собой ключевое звено между центральным ожирением, инсулинорезистентностью (ИР) и атеросклерозом. Соответственно, патофизиологическая связь СД2 и ССЗ через ИР и низкоуровневое воспаление определила смещение целей терапии с контроля уровня глюкозы крови на общее управление факторами риска, в котором уточняется роль и место иДПП-4.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ингибиторы ДПП-4; дипептидаза-4; гипогликемии; вариабельность гликемии; дисфункция β -клеток; инкретины; низкоуровневое воспаление.

SPECTRUM OF EFFECTS OF DIPEPTIDYL PEPTIDASE-4 INHIBITORS: WITHIN AND BEYOND GLYCEMIC CONTROL (PART 1)

© Lyudmila A. Ruyatkina*, Dmitry S. Ruyatkin

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

The current focus of type 2 diabetes mellitus (T2DM) control has shifted from HbA_{1c} to glycemic variability (GV) due to its key role in the accelerated development of diabetic complications, in addition to chronic hyperglycemia. The central link in the early stage of dysglycemia is β -cell dysfunction with subsequent loss of their mass with an important role of hyperglucagonemia at all stages of the diabetic continuum. Coordinated work of α and β -cells with the help of two endogenous incretins: glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and glucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP) is of decisive importance for maintaining glucose homeostasis. The ability of dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors to not only maintain β -cell mass and promote insulin release, but also simultaneously correct glucagon secretion from α -cells, preventing hypoglycemia, by preserving bioactive GLP-1 and GIP intact, attracts special attention to these drugs.

The place of DPP-4 inhibitors among various pharmacological treatment options for T2DM is considered: details of glycemic control and the role in reducing GV with safety in relation to the risk of cardiovascular diseases (CVD) are clarified. New data on the mechanisms of action of dipeptidase-4 are presented, which, as a new adipokine with systemic activity and cellular specificity in the regulation of not only metabolic homeostasis, but also inflammatory processes, may represent a key link between central obesity, insulin resistance (IR) and atherosclerosis. Accordingly, the pathophysiological relationship between T2DM and CVD through IR and low-level inflammation has determined a shift in therapy goals from blood glucose control to general risk factor management, which clarifies the role and place of DPP-4 inhibitors.

KEYWORDS: DPP-4 inhibitors; dipeptidase-4; hypoglycemia; glycemic variability; β -cell dysfunction; incretins; low-level inflammation.

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К КОНТРОЛЮ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

Глобальная распространенность сахарного диабета 2 типа (СД2) привела к широкому распространению мультисистемных повреждений, особенно сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и почечных дисфункций в рамках кардиоренального континуума, что повышает заболеваемость и смертность [1]. Ключевую роль в патогенезе сосудистых осложнений диабета играет низкоуровневое воспаление (НУВ) в тесной связи с инсулинорезистентностью (ИР) и окислительным стрессом (ОС) [2, 3]. Метаболические нарушения вследствие ИР и гипергликемии, усиливая провоспалительный фенотип и ОС, могут привести к повреждению сосудов и миокарда [4, 5].

В современных парадигмах лечения диабета основное внимание сместилось с гликемического контроля на общее управление факторами риска с коррективкой индивидуальных целевых показателей гликемии [6]. Введение непрерывного мониторинга глюкозы открыло новую эру в клинической практике, сместив характеристику гликемического контроля с HbA_{1c} на новые показатели — вариабельность гликемии (ВГ), тесно связанную с риском гипогликемических событий [7]. Обосновано мнение о ключевой роли ВГ, помимо хронической гипергликемии, в ускоренном развитии диабетических осложнений [8, 9] независимо от HbA_{1c} [10], поскольку более жесткий контроль HbA_{1c} сам по себе недостаточен для предотвращения сердечно-сосудистых событий, вызванных длительной высокой ВГ [11].

Метаанализ 71 исследования показал, что повышенная уже в ситуации предиабета ВГ потенциально связана с дисфункцией β -клеток и развитием коронарного атеросклероза и может предсказывать ССЗ и СД2 [12]. Более высокая ВГ тесно связана с уязвимостью коронарных бляшек [7, 13] и прогрессированием атеросклероза сонной артерии у пациентов с СД2 [14]. Доказана способность индексов ВГ, в том числе TIR (Time-In-Range, время в целевом диапазоне), предсказывать клинические осложнения диабета [14, 15, 16].

Воздействие ВГ на органы-мишени может быть реализовано через ОС, гликирование, хроническое НУВ, эндотелиальную дисфункцию, активацию тромбоцитов, нарушение ангиогенеза и почечный фиброз [17]. Это влияние ВГ на механизмы реализации сердечно-сосудистых осложнений в тесной связи с риском гипогликемий меняет подходы к контролю диабета, предполагая влияние новых сахароснижающих препаратов (инкретиновых или ингибиторов натрий-глюкозного транспортера-2 (иНГЛТ-2) на снижение степени ВГ [18]. Подобный подход обосновывает изменение терминологии в тесной связи с актуальной стратегией: «антигипергликемические» препараты вместо «сахароснижающих». Патолофизиологическая связь СД2 и ССЗ, позволяя получать препараты с благоприятным воздействием на оба этих состояния [19], определяет термин «антидиабетические» препараты по отношению к ряду новых лекарственных средств, изначально предназначенных для контроля гипергликемии.

НОВЫЕ АНТИДИАБЕТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ: ВОПРОСЫ К СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ БЕЗОПАСНОСТИ

Результаты многочисленных плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследований (РКИ) сердечно-сосудистых исходов (CVOT) при СД2, продемонстрировав способность новейших классов антидиабетических препаратов, иНГЛТ-2 и агонистов рецепторов глюкагон-подобного пептида-1 (арГПП-1) снижать основные неблагоприятные сердечно-сосудистые события, позволили им занять видное место в алгоритмах лечения СД2 [20] и способствовали быстрому развитию кардиоэндокринологии [21, 22]. К новым антигипергликемическим препаратам также относят ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4), показавшие эффективность в сохранении сердечной и почечной функции, как у больных СД2, так и у лиц без него [1].

Синергические механизмы влияния трех групп новых антигипергликемических препаратов на сердечно-сосудистый прогноз (рис. 1) включают, кроме

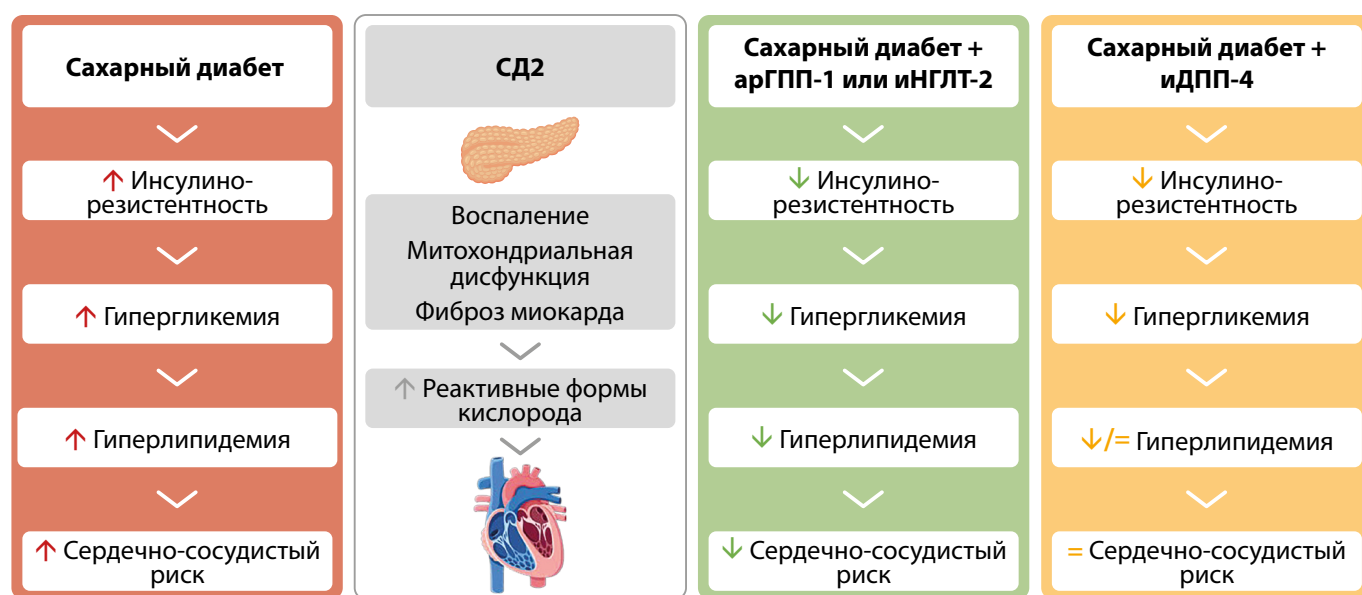


Рисунок 1. Современные фармакологические варианты лечения сахарного диабета 2 типа и их эффективность в отношении сердечно-сосудистого риска. Адаптировано по Andreadi A. и соавт. (2023) [22].

Примечание: ↑: увеличение, ↓: уменьшение, арГПП-1 — агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1; иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа.

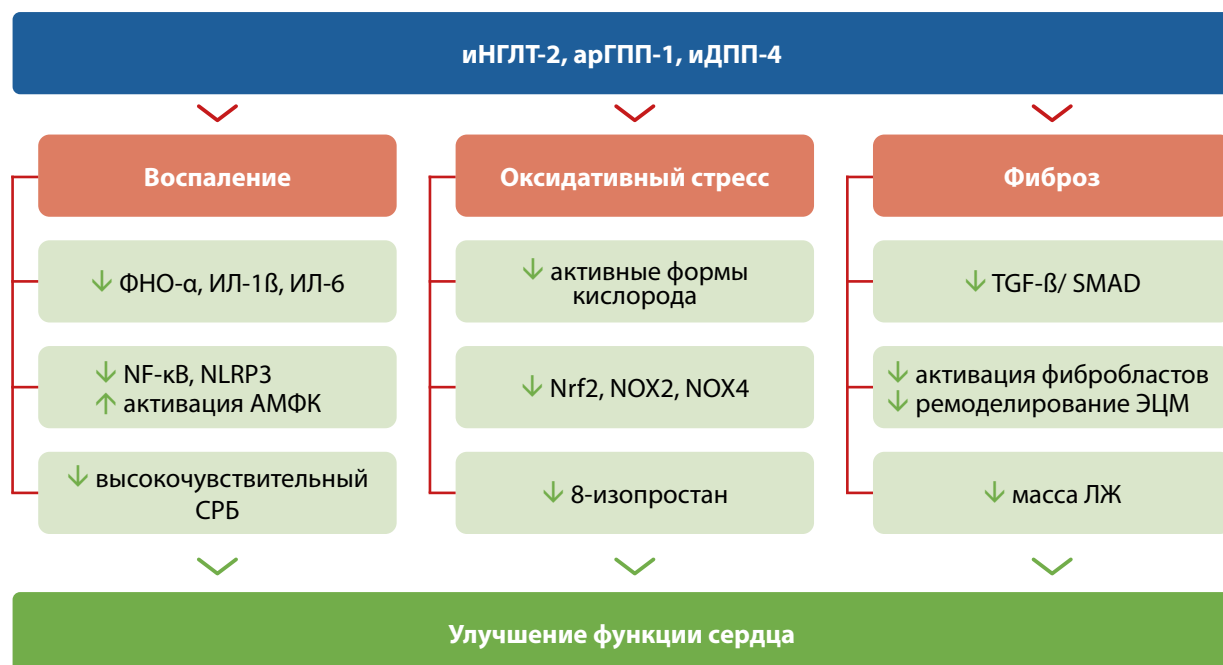


Рисунок 2. Влияние ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 и ингибиторов дипептидилпептидазы-4 на воспаление, окислительный стресс и фиброз. Адаптировано по Balogh D.B. и соавт. (2023) [26].

Примечание: АМФК — аденозинмонофосфат-активируемая протеинкиназа; ИЛ-1β — интерлейкин 1β; ИЛ-6 — интерлейкин 6; ЛЖ — левый желудочек; СРБ — С-реактивный белок; ФНО-α — фактор некроза опухоли α; ЭЦМ — экстрацеллюлярный матрикс; NF-κB (nuclear factor-κB (англ.)) — ядерный фактор-κB; NLRP3 (Nod-like receptor (NLR) family pyrin domain-containing 3 (англ.)) — рецептор семейства Nod-подобных рецепторов, содержащий пириновый домен 3; NOX (NADPH oxidase (англ.)) — НАДФН-оксидаза (никотинамидадениндинуклеотидфосфат восстановленный); Nrf2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (англ.)) — ядерный фактор эритроидного происхождения 2; SMAD — белок, кодируемый геном SMAD; TGF-β (Transforming growth factor-β (англ.)) — трансформирующий фактор роста β.

классических факторов патогенеза ССЗ (ИР, гипергликемию и гиперлипидемию), воспаление и ОС, способствующих митохондриальной дисфункции с последующим развитием фибротических процессов в миокарде [22]. Caturano A. и соавт. (2024), анализируя ключевую роль оси «инсулин-сердце» в патофизиологии ССЗ при инсулинорезистентных состояниях, включая диабет, отмечают, что метформин, иНГЛТ-2, аргПП-1 и иДПП-4 показали эффективность в снижении сердечно-сосудистого риска за счет устранения метаболического дисбаланса, уменьшения воспаления и улучшения эндотелиальной функции [23].

Три отдельных клинических нозологии: ишемическая болезнь сердца, кардиальная автономная нейропатия и диабетическая кардиомиопатия (ДКМП) — в совокупности образуют диабетическую болезнь сердца [24]. При этом ДКМП — самая важная причина диастолической и систолической хронической сердечной недостаточности (ХСН), связана со значительно более высоким риском заболеваемости и смертности, а существующая терапия ДКМП в основном имеет симптоматический характер [25]. Уточняя различия в механизмах кардиопротекторного влияния иНГЛТ-2, аргПП-1 и иДПП-4 (рис. 2) с особым вниманием к воспалению, ОС и фиброзу [26], делается особый акцент на высоковоспалительный режим апоптоза, пироптоз, участвующий в патогенезе атеросклероза, ишемически-реперфузионного повреждения и ДКМП [25].

Ингибиторы ДПП-4 наряду с метформином, иНГЛТ-2 и тиазолидиндионами улучшают ДКМП [25]. Обосновывается применение иДПП-4 для профилактики гипертрофии сердца и его диастолической дисфункции путем ингибирования ОС и фиброза [27]. При этом иДПП-4 (глиптины) демонстрируют нейтральное влияние на сер-

дечно-сосудистую смертность, госпитализацию с ХСН, риск инфаркта миокарда, неотложной коронарной реваскуляризации, инсульта [1, 19, 23, 28]. Важно отметить, что эти клинические исследования были разработаны по принципу не меньшей эффективности, подтверждая сердечно-сосудистую безопасность этих препаратов, а не обязательно их наблюдаемые преимущества [29].

Несмотря на инкретиновый эффект, потенциальные кардиопротекторные преимущества, обеспечиваемые аргПП-1, не были воспроизведены в CVOT, оценивающих иДПП-4 [21]. Однако в post-hoc-анализе EXAMINE у пациентов с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (рСКФ) ≥ 60 мл/мин $1,73 \text{ м}^2$ в группе алоглиптина выявлено снижение риска MACE (серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий) на 19% ($p=0,014$), сердечно-сосудистой смертности на 39% ($p=0,013$) и нефатального инфаркта миокарда на 14% ($p=0,013$) [30]. Эти данные коррелируют с результатами общенационального когортного исследования Тайваня, где было обнаружено, что терапия иДПП-4 ассоциируется со снижением риска MACE в когорте без хронической болезни почек [31]. Аналогично в ретроспективной когорте США, включившей 445 701 пациента, впервые прошедшего лечение по поводу СД2, глиптины продемонстрировали снижение риска MACE на 13% по сравнению с сульфонилмочевинной (СМ) при аналогичном с метформином риске MACE [32]. Отметим, что схожие результаты получены в трех различных исследованиях на больших этнически разнообразных группах пациентов среднего возраста без сердечно-сосудистых или почечных заболеваний, начинающих пероральную антигипергликемическую терапию, что по оценкам составляет 69% вновь диагностированных пациентов [33].

ИНГИБИТОРЫ ДПП-4: ДЕТАЛИ ГЛИКЕМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ

Фермент ДПП-4, сериновая протеаза, сам по себе не оказывает сахароснижающего действия. Особое внимание привлекает инкретиновый эффект иДПП-4. Гомеостаз глюкозы тонко регулируется путем сбалансированного действия инсулина и глюкагона посредством механизмов обратной связи и перекрестных помех между различными органами, включая поджелудочную железу, печень, скелетные мышцы и жировую ткань [34]. По мере прогрессирования дисгликемии, повышения ИР и снижения функции β -клеток, постепенно увеличивается концентрация глюкагона, что объяснили наличием рецепторов к инсулину у α -клеток поджелудочной железы, в результате чего ИР способствует нарушению подавления глюкагона при СД2 [34]. Сформулирована концепция, согласно которой токсичность глюкозы может проявляться сначала как дисфункция α -клеток, предвещающая истощение секреции инсулина [35].

Итак, молекулярные основы СД2 включают ИР, недостаточное действие инсулина и aberrантную секрецию глюкагона, в совокупности нарушая тесную координацию метаболических процессов, способствуя гипергликемии и дислипидемии [36]. Поскольку гипергликемия при диабете возникает только при нарушении функции β -клеток [37], в настоящее время предпочтение отдается β -центричному лечению. Дисфункция β -клеток является ключевым звеном ранней стадии дисгликемии, на более поздних стадиях преобладает общая потеря массы β -клеток [38] при важной роли гиперглюкагонемии на всех этапах диабетического континуума [35, 39, 40, 41]. Способность иДПП-4 сохранять массу и функции β -клеток с помощью двух эндогенных инкретинов: ГПП-1 и глюкозозависимого инсулиноотропного полипептида (ГИП) — имеет решающее значение для поддержания гомеостаза глюкозы, привлекая к глиптинам особое внимание [42]. Их двойное действие на островковые α - и β -клетки за счет сохранения биоактивных ГПП-1 и ГИП интактными способствует их ситуационной функциональной активности в зависимости от уровней гликемии. Так, в постпрандиальном периоде повышается секреция инсулина и снижается — глюкагона, натошак наоборот: снижается секреция инсулина и повышается — глюкагона, что предотвращает риск гипогликемии, характеризуя глюкозозависимый антигипергликемический эффект [43, 44], в отличие от дозозависимого сахароснижающего.

Отражение в гайдлайнах Американской диабетической ассоциации (ADA) и Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (EASD) низкого риска гипогликемий у всех трех групп новых антигипергликемических препаратов: арГПП-1, иНГЛТ-2 и иДПП-4 — подчеркивает их сильную сторону в терапии СД2 [26]. Именно меньшая опасность гипогликемии пропорционально величине снижения HbA_{1c} является ключевым фактором в снижении риска МАСЕ независимо от используемых препаратов [45]. На основе серьезного анализа публикаций в Pubmed риск гипогликемий, сравнимый с плацебо, выявлен у иДПП-4 (1,0) в отличие от длительно действующих аналогов ГПП-1 (1,8) и кратно более высокого у СМ (3,6–10,2) [46], что также отражает потенциальные преимущества для сердечно-сосудистой системы [47].

Ингибиторы ДПП-4 являются многообещающей альтернативой для снижения ВГ у пациентов с СД2 [48] по сравнению с СМ и иНГЛТ-2 [49], высокой дозой метформина и его комбинации с многократной ежедневной инсулинотерапией (по данным проспективного РКИ) [50]. Этот эффект иДПП-4 особенно значим по сравнению с СМ и ингибиторами НГЛТ-2 у пациентов с длительностью СД2 ≤ 5 лет по сравнению с пациентами с длительностью заболевания > 5 лет [49]. Интерес к иДПП-4 повысился с учетом доказательств их наиболее благоприятного профиля переносимости и безопасности, в том числе снижению МАСЕ по сравнению с таковой у препаратов СМ с аналогичной эффективностью [51, 52], отсутствием увеличения веса и необходимости повышения дозы [20], а также эффективностью в снижении уровня циркулирующего постпрандиального глюкагона [39].

Нуждается в анализе более высокий риск гипогликемий у арГПП-1 при их более высокой сахароснижающей эффективности: HbA_{1c} $-1,77\%$ у семаглутида в дозе 1 мг в сравнении с $-0,66\%$ у иДПП-4 [46]. Обусловлено ли это только разными уровнями ГПП-1 в крови при лечении арГПП-1 (фармакологические) или иДПП-4 (физиологические)? Механистическая интерпретация эффектов ингибирования фермента: увеличение периода полураспада ГПП-1 до нормальных уровней в плазме крови, что помогает восстановить функцию β -клеток, улучшить секрецию инсулина и сдержать секрецию глюкагона α -клетками, не объясняет этого факта [53], определяя интерес к спектру возможностей иДПП-4 и различиям с арГПП-1.

Отметим, что в антигипергликемическом действии иДПП-4 произошла переоценка роли ГИП [20] не только вследствие его способности улучшать метаболизм глюкозы и липидов, особенно в сочетании с механизмом ГПП-1 [54, 55]. Два инкретина имеют как общие, так и различные функции. По образному выражению Nauck M.A. и Meier J.J. (2019) «ГИП и ГПП-1: сводные братья и сестры, а не монозиготные близнецы в семье инкретинов». Так, ГИП обладает более мощным инсулиноотропным действием и отвечает за 44% от общего количества инсулиновых ответов, а вклад ГПП-1 составляет 22% [56]. В отличие от ГПП-1, ГИП не влияет на концентрацию глюкагона во время гипергликемии, однако он увеличивает его уровни натошак и в условиях гипогликемии, что может способствовать снижению риска тяжелой гипогликемии у пациентов с СД2 [55, 57, 58]. ГИП также оказывает пролиферативное действие на бета-клетки [59]. Интересно, что пептид YY (РYY) также является субстратом ДПП-4, а ингибиторы фермента снижают превращение РYY в его анорексигенные метаболиты — эффект, который может противодействовать эффекту потери веса от повышенного ГПП-1 и поддерживать нейтральность веса у иДПП-4 [60].

АНТИДИАБЕТИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ИДПП-4: ВЗГЛЯД ЗА ПРЕДЕЛЫ HbA_{1c}

Пробелы в знаниях о функции ДПП-4 и расхождение сердечно-сосудистых исходов, наблюдаемых в доклинических и крупномасштабных РКИ с иДПП-4, требуют дополнительных исследований [61]. Накапливающиеся данные показывают потенциальные преимущества иДПП-4 при различных ССЗ, включая артериальную

гипертонию, кальцинированный аортальный стеноз, коронарный атеросклероз и ХСН. В дополнение к улучшению глюкозного гомеостаза, иДПП-4 участвуют в контроле сердечно-сосудистых факторов риска, в том числе постпрандиального липидного метаболизма [36]. Также они напрямую регулируют возникновение и прогрессирование ССЗ посредством различных механизмов [62].

Недавние исследования расширили понимание механизмов действия иДПП-4. ДПП-4, также известная как поверхностный антиген Т-клеток CD26, представляет собой трансмембранную сериновую протеазу, экспрессируемую на поверхности различных клеток, существует как в мембран-связанной, так и в растворимой формах. Растворимая ДПП-4 ферментативно активна и участвует в различных физиологических и патологических процессах: от гомеостаза глюкозы, иммунорегуляции, воспаления до онкогенеза [44]. По сути, она идентифицирована как новый адипокин с системной активностью в регуляции не только метаболического гомеостаза, но и воспалительных процессов [63].

Гипотетическая траектория НУВ отклоняется от здорового состояния за несколько лет до развития СД2 при наличии предиабета или других метаболических нарушений [3], согласно с данными NHANES о связи дисгликемии с индексом системного иммунного воспаления: его повышенные уровни связаны с повышенным риском СД2, а у лиц с СД — с повышенным риском смертности от всех причин и ССЗ [64, 65]. Поскольку активность НУВ, ключевого фактора СД2 и связанных с ним ССЗ остается высокой даже после лечения (некоторые долгосрочные воспалительные пути не затрагиваются обычными методами лечения), возникают новые требования к препаратам, способным через этот

путь обратить вспять раннюю стадию СД2. Инновационные исследования разрабатывают терапевтические стратегии для предотвращения патогенных механизмов и защиты бета-клеток от воздействия воспаления и/или хронической гипергликемии [66].

Уже не вызывает сомнений, что иДПП-4, помимо влияния на β -клетку, участвуют в коррекции ИР и модуляции воспаления, то есть ведущих факторах патогенеза СД2 [23]. Лечение иДПП-4 улучшает гликемический контроль как за счет увеличения секреции инсулина из островковых клеток, снижения уровня HbA_{1c} , так и уменьшения размера адипоцитов и подавления воспаления [29, 36]. Висцеральная жировая ткань является основным источником провоспалительных адипокинов [23]. ДПП-4 расщепляет и инактивирует несколько хемокинов и цитокинов, оказывая значительное влияние на воспаление и [67] и может представлять собой ключевое звено между центральным ожирением, ИР и атеросклерозом (рис. 3) [61]. При этом важен антиоксидантный потенциал иДПП-4 в зависимом и независимом от ГПП-1 режиме при окислительном стрессе [53].

Как белок-командир, ДПП-4 обладает множественными функциями, ферментативными и неферментативными, в различных типах клеток. Среди новых ее функций — содействие фиброзу и проникновению вируса. Вследствие участия в фибротическом ответе и иммунорегуляции все больше исследований фокусируются на потенциальной роли ДПП-4 при воспалительных расстройствах и регуляции иммунной функции [68]. Неспособность разрешить воспаление, приводящее к хронической субклинической активации иммунной системы, может влиять на развитие метаболической дисрегуляции. Таким образом, ДПП-4 проявляет разнообразный спектр эффектов



Рисунок 3. Возможные механизмы, лежащие в основе дипептидилпептидазы-4-опосредованного атеросклероза в состоянии инсулинорезистентности. Адаптировано по Love K.M. и Liu Z. (2021) [61].

Взаимодействие белок: белок

Каталитическая активность

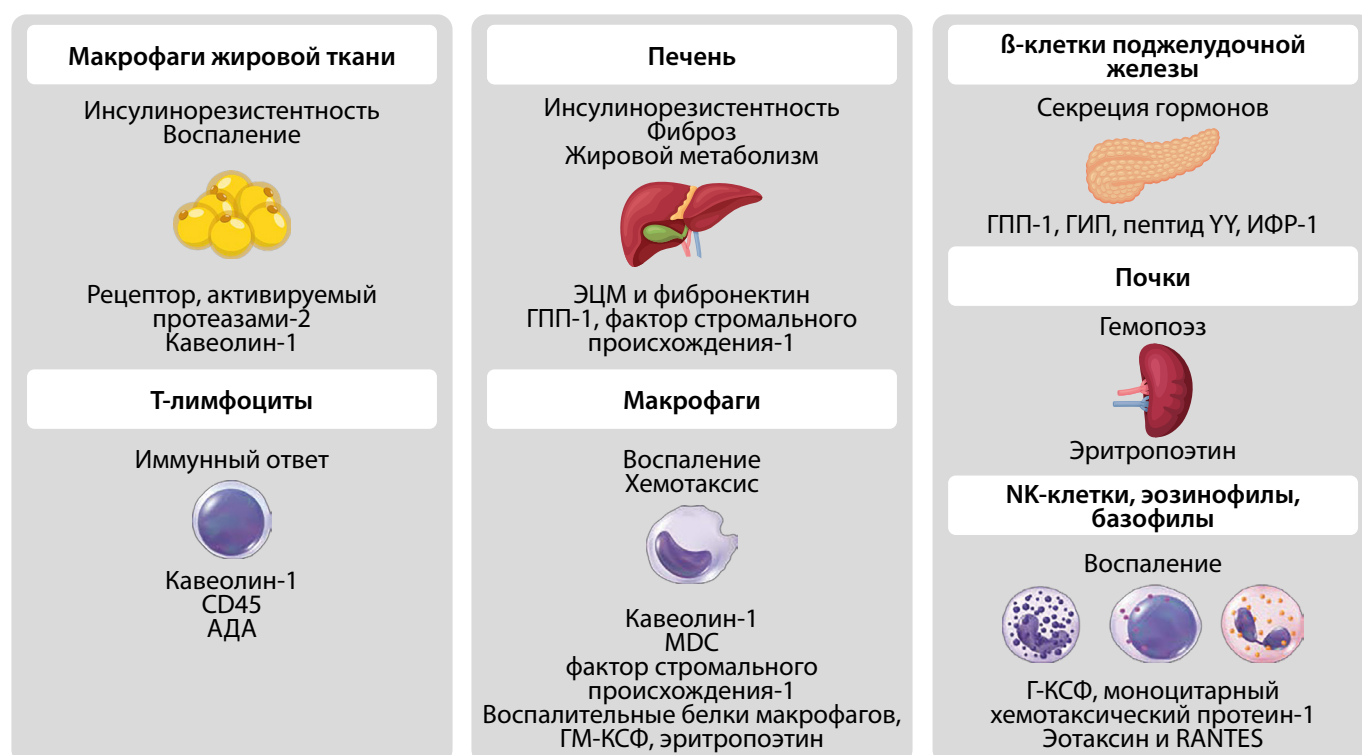


Рисунок 4. Метаболические эффекты и клеточная специфичность дипептидилпептидазы-4 в отношении толерантности к глюкозе и воспаления. Адаптировано по Trzaskalski N.A. и соавт. (2020) [69].

Примечание: АДА — аденозиндезаминаза; Г-КСФ — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; ГМ-КСФ — гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор; ИФР-1 — инсулиноподобный фактор роста-1; пептид YY — пептид тирозин-тирозин; ЭЦМ — экстрацеллюлярный матрикс; CD45 (cluster of differentiation 45 (англ.)) — дифференцировочный антиген лейкоцитов; MDC (macrophage-derived cytokine (англ.)) — макрофагальный хемокин; RANTES (regulated on activation, normal T-cell expressed and secreted (англ.)) — рекомбинантный, регулируемый при активации, экспрессируемый и секретируемый нормальными Т-клетками хемокин.

(рис. 4), которые могут влиять на прогрессирование метаболического заболевания [69], в том числе через сигнальный путь инсулина, способствуя ИР и вовлечению в воспалительные процессы, такие как ожирение и СД2 [70]. Подчеркивается потенциал ДПП-4 в качестве мишеней для лечения различных иммунных дисфункций [71].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мультисистемные повреждения при СД2 в рамках кардио-гепаторенального континуума и патофизиологическая связь СД2 и ССЗ через ИР, НУВ и оксидативный стресс послужили основой концепции кардиодиабетологии, сместив цели терапии с контроля глюкозного гомеостаза на общее управление факторами риска. Значение ВГ в ускоренном развитии диабетических осложнений, наряду с недостаточностью более жесткого контроля HbA_{1c} для предотвращения сердечно-сосудистых событий, вызванных длительной высокой ВГ, выдвинуло особые требования к антигипергликемическим препаратам: снижение ВГ, тесно связанной с риском гипогликемий.

Тесная связь ВГ с дисбалансом функционального состояния β-клеток, ключевого звена ранней стадии дисгликемии, и α-клеток с важной ролью гипергликемией на всех этапах диабетического континуума, привлекает

внимание к разноплановым возможностям ИДПП-4. Эти препараты, сохраняя интактными два инкретина, ГПП-1 и ГИП, помимо скоординированного влияния на β-клетку и α-клетку со снижением риска гипогликемий, участвуют в коррекции ИР, модуляции окислительного стресса и воспаления — ведущих факторов патогенеза СД2, связывающие его с формированием атеросклероза. Максимальный эффект ИДПП-4 в отношении снижения ВГ отмечен при длительности СД2 ≤ 5 лет при сравнении с препаратами СМ и глифлозинами, а также риска МАСЕ по сравнению с таковой у препаратов СМ с аналогичной эффективностью.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Статья подготовлена при поддержке группы компаний «НИЖФАРМ».

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Вклад авторов. Руюткина Л.А. — концепция, анализ литературных данных, написание статьи; Руюткин Д.С. — обсуждение концепции, поиск и анализ литературных данных, 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

1. Fu WJ, Huo JL, Mao ZH, et al. Emerging role of antidiabetic drugs in cardiorenal protection. *Front Pharmacol*. 2024;15:1349069. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1349069>
2. Zhao L, Hu H, Zhang L, et al. Inflammation in diabetes complications: molecular mechanisms and therapeutic interventions. *MedComm* (2020). 2024;5(4):e516. doi: <https://doi.org/10.1002/mco2.516>
3. Pellegrini V, La Grotta R, Carreras F, et al. Inflammatory Trajectory of Type 2 Diabetes: Novel Opportunities for Early and Late Treatment. *Cells*. 2024;13(19):1662. doi: <https://doi.org/10.3390/cells13191662>
4. Yun JS, Ko SH. Current trends in epidemiology of cardiovascular disease and cardiovascular risk management in type 2 diabetes. *Metabolism*. 2021;123:154838. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2021.154838>
5. Cowie MR, Fisher M. SGLT2 inhibitors: mechanisms of cardiovascular benefit beyond glycaemic control. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(12):761-772. doi: <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0406-8>
6. 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 I, Shestakova M, Mayorov A, 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>
7. Psoma O, Makris M, Tselepis A, Tsimihodimos V. Short-term Glycemic Variability and Its Association With Macrovascular and Microvascular Complications in Patients With Diabetes. *J Diabetes Sci Technol*. 2024;18(4):956-967. doi: <https://doi.org/10.1177/19322968221146808>
8. Nusca A, Tuccinardi D, Albano M, et al. Glycemic variability in the development of cardiovascular complications in diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2018;34(8):e3047. doi: <https://doi.org/10.1002/dmrr.3047>
9. Kovatchev B. Glycemic Variability: Risk Factors, Assessment, and Control. *J Diabetes Sci Technol*. 2019;13(4):627-635. doi: <https://doi.org/10.1177/1932296819826111>
10. Mo Y, Lu J, Zhou J. Glycemic variability: Measurement, target, impact on complications of diabetes and does it really matter? *J Diabetes Investig*. 2024;15(1):5-14. doi: <https://doi.org/10.1111/jdi.14112>
11. Lazar S, Ionita I, Reurean-Pintilei D, Timar B. How to Measure Glycemic Variability? A Literature Review. *Medicina (Kaunas)*. 2023;60(1):61. doi: <https://doi.org/10.3390/medicina60010061>
12. Hjort A, Iggman D, Rosqvist F. Glycemic variability assessed using continuous glucose monitoring in individuals without diabetes and associations with cardiometabolic risk markers: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr*. 2024;43(4):915-925. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2024.02.014>
13. Okada K, Hibi K, Gohbara M, et al. Association between blood glucose variability and coronary plaque instability in patients with acute coronary syndromes. *Cardiovasc Diabetol*. 2015;14:111. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-015-0275-3>
14. Mita T, Katakami N, Okada Y, et al. Continuous glucose monitoring-derived time in range and CV are associated with altered tissue characteristics of the carotid artery wall in people with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2023;66(12):2356-2367. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-023-06013-3>
15. Jadav RK, Yee KC, Turner M, Mortazavi R. Potential Benefits of Continuous Glucose Monitoring for Predicting Vascular Outcomes in Type 2 Diabetes: A Rapid Review of Primary Research. *Healthcare (Basel)*. 2024;12(15):1542. doi: <https://doi.org/10.3390/healthcare12151542>
16. Lu J, Wang C, Shen Y, et al. Time in Range in Relation to All-Cause and Cardiovascular Mortality in Patients With Type 2 Diabetes: A Prospective Cohort Study. *Diabetes Care*. 2021;44(2):549-555. doi: <https://doi.org/10.2337/dc20-1862>
17. Klimontov VV, Saik OV, Korbut AI. Glucose Variability: How Does It Work?. *Int J Mol Sci*. 2021;22(15):7783. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22157783>
18. Chehregosha H, Khamseh ME, Malek M, et al. A View Beyond HbA1c: Role of Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Ther*. 2019;10(3):853-863. doi: <https://doi.org/10.1007/s13300-019-0619-1>
19. Tokarek J, Budny E, Saar M, et al. Molecular Processes Involved in the Shared Pathways between Cardiovascular Diseases and Diabetes. *Biomedicines*. 2023;11(10):2611. doi: <https://doi.org/10.3390/biomedicines11102611>
20. Yin R, Xu Y, Wang X, Yang L, Zhao D. Role of Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors in Antidiabetic Treatment. *Molecules*. 2022;27(10):3055. doi: <https://doi.org/10.3390/molecules27103055>
21. Ussher JR, Greenwell AA, Nguyen MA, Mulvihill EE. Cardiovascular Effects of Incretin-Based Therapies: Integrating Mechanisms With Cardiovascular Outcome Trials. *Diabetes*. 2022;71(2):173-183. doi: <https://doi.org/10.2337/dbi20-0049>
22. Andreadi A, Muscoli S, Tajmir R, et al. Recent Pharmacological Options in Type 2 Diabetes and Synergic Mechanism in Cardiovascular Disease. *Int J Mol Sci*. 2023;24(2):1646. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms24021646>
23. Caturano A, Vetrano E, Galiero R, et al. Advances in the Insulin-Heart Axis: Current Therapies and Future Directions. *Int J Mol Sci*. 2024;25(18):10173. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms251810173>
24. Rajbhandari J, Fernandez CJ, Agarwal M, Yeap BXY, Pappachan JM. Diabetic heart disease: A clinical update. *World J Diabetes*. 2021;12(4):383-406. doi: <https://doi.org/10.4239/wjd.v12.i4.383>
25. Fernandez CJ, Shetty S, Pappachan JM. Diabetic cardiomyopathy: Emerging therapeutic options. *World J Diabetes*. 2024;15(8):1677-1682. doi: <https://doi.org/10.4239/wjd.v15.i8.1677>
26. Balogh DB, Wagner LJ, Fekete A. An Overview of the Cardioprotective Effects of Novel Antidiabetic Classes: Focus on Inflammation, Oxidative Stress, and Fibrosis. *Int J Mol Sci*. 2023;24(9):7789. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms24097789>
27. Dhar A, Venkadakrishnan J, Roy U, et al. A comprehensive review of the novel therapeutic targets for the treatment of diabetic cardiomyopathy. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2023;17:17539447231210170. doi: <https://doi.org/10.1177/17539447231210170>
28. Nikolaidou A, Ventoulis I, Karakoulidis G, et al. Hypoglycemic Drugs in Patients with Diabetes Mellitus and Heart Failure: A Narrative Review. *Medicina (Kaunas)*. 2024;60(6):912. doi: <https://doi.org/10.3390/medicina60060912>
29. Razavi M, Wei YY, Rao XQ, Zhong JX. DPP-4 inhibitors and GLP-1RAs: cardiovascular safety and benefits. *Mil Med Res*. 2022;9(1):45. doi: <https://doi.org/10.1186/s40779-022-00410-2>
30. Ferreira JP, Mehta C, Sharma A, Nissen SE, Rossignol P, Zannad F. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes: a renal function stratified analysis of the EXAMINE trial. *BMC Med*. 2020;18(1):165. doi: <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01616-8>
31. Huang TL, Hsiao FY, Chiang CK, Shen LJ, Huang CF. Risk of cardiovascular events associated with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with diabetes with and without chronic kidney disease: A nationwide cohort study. *PLoS One*. 2019;14(5):e0215248. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0215248>
32. Baksh SN, Segal JB, McAdams-DeMarco M, Kalyani RR, Alexander GC, Ehrhardt S. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular events in patients with type 2 diabetes, without cardiovascular or renal disease. *PLoS One*. 2020;15(10):e0240141. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240141>
33. Lin PJ, Pope E, Zhou FL. Comorbidity Type and Health Care Costs in Type 2 Diabetes: A Retrospective Claims Database Analysis. *Diabetes Ther*. 2018;9(5):1907-1918. doi: <https://doi.org/10.1007/s13300-018-0477-2>
34. Wen S, Wang C, Gong M, Zhou L. An overview of energy and metabolic regulation. *Sci. China Life Sci*. 2018;62:771-790. doi: <https://doi.org/10.1007/s11427-018-9371-4>
35. Jamison RA, Stark R, Dong J, et al. Hyperglucagonemia precedes a decline in insulin secretion and causes hyperglycemia in chronically glucose-infused rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2011;301(6):E1174-E1183. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00175.2011>
36. Mulvihill EE. Dipeptidyl peptidase inhibitor therapy in type 2 diabetes: Control of the incretin axis and regulation of postprandial glucose and lipid metabolism. *Peptides*. 2018;100:158-164. doi: <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2017.11.023>
37. Ferrannini E. A Journey in Diabetes: From Clinical Physiology to Novel Therapeutics: The 2020 Banting Medal for Scientific Achievement Lecture. *Diabetes*. 2021;70(2):338-346. doi: <https://doi.org/10.2337/dbi20-0028>

38. Lv C, Sun Y, Zhang ZY, Aboelela Z, Qiu X, Meng ZX. β -cell dynamics in type 2 diabetes and in dietary and exercise interventions. *J Mol Cell Biol*. 2022;14(7):mjac046. doi: <https://doi.org/10.1093/jmcb/mjac046>
39. Chai S, Zhang R, Zhang Y, et al. Effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on postprandial glucagon level in patients with type 2 diabetes mellitus: A systemic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:994944. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.994944>
40. Hædersdal S, Andersen A, Knop FK, Vilsbøll T. Revisiting the role of glucagon in health, diabetes mellitus and other metabolic diseases. *Nat Rev Endocrinol*. 2023;19(6):321-335. doi: <https://doi.org/10.1038/s41574-023-00817-4>
41. Wewer Albrechtsen NJ, Holst JJ, Cherrington AD, et al. 100 years of glucagon and 100 more. *Diabetologia*. 2023 Aug;66(8):1378-1394. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-023-05947-y>
42. Monnier L, Colette C, Dunseath GJ, Owens DR. The loss of postprandial glycemic control precedes stepwise deterioration of fasting with worsening diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30(2):263-269. doi: <https://doi.org/10.2337/dc06-1612>
43. Takebayashi K, Suzuki T, Naruse R, et al. Long-Term Effect of Alogliptin on Glycemic Control in Japanese Patients With Type 2 Diabetes: A 3.5-Year Observational Study. *J Clin Med Res*. 2017;9(9):802-808. doi: <https://doi.org/10.14740/jocmr3118w>
44. Su J, Luo Y, Hu S, Tang L, Ouyang S. Advances in Research on Type 2 Diabetes Mellitus Targets and Therapeutic Agents. *Int J Mol Sci*. 2023;24(17):13381. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms241713381>
45. Huang CJ, Wang WT, Sung SH, et al. Revisiting 'intensive' blood glucose control: A causal directed acyclic graph-guided systematic review of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2022;24(12):2341-2352. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.14819>
46. Mohan V, Khunti K, Chan SP, et al. Management of Type 2 Diabetes in Developing Countries: Balancing Optimal Glycaemic Control and Outcomes with Affordability and Accessibility to Treatment. *Diabetes Ther*. 2020;11(1):15-35. doi: <https://doi.org/10.1007/s13300-019-00733-9>
47. Shao DW, Zhao LJ, Sun JF. Synthesis and clinical application of representative small-molecule dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus (T2DM). *Eur J Med Chem*. 2024;272:116464. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2024.116464>
48. Lee S, Lee H, Kim Y, Kim E. Effect of DPP-IV Inhibitors on Glycemic Variability in Patients with T2DM: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sci Rep*. 2019;9(1):13296. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-49803-9>
49. Chai S, Zhang R, Zhang Y, et al. Influence of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on glycemic variability in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:935039. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.935039>
50. Yoshikawa F, Uchino H, Nagashima T, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor improves glycemic variability in multiple daily insulin-treated type 2 diabetes: a prospective randomized-controlled trial. *Diabetol Int*. 2021;13(1):124-131. doi: <https://doi.org/10.1007/s13340-021-00513-6>
51. Xie Y, Bowe B, Xian H, Loux T, McGill JB, Al-Aly Z. Comparative effectiveness of SGLT2 inhibitors, GLP-1 receptor agonists, DPP-4 inhibitors, and sulfonylureas on risk of major adverse cardiovascular events: emulation of a randomised target trial using electronic health records. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2023;11(9):644-656. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(23\)00171-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(23)00171-7)
52. Koufakis T, Zografou I, Doumas M, Kotsa K. The Current Place of DPP4 Inhibitors in the Evolving Landscape of Type 2 Diabetes Management: Is It Time to Bid Adieu?. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2023;23(6):601-608. doi: <https://doi.org/10.1007/s40256-023-00610-8>
53. Singh AK, Yadav D, Sharma N, Jin JO. Dipeptidyl Peptidase (DPP)-IV Inhibitors with Antioxidant Potential Isolated from Natural Sources: A Novel Approach for the Management of Diabetes. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021;14(6):586. doi: <https://doi.org/10.3390/ph14060586>
54. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Pfeiffer AFH. The evolving story of incretins (GIP and GLP-1) in metabolic and cardiovascular disease: A pathophysiological update. *Diabetes Obes Metab*. 2021;23 Suppl 3:5-29. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.14496>
55. Chai S, Zhang R, Carr RD, et al. Impact of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on glucose-dependent insulinotropic polypeptide in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1203187. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1203187>
56. Nauck MA, Meier JJ. GIP and GLP-1: Stepsiblings Rather Than Monozygotic Twins Within the Incretin Family. *Diabetes*. 2019;68(5):897-900. doi: <https://doi.org/10.2337/dbi19-0005>
57. Deacon CF. Metabolism of GIP and the contribution of GIP to the glucose-lowering properties of DPP-4 inhibitors. *Peptides*. 2020;125:170196. doi: <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2019.170196>
58. Subrahmanyam NA, Koshy RM, Jacob K, Pappachan JM. Efficacy and Cardiovascular Safety of DPP-4 Inhibitors. *Curr Drug Saf*. 2021;16(2):154-164. doi: <https://doi.org/10.2174/1574886315999200819150544>
59. Saini K, Sharma S, Khan Y. DPP-4 inhibitors for treating T2DM - hype or hope? an analysis based on the current literature. *Front Mol Biosci*. 2023;10:1130625. doi: <https://doi.org/10.3389/fmolb.2023.1130625>
60. Deacon CF. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16(11):642-653. doi: <https://doi.org/10.1038/s41574-020-0399-8>
61. Love KM, Liu Z. DPP4 Activity, Hyperinsulinemia, and Atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(6):1553-1565. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab078>
62. Chen SY, Kong XQ, Zhang KF, Luo S, Wang F, Zhang JJ. DPP4 as a Potential Candidate in Cardiovascular Disease. *J Inflamm Res*. 2022;15:5457-5469. doi: <https://doi.org/10.2147/JIR.S380285>
63. Barchetta I, Cimmini FA, Dule S, Cavallo MG. Dipeptidyl Peptidase 4 (DPP4) as A Novel Adipokine: Role in Metabolism and Fat Homeostasis. *Biomedicines*. 2022;10(9):2306. doi: <https://doi.org/10.3390/biomedicines10092306>
64. Yan Y, Lu H, Zheng Y, Lin S. Association Between Systemic Immune Inflammation Index and Diabetes Mellitus in the NHANES 2003-2018 Population. *J Endocr Soc*. 2024;8(8):bvae124. doi: <https://doi.org/10.1210/jendso/bvae124>
65. Tang Y, Feng X, Liu N, et al. Relationship between systemic immune inflammation index and mortality among US adults with different diabetic status: Evidence from NHANES 1999-2018. *Exp Gerontol*. 2024;185:112350. doi: <https://doi.org/10.1016/j.exger.2023.112350>
66. Dalle S, Abderrahmani A. Receptors and Signaling Pathways Controlling Beta-Cell Function and Survival as Targets for Anti-Diabetic Therapeutic Strategies. *Cells*. 2024;13(15):1244. doi: <https://doi.org/10.3390/cells13151244>
67. Shao S, Xu Q, Yu X, Pan R, Chen Y. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors and their potential immune modulatory functions. *Pharmacol Ther*. 2020;209:107503. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107503>
68. Huang J, Liu X, Wei Y, et al. Emerging Role of Dipeptidyl Peptidase-4 in Autoimmune Disease. *Front Immunol*. 2022;13:830863. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.830863>
69. Trzaskalski NA, Fadzeyeva E, Mulvihill EE. Dipeptidyl Peptidase-4 at the Interface Between Inflammation and Metabolism. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*. 2020;13:1179551420912972. doi: <https://doi.org/10.1177/1179551420912972>
70. Pechmann LM, Pinheiro FI, Andrade VFC, Moreira CA. The multiple actions of dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) and its pharmacological inhibition on bone metabolism: a review. *Diabetol Metab Syndr*. 2024;16(1):175. doi: <https://doi.org/10.1186/s13098-024-01412-x>
71. Rahim K, Shan M, Ul-Haq I, et al. Revolutionizing Treatment Strategies for Autoimmune and Inflammatory Disorders: The Impact of Dipeptidyl-Peptidase 4 Inhibitors. *J Inflamm Res*. 2024;17:1897-1917. doi: <https://doi.org/10.2147/JIR.S442106>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Ряуткина Людмила Александровна**, д.м.н., профессор [Lyudmila A. Ruyatkina, MD, PhD, Professor]; адрес: Россия, 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52 [address: 52 Krasny prospect, 630091 Novosibirsk, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6762-5238>; eLibrary SPIN: 1895-7664; e-mail: larut@list.ru

Руюткин Дмитрий Сергеевич, к.м.н., доцент [Dmitry S. Ruyatkin, MD, PhD, Associate Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3431-5943>; eLibrary SPIN: 5433-3153; e-mail: dr79@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Руюткина Л.А., Руюткин Д.С. Спектр эффектов ингибиторов дипептидилпептидазы-4: внутри и за пределами гликемического контроля (часть 1) // *Сахарный диабет*. — 2025. — Т. 28. — №4. — С. 404-412. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13342>

TO CITE THIS ARTICLE:

Ruyatkina LA, Ruyatkin DS. Spectrum of effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: within and beyond glycemic control (part 1). *Diabetes Mellitus*. 2025;28(4):404-412. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13342>

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ЛИПОДИСТРОФИИ: КАК НЕ ПРОПУСТИТЬ ДИАГНОЗ?



© Н.В. Фролкова*, Е.О. Кокшарова, Е.Е. Мишина, М.В. Шестакова

ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии им. академика И.И. Дедова», Москва

Недостаточная осведомленность врачебного сообщества о наследственных липодистрофиях затрудняет выявляемость данной патологии. Несмотря на прогресс в понимании молекулярно-генетической основы различных синдромов липодистрофии, многие пациенты по-прежнему ускользают от внимания врачей и узнают о своем заболевании уже на поздних стадиях. Американская ассоциация клинической эндокринологии (American Association of Clinical Endocrinology, AACE) создала экспертную рабочую группу, в которую вошли практикующие врачи и лидеры в области лечения и исследования синдромов липодистрофии, для разработки клинических рекомендаций.

Синдромы липодистрофии представляют собой гетерогенную группу чрезвычайно редких заболеваний, общим для которых является дефицит жировой ткани при отсутствии алиментарной депривации или катаболического состояния. Наследственные липодистрофии связаны с потенциально серьезными метаболическими осложнениями, включающими сахарный диабет, гипертриглицеридемию, стеатоз печени, синдром поликистозных яичников и черный акантоз. Синдромы липодистрофии неоднородны и диагностируются на основании совокупности фенотипических проявлений, данных клинического обследования и дополняются результатами генетического тестирования. Пациентам с установленным диагнозом необходимо проводить ежегодный скрининг на наличие ассоциированных с данными синдромами заболеваний с целью более раннего их выявления. По данным литературы, распространенность синдромов наследственных липодистрофий оценивается как 1 случай на 1 млн населения.

Ввиду их редкой встречаемости большинство клиницистов не знакомы с данным диагнозом и принципами его лечения. В связи с чем повышение осведомленности врачей различных специальностей о такой орфанной патологии имеет крайне важное значение для более ранней диагностики, что определило цели данной публикации.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: наследственные липодистрофии; семейная парциальная липодистрофия; врожденная генерализованная липодистрофия; гиподиагностика; дифференциальная диагностика.

HEREDITARY LIPODYSTROPHIES: HOW NOT TO MISS THE DIAGNOSIS?

© Nadezhda V. Frolkova*, Ekaterina O. Koksharova, Ekaterina E. Mishina, Marina V. Shestakova

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

The insufficient awareness of the medical community about hereditary lipodystrophies makes it difficult to detect this pathology. Despite progress in understanding the molecular-genetic basis of various lipodystrophy syndromes, many patients still elude the attention of doctors and only learn about their condition at later stages. The American Association of Clinical Endocrinology (AACE) has established an expert working group that includes practicing physicians and leaders in the treatment and research of lipodystrophy syndromes to develop clinical guidelines.

Lipodystrophy syndromes represent a heterogeneous group of extremely rare diseases, all characterized by a deficiency of adipose tissue in the absence of dietary deprivation or a catabolic state. Inherited lipodystrophies are associated with potentially serious metabolic complications, including diabetes, hypertriglyceridemia, hepatic steatosis, polycystic ovary syndrome, and acanthosis nigricans. Lipodystrophy syndromes are heterogeneous and diagnosed based on a combination of phenotypic manifestations, clinical examination data, and supplemented by the results of genetic testing. Patients with a confirmed diagnosis should undergo annual screening for diseases associated with these syndromes in order to detect them earlier. According to the literature, the prevalence of inherited lipodystrophy syndromes is estimated to be 1 case per 1 million people.

Due to their rare occurrence, most clinicians are unfamiliar with this diagnosis and its treatment principles. Therefore, raising awareness among physicians from various specialties about this orphan pathology is crucial for earlier diagnosis, which is the main objective of this publication.

KEYWORDS: hereditary lipodystrophies; familial partial lipodystrophy; congenital generalized lipodystrophy; underdiagnosis; differential diagnosis.

Синдромы липодистрофии представляют собой гетерогенную группу редких заболеваний, характеризующихся дефицитом подкожно-жировой клетчатки (ПЖК), что приводит к эктопическому накоплению липидов в печени, мышцах и других органах, вызывая резистентность тканей к инсулину и приводя к потенциально опасным для жизни состояниям. Развивающиеся метаболические и гормональные нарушения ассоциированы с развитием сахарного диабета (СД), гипертриглицеридемии (ГТГ), метаболически ассоциированной жировой болезни печени (МАЗБП) и синдрома поликистозных яичников (СПКЯ). В связи с чем уровень смертности среди пациентов этой группы достаточно высок [1, 2].

По оценкам различных исследователей, распространенность синдромов липодистрофии составляет от 1,3 до 4,7 случая на 1 млн в мире [2]. Однако в США был проведен обзор медицинских карт, по результатам которого клиническая распространенность липодистрофий была оценена как 1 на 20 000 человек, а генетическая — 1 на 7000 человек, что указывает на то, что распространенность липодистрофий может быть значительно выше, чем предполагалось [3].

Липодистрофии можно классифицировать по этиологии (наследственные или приобретенные) и степени потери ПЖК (генерализованная (ГЛ) или парциальная (ПЛ)). На основании этого выделяют 4 варианта липодистрофий (табл. 1) [1, 4–6].

1. Врожденная генерализованная липодистрофия (ВГЛ), аутосомно-рецессивное заболевание, возникающее в результате мутации в генах *AGPAT2* (ВГЛ тип 1), *BSCL2* (ВГЛ тип 2), *CAV1* (ВГЛ тип 3) или *CAVIN1* (ВГЛ тип 4).
2. Семейные парциальные липодистрофии (СПЛ). В основном являются аутосомно-доминантными с гетерозиготными мутациями в генах *LMNA* (СПЛ2), *PPARG* (СПЛ3), *PLIN1* (СПЛ4), *AKT2* (СПЛ7) и редко — с аутосомно-рецессивным наследованием мутаций в генах *CIDEC* (СПЛ5), *LIPE* (СПЛ6) и *PCYT1A* (другие СПЛ).
3. Приобретенная генерализованная липодистрофия (ПГЛ). Гетерогенное заболевание, которое проявляется панникулитом в сочетании с аутоиммунными патологиями или может быть идиопатическим. Недавние исследования связывают развитие ПГЛ с циркулирующими аутоантителами к перилипину-1.
4. Приобретенная парциальная липодистрофия (ППЛ). Аутоиммунное заболевание, ассоциированное с наличием аутоантител к нефритическому фактору комплемента 3.

Помимо этих основных вариантов, некоторые другие редкие синдромы также могут проявляться липодистрофией. Различные прогероидные синдромы могут иметь аутосомно-рецессивное (*LMNA*, *ZMPSTE24*, *SPRTN*, *WRN*, *BANF1*) или доминантное наследование (*LMNA*, *FBN1*, *CAV1*, *POLD1*, *KCNJ6*) и проявляться парциальными или генерализованными липодистрофиями наряду с прогероидными особенностями фенотипа и различными метаболическими осложнениями [4].

Потеря ПЖК может варьироваться от генерализованной (затрагивающей почти все жировые отложения

тела) до парциальной (затрагивающей только конечности или верхнюю часть тела) или локализованной на небольших участках (рис. 1) [1, 4]. Тяжесть метаболических осложнений обычно связана со степенью потери жира в организме [4].

В данном обзоре мы хотим обратить внимание клиницистов на распространенность различных метаболических нарушений и патологий со стороны различных органов и систем, характерных для наследственных липодистрофий: врожденной генерализованной липодистрофии и семейной парциальной липодистрофии.

Врожденная генерализованная липодистрофия, или синдром Берардинелли-Сейпа была впервые описана Berardinelli W. и соавт. в 1954 г. у двух братьев из Бразилии в возрасте 2 и 6 лет, у которых наблюдались выраженная гепатоспленомегалия, акромегалоидный гигантизм, жировая дистрофия печени и гипертриглицеридемия (ГТГ) [7, 8]. Впоследствии в Норвегии в 1959 г. Seip M. и соавт. выявили еще трех пациентов, у которых с рождения наблюдался генерализованный дефицит жира в организме [7, 8]. ВГЛ — это очень редкое заболевание, с момента первых сообщений в 50-х годах по настоящее время в литературе представлено описание около 300–500 пациентов [8]. Точная распространенность ВГЛ в популяции неизвестна, большинство исследователей оценивают ее как 1 на 10 млн человек в мире, 1 на 12 млн в США, 1 на 1 млн — в Норвегии, 1 на 500 тыс. — в Португалии и 1 на 200 тыс. — в Ливане [9]. На сегодняшний день данные о распространенности врожденной генерализованной липодистрофии в России отсутствуют.

При ВГЛ характерно избыточное накопление триглицеридов (ТГ) в печени и скелетных мышцах в связи с невозможностью их депонирования в жировой ткани, это является основной причиной метаболических осложнений при данном синдроме. Крайне низкие уровни лептина еще больше усугубляют метаболические нарушения и вызывают неконтролируемый аппетит у пациентов [8].

В 1974 г. Dunnigan MG. описал клинический случай СПЛ, сопровождающейся метаболическими нарушениями. Спустя год Köbberling представил другой вариант ПЛ, при котором дефицит ПЖК в основном затрагивал верхние и нижние конечности [10].

Клинический фенотип СПЛ обычно развивается в период полового созревания с заметной потерей подкожного жира в области конечностей, туловища и ягодиц и избыточным его накоплением на лице, шее, спине, животе и в области больших половых губ [11].

Диагностика липодистрофии проводится преимущественно путем сбора анамнеза и осмотра пациента, и может быть затруднена, особенно при парциальных формах, так как клинический фенотип больных крайне гетерогенен, а особенности внешности могут быть объяснены индивидуальными особенностями, спортивным телосложением и т.д. Постановка диагноза особенно трудна у мужчин, которые обычно имеют худощавое телосложение с выраженным рельефом мускулатуры, и у детей препубертатного возраста из-за отсутствия явных клинических признаков [12].

Таблица 1. Классификация липодистрофий

Тип	Мутантный ген и кодируемый белок	Механизм наследования
Врожденные генерализованные липодистрофии (Синдром Берардинелли-Сейпа)		
Тип 1	<i>AGPAT2</i> , фермент 1-ацилглицерол-3-фосфат-О-ацилтрансфераза 2	Аутосомно-рецессивный
Тип 2	<i>BSCL2</i> , белок сейпин	Аутосомно-рецессивный
Тип 3	<i>CAV1</i> , белок кавеолин 1 типа	Аутосомно-рецессивный
Тип 4	<i>PTRF</i> , белок кавин	Аутосомно-рецессивный
Семейные парциальные липодистрофии (Синдром Даннигана-Кобберлинга)		
Тип 1 (синдром Кобберлинга)	Неизвестен	Неизвестен
Тип 2 (синдром Даннигана)	<i>LMNA</i> , лапин А и С	Аутосомно-доминантный
Тип 3 (синдром Даннигана)	<i>PPARG</i> , <i>PPARγ</i>	Аутосомно-доминантный
Тип 4	<i>PLIN1</i> , перилипин 1	Аутосомно-доминантный
Тип 5	<i>CIDEA</i> , эффектор С, подобный фактору фрагментации ДНК, индуцирующему клеточную гибель	Аутосомно-рецессивный
Тип 6	<i>LIPE</i> , гормончувствительная липаза	Аутосомно-рецессивный
Тип 7	<i>AKT2</i> , протеинкиназа В	Аутосомно-доминантный
Многокомпонентные генетические синдромы, сопровождающиеся липодистрофией		
Истинная прогерия Хатчинсона-Гилфорда	<i>LMNA</i> , ламин А	Аутосомно-рецессивный
Синдром Вернера (прогерия взрослых)	<i>WRN</i> , ДНК-хеликаза	Аутосомно-рецессивный
Атипичная прогерия, атипичный синдром Вернера	<i>LMNA</i> , ламин А	Аутосомно-доминантный
Мандибулоакральная дисплазия (МАД): - тип А - тип В	<i>LMNA</i> <i>ZMPSTE24</i>	Аутосомно-рецессивный
Мандибулярная гипоплазия, глухота и ПС	<i>POLD1</i> , каталитическая субъединица гена полимеразы дельта 1	Аутосомно-доминантный
Прогероидный синдром	<i>SPRTN</i> , белок SprT-подобного N-терминального домена	Аутосомно-рецессивный
Синдром Нестера-Гильермо	<i>BANF1</i> , фактор-1-барьера аутоинтеграции	Аутосомно-рецессивный
Синдром Марфана с ПС и липодистрофией	<i>FBN1</i> , фибриллин 1	Аутосомно-доминантный
Синдром Kerpen-Lubinsky	<i>KCNJ6</i>	Аутосомно-доминантный
SHORT-синдром	<i>PIK3R1</i>	Аутосомно-доминантный
CANDLE-синдром	<i>PSMB8</i>	Аутосомно-рецессивный
Приобретенные генерализованные липодистрофии (Синдром Лоуренса-Сейпа)		
• Панникулит-ассоциированные • Аутоиммунные • Идиопатические		
Приобретенные парциальные липодистрофии (Синдром Барракера-Симонса)		
• Ассоциированный с мембранопротеративным гломерулонефритом • Аутоиммунные • Идиопатические		
Липодистрофия у ВИЧ-инфицированных пациентов, индуцированная высокоактивной антиретровирусной терапией		

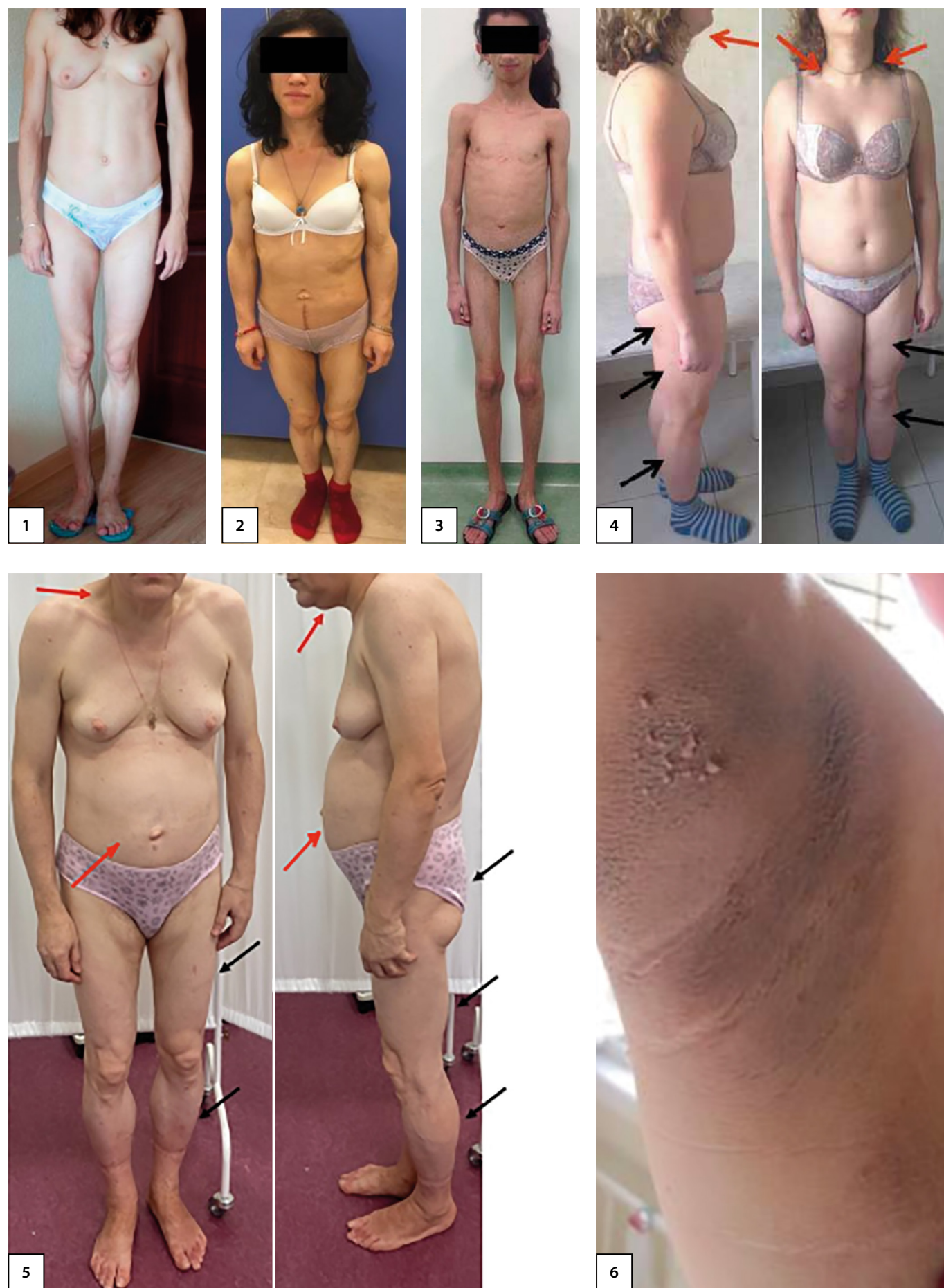


Рисунок 1. Фенотип пациенток с различными формами наследственных липодистрофий (из архива ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России). На 1 и 2 фотографиях — пациентки с генерализованными липодистрофиями, фотография 3 — атипичный прогероидный синдром (мутация в гене *LMNA*), фотографии 4 и 5 — пациентки с семейными парциальными липодистрофиями, фотография 6 — acanthosis nigricans подмышечной впадины. Красной стрелкой обозначены зоны липогипертрофии; черной — зоны липодистрофии.

ПРОБЛЕМА ГИПОДИАГНОСТИКИ СИНДРОМОВ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ЛИПОДИСТРОФИЙ

Большинство исследователей ранее оценивали распространенность наследственных липодистрофий от 1,3 до 4,78 на 1 млн населения, однако недавно она была повторно оценена как минимум 1 на 20 тыс. человек, что позволяет убедиться в значительном числе недиагностированных случаев липодистрофии [13].

По данным исследования [6] Y. Handelsman и соавт., в котором приняли участие более 5000 голландских пациентов с СД, из 24 пациентов, соответствующих критериям включения (индекс массы тела (ИМТ) < 27 кг/м² и использование > 100 единиц инсулина в день), у 5 пациентов в конечном итоге была диагностирована СПЛ (у трех — с подтвержденными генетическими мутациями). Таким образом, при более полном понимании спектра проявлений липодистрофии и связи между генными мутациями и клиническими проявлениями общепринятая диагностическая концепция может потребовать модификации и расширения, особенно в отношении форм парциальной липодистрофии.

В исследовании [13] Mosbah H. и соавт. приняли участие 109 пациентов с синдромами липодистрофий, из которых СПЛ имели 93 пациента (подавляющее большинство — женщины — 86%), а ВГЛ — 16 (75% женщин). У большинства включенных в исследование пациентов регистрировались сопутствующие метаболические заболевания, такие как: СД, ГТГ, стеатоз печени, нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы и гинекологические осложнения. Средний возраст на момент постановки диагноза составил 30 [23; 47] лет. В целом диагноз липодистрофии считали «запоздалым» у 71% пациентов (59 человек из 83 опрошенных), а диагностический процесс ими воспринимался как «очень трудный». Учитывая всех респондентов, медиана задержки постановки диагноза составила 12 [5; 25] лет, при этом 36% респондентов консультировались более чем у пяти разных врачей перед постановкой диагноза по поводу симптомов, связанных с липодистрофией. Количество врачей, посещенных до постановки диагноза, не различалось в зависимости от типа липодистрофии, пола, уровня образования и профессиональной деятельности пациентов. Перед окончательным диагнозом 91% пациентов обращался к своему семейному врачу по поводу симптомов, связанных с липодистрофией, 72% — к эндокринологу, 60% — к кардиологу, 59% — к дерматологу и 54% — к диетологу. Перед постановкой диагноза по поводу симптомов, связанных с липодистрофией, 69% женщин консультировались с гинекологом. Эндокринолог поставил диагноз 77% больных.

ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЕ «МАСКИ» ЛИПОДИСТРОФИЙ

При проведении дифференциальной диагностики должны учитываться состояния, которые сопровождаются значительной потерей массы тела, такие как недоедание, декомпенсация сахарного диабета, тиреотоксикоз, надпочечниковая недостаточность, нервная анорексия, раковая кахексия, ВИЧ-ассоциированное истощение и хронические инфекции [5].

Генерализованные липодистрофии могут быть ошибочно приняты за мутации рецептора инсулина или акромегалию/гигантизм, в то время как семейные парциальные липодистрофии могут быть ошибочно диагностированы как синдром Кушинга, алиментарное ожирение или множественный симметричный липоматоз [5].

Дифференциальная диагностика наследственных липодистрофий проводится со следующими эндокринными заболеваниями.

• Акромегалия

Как при наследственных липодистрофиях, так и при акромегалии, в организме пациентов анаболические процессы преобладают над катаболическими. Вследствие этого у данных групп пациентов отмечаются сходные клинические проявления: расширение межзубных промежутков, висцеро- и флебомегалия, умеренный прогнатизм, укрупнение кистей и стоп, затылочная кожная складка, утолщение всех слоев дермы нарушение углеводного и липидного обменов. При этом причины избыточных анаболических процессов различны. При акромегалии данные процессы обусловлены гиперпродукцией гормона роста, а у больных наследственными липодистрофиями — хронической эндогенной гиперпродукцией инсулина [14].

• Эндогенный гиперкортицизм

Матронизм, повышение артериального давления (АД), нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), признаки вирилизации — общие проявления эндогенного гиперкортицизма и наследственных липодистрофий. Матронизм при наследственных липодистрофиях объясняется тем, что у пациентов сохраняется способность депонировать нейтральные жиры в адипоцитах, расположенных исключительно в области лица, шеи и надключичных впадин. Резистентность к гипогликемическому действию инсулина связана с ГТГ и приводит к нарушению углеводного обмена. Вирилизация при наследственных липодистрофиях имеет яичниковое происхождение, в то время как у больных эндогенным гиперкортицизмом это связано с избыточным синтезом андрогенов надпочечниками. При проведении дифференциальной диагностики необходимо обратить внимание на следующие моменты. Для наследственных липодистрофий характерна мышечная гипертрофия, особенно конечностей. Фенотипу пациентов с эндогенным гиперкортицизмом, напротив, свойственны уменьшение мышечной массы и гипотрофия мышц конечностей. При эндогенном гиперкортицизме кожные покровы истончены вследствие белковой дистрофии, характерны стрии, усиление сосудистого рисунка, гнойничковые поражения волосных фолликулов [4, 14].

• Декомпенсация сахарного диабета

У больных СД в состоянии тяжелой декомпенсации может почти полностью исчезнуть подкожный жировой слой, что и является причиной диагностических ошибок. К общим признакам для обоих заболеваний следует отнести и значительную потребность в экзогенном инсулине. В случае наследственных липодистрофий необходимость введения очень больших доз инсулина постоянна и связана с гиперлипидемией и значительной периферической инсулинорезистентностью. Во втором случае суточная доза вводимого инсулина существенно возрастает только на период декомпенсации углеводного

и жирового обменов. Основным дифференциально-диагностическим признаком является отсутствие кетоацидоза у пациентов с наследственными липодистрофиями, для них также не характерны полиурия и полидипсия, столь типичные для декомпенсации углеводного обмена при СД [14].

• Экзогенно-конституциональное ожирение

Патогенез экзогенно-конституционального ожирения включает несколько взаимосвязанных процессов, которые способствуют развитию метаболических нарушений. Избыточное потребление высококалорийной пищи приводит к накоплению висцерального жира, что способствует образованию свободных жирных кислот и провоспалительных молекул. Избыточная секреция провоспалительных цитокинов, таких как TNF- α , интерлейкин-6, а также гормонов, например, резистина, приводит к хроническому воспалению в организме. Это, в свою очередь, приводит к инсулинорезистентности, резистентности к лептину, гипергликемии, дислипидемии и артериальной гипертензии (АГ) [15]. При синдромах липодистрофии потеря ПЖК и увеличение массы висцерального жира демонстрируют тот же патофизиологический механизм развития инсулинорезистентности одновременно с нарушением метаболизма ТГ. Несмотря на различие в уровнях лептина и адипонектина при висцеральном ожирении (центральная резистентность к лептину) и липодистрофиях (нехватка синтеза из-за снижения массы адипоцитов), оба состояния сопровождаются выраженной инсулинорезистентностью, которая возникает вторично вследствие избыточной секреции адипоцитов и эктопического накопления жира в печени, скелетных мышцах и других тканях — мишенях инсулина (табл. 2) [16].

РАЗНООБРАЗИЕ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ, МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ И ОРГАНЫЕ НАРУШЕНИЯ, ХАРАКТЕРНЫЕ ДЛЯ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ЛИПОДИСТРОФИЙ

Сахарный диабет

Одним из наиболее распространенных метаболических нарушений при наследственных липодистрофиях является нарушение углеводного обмена, которое может варьировать от предиабета до декомпенсированного СД вследствие выраженной инсулинорезистентности.

Из-за снижения объема жирового депо развивается ГТГ, происходит эктопическое отложение липидов в клетках печени (МАЖБП) и мышечной ткани, что ведет к инсулинорезистентности и компенсаторной гиперинсулинемии.

Ajluni N. и соавт. провели исследование [17], в которое были включены 23 пациента (22 с СПЛ, 1 с ППЛ, 78,3% из них — женщины в возрасте от 12 до 64 лет). У всех включенных пациентов был либо СД (82,6%), либо предиабет (17,4%) с различной степенью контроля. Среднее значение гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) составило $8,6 \pm 1,9\%$. 19 пациентов (82,6%) использовали сахароснижающие препараты. 10 пациентов (43,5%) использовали комбинированную терапию с двумя или более средствами. Инсулинотерапию использовали 12 пациентов (52,2%), и 9 из этих пациентов требовалось более 100 единиц в день. Шесть пациентов (26,1%) использовали высококонцентрированный инсулин U-500.

Akinci B. и соавт. [2] обследовали 230 пациентов с ГЛ и ПЛ, у 58,3% из них был выявлен СД или инсулинорезистентность. Авторы отметили, что у многих пациентов в их выборке СД был диагностирован значительно раньше, чем им был поставлен диагноз «ГЛ» или «ПЛ», что также указывает на необходимость повышения осведомленности о синдромах липодистрофии среди медицинского сообщества.

Нарушение обмена липидов и панкреатит

Дислипидемия у пациентов с наследственными липодистрофиями характеризуется ГТГ и низким уровнем липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). У некоторых пациентов отмечаются крайне высокие значения ТГ и хиломикронемия, что приводит к рецидивирующим приступам острого панкреатита, липемии сетчатки, а также образованию туберозных и эруптивных ксантом. У некоторых пациентов наблюдались плоские ксантомы на ладонях и подошвенных поверхностях стоп [1, 18]. ГТГ обычно имеет легкую или умеренную степень тяжести при СПЛ и, вероятно, играет роль в раннем развитии атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АСССЗ) [11].

ГТГ присутствует более, чем у 70% пациентов с ВГЛ и развивается в основном в позднем детском и подростковом возрасте и только в редких случаях в младенчестве [8].

Таблица 2. Сравнение метаболического синдрома при экзогенно-конституциональном ожирении и синдромах липодистрофии

Экзогенно-конституциональное ожирение	Синдромы липодистрофии
Выраженное увеличение жировой массы	Значительное снижение жировой ткани
Чем больше избыточная жировая масса, тем более выражен фенотип метаболического синдрома	Чем больше снижение жировой массы, тем более выражен фенотип метаболического синдрома
Инсулинорезистентность/СД	
Метаболический синдром (нарушение углеводного обмена, ГТГ, низкий уровень ЛПВП, стеатоз печени, acanthosis nigricans, СПКЯ, абдоминальное ожирение, АГ)	
Липотоксичность	

Примечание. АГ — артериальная гипертензия; ЛПВП — липопротеиды высокой плотности; СД — сахарный диабет; СПКЯ — синдром поликистозных яичников; СД — сахарный диабет, ГТГ — гипертриглицеридемия.

Lazarte J. и соавт. определили распространенность тяжелой ГТГ и панкреатита среди группы из 74 пациентов с СПЛ [11]. Авторы обнаружили, что общая распространенность тяжелой ГТГ и госпитализации по поводу острого панкреатита составила 5,4 и 4,1% соответственно. Среди пациентов с сопутствующим СД и без него медиана уровня ТГ составила 2,73 и 1,86 ммоль/л соответственно. Среди пациентов с СПЛ и СД распространенность тяжелой ГТГ (>10 ммоль/л) и панкреатита составила 14,3% и 10,7% соответственно, по сравнению с отсутствием случаев любого из осложнений у пациентов с СПЛ без диабета. Это указывает на то, что риск тяжелой ГТГ и панкреатита при СПЛ зависит от сочетанного наличия диабета [11]. Ранее исследователи провели оценку распространенности панкреатита среди пациентов с СПЛ, которая составила 11,9%. В исследовании приняли участие 149 пациентов с СПЛ, из которых у 68 был СПЛ 2 типа [11].

В указанном ранее исследовании Ajluni N. и соавт. в общей сложности у 22 из 23 пациентов была выявлена ГТГ, средний показатель $11,9 \pm 19,7$ ммоль/л. У шести пациентов были очень высокие показатели ТГ — более 11,3 ммоль/л. Большинство (17 пациентов) принимали гиполипидемические препараты. Рецидивирующий панкреатит наблюдался у 7 из 23 пациентов (30,4%). У трех пациентов эпизод острого панкреатита наблюдался при уровне ТГ менее 9 ммоль/л [17].

Патология печени

Спектр заболеваний начинается с бессимптомного накопления жира в гепатоцитах (стеатоз) и может прогрессировать до стеатогепатита с фиброзом или без и даже цирроза и гепатоцеллюлярного рака [18, 19]. Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП) — часто встречающееся заболевание печени у пациентов с наследственными липодистрофиями. 82% пациентов, учувствовавших в исследовании Safar Zadeh E. [19] имели МАЗБП. Авторы оценивали степень фиброза печени по результатам биопсии, более тяжелая степень отмечалась у пациентов с ВГЛ 2 типа.

Lüdtke A. и соавт. провели исследование [20] с целью определения распространенности стеатоза печени у пациентов с СПЛ. Авторы обследовали 18 пациентов из шести семей с СПЛ 2 типа — у всех была диагностирована МАЗБП (стеатоз) по данным УЗИ печени и подтверждена данными биопсии печени у 2 пациентов. Среди участников этого исследования у 14 из 18 пациентов было выявлено нарушение углеводного обмена (предиабет/СД), а у 16 из 18 пациентов была обнаружена дислипидемия IIb, IV или V типа по Фредериксону. Предполагается, что эти метаболические нарушения (ГТГ и нарушение углеводного обмена), ассоциированные с инсулинорезистентностью, играют основную роль в многофакторном патогенезе стеатоза печени. Эктопическое отложение жира в тканях — мишенях инсулина, таких как печень, скелетные мышцы и бета-клетки, способствует тяжелой инсулинорезистентности, наблюдаемой при СПЛ [21].

Сердечно-сосудистая система

Осведомленность врачей-кардиологов о синдромах наследственных липодистрофий имеет крайне важное значение для данной когорты пациентов.

Сердечно-сосудистые заболевания значительно снижают качество жизни пациентов и могут приводить к летальному исходу в раннем возрасте. Своевременная постановка диагноза способствует более тщательному наблюдению, профилактике и выявлению патологии сердечно-сосудистой системы на более ранних этапах. В исследовании Mosbah H. и соавт. с участием 109 пациентов с наследственными липодистрофиями у 4 из 10 пациентов с ишемической болезнью сердца и у 6 из 13 пациентов с нарушениями сердечного ритма диагноз синдрома липодистрофии был установлен, соответственно, через 14 и 4 года после сердечно-сосудистого события [13].

В литературе имеется менее 20 публикаций об изменениях в работе сердца у пациентов с ВГЛ, размер выборки не превышает 10 пациентов. Эти исследования показали, что наиболее частыми сердечно-сосудистыми заболеваниями были дисфункция желудочков, гипертрофия миокарда, системная АГ, а также морфологические неспецифические фиброзные изменения в миокарде [7, 22]. При гистологическом исследовании образцов также были выявлены патологические изменения коронарных артерий, в ряде случаев проявляющиеся инфарктом миокарда [22].

Гипертрофическая кардиомиопатия является хорошо известным проявлением синдрома ВГЛ и встречается у 20–25% пациентов. Средний возраст диагностики кардиомиопатии при синдроме ВГЛ составляет 20 лет. Механизм возникновения кардиомиопатии не ясен. Одним из возможных вариантов развития патологии является выраженная инсулинорезистентность. Предполагалось также прямое липотоксическое воздействие на кардиомиоциты, хотя отложение жира в миокарде четко не было продемонстрировано. Интересно, что кардиомиопатия чаще встречается при ВГЛ 2 типа, тогда как метаболические нарушения, в том числе гипергликемия, обычно более выражены у пациентов с ВГЛ 1 типа, что позволяет предположить вклад другого механизма, не связанного с гиперинсулинемией [23].

Среди проанализированных нами литературных данных при ВГЛ 1 типа исследователи сообщают о гипертрофической кардиомиопатии (4 из 21 пациента (19%) в исследовании Van Maldergem L. и соавт.) [24], гипертрофии левого желудочка (10 из 19 пациентов (53%) в исследовании Lupsa B. и соавт.) [25], ИБС (1 из 19 пациентов (5,3%) в исследовании Lupsa B. и соавт. [25] и 3 из 16 (18,37%) в исследовании Akinci B. и соавт. [26]); при ВГЛ 2 типа о гипертрофической кардиомиопатии (11 из 45 пациентов (24,4%) в исследовании Van Maldergem L. и соавт.) [24], АГ, кальцификации аортального клапана, гипертрофии левого желудочка (11 (50%), 2 (9,1%) и 12 (54,5%) из 22 пациентов соответственно в исследовании Guedes do Rêgo A. и соавт.) [7], смерти от сердечной недостаточности (3 из 45 пациентов (6,6%) Van Maldergem L. и соавт.) [24]. Пациенты с ВГЛ 4 типа предрасположены к серьезным аритмиям (10 из 30 зарегистрированных случаев ВГЛ 4 типа), таким как катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия (КПЖТ), длительный интервал QT, и были сообщения о внезапной смерти, вероятно, вторичной по отношению к желудочковым аритмиям [1, 7].

Для пациентов с СПЛ нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы наиболее подробно описаны для мутаций в гене *LMNA* (СПЛ 2 типа) как наиболее распространенного типа СПЛ. В исследовании Andre P. и соавт. [27] из 35 пациентов с СПЛ 2 типа у 10 (29%) были сердечно-сосудистые нарушения, среди которых: атрио-вентрикулярные блокады 1 и 2 степени (3 и 4 пациента соответственно), блокада левой ножки пучка Гиса (полная или неполная) — 6 пациентов, у 4 участников исследования был имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, желудочковые аритмии (1 случай устойчивой желудочковой тахикардии и 1 — устойчивой желудочковой тахикардией). Negele R.A. и соавт. описали у пациентов с СПЛ 2 типа значительно более частое возникновение ИБС (стабильная и нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, аортокоронарное шунтирование) по сравнению с контрольной группой (34,8 и 5,9% соответственно). Средний возраст постановки диагноза ИБС у пациентов с СПЛ 2 типа составил $46,5 \pm 3,8$ года [28].

На важность тщательного кардиологического обследования пациентов с наследственными липодистрофиями указывает исследование, в котором у двух пациентов было зарегистрировано нарушение проводимости сердца, что привело к летальному исходу у одного из них, несмотря на предшествовавшую имплантацию кардиовертера-дефибриллятора [29].

Репродуктивная система

Нередко с диагностикой наследственных липодистрофий могут столкнуться врачи-гинекологи при обследовании женщин, наблюдающихся по поводу СПКЯ или бесплодия. Считается, что гиперинсулинемия, вторичная по отношению к инсулинорезистентности, стимулирует тека-клетки к выработке андрогенов и, кроме того, снижает выработку глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ) в печени, что приводит к повышению уровня свободного циркулирующего тестостерона [30, 31].

У женщин с ВГЛ часто встречаются следующие клинические проявления: умеренный гирсутизм, клиторомегалия, нерегулярные менструации, а у некоторых наблюдается первичная или вторичная аменорея, снижение фертильности и СПКЯ [5, 8, 18, 27, 28]. Хотя опубликованные данные скудны, у детей с ГЛ могут наблюдаться раннее адренархе, истинное преждевременное половое созревание или центральный гипогонадизм [5, 18]. Мужчины с ВГЛ могут иметь нормальную репродуктивную способность, однако у одного пациента зарегистрирован случай тератозооспермии [8].

Наиболее частой гинекологической патологией у женщин с липодистрофиями является СПКЯ, с предполагаемой распространенностью в литературе приблизительно 16–54% [32]. В многоцентровом проспективном наблюдательном исследовании, проведенном Akinci B. и соавт. [33] среди 24 пациентов с СПЛ ультразвуковые признаки поликистозных яичников имелись у 9 из 12 женщин репродуктивного возраста.

Другие гинекологические/акушерские осложнения, которые чаще встречаются у пациентов с СПЛ 2 типа, чем в общей популяции, включают бесплодие (28%), гестационный диабет (36%), выкидыши (50%), а также эклампсию и гибель плода (14%) [34].

Таким образом, роль гинеколога может быть очень ценной в диагностике синдромов липодистрофии у женщин.

Патология почек

Диабетическая нефропатия (ДН) представляет собой ведущую причину терминальной стадии хронической болезни почек (ХБП) в общей популяции. Поскольку интенсивность и продолжительность гипергликемии являются основными известными патогенетическими факторами ДН, можно было бы ожидать, что у пациентов с синдромальными формами диабета, отнесенными к «другим специфическим формам диабета», генез патологии почек будет связан с диабетическими нарушениями, поскольку эти пациенты характеризуются крайними формами инсулинорезистентности и могут иметь тяжелую гипергликемию в течение длительного периода. Однако классическая ДН у пациентов с наследственными липодистрофиями встречается редко, но у них наблюдаются другие заболевания почек [35].

Согласно данным литературы, при обследовании пациентов с ВГЛ или ПГЛ часто диагностируются хронические заболевания почек, проявляющиеся протеинурией, среди которых наиболее распространены фокальный сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) и мембрано-пролиферативный гломерулонефрит (МПГН). С другой стороны, связь между СПЛ и заболеваниями почек была задокументирована в очень немногих случаях [36].

Эти данные согласуются с результатами исследования Javor E. и соавт. [37], в котором были обследованы 25 пациентов с ГЛ (7 с ПГЛ и 18 с ВГЛ). У 88% была диагностирована микроальбуминурия (>30 мг/сут), у 60% — макроальбуминурия (>300 мг/сут) и у 20% — протеинурия нефротического диапазона (>3500 мг/сут). У 23 (92%) пациентов наблюдался повышенный клиренс креатинина (>125 мл/мин/1,73 м²). 7 из 25 обследованных пациентов была проведена биопсия почек, по результатам которой у 4 пациентов был диагностирован ФСГС, у 2 — МПГН и у 1 пациента — признаки ДН.

Патогенез поражения почек при наследственных липодистрофиях остается неясным. Возможная патогенная связь между мутациями *LMNA* и возникновением ФСГС связана с трансформирующим фактором роста-бета1 (TGF- β 1). У трансгенных мышей, сверхэкспрессирующих активный человеческий TGF- β 1, развивается фиброз печени, а также гломерулосклероз и синдром, подобный липодистрофии. Сверхэкспрессия TGF- β 1 в подоцитах может привести к подоцитопении и гломерулосклерозу. Было высказано предположение, что ламины А-типа необходимы для ингибирования пролиферации фибробластов путем контроля активации генов, стимулируемых TGF- β 1 [38–41].

Психоневрологические нарушения

Специфические изменения внешнего вида и фигуры, обусловленные липодистрофией, почти всегда являются причиной социальной стигматизации пациентов и одной из ведущих причин для обращения за психологической помощью.

В исследовании, проведенном Ajluni N. и соавт. [17] с участием 22 пациентов с СПЛ и одним пациентом с ПГЛ,

расстройство настроения, требующее приема лекарств, было выявлено у 12 пациентов (52,2%). Депрессия была наиболее распространенным психиатрическим заболеванием, присутствующим у 10 пациентов (43,5%). У шести пациентов была выявлена тревожность (26,1%), у одного пациента было биполярное расстройство, а еще у одного было неустойчивое психиатрическое заболевание, для лечения которого он ранее принимал антипсихотическое средство. Хроническая боль присутствовала у 78,3% пациентов и, как сообщается, была вызвана сочетанием артрита, болей в спине, фибромиалгии и миопатии.

Подобные нарушения могут приводить к крайне серьезным последствиям, в том числе к попыткам суицида, в связи с чем своевременная психологическая и психиатрическая помощь имеет важное значение для этих пациентов.

ОСНОВНЫЕ ПРИЧИНЫ СМЕРТИ

Основными причинами смерти пациентов с наследственными липодистрофиями являются заболевания сердца (кардиомиопатия, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, аритмия), печени (печеночная недостаточность, желудочно-кишечные кровотечения, гепатоцеллюлярная карцинома), почечная недостаточность, острый панкреатит и сепсис [5, 9].

В исследовании Lima J. и соавт. из 20 пациентов (12 женщин и 8 мужчин), умерших от ВГЛ в период с 1997 по 2017 гг., средний возраст на момент смерти составил $27,1 \pm 12,4$ года. Возраст смерти женщин был более молодой, чем у мужчин ($25,2 \pm 12,5$ против $29,9 \pm 12,6$ года, $p=0,41$). Ожидаемая продолжительность жизни исследуемой популяции составила $62,9 \pm 4,8$ года. Авторы представили классификацию причин смерти, разделив их на 3 основные группы: инфекции, заболевания печени и прочие причины (включая острый панкреатит, почечную недостаточность и внезапную смерть/инфаркт миокарда). У 7 человек (35%) была зарегистрирована смерть из-за инфекционного процесса. Наиболее распространенной причиной в этой категории стала пневмония, которая развилась у четырех пациентов. У двоих наблюдалась дыхательная недостаточность. Один пациент из инфекционной группы скончался от целлюлита правого бедра, возникшего на фоне неполного разрыва мышцы и септического артрита. Еще семь пациентов (35%) умерли от заболеваний печени или их осложнений. Трое из них погибли от кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, вызванного циррозом печени. Четыре пациента имели тяжелые заболевания печени и скончались от печеночной недостаточности. Два пациента умерли внезапно; по данным вскрытия одного из них, был диагностирован острый инфаркт миокарда. Один пациент скончался от острого панкреатита, причиной смерти еще двоих стала почечная недостаточность [42].

Gupta N. и соавт. исследовали причины смерти пациентов с ВГЛ, диагностированным в детском возрасте. Из 15 участников исследования 6 (40%) скончались от респираторной инфекции, а 1 — от перитонита [42]. Rheuban KS. и соавт. описали клинический случай смерти пациента от перитонита и септицемии в возрасте 23 лет [43]. Две из четырех зарегистрированных смер-

тей, о которых сообщали Bjornstad PG. и соавт., также были связаны с инфекциями легких; средний возраст на момент смерти составил 32 года [44]. Hsu RH. и соавт. представили данные о 16 педиатрических пациентах с ВГЛ типа 2 в Тайване. Трое из этих пациентов скончались в среднем в возрасте 10,9 года: один от аритмии, другой — от двусторонней пневмонии, а третий — по неизвестной причине [45].

Эти данные указывают на то, что инфекция, чаще легочная, является одной из основных причин смерти. Что касается возможных механизмов, объясняющих высокую предрасположенность к инфекционным процессам в данной группе, то на макрофагах присутствуют рецепторы лептина, который активирует фагоцитарную функцию этих клеток. Низкие уровни лептина в сыворотке у пациентов с ВГЛ могут способствовать развитию и прогрессированию инфекционных процессов. Также возможными механизмами могут быть нарушения в мембранных липидах или липидных рафтах, что может облегчать проникновение внутриклеточных паразитов или приводить к дефектной презентации антигена. Кроме того, уровень холестерина ЛПВП ниже $0,35$ ммоль/л ассоциируется с повышенной предрасположенностью к инфекциям [46].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диагностика наследственных липодистрофий у пациентов осложняется многообразием системных проявлений заболевания и недостаточной осведомленностью врачей общего профиля. Обучение клиницистов систематическому включению анализа жировой ткани в стандартную клиническую практику должно способствовать улучшению диагностики и терапии липодистрофии, а также сопутствующих заболеваний, связанных с этими синдромами [13].

Очевидны негативные последствия задержки в установлении диагноза для здоровья пациента, прогноза заболевания и затрат на лечение. Среди врачей общего профиля, а особенно гастроэнтерологов, гинекологов, кардиологов и терапевтов, важно повысить осведомленность о первичной диагностике липодистрофии, чтобы обеспечить раннее установление диагноза и своевременное лечение.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Финансирование данной работы не проводилось.

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

Участие авторов. Фролкова Н.В. — анализ медицинской документации пациента и написание текста; Кокшарова Е.О. — анализ литературных данных, окончательное утверждение для публикации рукописи; Мишина Е.Е. — анализ литературных данных, редактирование текста и утверждение для публикации рукописи; Шестакова М.В. — разработка концепции и дизайна, анализ литературных данных, 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

- Hussain I, Patni N, Garg A. Lipodystrophies, dyslipidaemias and atherosclerotic cardiovascular disease. *Pathology*. 2019;51(2):202-212. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2018.11.004>
- Akinci B, Oral EA, Neidert A, et al. Comorbidities and Survival in Patients With Lipodystrophy: An International Chart Review Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(11):5120-5135. doi: <https://doi.org/10.1210/je.2018-02730>
- Cook K, Adamski K, Gomes A, et al. Effects of Metreleptin on Patient Outcomes and Quality of Life in Generalized and Partial Lipodystrophy. *J Endocr Soc*. 2021;5(4):bvab019. doi: <https://doi.org/10.1210/jendso/bvab019>
- Patni N, Garg A. Lipodystrophy for the Diabetologist-What to Look For. *Curr Diab Rep*. 2022;22(9):461-470. doi: <https://doi.org/10.1007/s11892-022-01485-w>
- Brown RJ, Araujo-Vilar D, Cheung PT, et al. The Diagnosis and Management of Lipodystrophy Syndromes: A Multi-Society Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(12):4500-4511. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2016-2466>
- Handelsman Y, Oral EA, Bloomgarden ZT, et al. The clinical approach to the detection of lipodystrophy - an AACE consensus statement. *Endocr Pract*. 2013;19(1):107-116. doi: <https://doi.org/10.4158/endo.19.1.v767575m65p5mr06>
- Rêgo AG, Mesquita ET, Faria CA, et al. Anormalidades cardiovasculares e metabólicas em pacientes com a síndrome de Berardinelli-Seip [Cardiometabolic abnormalities in patients with Berardinelli-Seip syndrome]. *Arq Bras Cardiol*. 2010;94(1):109-118. doi: <https://doi.org/10.1590/s0066-782x2010000100017>
- Patni N, Garg A. Congenital generalized lipodystrophies--new insights into metabolic dysfunction. *Nat Rev Endocrinol*. 2015;11(9):522-534. doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.123>
- Khalife WI, Mourtada MC, Khalil I. Dilated cardiomyopathy and myocardial infarction secondary to congenital generalized lipodystrophy. *Tex Heart Inst J*. 2008;35(2):196-199
- Соркина Е.Л., Тюльпаков А.Н. Наследственные и приобретенные липодистрофии: молекулярно-генетические и аутоиммунные механизмы // *Ожирение и метаболизм*. — 2018. — Т. 15. — №1. — С. 39-42. [Sorkina EL, Tiulpakov AN. Inherited and acquired lipodystrophies: molecular-genetic and autoimmune mechanisms. *Obesity and metabolism*. 2018;15(1):39-42. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/omet2018139-42>
- Lazarte J, Wang J, McIntyre AD, Hegele RA. Prevalence of severe hypertriglyceridemia and pancreatitis in familial partial lipodystrophy type 2. *J Clin Lipidol*. 2021;15(5):653-657. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2021.07.004>
- Chan D, McIntyre AD, Hegele RA, Don-Wauchope AC. Familial partial lipodystrophy presenting as metabolic syndrome. *J Clin Lipidol*. 2016;10(6):1488-1491. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2016.08.012>
- Mosbah H, Vattier C, Andriess B, et al. Patients' perspective on the medical pathway from first symptoms to diagnosis in genetic lipodystrophy. *Eur J Endocrinol*. 2024;190(1):23-33. doi: <https://doi.org/10.1093/ejendo/lvad169>
- Летова Е.К., Старкова Н.Т. Дифференциальная диагностика синдрома генерализованной липодистрофии // *Проблемы Эндокринологии*. — 1993. — Т. 39. — №5. — С. 33-36. [Letova YK, Starkova NT. Differential diagnosis of generalized lipodystrophy syndrome. *Problems of Endocrinology*. 1993;39(5):33-36. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl11960>
- Huang-Doran I, Sleigh A, Rochford JJ, et al. Lipodystrophy: metabolic insights from a rare disorder. *J Endocrinol*. 2010;207(3):245-255. doi: <https://doi.org/10.1677/JOE-10-0272>
- Bindlish S, Presswala LS, Schwartz F. Lipodystrophy: Syndrome of severe insulin resistance. *Postgrad Med*. 2015;127(5):511-516. doi: <https://doi.org/10.1080/00325481.2015.1015927>
- Ajluni N, Meral R, Neidert AH, et al. Spectrum of disease associated with partial lipodystrophy: lessons from a trial cohort. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017;86(5):698-707. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.13311>
- Fourman LT, Lima JG, Simha V, et al. A rapid action plan to improve diagnosis and management of lipodystrophy syndromes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1383318. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1383318>
- Safar Zadeh E, Lungu AO, Cochran EK, et al. The liver diseases of lipodystrophy: the long-term effect of leptin treatment. *J Hepatol*. 2013;59(1):131-137. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.02.007>
- Lüdtke A, Genschel J, Brabant G, et al. Hepatic steatosis in Dunnigan-type familial partial lipodystrophy. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(10):2218-2224. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2005.00234.x>
- Desvergne B, Wahli W. Peroxisome proliferator-activated receptors: nuclear control of metabolism. *Endocr Rev*. 1999;20(5):649-688. doi: <https://doi.org/10.1210/edrv.20.5.0380>
- Bjørnstad PG, Foerster A, Ihlen H. Cardiac findings in generalized lipodystrophy. *Acta Paediatr Suppl*. 1996;413:39-43. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1996.tb14264.x>
- Debray FG, Baguette C, Colinet S, et al. Early infantile cardiomyopathy and liver disease: a multisystemic disorder caused by congenital lipodystrophy. *Mol Genet Metab*. 2013;109(2):227-229. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2013.04.011>
- Van Maldergem L, Magré J, Khallouf TE, et al. Genotype-phenotype relationships in Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy [published correction appears in J Med Genet. 2003 Feb;40(2):150.]. *J Med Genet*. 2002;39(10):722-733. doi: <https://doi.org/10.1136/jmg.39.10.722>
- Lupsa BC, Sachdev V, Lungu AO, et al. Cardiomyopathy in congenital and acquired generalized lipodystrophy: a clinical assessment. *Medicine (Baltimore)*. 2010;89(4):245-250. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.0b013e3181e9442f>
- Akinci B, Onay H, Demir T, et al. Natural History of Congenital Generalized Lipodystrophy: A Nationwide Study From Turkey. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(7):2759-2767. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2016-1005>
- Andre P, Schneebeli S, Vigouroux C, et al. Metabolic and cardiac phenotype characterization in 37 atypical Dunnigan patients with nonfarnesylated mutated prelamin A. *Am Heart J*. 2015;169(4):587-593. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2014.12.021>
- Hegele RA. Premature atherosclerosis associated with monogenic insulin resistance. *Circulation*. 2001;103(18):2225-2229. doi: <https://doi.org/10.1161/01.cir.103.18.2225>
- Decaudain A, Vantyghem MC, Guerci B, et al. New metabolic phenotypes in laminopathies: LMNA mutations in patients with severe metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(12):4835-4844. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2007-0654>
- Lungu AO, Zadeh ES, Goodling A, et al. Insulin Resistance Is a Sufficient Basis for Hyperandrogenism in Lipodystrophic Women With Polycystic Ovarian Syndrome. *Obstetrical & Gynecological Survey*. 2012;67(9):549-550. doi: <https://doi.org/10.1097/01.ogx.0000421454.21771.e8>
- Upreti V, Dhull P, Patnaik SK, Kumar KV. An unusual cause of delayed puberty: Berardinelli-Seip syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2012;25(11-12):1157-1160. doi: <https://doi.org/10.1515/jpem-2012-0240>
- Fernandez-Pombo A, Diaz-Lopez EJ, Castro AI, et al. Clinical Spectrum of LMNA-Associated Type 2 Familial Partial Lipodystrophy: A Systematic Review. *Cells*. 2023;12(5):725. doi: <https://doi.org/10.3390/cells12050725>
- Akinci B, Onay H, Demir T, et al. Clinical presentations, metabolic abnormalities and end-organ complications in patients with familial partial lipodystrophy. *Metabolism*. 2017;72:109-119. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.04.010>
- Vantyghem MC, Vincent-Desplanques D, Defrance-Faivre F, et al. Fertility and obstetrical complications in women with LMNA-related familial partial lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(6):2223-2229. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2007-2521>
- Musso C, Javor E, Cochran E, et al. Spectrum of renal diseases associated with extreme forms of insulin resistance. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1(4):616-622. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.01271005>
- Fountas A, Giotaki Z, Dounousi E, et al. Familial partial lipodystrophy and proteinuric renal disease due to a missense c.1045C>T LMNA mutation. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2017;2017:17-0049. doi: <https://doi.org/10.1530/EDM-17-0049>
- Javor ED, Moran SA, Young JR, et al. Proteinuric nephropathy in acquired and congenital generalized lipodystrophy: baseline characteristics and course during recombinant leptin therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(7):3199-3207. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2003-032140>

38. Thong KM, Xu Y, Cook J, et al. Cosegregation of focal segmental glomerulosclerosis in a family with familial partial lipodystrophy due to a mutation in LMNA. *Nephron Clin Pract.* 2013;124(1-2):31-37. doi: <https://doi.org/10.1159/000354716>
39. Clouthier DE, Comerford SA, Hammer RE. Hepatic fibrosis, glomerulosclerosis, and a lipodystrophy-like syndrome in PEPCK-TGF-beta1 transgenic mice. *J Clin Invest.* 1997;100(11):2697-713. doi: <https://doi.org/10.1172/jci119815>
40. Van Berlo JH, Voncken JW, Kubben N, et al. A-type lamins are essential for TGF-beta1 induced PP2A to dephosphorylate transcription factors. *Hum Mol Genet.* 2005;14(19):2839-2849. doi: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddi316>
41. Lee HS, Song CY. Effects of TGF-beta on podocyte growth and disease progression in proliferative podocytopathies. *Kidney Blood Press Res.* 2010;33(1):24-29. doi: <https://doi.org/10.1159/000285844>
42. Gupta N, Asi N, Farah W, et al. Clinical Features and Management of Non-HIV-Related Lipodystrophy in Children: A Systematic Review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017; 102(2):363-74. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2016-2271>
43. Rheuban KS, Blizzard RM, Parker MA, et al. Hypertrophic cardiomyopathy in total lipodystrophy. *J Pediatr.* 1986;109(2):301-2.
44. Bjornstad PG, Foerster A, Ihlen H. Cardiac findings in generalized lipodystrophy. *Acta Paediatr Suppl.* 1996;413:39-43.
45. Hsu RH, Lin WD, Chao MC, et al. Congenital generalized lipodystrophy in Taiwan. *J Formos Med Assoc.* 2018;118(1 Pt 1):142-147. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2018.02.003>
46. Lima JG, Nobrega LHC, Lima NN, et al. Causes of death in patients with Berardinelli-Seip congenital generalized lipodystrophy. *PLoS One.* 2018;13(6):e0199052. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199052>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Фролкова Надежда Викторовна**, аспирант [**Nadezhda V. Frolkova**, MD, postgraduate student]; адрес: Россия, 117036, г. Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-6204-4231>; eLibrary SPIN: 9776-5985; e-mail: nadya.frolkova@mail.ru

Кокшарова Екатерина Олеговна, н.с. [Ekaterina O. Koksharova, MD, research associate]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9896-4681>; eLibrary SPIN: 6335-3438; e-mail: katekoksharova@gmail.com

Мишина Екатерина Евгеньевна, к.м.н., н.с. [Ekaterina E. Mishina, MD, PhD, research associate]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5371-8708>; eLibrary SPIN: 2115-7697; e-mail: eka-mi@rambler.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

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Фролкова Н.В., Кокшарова Е.О., Мишина Е.Е., Шестакова М.В. Наследственные липодистрофии: как не пропустить диагноз? // *Сахарный диабет*. — 2025. — Т. 28. — №4. — С. 413-423. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13314>

TO CITE THIS ARTICLE:

Frolkova NV, Koksharova EO, Mishina EE, Shestakova MV. Hereditary lipodystrophies: how not to miss the diagnosis? *Diabetes Mellitus.* 2025;28(4):413-423. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13314>