

Сахарный диабет

Diabetes mellitus

ТОМ 28
выпуск 6 (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, №6**Ноябрь-Декабрь****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**3,185****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 09.12.2025 г.
Подписано в печать 26.12.2025 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 6

November-December

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
Е.Г. Старостина, М.В. Ананян ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ АГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРОВ ГЛЮКАГОНОПОДОБНОГО ПЕПТИДА-1 В ЛЕЧЕНИИ СИНДРОМА ПИЩЕВЫХ ЭКСПЕССОВ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА: ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ	504	Starostina E.G., Ananyan M.V. EFFICACY AND SAFETY OF GLUCAGON-LIKE PEPTIDE-1 RECEPTOR AGONISTS IN THE TREATMENT OF BINGE EATING DISORDER IN TYPE 2 DIABETIC PATIENTS: A PILOT STUDY IN REAL WORLD CLINICAL PRACTICE
С.А. Евсеева, М.Е. Никифорова, А.Ф. Желобцова, Н.А. Данилов, Л.А. Сыдыкова, Я.А. Мунхалова, О.А. Вихрева, С.С. Слепцова, Т.Е. Бурцева КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА САХАРНОГО ДИАБЕТА У ДЕТЕЙ РЕСПУБЛИКИ САХА (ЯКУТИЯ)	515	Evseeva S.A., Nikiforova M.E., Zhelobtsova A.F., Danilov N.A., Sydykova L.A., Munkhalova Y.A., Vikhrev A.O., Sleptsova S.S., Burtseva T.E. CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF DIABETES MELLITUS IN CHILDREN OF THE REPUBLIC OF SAKHA (YAKUTIA)
О.И. Венгржиновская, И.З. Бондаренко, О.А. Шацкая, А.А. Лобкова, Н.В. Тарбаева, А.Ю. Корнелюк, В.Ю. Калашников, М.В. Шестакова, Н.Г. Мокрышева МИКРОРНК КАК МИШЕНИ И БИОМАРКЕРЫ ФИБРОЗА МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА	523	Vengrzhinovskaya O.I., Bondarenko I.Z., Shatskaya O.A., Lobkova A.A., Tarbaeva N.V., Kornelyuk A.Y., Kalashnikov V.Y., Shestakova M.V., Mokrysheva N.G. MICRORNAs AS TARGETS AND BIOMARKERS OF MYOCARDIAL FIBROSIS IN PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS
И.А. Булавина, И.А. Хамнагадаев, Н.И. Тюрин, Е.К. Мелкозёрова, Л.А. Белоусов, И.З. Бондаренко, О.А. Шацкая, И.Л. Ильич, В.Ю. Калашников РОТОРНАЯ АКТИВНОСТЬ КАК ОСНОВНОЙ ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ МЕХАНИЗМ ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА	533	Bulavina I.A., Khamnagadaev I.A., Tyurin N.I., Melkozerova E.K., Belousov L.A., Bondarenko I.Z., Shatskaya O.A., Ilyich I.L., Kalashnikov V.Y. ROTARY ACTIVITY AS THE MAIN ELECTROPHYSIOLOGY MECHANISM OF THE PERSISTENT FORM OF ATRIAL FIBRILLATION OF PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS
О.А. Ложкина, Е.А. Шмидт, В.Н. Каретникова РОЛЬ СТРЕССОРНОЙ ГИПЕРГЛИКЕМИИ ПРИ ОСТРОЙ ДЕКОМПЕНСАЦИИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ	541	Lozhkina O.A., Schmidt E.A., Karetnikova V.N. THE ROLE OF STRESS HYPERGLYCEMIA IN ACUTE DECOMPENSATED OF HEART FAILURE
А.И. Корбут, В.В. Романов, В.В. Климонтов ЭФФЕКТЫ ЭМПАГЛИФЛОЗИНА НА БИОМАРКЕРЫ ПОЧЕЧНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ, ФИБРОЗА И ВОСПАЛЕНИЯ НИЗКОЙ ИНТЕНСИВНОСТИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА	550	Korbut A.I., Romanov V.V., Klimontov V.V. EFFECTS OF EMPAGLIFLOZIN ON BIOMARKERS OF RENAL INJURY, FIBROSIS AND LOW-GRADE INFLAMMATION IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES
Т.Т. Макеева, М.П. Колтакова, А.А. Федоринин, О.Б. Безлепкина, Д.Н. Лаптев СВЕРХБЫСТРОДЕЙСТВУЮЩИЙ ИНСУЛИН АСПАРТ У ДЕТЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА: ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ СПОСОБАХ ВВЕДЕНИЯ ИНСУЛИНА В УСЛОВИЯХ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ	558	Makeeva T.T., Koltakova M.P., Fedorinin A.A., Bezlepkina O.B., Laptev D.N. FAST-ACTING INSULIN ASPART IN CHILDREN WITH DIABETES TYPE 1: EFFICACY OF DIFFERENT INSULIN ADMINISTRATION METHODS IN REAL-WORLD CLINICAL PRACTICE
Мохаммад Ахмад Бик, Эйса Альмагреби, Фатма Акат, Карам Гараб, Фирдевс Сак, Фадиме Караман, Али Юнлю ВЛИЯНИЕ ГИПЕРЛИПИДЕМИИ НА ЭНДОТЕЛИАЛЬНУЮ ДИСФУНКЦИЮ И МЕТАБОЛИЗМ АРГИНИНА У ПАЦИЕНТОВ С ДИАБЕТОМ: НАРУШЕНИЕ РЕГУЛЯЦИИ ОКСИДА АЗОТА И ПОВЫШЕНИЕ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ	568	Mohammad Ahmad Bik, Eissa Almaghrebi, Fatma Akat, Karam Gharab, Firdevs Sak, Fadime Karaman, Ali Ünü IMPACT OF HYPERLIPIDEMIA ON ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND ARGININE METABOLISM IN DIABETIC PATIENTS: IMPLICATIONS FOR NITRIC OXIDE DYSREGULATION AND INCREASED CARDIOVASCULAR RISK
 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
Ю.С. Стафеев, Е.В. Парфёнова КЛЕТОЧНАЯ ТЕРАПИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ГРАФТОВ АДИПОЦИТАРНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ: ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ПОДХОДЫ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ	578	Stafeev I.S., Parfyonova Y.V. CELL-BASED THERAPY OF METABOLIC DISEASES BY ADIPOSE-DERIVED GRAFTS: EXPERIMENTAL APPROACHES AND CLINICAL PERSPECTIVES
Д.Н. Лаптев, Е.В. Титович, А.А. Федоринин, О.Б. Безлепкина, В.А. Петеркова, И.Р. Миннихметов, Н.Г. Мокрышева ОБЗОР МЕЖДУНАРОДНОГО ОПЫТА СКРИНИНГА И МОНИТОРИНГА САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА НА ДОКЛИНИЧЕСКИХ СТАДИЯХ	587	Laptev D.N., Titovich E.V., Fedorinin A.A., Bezlepkina O.B., Peterkova V.A., Minniakhmetov I.R., Mokrysheva N.G. REVIEW OF INTERNATIONAL PRACTICE OF SCREENING AND MONITORING OF TYPE 1 DIABETES MELLITUS AT PRECLINICAL STAGES
КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ		CASE REPORTS
К.Д. Кокорева, Н.Н. Волеводз КЛИНИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ТИПА А	597	Kokoreva K.D., Volevodz N.N. DIFFERENT CLINICAL CHARACTERISTICS OF TYPE A INSULIN RESISTANCE SYNDROME

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ АГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРОВ ГЛЮКАГОНОПОДОБНОГО ПЕПТИДА-1 В ЛЕЧЕНИИ СИНДРОМА ПИЩЕВЫХ ЭКСЦЕССОВ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА: ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ



© Е.Г. Старостина, М.В. Ананян*

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

ОБОСНОВАНИЕ. Синдром пищевых эксцессов (СПЭ) — наиболее частое в популяции расстройство приема пищи, недостаточно исследованное у больных сахарным диабетом 2 типа (СД2). Общепринятых рекомендаций по медикаментозной терапии СПЭ при СД2 не существует, исследований длительностью более 3 месяцев нет. Препараты класса агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП1) представляются перспективными в плане лечения СПЭ при СД2 благодаря их центральному действию на механизмы регуляции аппетита и насыщения.

ЦЕЛЬ. Изучить эффективность и безопасность арГПП1 для лечения СПЭ у больных СД2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В пилотном открытом нерандомизированном проспективном сравнительном 6-месячном исследовании участвовали 66 амбулаторных пациентов с СД2 и СПЭ. Все они получали свою обычную сахароснижающую терапию, 33 (50%) из них были назначены арГПП1 (дулаглутид, или семаглутид, или ликсисенатид в комбинации с гларгином). 33 (50%) пациента составили группу контроля без арГПП1. Помимо стандартного клинико-лабораторного обследования, проводили психологическое тестирование для оценки качества жизни (КЖ), алекситимии, депрессии, тревоги/тревожности, личностных характеристик и выраженности соматических жалоб. Динамику СПЭ и всех перечисленных параметров оценивали через 3 и 6 месяцев, а через 6 месяцев после отмены арГПП1 — рецидивы СПЭ.

РЕЗУЛЬТАТЫ. За 6 месяцев применения арГПП1 у 63,6% была получена полная ремиссия СПЭ ($p < 0,001$). Неполная форма СПЭ сохранялась у 36,3%, полная форма исчезла (0% пациентов). Одновременно с купированием СПЭ улучшились метаболические показатели: масса тела — с $106,3 \pm 17,6$ до $98,9 \pm 17,2$ кг ($p < 0,00001$), окружность талии — с $118,1 \pm 12,5$ до $110,1 \pm 12,0$ см ($p < 0,00001$), отмечалось также снижение гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) на 1,2% от исходного уровня ($p = 0,0005$). В группе арГПП1 была выявлена положительная динамика по симптомам депрессии, ипохондрии, общего (но не диабет-зависимого) КЖ и выраженности психосоматических жалоб. В контрольной группе выраженность СПЭ, антропометрические, метаболические и психологические характеристики не менялись. Через 6 месяцев большинство изученных параметров в группе терапии арГПП1 были значимо лучше, чем в контрольной группе. Случаев выбывания из-за побочных эффектов арГПП1 не было. Через 6 месяцев после отмены арГПП1 СПЭ рецидивировал у всех пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Препараты класса арГПП1 эффективны и безопасны в лечении СПЭ у больных СД2 и в 100 случаев позволяют достичь главной цели лечения — полной или частичной ремиссии СПЭ с выраженным улучшением метаболических и ряда психологических показателей.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 2 типа; синдром пищевых эксцессов; синдром компульсивной еды; агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1.

EFFICACY AND SAFETY OF GLUCAGON-LIKE PEPTIDE-1 RECEPTOR AGONISTS IN THE TREATMENT OF BINGE EATING DISORDER IN TYPE 2 DIABETIC PATIENTS: A PILOT STUDY IN REAL WORLD CLINICAL PRACTICE

© Elena G. Starostina, Mariam V. Ananyan*

Moscow Regional Clinical and Research Centre, Moscow, Russia

BACKGROUND: Binge eating disorder (BED) is the most prevalent eating disorder in the population, poorly studied in patients with Type 2 diabetes mellitus (T2DM). There are no generally accepted guidelines on pharmacological treatment of BED and no studies with more than 3-month duration. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists (GLP1RA) could be a promising class of agents for the treatment of BED in T2DM patients due to their effects on central mechanisms of appetite and satiety regulation.

AIM: To assess efficacy and safety of GLP1 RA for treatment of BED in patients with T2D.

METHODS: Sixty six outpatients with T2DM and BED participated in this pilot open-label prospective comparative study of 6 mo' duration followed by a 6 mo follow-up after GLP1RA withdrawal. All 66 continued their previous anti-hyperglycemic agents, 33 patients (50%) were prescribed a GLPRA (dulaglutide, or semaglutide, or lixisenatide combined with glargin). Thirty three patients were in the control group without GLPRA. In addition to standard clinical and laboratory examinations, all patients completed tests/questionnaires for assessment of their quality of life, depression, stait/trait anxiety, alexithymia



and other personality characteristics, and physical complaints. Changes in BED severity and all other parameters were assessed at 3 and 6 months, and BED severity only was assessed at 6 months after the end of GLP1RA.

RESULTS: After 6 months of GLP1RA therapy, 63,6% of the patients were in complete remission of BED ($p < 0,001$), 36,3% were in partial remission, and complete form of BED was absent (0%). Along with BED improvement, there was a decrease of body weight from $106,3 \pm 17,6$ to $98,9 \pm 17,2$ kg at 6 months ($p < 0,00001$), waist circumference from $118,1 \pm 12,5$ to $110,1 \pm 12,0$ cm ($p < 0,00001$), and HbA1c levels by 1,2% from the baseline ($p = 0,0005$). Improvement of BED was associated with positive changes of some psychological parameters, such as depression, hypochondriasis, general (but not diabetes-related) quality of life and psychosomatic complaints. In the control group, BED severity, anthropometric, metabolic, and psychological characteristics remained unchanged. At 6 months, most of the parameters studied in the GLP1RA group were significantly better than in the control. No patients withdrew from the study due to adverse events of GLP1 RA. At 6 months after GLP1RA withdrawal, BED relapsed in all patients.

CONCLUSION: GLP1 receptor agonists are effective, safe and well tolerated in the treatment of BED in Type 2 diabetes patients. They facilitate the achievement of the main goal of BED treatment (complete or partial remission of BED) in 100% of the cases with marked improvements in metabolic and a range of psychological parameters.

KEYWORDS: type 2 diabetes mellitus; binge eating disorder; glucagon-like peptide 1 receptor agonists; compulsive eating.

ОБОСНОВАНИЕ

Соблюдению диеты как основы лечения часто препятствуют сопутствующие психоэмоциональные проблемы и психические расстройства у части пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2), в частности расстройства приема пищи (РПП) (F50 по МКБ-10), серьезно нарушающие качество жизни, физическое и психическое здоровье и потенциально увеличивающие смертность. Придерживаться правил рационального питания невозможно без коррекции РПП, самым частым из которых, как и в популяции, является синдром пищевых эксцессов (СПЭ) (англ. binge eating disorder) [1].

СПЭ — это повторяющиеся эпизоды резкого переедания с утратой контроля над приемом пищи, происходящие с определенной частотой на протяжении 6 месяцев. При СД2 СПЭ, способствуя регулярному бесконтрольному перееданию, может усугублять гипергликемию, прибавку массы тела и инсулинорезистентность, негативно отражаясь на эффективности лечения и прогнозе жизни [2, 3]. Ранее мы подробно проанализировали во многом противоречивые литературные данные о распространенности СПЭ в популяции, у пациентов с ожирением и с СД2, их этиопатогенетические связи СПЭ и ожирения/СД2, включая нейробиологические, ассоциации СПЭ с клиническими и лабораторными параметрами, включая сердечно-сосудистые факторы риска, а также потенциальную роль СПЭ как фактора риска развития СД2 [1].

Для лечения СПЭ могут использоваться различные виды психотерапии и медикаментозная терапия [1, 4, 5] с использованием препаратов, влияющих на регуляцию аппетита и насыщения через нейротрансмиттеры ЦНС, — серотонин, норадреналин, дофамин, опиат, эндоканнабиноиды и другие [4, 6]. Сюда относятся некоторые антидепрессанты, противосудорожные средства, препараты для лечения ожирения (сIBUTРАМИН), но СПЭ как показание к применению согласно инструкции имеется только у психостимулятора ЛИКСДЕКСАМФЕТАМИНА (в Российской Федерации не зарегистрирован) [2, 5, 7, 8].

В последнее время внимание исследователей как потенциальные средства для коррекции СПЭ привлекли агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП1), которые обладают центральными и периферическими механизмами влияния на аппетит, потребление пищи и удовольствие от нее [9, 10]. Нарушение регуляции

эндогенной системы ГПП1 в эксперименте на животных сопровождается развитием приступов патологического переедания, а воздействие на рецепторы ГПП1 — их уменьшением [10]. Как в реализации центрального действия арГПП1, так и патогенезе СПЭ участвуют центры гипоталамуса и заднего мозга, мезолимбической системы вознаграждения (вентральные отделы гиппокампа) и медиальные отделы префронтальной коры [9, 11].

Публикации по применению арГПП1 для лечения СПЭ крайне немногочисленны и посвящены в основном пациентам с ожирением и СПЭ, но не с СД2. Уже в самом первом из них лираглутид уменьшал число эпизодов СПЭ и улучшал связанные с этим метаболические показатели [12], но в дальнейшем лираглутид 3,0 мг не продемонстрировал разницы в проценте достижения ремиссии СПЭ, в сравнении с плацебо [13]. В ретроспективном когортном исследовании у лиц со СПЭ семаглутид эффективнее уменьшал симптомы СПЭ, чем топирамат, ликсдексамфетамин и их комбинация с семаглутидом [14]. Наиболее крупное проспективное рандомизированное исследование (150 пациентов с ожирением и СПЭ) показало эффективность лираглутида 3 мг в уменьшении патологических симптомов СПЭ и массы тела через полгода, однако через год разница с группой контроля исчезла [15].

К моменту начала нашего исследования была опубликована всего одна работа по медикаментозной терапии СПЭ у больных СД2. В небольшом пилотном открытом рандомизированном исследовании дулаглутид лучше купировал приступы переедания, снижал массу тела и улучшал контроль гликемии, чем гликлазид [16]. Первый и единственный на сегодня систематический обзор и метаанализ упомянутых выше пяти исследований с применением арГПП1 при СПЭ (всего 182 пациента, 4 исследования — при ожирении, 1 — при СД2) подтвердил эффективность этих препаратов по снижению массы тела, окружности талии и балла СПЭ, однако авторы отметили определенную неоднородность результатов, а достижение полного купирования СПЭ как основной цели лечения в обзоре не анализировалось [17].

Таким образом, эффективные и безопасные методы медикаментозной коррекции СПЭ при СД2 недостаточно разработаны. В связи с этим целью исследования явилось изучение эффективности и безопасности медикаментозной коррекции СПЭ препаратами класса арГПП1 у больных СД2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Сравнительное контролируемое проспективное исследование с периодом лечения 6 месяцев и последующим 6-месячным наблюдением после отмены арГПП1 (рис. 1) проводилось с октября 2022-го по июль 2024 гг. на базе ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» и ГБУЗ Городская поликлиника №64 Департамента здравоохранения г. Москвы. В нем участвовали 66 мужчин и женщин с СД2 и СПЭ в возрасте старше 18 лет, не имевших противопоказаний к назначению арГПП1 согласно инструкции к применению и ранее не получавших арГПП1. К критериям исключения относились беременность и лактация, снижение остроты зрения, препятствующее работе с диагностическими методиками, и ожидаемая продолжительность жизни менее 1 года. Этим пациентов случайным методом отобрали из 180 больных СД2 со СПЭ, описанных нами ранее [18]. Диагноз «СПЭ» ставил эндокринолог по критериям DSMV: повторяющиеся эпизоды переедания длительностью не более 2 часов с невозможностью контролировать прием пищи и частотой минимум 2 раза в неделю на протяжении полугода; эпизоды переедания сопровождаются 3 и более из следующих признаков: начинаются без чувства голода, продолжаются до ощущения переполнения желудка, прием пищи более быстрый, чем обычно, втайне от окружающих, после переедания пациент испытывает дистресс, чувство вины, неприятия себя из-за переедания, снижение настроения [1, 19].

Пациенты были разделены на группы терапии (n=33) и контроля (n=33). В группе терапии пациенты в дополнение к обычной сахароснижающей терапии получали арГПП1 в течение 6 месяцев согласно режимам дозирования, зарегистрированным для СД2. Назначали препараты арГПП1, доступные в амбулаторном звене по льготному рецепту. В общей сложности, дулаглутид в дозе 1,5 мг получали 18/33 пациентов (54,5%), семаглутид в дозе 1 мг — 12/33 пациентов (36,3%), ликсисенатид в комбинации с гларгином — 3/33 пациентов (9%).

Стандартное клиническое и лабораторное обследование проводилось по общепринятым протоколам [20]. Психологическое состояние оценивали по шкалам депрессии CESD, тревоги/тревожности Спилбергера, алекситимии TAS20, опроснику диабет-зависимого качества жизни (КЖ) Ru-ADDQoL, Миннесотскому опроснику мультифазного исследования личности (ММИЛ), Гиссенскому опроснику соматических жалоб (ГОСЖ). Все опросники и шкалы общепотребительны и надлежащим образом валидизированы на русском языке.

Эффективность лечения СПЭ с помощью арГПП1 оценивали через 3 и 6 месяцев. Главным критерием эффективности лечения был процент больных с урежением эпизодов переедания (неполная ремиссия СПЭ) или их полным исчезновением (полная ремиссия СПЭ). К вторичным критериям эффективности относились динамика массы тела/ИМТ, окружности талии, HbA_{1c}, а также ряда психологических показателей в соответствии с вышеуказанными опросниками. Безопасность терапии оценивали по количеству пациентов, досрочно выбывших из исследования в связи с нежелательными явлениями (НЯ).

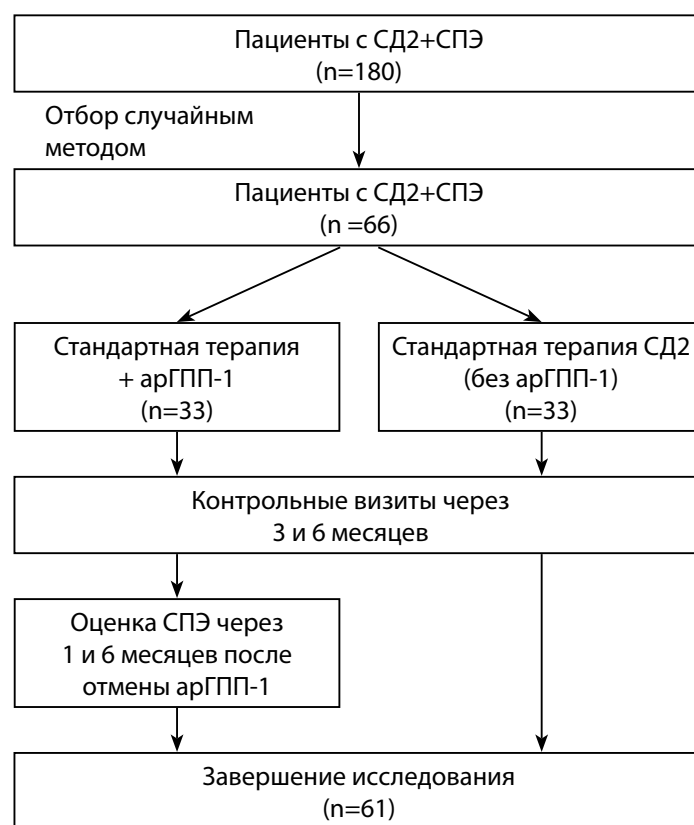


Рисунок 1. Дизайн исследования агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 в лечении синдрома пищевых эксцессов у больных сахарным диабетом 2 типа.

Примечание. арГПП-1 — агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1; СД2 — сахарный диабет; СПЭ — синдром пищевых эксцессов.

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов с сахарным диабетом 2 типа и синдромом пищевых эксцессов основной и контрольной групп

Характеристики больных	Пациенты с СД2 + СПЭ (n=66), исходно		Величина P*
	Группа терапии арГПП1 (n=33)	Контрольная группа (n=33)	
Возраст, лет	57,4±9,0	61,5±9,6	0,08*
Пол, % женщин	91,2%	81,8%	0,24*
Масса тела, кг	106,3±17,6	104,1±18,3	0,61*
ИМТ, кг/м ²	40,0±7,0	37,3±5,8	0,10*
Окружность талии, см	118,1±12,0	118,2±12,0	0,90*
HbA _{1c} , %	7,8±1,7	7,3±1,0	0,09*
Длительность СД2	9,5±9,0	9,2±6,9	0,88*
Сахароснижающая терапия:			
ПСС	72,2%	71,4%	0,38*
Инсулин	3,03%	14,2%	0,34*
Инсулин + ПСС	24,2%	14,2%	0,17*
Форма СПЭ			
Полная	96,9%	87,8%	0,17**
Неполная	3,0%	12,1%	
Длительность СПЭ	11,8±7,0	5,45±2,7	0,01*

Примечание. * — тест Манна-Уитни, ** — тест хи-квадрат или точный тест Фишера.

HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; арГПП1 — агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1; ИМТ — индекс массы тела; ПСС — пероральные сахароснижающие препараты; СД2 — сахарный диабет; СПЭ — синдром пищевых эксцессов.

Статистический анализ

Сравнение количественных переменных в двух независимых группах проводили параметрическим методом с применением t-критерия Стьюдента при нормальном типе распределения, а в случае ненормального распределения — непараметрическим методом с использованием критерия Манна-Уитни. Частоты событий представлены в виде таблиц сопряженности и обчислены с помощью критерия χ^2 (хи-квадрат тест) и при малом количестве наблюдений — точного теста Фишера. Динамику количественных показателей в парных выборках (до и после лечения) оценивали с помощью рангового критерия Вилкоксона, качественных — критерия Мак-Немара. Для замещения недостающих данных по пациентам, досрочно выбывшим из исследования, применялся метод «продвижения вперед последнего из имеющихся наблюдений» (last observation carried forward, LOCF). За границу статистической значимости принимали величину ошибки альфа 0,05.

Этические аспекты

Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (протокол №11 от 20.10.2022 г.). Все больные подписали письменное информированное согласие на участие. Все арГПП1 для лечения СПЭ применялись в строгом соответствии с инструкцией к применению по показанию СД2.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследование завершили все пациенты группы арГПП1. Переносимость препаратов арГПП1 была хорошей, НЯ были легкими, соответствовали ожидаемым из инструкций к применению и не привели к отмене те-

рапии. Из контрольной группы за время исследования выбыло 5 человек в связи с нежеланием заполнять большие опросники. Таким образом, исследование закончил 61 пациент.

Исходные характеристики пациентов основной и контрольной групп были сопоставимы (табл. 1), за исключением большей продолжительности СПЭ в группе будущей терапии арГПП1.

Динамика синдрома пищевых эксцессов

Через 3 месяца терапии в группе арГПП1 процент пациентов с полной формой СПЭ уменьшился с 97,0 до 24,2%, ($p<0,001$ тест Мак-Немара), а с неполной формой увеличился до 75,7% (за счет перехода полной формы в неполную, то есть уменьшения выраженности СПЭ). В общей сложности, частичный или полный суммарный эффект через 3 месяца терапии был получен у 78,2% пациентов. Через 6 месяцев лечения арГПП1 ни у одного пациента не было полной формы СПЭ (0% пациентов), число случаев неполной формы СПЭ сократилось до 36,3, и у 63,6% была получена полная ремиссия СПЭ с полным отсутствием приступов патологического переедания.

Таким образом, полная или частичная ремиссия СПЭ, то есть главная конечная точка оценки эффективности, была достигнута в 100% случаев ($p<0,001$, тест Мак-Немара). В контрольной группе выраженность СПЭ не изменилась (рис. 2). Что касается различных арГПП1, то число пациентов на каждом из них было недостаточно для сравнения их эффективности, и такая задача в исследовании не ставилась. Тем не менее ремиссия СПЭ была достигнута у 72,2% пациентов, получавших дулаглутид, 58,3% — получавших семаглутид, и 33,3% — получавших ликсисенатид. Проценты достижения ремиссии на трех препаратах арГПП1 статистически не различались, возможно, из-за малых выборок на каждом препарате.

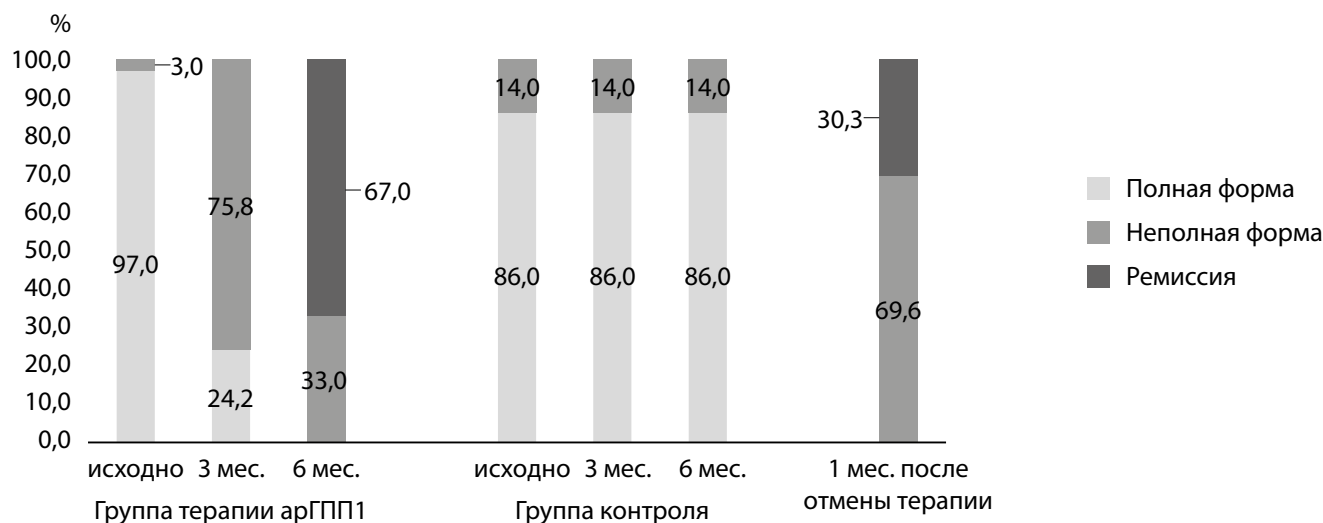


Рисунок 2. Динамика синдрома пищевых эксцессов у больных сахарным диабетом 2 типа в группе терапии агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 и в группе контроля, а также через 1 месяц после отмены терапии в группе получавших агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1.

Примечание. Пояснения и статистическая значимость динамики в тексте. арГПП1 — агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1.

Не исключено, что тенденция к меньшей частоте ремиссии на фоне применения ликсисенатида (небольшая доза арГПП в комбинированном препарате с инсулином) могла бы подтвердиться при увеличении размера выборки.

Через 1 месяц после отмены арГПП1 полной формы СПЭ по-прежнему не было ни у одного пациента, неполная форма СПЭ наблюдалась у 69,6% ($p=0,763$, тест Мак-Немара для сравнения с окончанием терапии), а доля пациентов в полной ремиссии уменьшилась до 30,3% ($p=0,003$, тест Мак-Немара). Через полгода после отмены терапии СПЭ рецидивировали практически у 100% пациентов.

Динамика клинических и лабораторных показателей

На фоне терапии арГПП1 ожидаемо отмечалось снижение массы тела с $106,3 \pm 17,6$ кг до $103,3 \pm 17,4$ кг через 3 месяца ($p<0,00001$) и $98,9 \pm 17,2$ кг через 6 месяцев ($p<0,00001$, тест Вилкоксона для парных выборок). В среднем, пациенты группы арГПП1 снизили массу тела на 7,1% ($6,7$ [$4,7$ и $8,8$]) ($p=0,04$) от исходной. При этом 93,3% пациента снизили массу тела на $\geq 5\%$, а 6,6% — на $\geq 10\%$, то есть в общей сложности все 100% пациентов достигли клинически значимого снижения массы тела. В контрольной группе масса тела значимо не менялась ($-0,2 \pm 0,9$ кг). Разница массы тела в группе арГПП1 и группе контроля через 3 месяца была не значимой ($101,3 \pm 17,0$ кг и $104,1 \pm 19,6$, $p=0,55$) и оставалась таковой через 6 месяцев лечения ($98,9 \pm 17,2$ кг и $104,1 \pm 18,3$ кг соответственно ($p=0,12$, везде тест Манна-Уитни). Тем не менее абсолютная разница между группами составила 5,2 кг, что клинически значимо.

Индекс массы тела (ИМТ) в группе арГПП1 через 3 месяца снизился с $40,0 \pm 7,5$ до $38,1 \pm 7,3$ ($p<0,00001$), через 6 месяцев — до $37,1 \pm 7,0$ кг/м² (везде $p<0,00001$, тест Вилкоксона для парных выборок), не изменившись в контрольной группе. Через 6 месяцев лечения значимой разницы этого показателя между группой арГПП1 и контролем не было. По-видимому, это объясняется тем, что исходный ИМТ в группе терапии был в абсолютном вы-

ражении почти на 3 кг/м² больше, чем в группе контроля, хотя исходно статистической разницы между группами не было). Что касается пропорций пациентов в разных категориях ИМТ, то исходно в группе арГПП1 6,1% пациентов имели избыточную массу тела, 15,2% — ожирение 1 степени, 24,2% — ожирение 2 степени, 54,5% — морбидное ожирение. Через 6 месяцев терапии арГПП1 доля пациентов с избыточной массой тела выросла до 15,2%, а с морбидным ожирением — уменьшилась до 33,3% ($p<0,001$, тест Мак-Немара). В контрольной группе подобных положительных изменений категорий ИМТ не было.

Окружность талии за 3 месяца терапии арГПП1 уменьшилась на 5 см с $118,1 \pm 12,5$ до $113,6 \pm 12,3$, за 6 месяцев — на 8 см до $110,1 \pm 11,5$ (везде $p<0,0001$, тест Вилкоксона для парных выборок), а в контрольной группе не изменилась. К концу исследования разница между группой арГПП1 и контролем была статистически значимой ($110,1 \pm 11,5$ и $117,3 \pm 11,2$ см соответственно, $p=0,006$, тест Манна-Уитни), что говорило об уменьшении выраженности абдоминального ожирения параллельно купированию СПЭ.

Через 3 месяца терапии арГПП1 значение HbA_{1c} снизилось с $7,8 \pm 1,7\%$ до $6,8 \pm 1,4\%$, т.е. в среднем на 1%, а через 6 месяцев — до $6,6 \pm 1,0\%$, т.е. на 1,2% от исходного ($p=0,0005$, тест Вилкоксона для парных выборок), то есть не только статистически, но и высоко клинически значимо (рис. 3). Через 6 месяцев в группе арГПП1 уровень HbA_{1c} был ниже, чем в группе контроля, с разницей в 0,6% ($p<0,009$, тест Манна-Уитни), что также является клинически значимой разницей.

Динамика психосоматических жалоб

Исходно группа арГПП1 не отличалась от контрольной по суммарному баллу ГОСЖ, но имела более высокие баллы желудочно-кишечных симптомов ($5,0 \pm 2,8$ и $3,0 \pm 2,1$, $p=0,002$), за счет чувства переполнения желудка ($1,6 \pm 0,9$ и $1,0 \pm 0,9$, $p=0,01$) и отрыжка ($1,1 \pm 0,9$ и $0,6 \pm 0,6$, $p=0,01$, везде тест Манна-Уитни). Это могло быть связано с тенденцией к несколько более высокому исходному

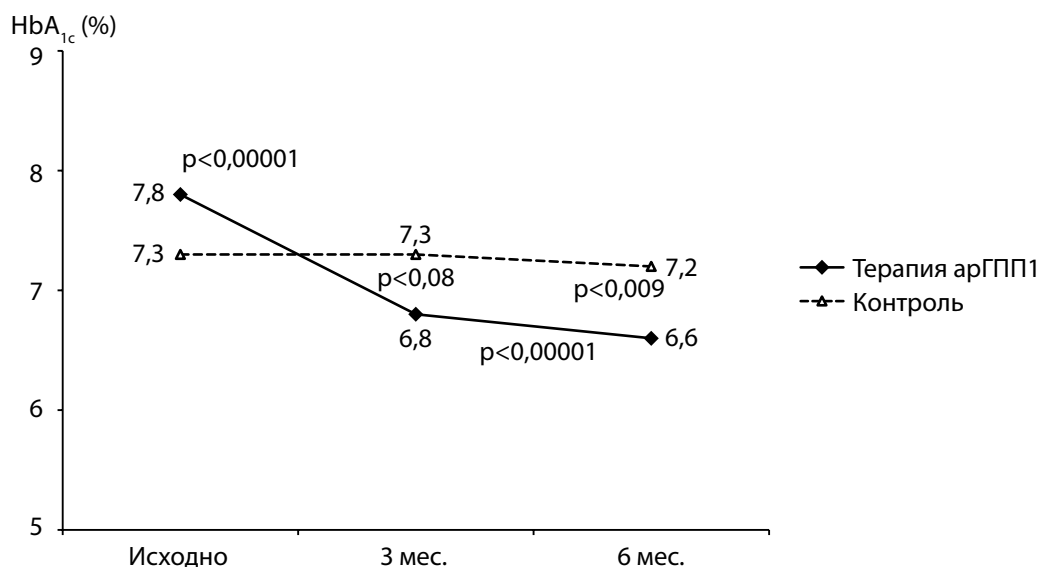


Рисунок 3. Сравнение динамики гликированного гемоглобина у больных сахарным диабетом 2 типа с синдромом пищевых эксцессов в группе терапии агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 и в группе контроля.

Примечание. HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; арГПП1 — агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1.

проценту морбидного ожирения в группе арГПП1 (табл. 1).

Через 3 месяца терапии арГПП1 суммарный балл ГОСЖ снизился ($p=0,001$), отражая улучшение физического самочувствия за счет положительной динамики по шкалам «истощение/астения» (уменьшение усталости, вялости) и «болевые и мышечные жалобы» (уменьшение головных болей) (табл. 2).

Через 6 месяцев терапии суммарный балл ГОСЖ в группе арГПП1 оставался значимо ниже исходного ($p=0,02$, везде тест Вилкоксона для парных выборок) за счет уменьшения по шкалам «истощение/астения» (слабость, сонливость, усталость, вялость) и «мышечные и болевые жалобы» (уменьшение головных болей, тяжести в ногах, болей в суставах). Все это можно расценить как эффект снижения массы тела, или, у части пациентов, как результат уменьшения выраженности соматических симптомов депрессии (болевы синдромы, слабость, см. далее), или же того и другого вместе.

В контрольной группе через 6 месяцев количество и выраженность соматических жалоб по ГОСЖ и его шкалам не изменились. Через 6 месяца в группе арГПП1 балл «желудочно-кишечных жалоб» был выше, чем в контрольной

группе: $5,8 \pm 3,0$ и $3,0 \pm 2,2$ ($p < 0,00001$, тест Манна-Уитни) за счет более частой встречаемости таких симптомов, как чувство переполнения желудка, рвоты, тошноты и отрыжки, что отражает известные побочные действия арГПП1.

Динамика психологического статуса

Исходно пациенты группы арГПП1 не отличались от контроля по суммарному баллу депрессии CES-D ($16,1 \pm 8,1$ и $13,7 \pm 10,8$, $p=0,34$) и суммарной доле пациентов с симптомами депрессии (39,3% и 17,9%, $p=0,09$, точный тест Фишера). Тем не менее в группе будущей терапии арГПП1 отмечалась тенденция к большему числу пациентов с выраженной депрессивной симптоматикой.

Через 3 месяца терапии в группе арГПП1 наблюдалась тенденция к положительной динамике, ставшая через 6 месяцев значимой ($16,1 \pm 8,0$ и $12,6 \pm 7,0$ баллов, $p=0,00002$, тест Вилкоксона для парных выборок) (рис. 4). В группе контроля подобной динамики не было. Через 6 месяцев итоговая разница между группой арГПП1 и контролем была статистически незначимой ($12,6 \pm 7,0$; $13,7 \pm 10,8$ баллов, $p=0,33$). Вероятно, это объясняется исходно более высоким номинальным баллом депрессии в группе арГПП1 (рис. 4).

Таблица 2. Динамика соматических жалоб у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и с синдромом пищевых эксцессов через 3 и 6 месяцев терапии агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (Гиссенский опросник соматических жалоб)

Параметры	Исходно (n=33)	На фоне лечения арГПП1 (n=33)			
		Через 3 месяца	P ₁₋₃	Через 6 месяцев	P ₁₋₆
Суммарный балл	36,2±10,8	31,4±11,2	0,001*	32,6±12,0	0,02*
Шкала истощения (астении)	11,2±4,6	9,2±4,3	0,002*	8,8±4,0	0,002*
Шкала желудочно-кишечных жалоб	5,0±2,8	5,5±2,8	0,38*	5,8±3,0	0,07*
Шкала болевых и мышечных жалоб	13,2±4,0	10,7±4,3	0,003*	12,0±5,0	0,03*
Шкала сердечно-сосудистых жалоб	6,8±3,8	5,7±3,6	0,06*	5,9±3,0	0,11*

Примечание. *тест Вилкоксона для парных выборок.
арГПП1 — агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1.

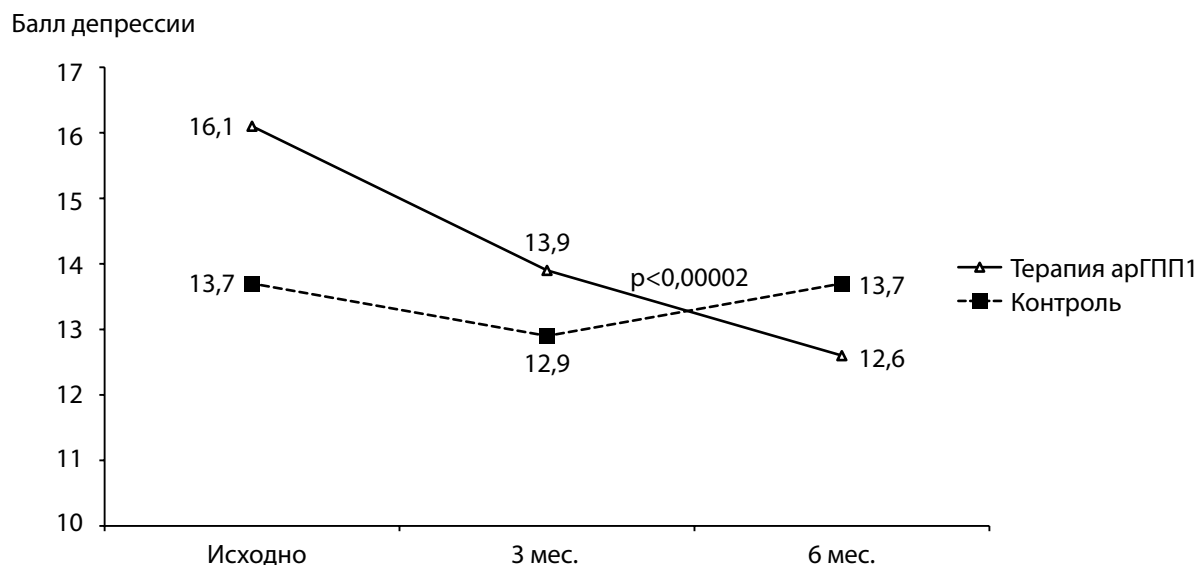


Рисунок 4. Динамика депрессивной симптоматики (шкала CES-D) у больных сахарным диабетом 2 типа с синдромом пищевых эксцессов в группе терапии агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 и в группе контроля.

Примечание. арГПП1 — агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1.

Шкала депрессии CES-D позволяет дифференцировать отсутствие симптомов депрессии (<11 баллов) с симптомами легкой депрессии (16–25 баллов) и среднетяжелой и тяжелой депрессии (≥ 26 баллов). На рисунке 5 представлена динамика пропорций пациентов в указанных диагностических категориях. В группе арГПП1 доля пациентов со среднетяжелыми/тяжелыми симптомами депрессии значительно уменьшилась в 3 раза ($p=0,046$), а доля пациентов без депрессии характеризовалась незначимой тенденцией к увеличению ($p=0,084$, везде тест Мак-Немара). В контрольной группе соотношение пациентов с легкой, среднетяжелой депрессией и без депрессии не изменилось.

Эмоционально-личностные профили (тест ММИЛ) пациентов двух групп исходно не различались. Через 6 месяцев в группе арГПП1 баллы ипохондрии и депрессии значительно уменьшились параллельно наступлению ремиссии СПЭ. Через 6 месяцев терапии арГПП1, по сравнению с контролем, отмечались более низкие баллы по шкалам ипохондрии (62 ± 13 и 67 ± 13 , $p=0,042$), депрессии (51 ± 12 и 59 ± 12 , $p=0,005$), протестности/психопатизации (51 ± 9 и 60 ± 14 , $p=0,002$) и замкнутости/аутизации (58 ± 11 и 64 ± 14 и, $p=0,033$). Кроме этого, в контрольной группе, в сравнении с группой терапии арГПП1, были значительно выше баллы шкалы лжи (57 ± 14 и 50 ± 12 , $p=0,020$) и конформности (58 ± 12 и 50 ± 10 , $p=0,002$, везде тест

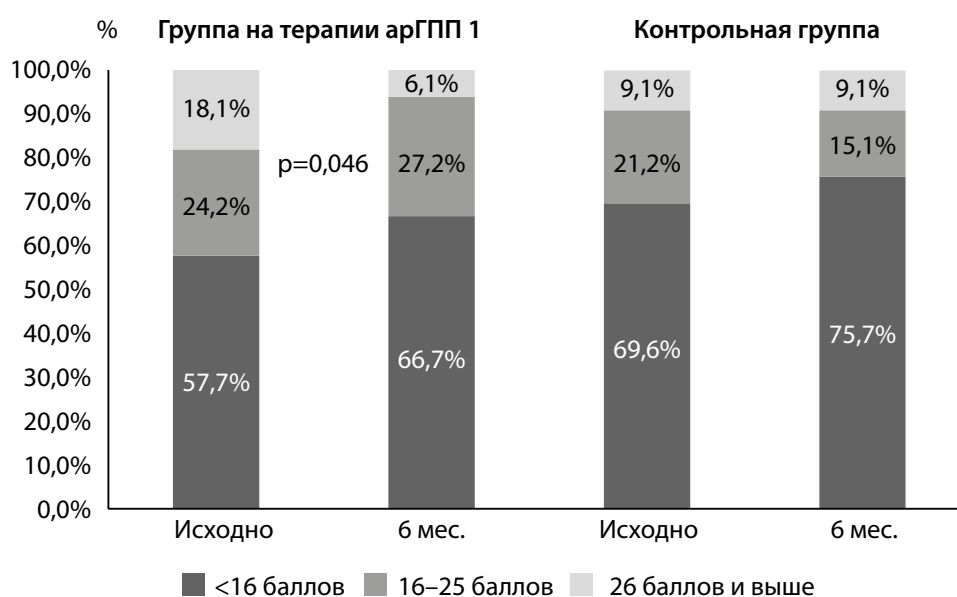


Рисунок 5. Динамика пропорций без депрессии, с легкой, с/среднетяжелой/тяжелой депрессивной симптоматикой по шкале CESD у больных сахарным диабетом 2 типа с синдромом пищевых эксцессов в группе терапии агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 и в группе контроля.

Примечание. арГПП1 — агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1.

Таблица 3. Динамика показателей качества жизни на фоне применения агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида-1

Параметры	Исходно (n=33)	3 мес. терапии арГПП1	P ₁₋₃	6 мес. терапии арГПП1	P ₁₋₆
КЖ в целом	0,40±1,0	0,87±1,0	0,007*	0,78±3,0	0,003*
Влияние СД на КЖ в целом	-1,30±1,0	-0,90±1,0	0,05*	-1,06±1,0	0,009*
Средневзвешенный балл ДЗКЖ	-1,99±2,0	-1,55±1,0	0,12*	-1,69±1,0	0,06*

Примечание.* Тест Вилкоксона для парных выборок.

арГПП1 — агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1; ДЗКЖ — диабет-зависимое качество жизни; КЖ — качество жизни; СД — сахарный диабет.

Манна-Уитни). Данная динамика свидетельствует о том, что на фоне купирования СПЭ психологическое состояние пациентов становится более гармоничным а не леченых от СПЭ — дисгармоничным, что пациенты контрольной группы явно пытались скрыть.

Выраженность реактивной тревоги и личностной тревожности по шкале Спилберга не изменилась ни в одной из групп и не различалась в начале и конце исследования между группами, что соответствует и данным по шкале тревоги ММИЛ.

Исходно группа арГПП1 не отличалась от контрольной по суммарному баллу алекситимии (шкала TAS20). Через 6 месяцев терапии арГПП1 суммарный балл алекситимии значительно снизился с 45,1±12,2 до 42,4±11,8, $p=0,043$, но только по домену «трудности с идентификацией чувств» (17,7±7,0; 16,2±7,0, $p=0,047$, везде тест Вилкоксона для парных выборок). Такое снижение не является клинически значимым, и через 6 месяцев разницы баллов алекситимии между группами арГПП1 и контрольной не было (42,4±11,8 и 43,1±11,8, $p=0,82$, тест Манна-Уитни).

Исходно терапевтическая и контрольная группа были сопоставимы по баллам общего КЖ, баллам влияния СД на КЖ, а также средневзвешенному баллу диабет-зависимого КЖ (ДЗКЖ). Единственное статистически значимое различие между группами касалось домена «влияние СД на внешность», которое пациенты в группе арГПП1 исходно оценивали как более отрицательное, чем в группе контроля (-3,5±3,1 и -1,9±2,5, $p=0,039$) — опять-таки, возможно в связи с более высоким процентом пациентов с морбидным ожирением. Через 3 месяца терапии арГПП1 балл общего КЖ снизился, как и выраженность отрицательного влияния СД на общее КЖ, но средневзвешенный балл ДЗКЖ не изменился (табл. 3). Через 6 месяцев терапии арГПП1 положительная динамика общего балла КЖ в целом и балла влияния СД на КЖ сохранилась ($p=0,003$ и $p=0,009$ соответственно от исходных величин); динамика средневзвешенного балла ДЗКЖ отсутствовала. Тем не менее по отдельным доменам ДЗКЖ, таким как «половая жизнь», «уверенность в себе», «внешность» в группе терапии арГПП1 наблюдалось отчетливое и значимое улучшение (данные здесь не представлены). В контрольной группе через 6 месяцев динамики ни по одному показателю КЖ не было.

Через 6 месяцев пациенты группы арГПП1 оценивали влияние СД на свое общее КЖ как менее негативное, чем пациенты контрольной группы (-1,06±0,79 и -1,57±0,79, $p=0,015$), но балл ДЗКЖ через 6 месяцев разницы между группами не различался (-1,70±1,40 и -1,73±1,50, $p=0,924$, везде тест Манна-Уитни).

ОБСУЖДЕНИЕ

Ранее на крупной выборке из 809 больных СД2 мы показали, что распространенность СПЭ составляет 22,5%, то есть этим видом РПП страдает каждый пятый пациент с СД2 [18]. Без купирования патологического переедания достичь целевого контроля гликемии и снижения массы тела при СД2 затруднительно [15, 21]. Подробный анализ влияния СПЭ на клинические и лабораторные характеристики пациентов с СД2 будет дан в одной из последующих публикаций, в то время как данная статья посвящена исключительно возможности медикаментозной коррекции СПЭ с помощью арГПП1.

Участвовавшие в этом интервенционном исследовании 66 пациентов с СД2 и СПЭ не отличались от остальных 114 пациентов с СД2 и СПЭ (из общей группы 180 чел.) по возрасту, длительности СД2, уровню HbA_{1c}, сахароснижающей терапии, что делает выборку исследования вполне репрезентативной. Однако они имели более высокий ИМТ (39,0±6,8 и 34,0±5,8, $p=0,01$, тест Манна-Уитни) и чаще страдали полной формой СПЭ (91,8% и 73,3%, $p=0,001$, тест хи-квадрат). Таким образом, участники терапевтического исследования представляли собой наиболее проблемную группу в плане выраженности СПЭ и ожирения, что делает полученные результаты еще более важными. Из исследования было 7,5% пациентов, т.е. значительно меньше допустимого выбывания в 15–20%. До начала этой работы диагноз СПЭ не был поставлен ни одному из наших пациентов.

Хотя СПЭ тесно ассоциирован с ожирением и СД2, главной целью лечения СПЭ является не снижение уровня HbA_{1c}, массы тела или баллов по шкале СПЭ, а полное или частичное устранение приступов патологического переедания [22–25]. Другими вторичными целями могут являться улучшение метаболических показателей, КЖ и симптомов расстройств настроения [4].

В нашем исследовании главной цели лечения арГПП1 была успешно достигнута: у двух третей ремиссия была полной, а у трети — частичной (в сумме эффект у 100% пациентов). Это сопровождалось ожидаемой для арГПП1 положительной динамикой массы тела, абдоминального ожирения и контроля гликемии. Кроме того, отмечалась уменьшение выраженности депрессии, а также — впервые — ипохондрии, психопатизации и замкнутости, отражающее положительную динамику психологического состояния пациентов, получавших арГПП1.

Успешная терапия СПЭ была ассоциирована с улучшением соматического самочувствия пациентов в целом, но преимущественно – астенизации и болевого синдрома. Дизайн исследования не позволяет выделить здесь причину этого — психологическое улучшение от исчезновения или редукции СПЭ, или снижение массы тела, или уменьшение депрессивной симптоматики, которая, как известно, имеет соматическую составляющую.

Обращает на себя внимание отсутствие улучшения средневзвешенного балла ДЗКЖ, за исключением таких доменов, как «половая жизнь», «уверенность в себе», «внешность», влияние СД на которые пациенты расценивали как значимо уменьшившееся. Стоит подчеркнуть отчетливое улучшение КЖ в целом, то есть КЖ, не связанного с влиянием СД (первый общий вопрос опросника Ru-ADDQoL). Возможно, эффективное лечение СПЭ у больных СД2 улучшает не столько диабет-зависимые, сколько не зависящие от СД аспекты КЖ.

Если сопоставить полученные нами результаты с данными единственного исследования дулаглутид у больных СД2 со СПЭ (тоже открытым, но с активным контролем в виде гликлазида) [19], то размер нашей выборки был примерно таким же, но лечение продолжалось более чем в 2 раза дольше, а эффективность арГПП1 мы оценивали именно по редукции эпизодов СПЭ, т.е. в соответствии с клиническими рекомендациями [22–25], а не по баллу СПЭ. Полученные результаты, как уже упоминалось, являются клинически значимыми, так как отражают достижение основной цели лечения СПЭ — устранение или резкое сокращение приступов патологического перекармливания. Кроме того, мы впервые дополнительно изучили ряд психологических параметров, включая депрессию, тревогу, КЖ, личностные характеристики, включая алекситимию, и соматическое самочувствие. Отсутствие значимой динамики по алекситимии можно объяснить устойчивостью этой личностной характеристики, на которую вряд ли может повлиять медикаментозная терапия. А вот гармонизация эмоционально-личностного профиля (уменьшение депрессии, ипохондрии, психопатизации и аутизации) на фоне лечения арГПП1 и устранения СПЭ, параллельно с улучшением общего КЖ, несомненно, можно отнести к настоящим пациенто-ориентированным исходам.

В нашу работу также впервые был включен период наблюдения после отмены арГПП1. Возобновление СПЭ после отмены препаратов (100% через 6 месяцев) подтверждает, что купирование СПЭ было вызвано именно применением арГПП1, а также свидетельствует о необходимости неопределенно длительного курса лечения СПЭ.

Основным ограничением исследования являлось отсутствие рандомизации. Это было обусловлено тем, что оно выполнялось в реальной клинической практике в 2022–2023 гг., и пациенты получали те арГПП1, которые назначались по льготе. В указанный период по объективным причинам происходило постепенное снижение доступности препаратов этой группы. В связи с этим, чтобы не затягивать период набора в основную группу терапии, и было принято решение отка-

заться от рандомизации, как можно быстрее набрать пациентов на арГПП1 и лишь потом — контрольную группу.

Другим ограничением является небольшой размер выборки и отсутствие ее расчета. Наше исследование было пилотным, направленным на подтверждение самой концепции влияния арГПП1 на СПЭ, поэтому нулевая гипотеза не тестировалась, расчет размера выборки, исходя из ожидаемой разницы между группами и статистического отклонения из предыдущих исследований, не производился. Это ограничивает статистическую мощность исследования, а значит, и надежность выводов, для подтверждения которых необходимы более крупные исследования с плацебо или активным контролем.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, арГПП1 являются перспективным классом препаратов для лечения СПЭ у пациентов с СД2. За 6 месяцев терапии арГПП у пациентов с СД2 и СПЭ купировались эпизоды СПЭ, причем этот эффект начинал отчетливо реализовываться уже через 3 месяца. Кроме того, статистически значимо уменьшалась выраженность абдоминального ожирения, статистически и клинически значимо улучшился гликемический контроль, депрессивная, ипохондрическая, протестная и интраверсивная симптоматика и общее КЖ. У пациентов контрольной группы (т.е. имеющих СПЭ и не получающих направленное на него лечение), несмотря на активное наблюдение эндокринолога, указанные параметры существенно не менялись.

Следует особо подчеркнуть, что диагностику СПЭ проводил не психиатр, а эндокринолог в соответствии с диагностическими критериями DSM-5. Как показала реальная практика, это не вызывало затруднений. Однако в настоящее время мы завершили работу по укорочению и валидации диагностического опросника СПЭ для более легкого и удобного применения эндокринологами амбулаторного звена в условиях дефицита времени. Лечение СПЭ с помощью арГПП1 мы не считаем проблемным с юридической точки зрения (off-label use), так как все пациенты имели СД2, то есть обычное, зарегистрированное показание к их назначению.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено по инициативе авторов, без привлечения финансирования, в рамках диссертационной работы М.В. Ананян.

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

Участие авторов. Старостина Е.Г. — концепция исследования, анализ и интерпретация литературных данных, написание текста и его итоговое редактирование; Ананян М.В. — поиск, анализ и интерпретация литературных данных, статистический анализ, написание текста. Оба автора одобрили финальную версию рукописи 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. Старостина Е.Г., Ананян М.В. Синдром пищевых эксцессов: эпидемиологические, клинико-патогенетические и терапевтические аспекты // *Сахарный диабет*. — 2024. — Т. 27. — № 1. — С. 81-92. [Starostina E.G., Ananyan M.V. Binge eating disorder: epidemiological, clinical, pathophysiological, and treatment aspects. *Diabetes mellitus*. 2024;27(1):81-92. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM13122>
2. Brownley KA, Berkman ND, Peat CM, et al. Binge-Eating Disorder in Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2016;165(6):409-420. doi: <https://doi.org/10.7326/M15-2455>
3. Citrome L. Binge eating disorder revisited: what's new, what's different, what's next. *CNS Spectr*. 2019;24(S1):4-13. doi: <https://doi.org/10.1017/S1092852919001032>
4. Giel KE, Bulik CM, Fernandez-Aranda F, et al. Binge eating disorder. *Nat Rev Dis Primers*. 2022;8(1):16. doi: <https://doi.org/10.1038/s41572-022-00344-y>
5. Monteleone AM, Pellegrino F, Croatto G, et al. Treatment of eating disorders: A systematic meta-review of meta-analyses and network meta-analyses. *Neurosci Biobehav Rev*. 2022;142:104857. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104857>
6. Старостина Е.Г. Лечение расстройств приема пищи, сопровождающихся ожирением // *Врач*. — 2005. — №4. — С. 58–61. [Starostina EG. Lechenie rasstroystv priema pishchi, soprovozhdayushchikhsya ozhireniem. *Vrach*. 2005;(4):58-61. (In Russ.)]
7. Hilbert A, Petroff D, Herpertz S, et al. Meta-analysis of the efficacy of psychological and medical treatments for binge-eating disorder. *J Consult Clin Psychol*. 2019;87(1):91-105. doi: <https://doi.org/10.1037/ccp0000358>
8. Heal DJ, Smith SL. Prospects for new drugs to treat binge-eating disorder: Insights from psychopathology and neuropharmacology. *J Psychopharmacol*. 2022;36(6):680-703. doi: <https://doi.org/10.1177/02698811211032475>
9. McElroy SL, Mori N, Guerdjikova AI, Keck PE Jr. Would glucagon-like peptide-1 receptor agonists have efficacy in binge eating disorder and bulimia nervosa? A review of the current literature. *Med Hypotheses*. 2018;111:90-93. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2017.12.029>
10. Balantekin KN, Kretz MJ, Mietlicki-Baase EG. The emerging role of glucagon-like peptide 1 in binge eating. *J Endocrinol*. 2024;262(1):e230405. doi: <https://doi.org/10.1530/JOE-23-0405>
11. Kanoski SE, Hayes MR, Skibicka KP. GLP-1 and weight loss: unraveling the diverse neural circuitry. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2016;310(10):R885-R895. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00520.2015>
12. Robert SA, Rohana AG, Shah SA, Chinna K, Wan Mohamud WN, Kamaruddin NA. Improvement in binge eating in non-diabetic obese individuals after 3 months of treatment with liraglutide - A pilot study. *Obes Res Clin Pract*. 2015;9(3):301-304. doi: <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2015.03.005>
13. Allison KC, Chao AM, Bruzas MB, et al. A pilot randomized controlled trial of liraglutide 3.0 mg for binge eating disorder. *Obes Sci Pract*. 2022;9(2):127-136. doi: <https://doi.org/10.1002/ospa.619>
14. Richards J, Bang N, Ratliff EL, et al. Successful treatment of binge eating disorder with the GLP-1 agonist semaglutide: A retrospective cohort study. *Obes Pillars*. 2023;7:100080. doi: <https://doi.org/10.1016/j.obpill.2023.100080>
15. Chao AM, Wadden TA, Walsh OA, et al. Effects of Liraglutide and Behavioral Weight Loss on Food Cravings, Eating Behaviors, and Eating Disorder Psychopathology. *Obesity (Silver Spring)*. 2019;27(12):2005-2010. doi: <https://doi.org/10.1002/oby.22653>
16. Da Porto A, Casarsa V, Colussi G, Catena C, Cavarape A, Sechi L. Dulaglutide reduces binge episodes in type 2 diabetic patients with binge eating disorder: A pilot study. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(4):289-292. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.03.009>
17. Radkhah H, Rahimpour Anaraki S, Parhizkar Roudsari P, et al. The impact of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) agonists in the treatment of eating disorders: a systematic review and meta-analysis. *Eat Weight Disord*. 2025;30(1):10. doi: <https://doi.org/10.1007/s40519-025-01720-9>
18. Ананян М.В., Старостин И.В., Старостина Е.Г. Влияние синдрома пищевых эксцессов на клинико-психологические характеристики больных сахарным диабетом 2 типа. Сборник тезисов X (XXXI) Национального диабетологического конгресса с международным участием «Сахарный диабет – неинфекционная пандемия XXI века. Макро- и микрососудистые осложнения. Вопросы междисциплинарного взаимодействия» (НДК 2025) 27–30 мая 2025 года – М.: 2025. – С. 301. [Ananyan MV, Starostin IV, Starostina EG. Vliyaniye sindroma pishchevykh ehkstsessov na kliniko-psikhologicheskie kharakteristiki bol'nykh sakharnym diabetom 2 tipa. Sbornik tezisov X (XXXI) Natsional'nogo diabetologicheskogo kongressa s mezhdunarodnym uchastiem «Sakharnyi diabet – neinfektsionnaya pandemiya XXI veka. Makro- i mikrososudistye oslozhneniya. Voprosy mezhdistitsiplinarnogo vzaimodeistviya» (NDK 2025) 27–30 maya 2025 goda – M.: 2025. – S. 301. (In Russ.)]
19. American Psychiatric Association, DSM-5 Task Force. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5™ (5th ed.)*. American Psychiatric Publishing, Inc.; 2013. doi: <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
20. 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 AA, 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/DM12802>
21. Herman BK, Safikhani S, Hengerer D, et al. The patient experience with DSM-5-defined binge eating disorder: characteristics, barriers to treatment, and implications for primary care physicians. *Postgrad Med*. 2014;126(5):52-63. doi: <https://doi.org/10.3810/pgm.2014.09.2800>
22. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *Eating Disorders: recognition and treatment. Full guideline*. National Institute for Health and Care Excellence, 2017. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng69/evidence/full-guideline-pdf-161214767896>
23. Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie (DGPM) (Hrsg.), Deutsche Gesellschaft für Essstörungen (DGEES), Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN), et al. *S-3 Leitlinie Diagnostik und Behandlung der Essstörungen*. Springer, 2018. Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_s3leitlinien/051-0261_S3_Esstoeerung-Diagnostik-Therapie_2020-03.pdf
24. Hay P, Chinn D, Forbes D, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the treatment of eating disorders. *Aust N Z J Psychiatry*. 2014;48(11):977-1008. doi: <https://doi.org/10.1177/0004867414555814>
25. Hilbert A, Hoek HW, Schmidt R. Evidence-based clinical guidelines for eating disorders: international comparison. *Curr Opin Psychiatry*. 2017;30(6):423-437. doi: <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000360>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*Ананян Мариам Валерьевна, аспирант [Mariam V. Ananyan, postgraduate student]; адрес: Россия, 129110, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2 [61/2, Shchepkina street, 129110 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-6263-3790>; e-mail: aymariam@mail.ru

Старостина Елена Георгиевна, д.м.н., профессор [Elena G. Starostina, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3328-2812>; Researcher ID: C-9409-2014; Scopus Author ID: 7003980023; eLibrary SPIN: 6977-0793; e-mail: elena.starostina@rambler.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Старостина Е.Г., Ананян М.В. Эффективность и безопасность агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 в лечении синдрома пищевых эксцессов у больных сахарным диабетом 2 типа: пилотное исследование в реальной клинической практике // *Сахарный диабет*. — 2025. — Т. 28. — №6. — С. 504-514. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13410>

TO CITE THIS ARTICLE:

Starostina EG, Ananyan MV. Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in the treatment of binge eating disorder in type 2 diabetic patients: a pilot study in real world clinical practice. *Diabetes Mellitus*. 2025;28(6):504-514. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13410>

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА САХАРНОГО ДИАБЕТА У ДЕТЕЙ РЕСПУБЛИКИ САХА (ЯКУТИЯ)



© С.А. Евсеева¹, М.Е. Никифорова², А.Ф. Желобцова², Н.А. Данилов^{2,3}, Л.А. Сыдыкова³, Я.А. Мунхалова³, О.А. Вихрева³, С.С. Слепцова³, Т.Е. Бурцева^{1,3*}

¹Якутский научный центр комплексных медицинских проблем, Якутск

²Республиканская больница №1 — Национальный центр медицины им. М.Е. Николаева, Якутск

³Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова, Якутск

ОБОСНОВАНИЕ. Изучение клинико-эпидемиологических характеристик любой патологии в регионах, имеющих централизованную систему медицинской помощи, весьма информативно. Так, Республика Саха (Якутия) интересна для проведения эпидемиологических исследований ввиду возможности учета всех случаев сахарного диабета (СД) у детей в отделении детской эндокринологии и гастроэнтерологии Педиатрического центра Республиканской больницы №1 — Национального центра медицины им. М.Е. Николаева (РБН^{№1} — НЦМ им. М.Е. Николаева), население региона этнически гетерогенно.

ЦЕЛЬ. Изучение клинико-эпидемиологических характеристик СД 1 и 2 типа в Республике Саха (Якутия).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В статье описана клинико-эпидемиологическая характеристика СД 1 и 2 типов у детей в Республике Саха (Якутия). По данным официальной статистики выявлено повышение заболеваемости детей СД в период с 2018–2024 гг.

РЕЗУЛЬТАТЫ. По данным республиканского регистра отделения эндокринологии и гастроэнтерологии Педиатрического центра РБН^{№1} — НЦМ им. М.Е. Николаева, определены возраст дебюта, этническая характеристика контингента пациентов, возрастнo-половые особенности и особенности терапии. За последние 7 лет в Республике Саха (Якутия) отмечается стойкое повышение заболеваемости СД 1 и 2 типа среди детей 0–17 лет. СД 1 типа (СД1) одинаково часто болеют дети-якуты и русские, СД 2 типа (СД2) — преимущественно дети-якуты. Возраст дебюта СД1 — 10–14 лет, причем чаще болеют девочки. 90% детей в дебюте СД1 поступают в состоянии кетоацидоза. В терапии СД1 используется комбинация препаратов — аналогов инсулина, при СД2 — в основном метформин.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Клинико-эпидемиологическая ситуация по СД у детей и подростков в Республике Саха (Якутия) требует особого внимания и принятия новых организационных мероприятий в рамках федеральных и региональных программ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет; заболеваемость; дети; якуты; Якутия.

CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF DIABETES MELLITUS IN CHILDREN OF THE REPUBLIC OF SAKHA (YAKUTIA)

© Sardana A. Evseeva¹, Margarita E. Nikiforova², Ayana F. Zhelobtsova², Nikolay A. Danilov^{2,3}, Lubov A. Sydykova³, Yana A. Munkhalova³, Olga A. Vikhreva³, Snezhana S. Sleptsova³, Tatiana E. Burtseva^{1,3*}

¹Yakut Science Center of Complex Medical Problems, Yakutsk, Russia

²Republican Hospital №1 — National Center of Medicine named after M.E. Nikolaev, Yakutsk, Russia

³North-Eastern Federal University named after M.K. Ammosov, Yakutsk, Russia

BACKGROUND: The study of the clinical and epidemiological characteristics of any pathology in regions with a centralized medical care system is very informative. Thus, the Republic of Sakha (Yakutia) is very interesting for conducting epidemiological studies in view of the possibility of accounting for all cases of diabetes in children in the Department of Pediatric Endocrinology and Gastroenterology of the Pediatric Center of the Republic hospital № 1 — the National Center of Medicine named after M.E. Nikolaev (RHN^{№1} — NCM named after M.E. Nikolaev), the population of the region is ethnically heterogeneous.

OBJECTIVE: To study the clinical and epidemiological characteristics of type 1 and type 2 diabetes mellitus in the Republic of Sakha (Yakutia).

MATERIALS AND METHODS: The article describe the clinical and epidemiological characteristics of type 1 and type 2 diabetes in children in the Republic of Sakha (Yakutia). According to official statistics, an increase in the incidence of diabetes mellitus in children has been revealed in the period from 2018–2024.

RESULTS: According to the data of the republican registry of the Department of Endocrinology and Gastroenterology of the Pediatric Center of the RHN^{№1} — NCM named after M.E. Nikolaev, the age of the debut, the ethnic characteristics of the patient population, age-sex characteristics and features of therapy were determined. Over the past 7 years, the Republic of

Sakha (Yakutia) has seen a steady increase in the incidence of type 1 and type 2 diabetes among children aged 0–17 years. Yakut and Russian children suffer from type 1 diabetes equally often, and Yakut children mostly suffer from type 2 diabetes. The age of onset of type 1 diabetes is 10–14 years, and girls are more likely to be ill. 90% of children at the onset of type 1 diabetes are admitted in a state of ketoacidosis. In the treatment of type 1 diabetes, a combination of insulin analogues is used, with type 2 diabetes mainly metformin.

CONCLUSION: The clinical and epidemiological situation of diabetes mellitus in children and adolescents in the Republic of Sakha (Yakutia) requires special attention and the adoption of new organizational measures within the framework of federal and regional programs.

KEYWORDS: *diabetes mellitus; morbidity; children; yakut; Yakutia.*

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) — одно из социально-значимых заболеваний в мире с высокой инвалидизацией и летальностью при отсутствии своевременной адекватной заместительной терапии [1, 2, 3]. Масштабы распространенности СД у детей в последние постпандемические годы характеризуются резким подъемом [4]. Этот скачок распространенности СД должен существенно изменить всю систему эндокринологической службы. С 2023 г. в Российской Федерации принят федеральный проект «Борьба с сахарным диабетом», который с 2025 г. вошел в национальный проект «Продолжительная и активная жизнь».

СД 1 типа (СД1) в свою очередь самая распространенная и актуальная патология эндокринной системы у детей, имеющая высокую социальную значимость ввиду высокой заболеваемости и инвалидизации. Именно она составляет до 90% всех случаев диабета у детей [5]. По данным Международной диабетической федерации (IDF), в мире СД1 болеют около 9 млн человек, из них около 1 млн — дети до 17 лет [6, 7]. Заболеваемость СД1 в мире широко варьирует в разных странах и у представителей разных этнических групп. Так, высокая первичная заболеваемость зарегистрирована в скандинавских странах, самая низкая — в азиатских [8, 9]. Описано, что заболеваемость СД1 зависит от пола, возраста и национальности ребенка [10, 11, 12, 13]. Ежегодный прирост первичной заболеваемости СД1 составляет 3–4% [14, 5]. В Российской Федерации (РФ) создана База данных клинико-эпидемиологического мониторинга сахарного диабета, по которой возможно определить региональные тренды общей и первичной заболеваемости [15, 16, 5]. Таким образом, изучение распространенности, заболеваемости СД у детей приобретает особую значимость для мониторинга ведущих тенденций и расчета потребности в специализированной медицинской помощи при данной патологии.

Республика Саха (Якутия) имеет централизованную сеть лечебно-профилактических учреждений, причем единственное отделение детской эндокринологии и гастроэнтерологии на 30 коек расположено в г. Якутске в Педиатрическом центре РБН^{№1} — НЦМ им. М.Е. Николаева. Это дает нам возможность изучить эпидемиологию СД в этнически гетерогенной популяции региона.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено одноцентровое, одномоментное, ретроспективное исследование.

Объект исследования

Ретроспективные данные, формы федерального статистического наблюдения №12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации» за период с 2018 по 2024 гг. по данным Якутского республиканского информационно-аналитического центра Министерства здравоохранения Республики Саха (Якутия). Рассчитаны показатели общей заболеваемости (общее количество зарегистрированных заболеваний) и первичной заболеваемости (случаи с впервые в жизни установленным диагнозом) СД 1 и 2 типа у детей от 0 до 17 лет (включительно). Данные об общей численности детского населения на начало соответствующего года получены из бюллетеней Федеральной службы государственной статистики (Росстат, rosstat.gov.ru).

Также представлен анализ ретроспективных данных республиканского регистра детей с СД отделения эндокринологии и гастроэнтерологии Педиатрического центра ГАУ РС (Я) РБН^{№1} — НЦМ им. М.Е. Николаева. Всего на начало 2024 г. в республиканском регистре отделения эндокринологии и гастроэнтерологии Педиатрического центра ГАУ РС (Я) РБН^{№1} — НЦМ им. М.Е. Николаева зарегистрировано 255 детей с диагнозом «Сахарный диабет 1 типа», 29 детей с диагнозом «Сахарный диабет 2 типа».

Статистический анализ

Анализ полученных результатов динамического и интервального рядов был проведен с помощью статистических показателей. Также оценена степень тесноты возрастнo-половой характеристики дебюта СД1 с помощью корреляционного анализа.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено локальным комитетом по биомедицинской этике ФГБНУ «ЯНЦ КМП» (выписка из протокола №54 от 20.12.2021).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Как показано на рисунке 1, в динамике с 2018 г. отмечается повышение общей и первичной заболеваемости СД1. Так, общая заболеваемость СД1 в 2018 г. — 98,4 на 100 000 детского населения, в 2024 г. — 117,3. В целом прирост общей заболеваемости с 2018 по 2024 гг. составил 19,2%. Пик заболеваемости зарегистрирован в 2022 г. и составил 140,6 на 100 000 детского населения. И с 2023 г. отмечается тенденция к снижению общей заболеваемости СД1 у детей 0–17 лет.

Первичная заболеваемость СД1 имеет тенденцию к повышению: в 2018 г. — 9,2 на 100 000 детского населения, в 2024 г. — 16,7. В целом, прирост первичной заболеваемости с 2018 по 2024 гг. составил 81,5%. Пик заболеваемости зарегистрирован в 2023 г. и составил 26,5 на 100 000 детского населения. И с 2023 г. отмечается тенденция к снижению первичной заболеваемости СД1 у детей. В литературе описано резкое повышение первичной заболеваемости СД1 в ряде регионов России в постпандемийный период. И эта же тенденция характерна для Республики Саха (Якутия) (рис. 1). В целом, показатель и первичной, и общей заболеваемости СД1 детей от 0–17 лет в Республике Саха (Якутия) ниже общероссийского уровня и в 2024 г. составил 16,7 и 117,3 на 100 тыс. детского населения соответственно (РФ, 2023 г.: первичная заболеваемость СД1 — 26,5; общая заболеваемость — 203,2 на 100 тыс. детского населения) [5].

Общая заболеваемость СД 2 типа (СД2) в динамике за 2018–2024 гг. повысилась. Так, в 2018 г. — 5,7 на 100 000 детского населения, в 2024 г. — 12,2. Прирост за изучаемый период составил 112,2%. Показатель первичной заболеваемости имеет тенденцию к повышению. Так, в 2018 г. — 2,3 на 100 000 детского населения, в 2024 г. — 3,0, однако с 2023 г. данный показатель имеет тенденцию к снижению. Пик заболеваемости СД2 был в 2023 г. Прирост с 2018 г. составил 30,4% (рис. 2).

Ретроспективный анализ данных регистра отделения эндокринологии и гастроэнтерологии Педиатрического центра РБ№1-НЦМ им. М.Е. Николаева позволил описать клинико-эпидемиологическую характеристику СД у детей от 0–17 лет в Республике Саха (Якутия). Всего на начало 2024 г. на учете в отделении эндокринологии и гастроэнтерологии Педиатрического центра РБ№1-НЦМ им. М.Е. Николаева состоит 255 детей с СД1 (90%), 29 детей с СД2 (10%).

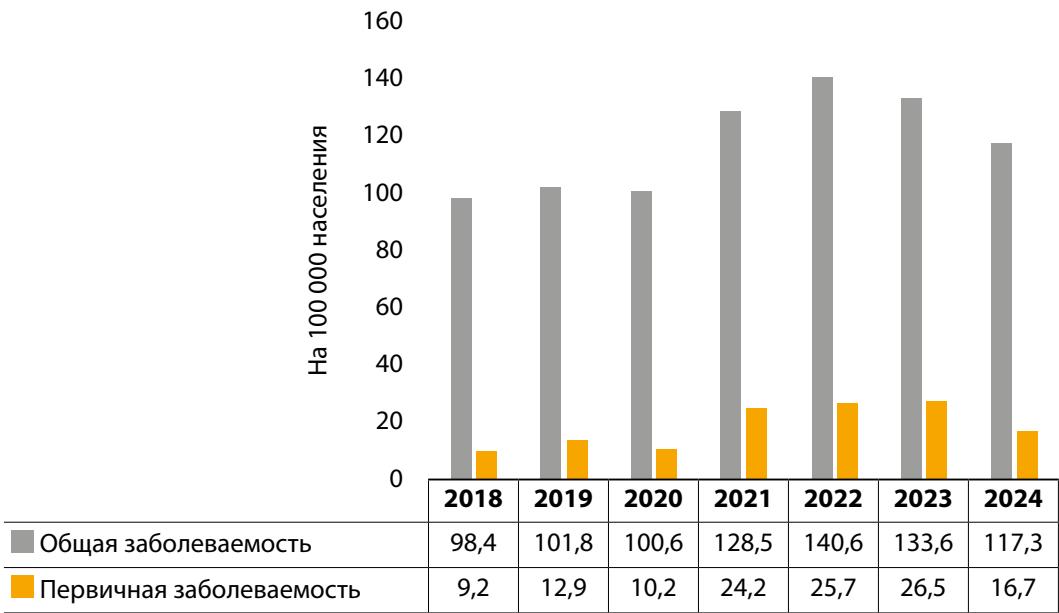


Рисунок 1. Динамика общей и первичной заболеваемости сахарным диабетом 1 типа детей от 0–17 лет в Республике Саха (Якутия).

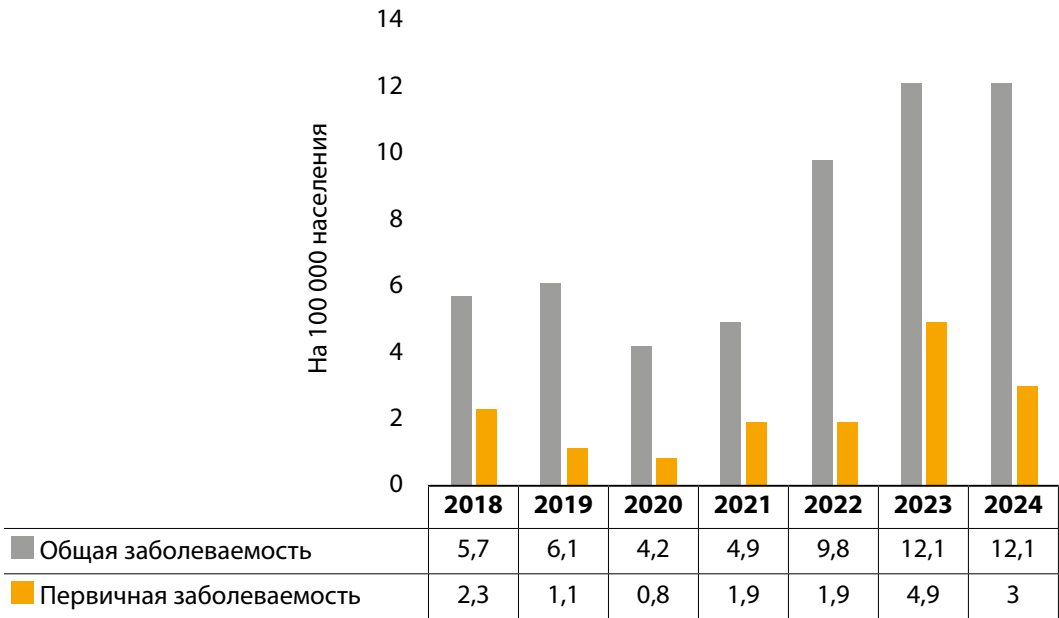


Рисунок 2. Динамика общей и первичной заболеваемости сахарным диабетом 2 типа детей от 0–17 лет в Республике Саха (Якутия).

Как показано в таблице 1, с 2020 по 2023 гг. наблюдается значительный рост числа детей, болеющих СД1 и СД2.

Как показано в таблице 2, по данным республиканского регистра, СД1 встречается с одинаковой частотой у детей якутов и русских, СД2 чаще зарегистрирован у детей якутов (68,9%), чем у русских.

По данным республиканского регистра, наиболее часто СД1 выявлен у детей из г. Якутска, промышленных и сельскохозяйственных районов. СД2 — наиболее часто выявлен у детей из сельскохозяйственных районов (районы преимущественного проживания якутов) и г. Якутске (табл. 3).

Как показано в таблице 4, пик дебюта СД1 — 10–14 лет, затем — 5–9 лет. Причем в 10–14 лет и 15–17 лет чаще болеют девочки, в остальных возрастных группах чаще

болеют мальчики. В возрастной группе 10–14 лет обнаружена отрицательная зависимость между переменными, 15–17 лет — умеренно положительная зависимость, а 0–4 и с 5–9 лет высокая корреляционная связь между переменными.

Дебют СД1: ежегодно 1–2 ребенка в год поступают в доклинической стадии, высокий уровень сахара определяется при профилактических медицинских осмотрах, 10% детей поступают в состоянии кетоза, 90% детей поступают в состоянии кетоацидоза, из них у 53% средней и тяжелой степени.

Как показано в таблице 5 при СД1 у детей используют препараты инсулинов в комбинации. При СД2 у детей в основном назначался метформин (86%), реже — препараты инсулинов.

Таблица 1. Динамика численности детей с сахарным диабетом в Республике Саха (Якутия) по данным Базы данных клинико-эпидемиологического мониторинга сахарного диабета на территории Российской Федерации

Показатели	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024
СД1, n	192	195	198	218	240	268	255
СД2, n	7	10	6	16	15	30	24

Примечание. СД1 — сахарный диабет 1 типа, СД2 — сахарный диабет 2 типа.

Таблица 2. Этническая характеристика детей с сахарным диабетом 1 и 2 типа в Республике Саха (Якутия)

Показатели	Сахарный диабет 1 типа		Сахарный диабет 2 типа	
	якуты	русские	якуты	русские
n	123	132	20	9
Частота встречаемости всех типов диабета, в %	48,2	51,8	68,9	31,1

Таблица 3. Распределение детей с сахарным диабетом по месту жительства

Социо-территориальные зоны (Тырылгин М.А., 2008)	Сахарный диабет 1 типа	Сахарный диабет 2 типа
Арктическая, n (%)	16 (6,3)	1 (3,4)
Смешанная, n (%)	17 (6,6)	1 (3,4)
Сельскохозяйственная, n (%)	43 (16,8)	13 (44,8)
Промышленная, n (%)	73 (28,6)	3 (10,3)
г. Якутск, n (%)	106 (41,5)	11 (4,3)
Республика Саха (Якутия), n	255	29

Таблица 4. Возрастно-половая характеристика дебюта сахарного диабета 1 типа у детей Республики Саха (Якутия)

Показатель	Возрастные группы			
	0–4 (n=16)	5–9 (n=60)	10–14 (n=111)	15–17 (n=68)
Мальчики, %	5,2	30,8	38,2	25,7
Девочки, %	2,0	20,7	49,6	27,7
Половая зависимость заболевания	М>Д	М>Д	М<Д	М>Д
Коэффициент корреляции между Д и М, сила и характер корреляционной связи	0,99124 Весьма высокая, функциональная	0,73144 Высокая, сильная	-0,48978 Средняя отрицательная	0,301511 Умеренная положительная

Примечание. Д — девочки; М — мальчики.

Таблица 5. Структура сахароснижающей терапии при сахарном диабете 1 и 2 типа у детей Республики Саха (Якутия)

Комбинация препаратов	n	%
Сахарный диабет 1 типа		
Аспарт + деглюдек	185	72,5
Аспарт + детемир	28	10,9
Аспарт + гларгин	18	7,0
Глулизин + гларгин	15	5,8
Лизпро + детемир	9	3,5
Сахарный диабет 2 типа		
Метформин	25	86,2
Инсулины (смешанный, базис-болюсная)	3	12,0
Лираглутид	1	2,9

Таблица 6. Средний уровень гликированного гемоглобина у детей и подростков с сахарным диабетом 1 и 2 типа в Республике Саха (Якутия), %

Год	0–14 лет	15–17 лет
Сахарный диабет 1 типа		
2023	10,50%	8,91%
2024	9,33%	10,79%
2025	9,85%	11,17%
Сахарный диабет 2 типа		
2023	7,95%	7,00%
2024	6,25%	7,60%
2025	7,02%	7,41%

В таблице 6 отражена динамика среднего уровня гликированного гемоглобина у детей и подростков с СД1 и СД2 по данным Базы данных клинико-эпидемиологического мониторинга СД. В среднем данный показатель у детей с СД1 остается на стабильном уровне. Данные получены из Базы данных клинико-эпидемиологического мониторинга СД на территории Российской Федерации, в нем учитываются все пациенты, в том числе, с дебютом СД1. Показатели углеводного обмена у пациентов с СД2, ожидаемо, более приближены к целевому диапазону контроля, что обусловлено характером течения заболевания.

ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение клинико-эпидемиологических характеристик СД в Республике Саха (Якутия) является приоритетным направлением в ходе реализации федерального проекта «Борьба с сахарным диабетом», Национального проекта «Продолжительная и активная жизнь».

Согласно республиканскому регистру, 90% случаев СД у детей и подростков — это СД1. Данные медицинской литературы подтверждают, что СД1 действительно является преобладающей формой диабета в детском возрасте, составляя около 90% всех случаев [15, 16, 5]. Это заболевание социально значимое, имеющее повышенный риск инвалидизации и смертности от осложне-

ний, влияющее на качество и продолжительность жизни населения.

В нашем исследовании проведена оценка динамики первичной и общей заболеваемости детей 0–17 лет СД1 и СД2. Полученные результаты свидетельствуют, что за последние 7 лет в Республике Саха (Якутия), как и в среднем по РФ отмечается стойкое повышение заболеваемости СД1 и СД2 среди детей и подростков [7, 5]. Показатель общей заболеваемости СД1 за изучаемый период повысился на 19,2%, а первичной заболеваемости — 81,5%. В целом в мире отмечается глобальный рост заболеваемости СД1 [6, 17], меж тем описано, что по результатам популяционных исследований в ряде стран отмечается замедление темпов прироста и выход на плато по показателям заболеваемости [12, 18].

По данным российского регистра, первичная заболеваемость СД1 у детей 0–17 лет находится на относительно стабильном уровне: 26,5–27,2 на 100 000 детского населения. На основе российского регистра определены региональные особенности заболеваемости. Так, высокие показатели первичной заболеваемости СД1 у детей 0–17 лет наблюдаются в Санкт-Петербурге, Ленинградской области, Ненецком автономном округе, низкие показатели в национальных республиках — в Республике Чечня, Республике Дагестан, Республике Ингушетия, Республике Калмыкия, Республике Тыва. Именно в этих регионах отмечается наиболее выраженный прирост

заболеваемости за последние годы при низких показателях [5]. Такая же тенденция описана нами в Республике Саха (Якутия).

Выявлены различия в частоте регистрации СД1 и СД2 у детей якутов и русских, проживающих в Республике Саха (Якутия). Возможно, это связано с этническими особенностями в развитии эндокринной патологии, в частности в механизмах развития преддиабета [19, 20, 21], особенностью питания (переход от традиционного питания к современному, переход от высоко-жирового типа питания к углеводному), средовыми факторами, социальными факторами (уровнем жизни населения в регионах, отсутствием питания школьников) [22]. По нашим данным, СД1 одинаково часто болеют дети якуты и русские, СД2 — преимущественно дети-якуты. Почти половина детей с СД1 проживают в г. Якутске, с СД2 — в сельскохозяйственных районах, где преимущественно проживает коренное население (якуты). Возможно, в развитии СД среди коренного населения имеет роль средовых факторов и роль наследственных форм диабета [3, 20]. Кроме того, на показатели заболеваемости населения аутоиммунными заболеваниями существенное влияние оказала пандемия коронавирусной инфекции, что тоже может быть одним из факторов развития СД1 [23, 24].

Возраст дебюта СД1 — 10–14 лет, причем чаще болеют девочки. В терапии СД1 используется комбинация препаратов инсулина, при СД2 — в основном метформин.

Таким образом, резкий скачок заболеваемости СД1 и СД2 у детей от 0–17 лет в Республике Саха (Якутия) за 2018–2024 гг. требует постоянного мониторинга ситуации и разработки региональных программ первичной профилактики, изучения предикторов развития и глубоких молекулярно-генетических исследований. Федеральный проект «Борьба с сахарным диабетом» позволит регионам лучше и на регулярной основе проводить анализ заболеваемости, частоты осложнений, смертности, что позволит разработать научно-обоснованные рекомендации для совершенствования эндо-

кринологической службы на местах и проводить расчет затрат системы здравоохранения. Полученные данные являются основанием для того, чтобы совершенствовать детскую эндокринологическую службу региона, в частности, необходимо отдельное детское эндокринологическое отделение в Педиатрическом центре РБ№1 — НЦМ им. М.Е. Николаева. Клинико-эпидемиологические, молекулярно-генетические, метаболические особенности аутоиммунного СД у якутов будут изучены в рамках научного проекта совместно с ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии имени академика И.И. Дедова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по теме НИР «Этнические, генетические, клеточные и средовые факторы в формировании различных форм аутоиммунного СД на территории Российской Федерации».

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках госзадания Министерства науки и образования РФ (FSRG-2026-0008) и темы НИР ФГБНУ «ЯНЦ КМП» «Фундаментальные основы формирования и сохранения здоровья детского населения на Севере» (номер госрегистрации: 1022041300003-6).

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

Участие авторов. Евсеева С.А. — разработка дизайна исследования; Никифорова М.Е., Желобцова А.Ф., Данилов Н.А. — создание регистра пациентов для исследования; Сыдыкова Л.А. — разработка дизайна исследования, написание текста публикации; Мунхалова Я.А. — написание текста публикации и редактирование; Вихрева О.А. — статистическая обработка материала; Слепцова С.С. — редактирование рукописи; Бурцева Т.Е. — написание текста публикации, редактирование текста, 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

1. Глобальный доклад по диабету. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2018. [Global Diabetes Report. Geneva: World Health Organization; 2018. (In Russ.)]
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Динамика клинико-эпидемиологических показателей сахарного диабета в Российской Федерации в 2018–2022 гг. В сборнике: Персонализированная медицина и практическое здравоохранение. сборник тезисов X (XXIX) Национального конгресса эндокринологов с международным участием. — Москва: 2023. С. 20–21. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Dynamics of clinical and epidemiological indicators of diabetes mellitus in the Russian Federation in 2018–2022. In: Personalized medicine and practical healthcare. collection of abstracts of the X (XXIX) National Congress of Endocrinologists with international participation. Moscow; 2023. pp. 20–21. (In Russ.)]
3. Сечко Е.А., Романенкова Е.М., Еремина И.А., и др. Роль специфических панкреатических антител в дифференциальной диагностике полной клинико-лабораторной ремиссии сахарного диабета 1 типа и MODY у детей // *Сахарный диабет*. — 2022. — Т. 25. — №5. — С. 449–457. [Sechko EA, Romanenkova EM, Eremina IA, et al. The role of specific pancreatic antibodies in the differential diagnosis of complete clinical and laboratory remission of type 1 diabetes mellitus and MODY in children. *Diabetes mellitus*. 2022;25(5):449–457. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM12921>
4. 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>
5. Лаптев Д.Н., Безлепкина О.Б., Шешко Е.Л., и др. Основные эпидемиологические показатели сахарного диабета 1 типа у детей в Российской Федерации за 2014–2023 годы // *Проблемы эндокринологии*. — 2024. — Т. 70. — №5. — С. 76–83. [Laptev DN, Bezlepkina OB, Sheshko EL, et al. The main epidemiological indicators of type 1 diabetes in children in the Russian Federation for 2014–2023. *Problems of Endocrinology*. 2024;70(5):76–83. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl13515>

6. Ogle GD, James S, Dabelea D, et al. Global estimates of incidence of type 1 diabetes in children and adolescents: Results from the International Diabetes Federation Atlas, 10th edition. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022;183:109083. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109083>
7. Gregory GA, Robinson TIG, Linklater SE, et al. Global incidence, prevalence, and mortality of type 1 diabetes in 2021 with projection to 2040: a modelling study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(10):741-760. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00218-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00218-2)
8. Knip M. Type 1 diabetes in Finland: past, present, and future. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(5):259-260. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00074-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00074-7)
9. Li Y, Qian K, Wu D, et al. Incidence of Childhood Type 1 Diabetes in Beijing During 2011-2020 and Predicted Incidence for 2025-2035: A Multicenter, Hospitalization-Based Study. *Diabetes Ther.* 2023;14(3):519-529. doi: <https://doi.org/10.1007/s13300-023-01367-8>
10. Manuwald U, Schoffer O, Kugler J, et al. Trends in incidence and prevalence of type 1 diabetes between 1999 and 2019 based on the Childhood Diabetes Registry of Saxony, Germany. *PLoS One.* 2021;16(12):e0262171. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0262171>
11. Wändell PE, Carlsson AC. Time trends and gender differences in incidence and prevalence of type 1 diabetes in Sweden. *Curr Diabetes Rev.* 2013;9(4):342-349. doi: <https://doi.org/10.2174/15733998113099990064>
12. Patterson CC, Harjutsalo V, Rosenbauer J, et al. Trends and cyclical variation in the incidence of childhood type 1 diabetes in 26 European centres in the 25 year period 1989-2013: a multicentre prospective registration study. *Diabetologia.* 2019;62(3):408-417. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4763-3>
13. McKenna A, O'Regan M, Ryder K, Fitzgerald H, Hoey H, Roche E. Incidence of childhood type 1 diabetes mellitus in Ireland remains high but no longer rising. *Acta Paediatr.* 2021;110(7):2142-2148. doi: <https://doi.org/10.1111/apa.15836>
14. Libman I, Haynes A, Lyons S, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes.* 2022;23(8):1160-1174. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.13454>
15. Дедов И.И., Шестакова М.В., Петеркова В.А., и др. Сахарный диабет у детей и подростков по данным Федерального регистра Российской Федерации: динамика основных эпидемиологических характеристик за 2013–2016 гг. // *Сахарный диабет.* — 2017. — Т. 20. — №6. — С. 392-402. [Dedov II, Shestakova MV, Peterkova VA, et al. Diabetes mellitus in children and adolescents according to the Federal diabetes registry in the Russian Federation: dynamics of major epidemiological characteristics for 2013–2016. *Diabetes mellitus.* 2017;20(6):392-402. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM9460>
16. Петрайкина Е.Ф., Лаптев Д.Н., Воронцова И.Г., и др. Сахарный диабет 1 типа у детей и подростков г. Москвы. Данные Московского сегмента Федерального регистра больных сахарным диабетом 2015–2020 гг. // *Проблемы эндокринологии.* — 2021. — Т. 67. — №6. — С. 113-123. [Petryaykina EE, Laptev DN, Vorontsova IG, et al. Diabetes mellitus type 1 in children and adolescents in Moscow. Data from the Moscow Segment of the Federal Register of Diabetic Patients 2015–2020. *Problems of Endocrinology.* 2021;67(6):113-123. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl12795>
17. Tuomilehto J, Ogle GD, Lund-Blix NA, Stene LC. Update on Worldwide Trends in Occurrence of Childhood Type 1 Diabetes in 2020. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2020;17(Suppl 1):198-209. doi: <https://doi.org/10.17458/per.vol17.2020.tol.epidemiologychildtype1diabetes>
18. Parviainen A, But A, Siljander H, et al. Decreased Incidence of Type 1 Diabetes in Young Finnish Children. *Diabetes Care.* 2020;43(12):2953-2958. doi: <https://doi.org/10.2337/dc20-0604>
19. Абрамов Д.Д., Дедов И.И., Хаитов Р.М., и др. Сравнение вклада системы HLA и других генов иммунного ответа в формирование генетической предрасположенности к развитию сахарного диабета 1-го типа // *Иммунология.* — 2012. — Т. 33. — №1. — С. 4-6. [Abramov DD, Dedov II, Haitov RM, et al. Comparison of the contribution of the HLA system and other immune response genes to the development of genetic predisposition to type 1 diabetes mellitus. *Immunologiya.* 2012;33(1):4-6. (In Russ.)]
20. Титович Е.В., Кураева Т.Л., Данилова Г.И., и др. Ассоциация сахарного диабета 1 типа с полиморфными аллелями генов HLA класса II в якутской и русской популяциях // *Сахарный диабет.* — 2009. — Т. 12. — №3. — С. 26-32. [Titovich EV, Kuraeva TL, Danilova GI, et al. Association of type 1 diabetes mellitus (DM1) with polymorphous alleles of class II HLA genes in Yakutian and Russian populations. *Diabetes mellitus.* 2009;12(3):26-32. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5448>
21. Дедов И.И., Шестакова М.В., Кураева Т.Л., и др. Нозологическая гетерогенность, молекулярная генетика и иммунология аутоиммунного сахарного диабета // *Вестник Российской Академии Медицинских Наук.* // 2015. — Т. 70. — №2. — С. 132-139. [Dedov II, Shestakova MV, Kuraeva TV, et al. Nozologicheskaya geterogennost', molekulyarnaya genetika i immunologiya autoimmunnogo saharnogo diabeta. *Vestnik Rossijskoj Akademii Medicinskih Nauk.* 2015;70(2):132-139. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15690/vramn.v70i2.1305>
22. Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. *Lancet.* 2014;383(9911):69-82. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60591-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60591-7)
23. Kamrath C, Rosenbauer J, Eckert AJ, et al. Incidence of Type 1 Diabetes in Children and Adolescents During the COVID-19 Pandemic in Germany: Results From the DPV Registry. *Diabetes Care.* 2022;45(8):1762-1771. doi: <https://doi.org/10.2337/dc21-0969>
24. Шадрина Э.М., Черняк И.Ю., Головенко И.М., и др. Пандемия COVID-19 и заболеваемость детей сахарным диабетом I типа в Краснодарском крае // *Евразийский союз ученых. Серия: медицинские, биологические и химические науки.* — 2023. — № 3–1(104). — С. 35–42. [Shadrina EM, Chernyak IY, Golovenko IM, et al. The COVID-19 pandemic and the incidence of type 1 diabetes in children in the Krasnodar Territory. *Eurasian Union of Scientists. Series: medical, biological and chemical sciences.* 2023;3-1(104):35–42. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.31618/ESU.2413-9335.2023.4.104.1.1784>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Бурцева Татьяна Егоровна**, д.м.н., профессор [Tatiana E. Burtseva, MD, PhD, Professor]; адрес: Россия, 677000, г. Якутск, ул. Кулаковского, д. 36 [address: 36 Kulakovskogo street, Yakutsk, 677000, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5490-2072>; eLibrary SPIN: 5032-4405; e-mail: bourtsevata@yandex.ru

Евсеева Сардана Анатольевна, к.м.н., в.н.с. [Sardana A. Evseeva, MD, PhD, leading researcher]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9854-8220>; eLibrary SPIN: 8710-7611; e-mail: sarda79@mail.ru

Никифорова Маргарита Егоровна [Margarita E. Nikiforova, MD]; e-mail: n_kynnei@mail.ru

Желобцова Аяна Федотовна [Ayana F. Zhelobtsova, MD]; e-mail: zelobcovaana@gmail.com

Данилов Николай Андреевич, м.н.с. [Nikolay A. Danilov, MD, junior research associate]; eLibrary SPIN: 7360-6207; e-mail: danilov.na.94@mail.ru

Сыдыкова Любовь Ахмедовна, к.м.н., доцент [Lubov A. Sydykova, MD, PhD, Associate Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8377-7012>; eLibrary SPIN: 7713-1638; e-mail: sydlub@mail.ru

Мунхалова Яна Афанасьевна, к.м.н., доцент [Yana A. Munkhalova, MD, PhD, Associate Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9657-5612>; eLibrary SPIN: 9941-0531; e-mail: tokmacheva@mail.ru

Вихрева Ольга Анатольевна, к.ф.-м.н. [Olga A. Vikhreva, PhD of Physics and Mathematics Sciences];

eLibrary SPIN: 4298-0163; e-mail: ovixreva@mail.ru

Слепцова Снежана Спиридоновна, д.м.н., доцент [Snezhana S. Sleptsova, MD, PhD, Associate Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0103-4750>; eLibrary SPIN: 2677-0163; e-mail: sssleptsova@yandex.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Евсеева С.А., Никифорова М.Е., Желобцова А.Ф., Данилов Н.А., Сыдыкова Л.А., Мунхалова Я.А., Вихрева О.А., Слепцова С.С., Бурцева Т.Е. Клинико-эпидемиологическая характеристика сахарного диабета у детей Республики Саха (Якутия) // *Сахарный диабет*. — 2025. — Т. 28. — №6. — С. 515-522. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13188>

TO CITE THIS ARTICLE:

Evseeva SA, Nikiforova ME, Zhelobtsova AF, Danilov NA, Sydykova LA, Munkhalova YA, Vikhreva OA, Sleptsova SS, Burtseva TE. Clinical and epidemiological characteristics of diabetes mellitus in children of the republic of Sakha (Yakutia). *Diabetes Mellitus*. 2025;28(6):515-522. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13188>

МИКРОРНК КАК МИШЕНИ И БИОМАРКЕРЫ ФИБРОЗА МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА



© О.И. Венгржиновская*, И.З. Бондаренко, О.А. Шацкая, А.А. Лобкова, Н.В. Тарбаева, А.Ю. Корнелюк, В.Ю. Калашников, М.В. Шестакова, Н.Г. Мокрышева

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

ОБОСНОВАНИЕ. Структурно-морфологические изменения сердца у молодых пациентов с сахарным диабетом 1 типа (СД1) возникают на доклинической стадии сердечно-сосудистых заболеваний и ухудшают сердечно-сосудистый прогноз у данной категории больных. Фиброз миокарда является одним из основных факторов, влияющих на ригидность миокарда желудочков и развитие сердечной недостаточности. Поиск ранних маркеров ремоделирования миокарда, среди которых особый интерес представляют микроРНК, позволит улучшить диагностику и снизить риск сердечно-сосудистых осложнений.

ЦЕЛЬ. Изучить уровень экспрессии отдельных микроРНК, участвующих в процессах ремоделирования миокарда у молодых пациентов с СД1.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Исследование проведено на базе ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии имени академика И.И. Дедова» Минздрава России. В исследование включено 110 участников без сердечно-сосудистых заболеваний с разделением на 2 группы: 80 пациентов с СД1 (основная группа) и 30 человек без СД1 (группа сравнения). Всем участникам было проведено общеклиническое обследование, биоимпедансометрия, электрокардиография, магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца с применением технологии T-1 mapping (используется для количественного измерения фиброзных изменений миокарда, экстрацеллюлярной фракции и построением пиксельной схемы строения сердца), эргоспирометрия, оценка уровня экспрессии циркулирующих miR-126-5p и miR-21-5p.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В группе пациентов с СД1, по данным обследования, выявлены признаки ремоделирования миокарда: по данным МРТ сердца — утолщение межжелудочковой перегородки ($p=0,028$), задней стенки левого желудочка (ЛЖ) ($p=0,012$), увеличение относительной толщины стенок ЛЖ ($p<0,001$) в сравнении с лицами без СД.

Также в группе пациентов с СД1 выявлены достоверно более низкие уровни кардиопротекторного miR-126-5p ($p=0,046$). Обращает на себя внимание наличие 8,7% пациентов с наличием фиброзной ткани в миокарде в группе пациентов с СД1. В группе контроля таких пациентов не было.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. МРТ сердца с отсроченным контрастированием является существенно более чувствительным по сравнению с эхокардиографией (Эхо-КГ) в отношении выявления диффузного фиброза миокарда, определяющего неблагоприятный сердечно-сосудистый прогноз. В проведенной работе в 8,7% случаев диффузный фиброз миокарда был выявлен у пациентов с СД1 с помощью МРТ сердца. Группа больных СД1 с диффузным фиброзом миокарда характеризовалась более выраженными начальными структурными изменениями миокарда (по данным Эхо-КГ). У пациентов с СД1 наблюдаются более низкие уровни кардиопротективного микроРНК — miR-126-5p.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 1 типа; МРТ сердца; T1-mapping; фиброз миокарда; микроРНК; miR-126-5p; miR-21-5p.

MICRORNAS AS TARGETS AND BIOMARKERS OF MYOCARDIAL FIBROSIS IN PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS

© Oksana I. Vengrzhinovskaya, Irina Z. Bondarenko, Olga A. Shatskaya, Alina A. Lobkova, Natalia V. Tarbaeva, Anastasiya Y. Kornelyuk, Victor Y. Kalashnikov, Marina V. Shestakova, Natalia G. Mokrysheva

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

BACKGROUND: structural and morphological changes in the heart in young patients with type 1 diabetes mellitus occur at the preclinical stage of cardiovascular disease and worsen the cardiovascular prognosis in this group of patients. Myocardial fibrosis is one of the main factors influencing ventricular myocardial stiffness and the development of heart failure. The search for early markers of myocardial remodeling, among which microRNAs are of particular interest, will improve diagnosis and reduce the risk of cardiovascular complications.

OBJECTIVE: to study the expression levels of individual microRNAs involved in myocardial remodeling processes in young patients with type 1 diabetes mellitus.



MATERIALS AND METHODS: the study was conducted at the Federal State Budgetary Institution "I.I. Dedov National Medical Research Center of Endocrinology" of the Ministry of Health of the Russian Federation. The study included 110 participants without cardiovascular disease, divided into 2 groups: 80 patients with type 1 diabetes (the study group) and 30 individuals without type 1 diabetes (control group). All participants underwent a general clinical examination, bioimpedance analysis, electrocardiography, cardiac MRI with T-1 mapping technology (used for quantitative assessment of myocardial fibrotic changes, extracellular volume fraction, and construction of pixel-wise heart structure maps), ergospirometry, and assessment of circulating miR-126-5p and miR-21-5p expression levels.

RESULTS: in the group of patients with type 1 diabetes, examination revealed signs of myocardial remodeling: cardiac MRI revealed thickening of the interventricular septum ($p=0.028$), left ventricular posterior wall ($p=0.012$), and left ventricular relative wall thickness ($p<0.001$), compared with individuals without type 1 diabetes. Additionally, patients with type 1 diabetes demonstrated significantly lower levels of cardioprotective miR-126-5p ($p=0.046$). It is noteworthy that 8.7% of patients in the type 1 diabetes group had fibrous tissue in the myocardium. No such patients were detected in the control group.

CONCLUSION: cardiac MRI with late gadolinium enhancement is significantly more sensitive than echocardiography in detecting diffuse myocardial fibrosis, which indicates an unfavorable cardiovascular prognosis. In this study, diffuse myocardial fibrosis was detected by cardiac MRI in 8.7% of patients with type 1 diabetes. The group of type 1 diabetes patients with diffuse myocardial fibrosis was characterized by more pronounced initial structural myocardial changes (according to echocardiographic data). Patients with type 1 diabetes demonstrate lower levels of cardioprotective microRNA — miR-126-5p.

KEYWORDS: type 1 diabetes mellitus; cardiac MRI; T1-mapping; myocardial fibrosis; microRNA; miR-126-5p; miR-21-5p.

ВВЕДЕНИЕ

Фиброз миокарда является ключевым звеном в патогенезе многих сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и возникает в результате повышенной активности миофибробластов и избыточного отложения внеклеточного матрикса. Ремоделирование миокарда приводит к снижению эластических свойств и ухудшению сократимости миокарда с развитием диастолической и систолической дисфункции, способствует развитию нарушений ритма сердца, ухудшению коронарного кровотока, возникновению сердечной недостаточности и повышает риск внезапной сердечной смерти [1, 2].

При сахарном диабете (СД) гипергликемия, окислительный стресс, повышенная продукция провоспалительных цитокинов, факторов роста и конечных продуктов гликирования, нейрогуморальная активация и активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы влияют на процесс формирования не только диффузного фиброза в миокарде, но и периваскулярного фиброза [3]. Это приводит к снижению ангиогенеза, нарушению микроциркуляции в сердце, снижению коронарного резерва и толерантности к физической нагрузке, ухудшая качество жизни пациентов. На ранних стадиях отсутствуют специфические клинические симптомы фиброза миокарда, что не позволяет своевременно его диагностировать, но в конечном итоге возникает очаговый фиброз с повреждением, некрозом/апоптозом кардиомиоцитов и снижением систолической функции сердца [4].

В связи с прогрессирующим ростом распространенности СД структурно-функциональные нарушения сердца являются одной из основных причин сердечной недостаточности и смертности от ССЗ у данной категории больных [5, 6]. Однако механизмы развития ремоделирования миокарда при СД остаются до конца не изученными, а современные методы лечения ограничены [7], поэтому крайне важно изучать новые молекулярные мишени и терапевтические стратегии.

Основными методами выявления фиброза миокарда являются магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца с контрастным усилением (КУ) и биопсия миокарда,

но они являются дорогостоящими и сопряжены с риском возникновения осложнений. В настоящее время активно ведется поиск биохимических маркеров фиброза миокарда для ранней диагностики и улучшения сердечно-сосудистого прогноза [8].

О причастности микроРНК как модификаторов развития различных патологических состояний в организме человека стало известно чуть менее 20 лет назад. Являясь участниками генома, они выполняют ряд ключевых функций в рождении и дифференцировке клеток, регулируя экспрессию генов, полный клеточный цикл и апоптоз. Это позволило создать в онкологии целое направление, связанное с изучением микроРНК: от понимания канцерогенеза до изучения онкосупрессивных свойств данных частиц. В настоящее время активно развивается таргетная терапия опухолевых процессов с участием микроРНК. Позже такое же направление появилось и в кардиологии, в основном в липидологии [9].

МикроРНК представляют собой отдельный класс молекул РНК, играющих ключевую роль в посттранскрипционной регуляции экспрессии генов. В последние годы появились работы о возможном влиянии микроРНК на ухудшение сердечно-сосудистого прогноза у пациентов с СД. Они участвуют в разных биологических процессах, лежащих в основе развития ССЗ. В основном рассматриваются заболевания, ассоциированные с атеросклерозом [10]. Но практически нет исследований, посвященных участию микроРНК в развитии патологии миокарда у молодых пациентов с СД 1 типа (СД1). Между тем известно, что именно кардиоваскулярные заболевания определяют прогноз в этой популяции пациентов.

МикроРНК определяются в различных биологических жидкостях, что делает их важным звеном в применении как в качестве диагностики и прогнозирования заболеваний, так и эффективности его лечения. В этой связи важно изучение потенциальных механизмов участия микроРНК в патогенезе ССЗ у пациентов с СД. Появляющиеся данные указывают на то, что микроРНК способствуют фиброзу, изменяя экспрессию генов, ответственных за пролиферацию, ангиогенез и формирование внеклеточного матрикса [11].

В ряде исследований показано, что miR-21a-5p играет важную роль в патогенезе ССЗ, включая пролиферацию и апоптоз гладкомышечных клеток сосудов, рост и гибель сердечных клеток, а также функции сердечных фибробластов [12]. Выполняя ключевую роль в формировании фиброза миокарда, miR-21a-5p может являться потенциальной терапевтической мишенью для лечения ремоделирования сердца при гипертрофической кардиомиопатии и сердечной недостаточности [13].

С другой стороны, в некоторых исследованиях показана кардиопротекторная роль miR-126-5p за счет усиления ангиогенеза, улучшения функции эндотелия, повышения толерантности к физической нагрузке и качества жизни после программы кардиореабилитации [14].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить уровень экспрессии отдельных микроРНК, участвующих в процессах ремоделирования миокарда у молодых пациентов с СД1.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения

Исследование проведено на базе ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии имени академика И.И. Дедова» Минздрава России с декабря 2021 по 2024 гг.

Способ формирования выборки

В исследовании был использован произвольный способ формирования выборки.

Критерии соответствия

В исследование включено 110 участников без ССЗ с разделением на 2 группы: 80 пациентов с СД1 (основная группа) и 30 человек без СД1 (группа сравнения).

Критерии включения в исследование: возраст от 18 до 40 лет включительно; индекс массы тела (ИМТ) — от 18,5 до 29,9 кг/м²; диагноз «СД1» был установлен в соответствии с клиническими рекомендациями по СД1 от 2019 г., длительность СД — от 1 года до 14 лет, без тяжелых осложнений СД.

Критерии исключения: наличие сенсомоторной или автономной диабетической нейропатии; снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м²; наличие синдрома диабетической стопы; диабетическая ретинопатия пролиферативной и пролиферативной стадий; артериальная гипертензия любой степени; ишемическая болезнь сердца и/или хроническая сердечная недостаточность (ХСН); нарушения ритма сердца и другие ССЗ; транзиторная ишемическая атака или инсульт.

Лабораторные и инструментальные методы исследования

Всем участникам исследования (n=110) проводились: консультация эндокринолога и кардиолога, ЭКГ, эхокардиографии (Эхо-КГ), эргоспирометрия, МРТ сердца с T1-картированием, забор крови на общий анализ крови, биохимический, тиреотропный гормон.

Оценка уровня экспрессии циркулирующих микроРНК (miR-126-5p и miR-21-5p) проводилась с при-

менением методики — QRealTime-PCR с синтезом собственных праймеров stem-loop, оценка амплификации интеркалирующим агентом SYBR Green. Для определения количества кДНК использовали относительную стандартную кривую, построенную с использованием разведений образцов с известной концентрацией. В качестве положительного контроля использовали синтетическую кДНК для микроРНК-126-5p (126-5p cDNA) и микроРНК-21-5p (21-5p cDNA) («Евроген»). Специфичность ПЦР-продуктов определяли с помощью кривой плавления. Результаты уровня экспрессии микроРНК нормализовывались относительно значения Ct, среднего для каждого образца, по формуле $dCt = 2 (Ct \text{ микроРНК} - Ct \text{ norm})$. В связи с отсутствием общепринятых референтных значений для уровней циркулирующих miR-126-5p и miR-21-5p, в нашем исследовании за референтные значения были приняты показатели в группе сравнения miR-126-5p: 0,0142–0,0288; miR-21-5p: 0,1643–0,7176. МРТ сердца проведена на томографе GE SIGNA Pioneer 3.0 T (с введением гадолиния (Гадовист — Bayer, Германия) 0,2 мл/кг. Оценка миокардиального фиброза проводилась по методике MOLLY (Modified LookLocker inversion recovery) со съемкой левого желудочка (ЛЖ) по короткой оси на трех срезах до контраста и на 15 минуте после контраста. Учитывая отсутствие единых референтных значений показателя T1-картирования после КУ (T1+КУ) и снижение показателя T1+КУ при наличии диффузного фиброза миокарда, в нашем исследовании за референтное значение этого показателя был принят нижний показатель T1+КУ в группе сравнения, который был равен 412. Также наличие диффузного фиброза миокарда проводилась в постконтрастном периоде посредством визуальной оценки. Биоимпедансометрия проведена на аппарате InBody 770.

Статистический анализ

Анализ полученных данных проведен с помощью программ IBM SPSS Statistics 27 (2020 г.), Microsoft Excel 2019. Различия значений частот в подгруппах оценивали с помощью критерия χ^2 (точного решения Фишера) и критерия Манна-Уитни. Параметры имеют следующие обозначения: Me [Q1; Q3] — медиана, 25 и 75 перцентили; n — объем анализируемой подгруппы; r — коэффициент линейной корреляции; p — достигнутый уровень статистической значимости. Критическое значение уровня статистической значимости принимали равным 5%, или $p < 0,05$.

Этическая экспертиза

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии», протокол №24 от 24.11.2021 г. Пациенты подписали форму информированного согласия для участия в исследовании.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Группа пациентов с СД1 и группа сравнения без СД1 были сопоставимы по возрасту, полу, индексу массы тела, процентному содержанию мышечной и жировой ткани. Пациенты с СД1 не различались между собой по уровню

Таблица 1. Описательная характеристика пациентов с сахарным диабетом 1 типа и группы сравнения

Характеристика	Группа с СД1 (n=101)	Группа сравнения (n=30)	p ^{1,2}
	Me [Q1; Q3]	Me [Q1; Q3]	
Возраст, лет	27 [23; 32]	27 [24; 32]	0,974 ¹
ИМТ, кг/м ²	21,7 [20,2; 23,8]	21,2 [19,9; 22,6]	0,171 ¹
Пол (мужчины/ женщины), n (%)	50/51 (50/50)	13/17 (43/57)	0,084 ²
Жировая ткань (%)	21,1 [16,7; 27,8]	21,0 [16,5; 23,4]	0,336 ¹
Мышечная ткань (%)	40,0 [35,0; 45,7]	42,8 [38,0; 44,8]	0,535 ¹
Длительность СД, лет	7 [4; 11]	-	-
HbA _{1c} , %	7,8 [6,9; 9,1]	5,2 [5,0; 5,6]	<0,001 ¹

Примечание. p¹ — критерий Манна-Уитни; p² — точный критерий Фишера. P₀=0,05/38=0,0013 (с поправкой Бонферрони). HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; ИМТ — индекс массы тела; СД — сахарный диабет; СД1 — сахарный диабет 1 типа.

Таблица 2. Сравнительная характеристика групп с сахарным диабетом 1 типа и без сравнения по уровню экспрессии кардиоспецифических микроРНК

микроРНК	Группа с СД1 (n=101)	Группа сравнения (n=30)	p
	Me [Q1; Q3]	Me [Q1; Q3]	
Mir-126-5p	0,0144 [0,0073; 0,0278] n=101	0,01860 [0,0142; 0,0288] n=30	0,023
Mir-21-5p	0,5710 [0,2245; 1,4090] n=33	0,5045 [0,1643; 0,7176] n=11	0,533

Примечание. Критерий Манна-Уитни. P₀=0,05/38=0,0013 (с поправкой Бонферрони). СД1 — сахарный диабет 1 типа.

Таблица 3. Сравнительная характеристика групп с сахарным диабетом 1 типа и без сравнения по уровню NT-proBNP

Показатель	Группа с СД1 (n=101)	Группа сравнения (n=30)	p
	Me [Q1; Q3]	Me [Q1; Q3]	
NT-proBNP, пг/мл	18,2 [10,8; 28,2]	16,8 [9,1; 21,9]	0,370

Примечание. Критерий Манна-Уитни. P₀=0,05/38=0,0013 (с поправкой Бонферрони). NT-proBNP — N-концевой пропептид мозгового натрийуретического пептида; СД1 — сахарный диабет 1 типа.

физической активности, выраженности осложнений СД. Описательная характеристика участников исследования представлена в таблице 1.

Всем пациентам с СД1 и участникам из группы сравнения проведен забор образцов сыворотки для определения уровня экспрессии кардиоспецифических микроРНК. Экспрессия циркулирующего miR-126-5p была получена во всех образцах (n=131), экспрессия miR-21-5p определялась в 44 образцах, в 87 образцах экспрессия miR-21-5p не выявлена. У пациентов СД1 выявлена статистическая тенденция к более низким уровнями экспрессии кардиопротекторной miR-126-5p в сравнении со сверстниками без СД1, что может являться одним из звеньев эпигенетического влияния miR-126-5p на поражение сердечно-сосудистой системы при СД1. Полученные результаты оценки экспрессии микроРНК приведены в таблице 2.

В обеих группах проведена сравнительная оценка уровня NT-proBNP (табл. 3) как маркера сердечной недостаточности. Пациентов с уровнем NT-proBNP от 125 пг/мл и более выявлено не было, и данный показатель не различался в обеих группах.

Всем пациентам и участникам группы сравнения проведено инструментальное исследование сердечно-сосудистой системы.

По данным Эхо-КГ (табл. 4) группы были сопоставимы по уровню фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), данных за наличие диастолической дисфункции в обеих группах не получено. В группе пациентов с СД1 обращает на себя внимание увеличение индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ), задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ), относительной толщины стенки (ОТС) в сравнении со сверстниками без СД1.

При оценке состояния сердечно-сосудистой системы посредством МРТ-сердца с T1-картированием (табл. 5) среди обеих групп диффузный фиброз миокарда (по данным МРТ-сердца с КУ, посредством визуальной оценки) выявлен у 7 пациентов с СД1, что составило 8,7% из основной группы. Учитывая отсутствие единых референтных границ показателя T1+КУ, в нашем исследовании за референтное значение был принят нижний показатель T1+КУ в группе сравнения, который был равен 409. Среди группы пациентов с СД1 выявлено 5 (6,2%) пациентов с T1+КУ менее 412. При этом у 5 пациентов с уровнем T1+КУ менее 412 не определялось диффузное

Таблица 4. Сравнительная оценка групп с сахарным диабетом 1 типа и без сравнения по данным эхокардиографии

Параметр	Группа с СД1 (n=80)	Группа сравнения (n=30)	p
	Me [Q1; Q3]	Me [Q1; Q3]	
Индекс объема левого предсердия, мл/м ²	25,1 [23,8; 28,1]	26,3 [24,2; 27,8]	0,345
Индекс объема правого предсердия, мл/м ²	20,1 [18,4; 22,3]	20,0 [18,1; 22,0]	0,641
МЖП (см)	0,83 [0,72; 0,90]	0,79 [0,68; 0,85]	0,098
КДР (см)	4,6 [4,4; 4,9]	4,5 [4,3; 4,8]	0,722
ИММЛЖ (г/м ²)	74,3 [68,2; 79,5]	69,0 [63,0; 72,2]	0,005
ЗСЛЖ (см)	0,9 [0,8; 1,0]	0,8 [0,6; 0,9]	0,002
ОТС отн.ед	0,37 [0,34; 0,41]	0,34 [0,32; 0,36]	<0,001
ФВ %	59 [56; 63]	61 [59; 63]	0,072
Е/А	1,6 [1,3; 1,82]	1,67 [1,4; 1,9]	0,17
Е/Еaver	6 [6; 7]	6 [6; 8]	0,703

Примечание. Е/А — отношение максимальной скорости кровотока во время раннего диастолического наполнения (Е) к максимальной скорости потока во время предсердной систолы (А), Е/Еaver — отношение максимальной скорости раннего диастолического наполнения митрального (трикуспидального) потока к ранней диастолической скорости движения фиброзного кольца митрального клапана (трикуспидального клапана); ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка; ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; КДР — конечный диастолический размер; МЖП — межжелудочковая перегородка; ОТС — относительная толщина стенки; СД1 — сахарный диабет 1 типа; ФВ — фракция выброса.

Таблица 5. Сравнительная оценка групп пациентов с сахарным диабетом 1 типа и без сравнения по показателям МРТ сердца с T1-mapping

Показатель	Группа с СД1 (n=80)	Группа сравнения (n=30)	p ^{1,2}
	Me [Q1; Q3]	Me [Q1; Q3]	
МЖП, см	0,71 [0,58; 0,80]	0,60 [0,47; 0,62]	0,028 ¹
ЗСЛЖ, см	0,50 [0,45; 0,56]	0,45 [0,40; 0,50]	0,012 ¹
ECV	48 [39; 56]	52 [42; 59]	0,092 ¹
T1+КУ	485 [442; 531]	463 [431; 524]	0,588 ¹
T1+КУ<412, n (%)	5 (6)	0 (0)	0,344 ²
T1 нативный	1241 [1201; 1269]	1249 [1217; 1290]	0,257 ¹
Диффузный фиброз миокарда, n (%)	7 (9)	0 (0)	0,029 ²

Примечание. p¹ — критерий Манна-Уитни; p² — точный критерий Фишера.

ECV — объемная фракция внеклеточного объема миокарда; T1 нативный — до контрастирования; T1+КУ — картирование по T1 после контрастного усиления; МЖП — межжелудочковая перегородка; ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка; ОТС — относительная толщина стенки; СД1 — сахарный диабет 1 типа.

Таблица 6. ROC-анализ показателей структурного состояния сердца по данным эхокардиографии для диагностики диффузного фиброза миокарда

Параметр	AUC	p	95% доверительный интервал
МЖП, см	0,727	0,022	0,571–0,883
ОТС, см	0,795	0,011	0,599–0,931

Примечание. P₀=0,05/4=0,0125 (с поправкой Бонферрони).

МЖП — межжелудочковая перегородка; ОТС — относительная толщина стенки.

Таблица 7. Матрица кросс-табуляции по относительной толщине стенки

Параметр	Диффузный фиброз миокарда есть	Диффузного фиброза миокарда нет
ОТС от 0,41 см и более	5	13
ОТС до 0,41 см	3	80

Примечание. ОТС — относительная толщина стенки.

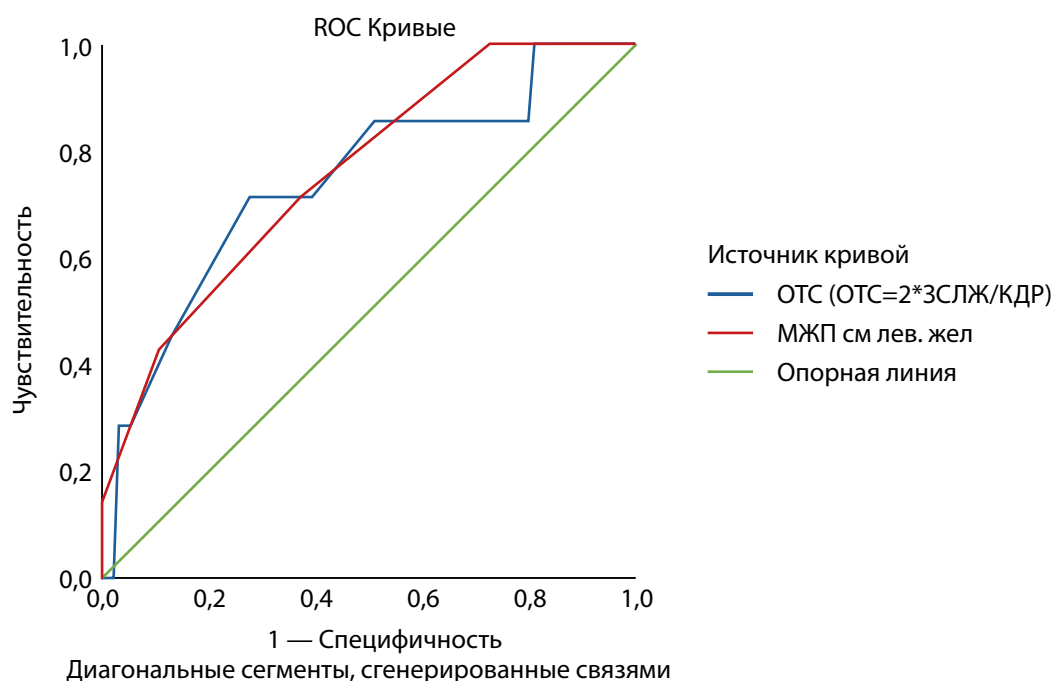


Рисунок 1. ROC-кривая диагностической значимости показателей эхокардиографии в развитии диффузного фиброза миокарда.

Примечание. МЖП — межжелудочковая перегородка; ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка; ОТС — относительная толщина стенки; КДР — конечный диастолический размер.

накопление (посредством визуальной оценки) контрастного препарата в миокарде ЛЖ при отсроченном контрастировании.

Впоследствии проанализирована диагностическая значимость показателей структурного состояния сердца по данным Эхо-КГ (толщина межжелудочковой перегородки (МЖП), ОТС) в отношении развития диффузного фиброза миокарда. Результаты ROC-анализа приведены в таблице 6. Построена ROC-кривая (рис. 1).

Согласно индексу Юдена, были выбраны пороговые точки параметров Эхо-КГ: толщина МЖП от 0,85 см и ОТС от 0,41 см.

Матрица кросс-табуляции для отрезной точки приведена в таблице 7.

В соответствии с полученными данными среди параметров Эхо-КГ, диагностически значимым в отношении развития диффузного фиброза миокарда по результатам ROC-анализа является увеличение ОТС от 0,41 см ($p=0,011$). Толщина МЖП от 0,85 может считаться статистической тенденцией, так как $p<0,05$, но более 0,0125.

Для стратификации по группам риска развития ССЗ среди пациентов с СД1, проведено деление на группы по достижению пороговой точки — при ОТС от 0,41 см и более — группа высокого риска и ОТС < 0,41 см — группа умеренного риска. В результате к группе высокого риска отнесен — 18 пациент (17,8%), к группе умеренного риска — 83 пациента (82,2%) (рис. 2).

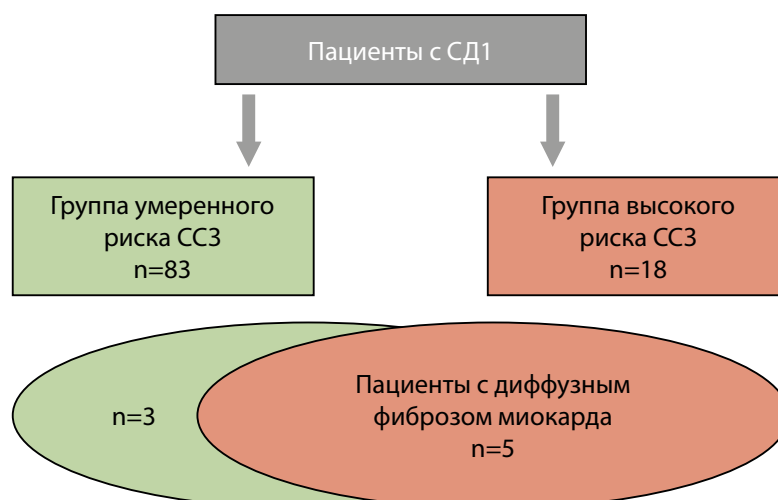


Рисунок 2. Стратификация пациентов с сахарным диабетом 1 типа по группам риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Примечание. СД1 — сахарный диабет 1 типа; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

Таблица 8. Сравнительная характеристика групп с сахарным диабетом 1 типа и без сравнения по данным эргоспирометрии

Показатель	Группа с СД1 (n=101)	Группа сравнения (n=30)	p
	Me [Q1; Q3]	Me [Q1; Q3]	
METS, мл/мин/кг	7,4 [6,1; 8,8]	10,2 [8,9; 10,8]	<0,001
АП, мин	5,9 [5,1; 7,4]	6,8 [5,8; 8,3]	0,018
VO ₂ max, л/мин	1,8 [1,4; 2,1]	2,0 [1,6; 2,6]	0,044
VO ₂ max, мл/мин/кг	27,0 [24,0; 30,5]	33,0 [27,7; 40,2]	0,001
RER max	1,28 [1,18; 1,34]	1,31 [1,20; 1,50]	0,010

Примечание. Критерий Манна-Уитни. $P_0=0,05/38=0,0013$ (с поправкой Бонферрони).

АП — анаэробный порог; MET — метаболический эквивалент; VO₂ max — потребление кислорода на пике нагрузки; RER — дыхательный коэффициент (Respiratory exchange ratio).

Обращает на себя внимание, что из 18 пациентов, которые относились к группе высокого риска развития ССЗ, 5 пациентов имели диффузный фиброз миокарда, что составляет 27,8% среди пациентов группы высокого риска развития ССЗ. При этом среди пациентов с СД1 умеренной группы риска диффузный фиброз миокарда выявлен у 3 пациентов (3,6%).

Оценка функционального состояния кардиореспираторной системы проводилась с помощью эргоспирометрии. У пациентов с СД1 выявлены более низкие показатели VO₂max (мл/мин/кг), METS и более быстрое достижение анаэробного порога (АП) в сравнении со здоровыми сверстниками. При этом снижение показателей эффективности работы кардиореспираторной системы (КРС) в группе пациентов с СД1 не сопровождалось снижением толерантности к физической нагрузке. Последняя оставалась такой же высокой как у здоровых сверстников без СД. Полученные результаты приведены в таблице 8.

ОБСУЖДЕНИЕ

В проведенном исследовании изучен уровень экспрессии отдельных микроРНК, участвующих в процессах ремоделирования миокарда у молодых пациентов с СД1. Группа пациентов с СД1 была сопоставима с группой сверстников без СД по возрасту, полу, ИМТ, композиционному составу тела (процентному содержанию жировой и мышечной ткани), показателям общеклинического, биохимического анализов крови и функции щитовидной железы. Участники обеих групп не имели ССЗ и не наблюдались у кардиолога.

Все пациенты с СД1 не имели тяжелых осложнений СД, медиана HbA_{1c} составила 7,8% [6,9; 9,1].

По данным ЭхоКГ, у пациентов с СД1 выявлено увеличение толщины ЗСЛЖ и ОТС ($p<0,001$ и $p<0,001$ соответственно), а также статистическая тенденция к повышенным значениям ИММЛЖ и МЖП ($p=0,003$ и $p=0,009$ соответственно). У сверстников без СД1 эти изменения выявлены не были. Структурные изменения являются ранним признаком ремоделирования миокарда и предшествуют нарушению функции сердца. Со временем гипертрофия часто сопровождается гибелью кардиомиоцитов, что приводит к интерстициальному и периваскулярному фиброзу и неблагоприятным сердечно-сосудистым событиям, включая сердечную недостаточность, нарушения ритма сердца и внезапную сердечную смерть [15].

Фиброз является следствием нарушенной регуляции профиброгенных и противифиброгенных механизмов в условиях хронической гипергликемии, повышенного образования конечных продуктов гликирования, активных форм кислорода, митохондриальной дисфункции и окислительного стресса [16, 17, 18].

Золотым стандартом диагностики фиброза миокарда является эндомиокардиальная биопсия, однако в связи с риском осложнений и возможными ошибками при взятии образцов она не может применяться в повседневной клинической практике. В настоящее время с этой целью используют альтернативные неинвазивные методы, такие как магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца с T1-картированием и определение циркулирующих биомаркеров.

В нашем исследовании, по данным МРТ-сердца с T1-картированием среди обеих групп, диффузный фиброз миокарда (по данным МРТ-сердца с КУ, посредством визуальной оценки) выявлен у 7 пациентов с СД1, что составило 8,7% из основной группы. В группе контроля признаков фиброза миокарда не выявлено.

В соответствии с полученными данными среди параметров Эхо-КГ, диагностически значимым в отношении развития диффузного фиброза миокарда является увеличение ОТС от 0,41 см ($p=0,011$). Обращает на себя внимание, что из 18 пациентов с СД1, которые относились к группе высокого риска развития ССЗ (при ОТС от 0,41 см и более), 5 пациентов имели диффузный фиброз миокарда, что составляет 27,8% среди пациентов группы высокого риска развития ССЗ. При этом среди пациентов с СД1 умеренной группы риска диффузный фиброз миокарда выявлен у 3 пациентов (3,6%).

В последние годы активно ведутся исследования по изучению роли микроРНК в патогенезе различных заболеваний, в том числе в области кардиологии.

Высокие уровни экспрессии miR-21-5p являются маркером развития диффузного фиброза миокарда у пациентов гипертрофической кардиомиопатией (по данным МРТ-сердца с T1-картированием) [19]. В нашей работе при оценке уровня экспрессии циркулирующей miR-21-5p, несмотря на соблюдения правил хранения образцов, методов анализа, из 131 образца плазмы (101 образец пациентов с СД и 30 группы сравнения) экспрессия циркулирующей miR-21-5p выявлена всего в 44 случаях (43,5%), что также снижает диагностическую значимость данного маркера у пациентов

с СД1. Однако уровень miR-21-5p хоть и не достиг статистической значимости, был выше у пациентов с СД1, чем в группе контроля ($p=0,533$).

По данным большинства исследований, miR-126-5p специфически и в первую очередь экспрессируется сосудистым эндотелием. Было показано, что уровни miR-126 ниже у пациентов с повреждением или дисфункцией эндотелия [20, 21], в то время как более высокая экспрессия miR-126-5p положительно влияет на процесс восстановления поврежденного эндотелия [20, 21, 22], поддерживая эндотелиальный гомеостаз и сохраняя неоваскуляризацию [23].

В настоящее время все больше исследований поддерживают теорию о том, что физиологические условия, факторы окружающей среды, образ жизни оказывают влияние на экспрессию микроРНК [24, 25, 26]. Физические упражнения могут по-разному влиять на экспрессию ключевых молекулярных маркеров, включая скелетные мышцы и циркулирующие микроРНК, участвующие в регуляции клеточных и метаболических путей у здоровых людей и у пациентов, страдающих неинфекционными заболеваниями (НИЗ). В данной ситуации эпигенетические факторы становятся потенциальными терапевтическими биомаркерами в прогнозе и лечении НИЗ, а важные эпигенетические факторы, микроРНК, играют решающую роль в регуляции пролиферации и гибели клеток. В исследовании, проведенном Dong Jin с соавт., у пациентов с сердечной недостаточностью с сохранной ФВ ЛЖ после 12 недель кардиореабилитации уровень miR-126-5p значительно увеличился по сравнению с исходным уровнем, также отмечено улучшение функциональных показателей сердца, толерантности к физической нагрузке и качества жизни пациентов [27].

В нашей работе у молодых пациентов СД1 выявлена статистическая тенденция к более низким уровням экспрессии кардиопротекторной miR-126-5p в сравнении со сверстниками без СД1, что может являться одним из звеньев эпигенетического влияния miR-126-5p на поражение сердечно-сосудистой системы при СД1.

Для выявления практических аспектов применения оценки экспрессии miR-126-5p (валидация поражения или оценка тяжести поражения сердечно-сосудистой системы и эффективность терапии) в клинической практике необходимы продолжить исследования в этом направлении.

В обеих группах пациентов с уровнем NT-proBNP от 125 пг/мл и более [28] выявлено не было, и данный показатель не различался в обеих группах ($p=0,370$). В то же время при проведении спироэргометрии обращало на себя внимание более низкие показатели VO_{2max} ($p=0,001$), METS ($p<0,001$) и более быстрое достижение АП ($p=0,018$) у пациентов с СД1 в сравнении со здоровыми сверстниками. При этом снижение показателей эффективности работы кардиореспираторной системы в группе пациентов с СД1 не сопровождалось снижением толерантности к физической нагрузке. Последняя оставалась такой же высокой как у здоровых сверстников без СД.

Ограничения исследования

Ограничения данного исследования выражены в недостаточности объема выборки (в исследование было

включено относительно небольшое число пациентов), полученные данные не могут быть экстраполированы на популяцию пациентов с СД1 в целом. Для получения более полных результатов с достаточной статистической мощностью необходим больший размер выборки. Исследованные выборки являются смещенными, поскольку набор пациентов с СД1 без ССЗ проводился только в условиях ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Другим ограничением является оценка экспрессии микроРНК. Для оценки был использован метод количественной ПЦР в режиме реального времени, но данный метод не является ни быстрым, ни экономически выгодным. Интеграция использования микроРНК в клинической практике потребует разработки быстрых и недорогих методов. В настоящее время требуются исследования в более широких масштабах, чтобы лучше оценить потенциал микроРНК в качестве эпигенетических маркеров или терапевтических мишеней.

Необходимо учитывать эти ограничения в дальнейших исследованиях, включающих большие выборки пациентов, для усовершенствования персонализированного алгоритма обследования молодых пациентов с СД1.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе проведенной работы выявлены ранние, доклинические нарушения геометрии сердца у молодых пациентов с СД1. Показано, что метод МРТ сердца с отсроченным контрастированием является существенно более чувствительным по сравнению с Эхо-КГ в отношении выявления диффузного фиброза миокарда, патологического процесса, определяющего неблагоприятный сердечно-сосудистый прогноз. В проведенной работе в 8,7% случаев диффузный фиброз миокарда был выявлен у пациентов с СД1 с помощью МРТ сердца. У здоровых сверстников данных изменений в миокарде не было. Группа больных СД1 с диффузным фиброзом миокарда характеризовалась более выраженными начальными структурными изменениями миокарда (по данным Эхо-КГ).

При наличии начальных признаков ремоделирования миокарда у больных с СД1, целесообразно проведение МРТ сердца для исключения формирования диффузного фиброза.

У пациентов с СД1 наблюдается более низкие уровни кардиопротективного микроРНК — miR-126-5p.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Госзадание «Дисфункция миокарда и формирование сердечной недостаточности в исходе морфологических, молекулярно-генетических и биохимических нарушений в сердечной мышце у пациентов с эндокринопатией» НИР №123021000043-0 (IDC#22237).

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

Вклад авторов. Венгржиновская О.И. — получение, анализ данных, интерпретация результатов; написание статьи; Бондаренко И.З. — разработка концепции и дизайна исследования; внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной

ценности статьи; Шацкая О.А. — существенный вклад в концепцию исследования; внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Лобкова А.А. — существенный вклад в получение, анализ данных и интерпретацию результатов; написание статьи; Тарбаева Н.В. — существенный вклад в дизайн исследования; внесение в рукопись важной правки; Корнелюк А.Ю. — существенный вклад в получение, анализ данных; написание статьи; существенный вклад в концепцию исследования; внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Калашников В.Ю., Шестакова М.В.,

Мокрышева Н.Г. — существенный вклад в концепцию исследования; внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи.

Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Ambale-Venkatesh B, Liu C.Y., Liu Y.C., et al. Association of myocardial fibrosis and cardiovascular events: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019;20:168-176. doi: <https://doi.org/10.1093/ehjci/jej140>
- Dante B Salvador Jr, Magda R Gamba, Nathalia Gonzalez-Jaramillo, et al. Diabetes and Myocardial Fibrosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2022;15(5):796-808. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2021.12.008>
- Jinghui Sun, Ruiling Zhou, Mi Liu, Dawu Zhang. The role of myocardial fibrosis in the diabetic cardiomyopathy. *Diabetol Metab Syndr*. 2025;17(1):242. doi: <https://doi.org/10.1186/s13098-025-01783-9>
- Arantxa González, Erik B Schelbert, Javier Díez, Javed Butler. Myocardial Interstitial Fibrosis in Heart Failure: Biological and Translational Perspectives. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(15):1696-1706. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.02.021>
- Benjamin Grobman, Arian Mansur, Christine Y Lu. Disparities in heart failure deaths among people with diabetes in the United States: 1999-2020. *Diabetes Obes Metab*. 2025;27(6):2977-2984. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.16301>
- Aditya Nagori, Matthew W Segar, Neil Keshvani et al. Prevalence and Predictors of Subclinical Cardiomyopathy in Patients With Type 2 Diabetes in a Health System. *J Diabetes Sci Technol*. 2025;19(3):699-704. doi: <https://doi.org/10.1177/19322968231212219>
- Matteo Armillotta, Francesco Angeli, Pasquale Paolisso et al. Cardiovascular therapeutic targets of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors beyond heart failure. *Pharmacol Ther*. 2025;270:108861. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2025.108861>
- Yunfei Guan, Quancheng Han, Meng Wang, et al. Mechanisms of circular RNAs in diabetic cardiomyopathy: biological characteristics and clinical prospects. *Front Genet*. 2025;16:1665571. doi: <https://doi.org/10.3389/fgene.2025.1665571>
- Raitoharju E, Lyytikäinen LP, Levula M, et al. miR-21, miR-210, miR-34a, and miR-146a/b are up-regulated in human atherosclerotic plaques in the Tampere Vascular Study. *Atherosclerosis*. 2011;219(1):211-217. doi: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.07.020>
- Tsuyoshi Nishiguchi, Toshio Imanishi, Takashi Akasaka. MicroRNAs and cardiovascular diseases. *Biomed Res Int*. 2015;2015:682857. doi: <https://doi.org/10.1155/2015/682857>
- Pan K-L, Hsu Y-C, Chang S-T, Chung C-M, Lin C-L. The role of cardiac fibrosis in diabetic cardiomyopathy: from pathophysiology to clinical diagnostic tools. *Int J Mol Sci*. 2023, 24(10), 8604. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms24108604>
- Nonaka C, et al. Therapeutic miR-21 Silencing Reduces Cardiac Fibrosis and Modulates Inflammatory Response in Chronic Chagas Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(7):3307. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22073307>
- Ranjan P, Dutta RK, Colin K, et al. Bone marrow-fibroblast progenitor cell-derived small extracellular vesicles promote cardiac fibrosis via miR-21-5p and integrin subunit α V signalling. *J Extracell Biol*. 2024;3(6):e152. doi: <https://doi.org/10.1002/jex2.152>
- Dong Jin, Xiu-Yun Yang, Jie-Sheng Wang. MicroRNA-126 Level Increases During Exercise Rehabilitation of Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *Int J Gen Med*. 2021;14:3397-3404. doi: <https://doi.org/10.2147/IJGM.S316285>
- Fuyu Zhu, Peng Li, Yanhui Sheng. Treatment of myocardial interstitial fibrosis in pathological myocardial hypertrophy. *Front. Pharmacol.*, 2022;13. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1004181>
- Petra Grubić Rotkvić et al. The Mystery of Diabetic Cardiomyopathy: From Early Concepts and Underlying Mechanisms to Novel Therapeutic Possibilities. *Int J Mol Sci*. 2021;22(11):5973. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22115973>
- Levelt E, Gulsin G, Neubauer S, McCann G.P. Mechanisms in endocrinology: Diabetic cardiomyopathy: Pathophysiology and potential metabolic interventions state of the art review. *Eur. J. Endocrinol*. 2018;178:R127–R139. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-17-0724>
- Jia G, Hill MA, Sowers JR. Diabetic Cardiomyopathy: An Update of Mechanisms Contributing to This Clinical Entity. *Circ Res*. 2018;122:624–638. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.311586>
- Jiang X, Tsitsiou E, Herrick SE, Lindsay MA. MicroRNAs and the regulation of fibrosis. *FEBS J*. 2010;277(9):2015–2021. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2010.07632.x>
- Pandey A, Khera R, Park B, et al. Relative impairments in hemodynamic exercise reserve parameters in Heart Failure with preserved ejection fraction: a Study-Level Pooled Analysis. *JACC Heart Fail*. 2018;6:117–126. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2017.10.014>
- Schneider SIDR, Silvello D, Martinelli NC, et al. Plasma levels of microRNA-21, –126 and –423-5p alter during clinical improvement and are associated with the prognosis of acute heart failure. *Mol Med Rep*. 2018;17:4736–4746. doi: <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.8428>
- Wang X, Lian Y, Wen X, et al. Expression of miR-126 and its potential function in coronary artery disease. *Afr Health Sci*. 2017;17:474–480. doi: <https://doi.org/10.4314/ahs.v17i2.22>
- Ghorbanzadeh V, Mohammadi MD, Dariushnejad H. Cardioprotective effect of crocin combined with voluntary exercise in rat: role of Mir-126 and Mir-210 in heart angiogenesis. *Arg Bras Cardiol*. 2017;109:54–62. doi: <https://doi.org/10.5935/abc.20170087>
- Domańska-Senderowska D, Laguet MN, Jegier A, Cieszczyk P, September AV, Brzezińska-Lasota E. MicroRNA profile and adaptive response to exercise training: a review. *Int J Sports Med*. 2019;40(4):227–35. doi: <https://doi.org/10.1055/a-0824-4813>
- Isaac R, Reis FCG, Ying W, Olefsky JM. Exosomes as mediators of intercellular crosstalk in metabolism. *Cell Metab*. 2021;33(9):1744–62. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.08.006>
- Luo Z-W, Sun Y-Y, Lin J-R, Qi B-J, Chen J-W. Exosomes derived from inflammatory myoblasts promote M1 polarization and break the balance of myoblast proliferation/differentiation. *World J Stem Cells*. 2021;13(11):1762. doi: <https://doi.org/10.4252/wjsc.v13.i11.1762>
- Dong Jin 1, Xiu-Yun Yang 1, Jie-Sheng Wang 1 MicroRNA-126 Level Increases During Exercise Rehabilitation of Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *Int J Gen Med*. 2021;14:3397-3404. doi: <https://doi.org/10.2147/IJGM.S316285>
- Universal definition and classification of heart failure : a report of the heart failure society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure / B. Bozkurt, A.J. Coats, H. Tsutsui [et al.]. – Text: direct. *Journal of cardiac failure*. 2021;S1071-9164(21)00050-56. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2021.01.022>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Венгржиновская Оксана Игоревна**, к.м.н. [**Oksana I. Vengrzhinovskaya**, MD, PhD]; адрес: Россия, 117292, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117292 Moscow, Russia];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3370-8630>; eLibrary SPIN: 6220-8473; e-mail: vengrzhinovskay@gmail.com

Бондаренко Ирина Зиятовна, д.м.н., профессор [Irina Z. Bondarenko, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5178-6029>; eLibrary SPIN: 4524-4803; e-mail: bondarenko.irina@endocrincentr.ru

Шацкая Ольга Александровна, к.м.н., в.н.с. [Olga A. Shatskaya, MD, PhD, leading researcher];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1831-8052>; eLibrary SPIN: 3778-0968; e-mail: shackaya.olga@endocrincentr.ru

Лобкова Алина Александровна [Alina A. Lobkova]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-0939-7824>;
e-mail: alinalobkova1408@gmail.com

Тарбаева Наталья Викторовна, к.м.н. [Natalya V. Tarbaeva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7965-9454>;
SPIN-код: 5808-8065; e-mail: tarbaeva.natalya@endocrincentr.ru

Корнелюк Анастасия Юрьевна [Anastasiya Y. Kornelyuk]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-4475-8752>;
e-mail: korneluk.anastasya@endocrincentr.ru

Калашников Виктор Юрьевич, д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН [Viktor Y. Kalashnikov, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5573-0754>; eLibrary SPIN: 5342-7253; e-mail: kalashnikov.viktor@endocrincentr.ru

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

Мокрышева Наталья Георгиевна, д.м.н., профессор, академик РАН [Natalya G. Mokrysheva, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9717-9742>; Researcher ID: AAY-3761-2020;
Scopus Author ID: 35269746000; eLibrary SPIN: 5624-3875; e-mail: mokrisheva.natalia@endocrincentr.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Венгржиновская О.И., Бондаренко И.З., Шацкая О.А., Лобкова А.А., Тарбаева Н.В., Корнелюк А.Ю., Калашников В.Ю., Шестакова М.В., Мокрышева Н.Г. Микро-РНК как мишени и биомаркеры фиброза миокарда у больных сахарным диабетом 1 типа // *Сахарный диабет*. — 2025. — Т. 28. — №6. — С. 523-532. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13424>

TO CITE THIS ARTICLE:

Vengrzhinovskaya OI, Bondarenko IZ, Shatskaya OA, Lobkova AA, Tarbaeva NV, Konelyuk AY, Kalashnikov VY, Shestakova MV, Mokrysheva NG. MicroRNAs as targets and biomarkers of myocardial fibrosis in patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2025;28(6):523-532. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13424>

РОТОРНАЯ АКТИВНОСТЬ КАК ОСНОВНОЙ ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ МЕХАНИЗМ ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА



© И.А. Булавина^{1,2*}, И.А. Хамнагадаев^{1,3}, Н.И. Тюрин^{1,2}, Е.К. Мелкозёрова³, Л.А. Белоусов¹, И.З. Бондаренко¹, О.А. Шацкая¹, И.Л. Ильич², В.Ю. Калашников¹

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

²Городская клиническая больница им. В.М. Буянова, Москва

³Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

ОБОСНОВАНИЕ. Лечение персистирующей фибрилляции предсердий (ФП) является нерешенной проблемой современного здравоохранения, связанной с высоким риском инвалидизации и смертности. В связи с низкой эффективностью фармакологической терапии, краеугольным камнем лечения больных с ФП является интервенционное лечение (катетерная абляция), направленная на хирургическое устранение влияния триггерной активности из муфт легочных вен на миокард предсердий. Частота рецидивирования ФП у больных с сахарным диабетом (СД) после хирургического лечения выше по сравнению с пациентами, не страдающими нарушениями углеводного обмена, что может объясняться наличием внелегочных триггеров ФП, таких как роторная активность в предсердиях и фиброз задней стенки левого предсердия (ЛП). В настоящее время протоколы персонализации катетерной абляции, основанные на предоперационной диагностике внелегочных триггеров ФП у больных СД, не разработаны.

ЦЕЛЬ. Оценить возможность предоперационной диагностики роторной активности для персонализации протокола интервенционного лечения персистирующей ФП у больных СД 2 типа (СД2).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В исследование включено 25 пациентов с персистирующей формой ФП. Группа 1: больные с диагностированным СД2 в возрасте 58–77 лет. Группа 2: больные без нарушений углеводного обмена в возрасте 38–76 лет. С целью решения вопроса о тактике ведения всем пациентам проведено неинвазивное электрофизиологическое картирование с построением персонализированного виртуального фантома сердца. Всем пациентам проведено интервенционное лечение.

РЕЗУЛЬТАТЫ. С учетом выявленных типов роторной активности оптимизирован протокол интервенционного лечения: радиочастотная катетерная изоляция ЛВ дополнена фокусными (33%), линейными (20%), сочетанными (фокусные+линейные; 4%) радиочастотными воздействиями. При оценке частоты встречаемости роторной активности в ЛП было выявлено, что у больных ФП, страдающих СД, внелегочная роторная активность встречалась чаще, чем у больных ФП без СД.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Неинвазивное электрофизиологическое картирование с построением виртуального фантома сердца позволяет верифицировать роторную активность в ЛП. У больных СД2, страдающих персистирующей ФП, частота встречаемости роторной активности превышает таковую у больных без нарушений углеводного обмена ($p < 0,001$). Персонализация протокола катетерной абляции в ЛП с учетом роторной активности, выявленной по данным предоперационного обследования, позволяет улучшить отдаленные результаты длительного удержания синусового ритма.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: радиочастотная абляция; фибрилляция предсердий; роторная активность; сахарный диабет.

ROTARY ACTIVITY AS THE MAIN ELECTROPHYSIOLOGY MECHANISM OF THE PERSISTENT FORM OF ATRIAL FIBRILLATION OF PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

© Irina A. Bulavina^{1,2*}, Igor A. Khamnagadaev^{1,3}, Nikolay I. Tyurin^{1,2}, Ekaterina K. Melkozerova³, Leonid A. Belousov¹, Irina Z. Bondarenko¹, Olga A. Shatskaya¹, Ilya L. Ilyich², Viktor Y. Kalashnikov¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²Buyanov City Clinical Hospital, Moscow, Russia

³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

BACKGROUND: treatment of patients with the persistent form of atrial fibrillation (AF) is an unsolved problem of the health-care system due to a high risk of disability and mortality. Considering a low effectiveness of drug treatment for AF, intervention treatment (catheter ablation) is the main technology for eliminating trigger activity of pulmonary veins. The frequency of AF recurrence of patients with diabetes mellitus (DM) after surgery is higher than of patients without disorders of carbohydrate metabolism what could be explained with non-pulmonary vein triggers on the posterior wall of the left atrial (LA). Opportunities of preoperative diagnostic of non-pulmonary vein triggers of AF and personalization of catheter ablation reports of patients with DM has not been determined yet.



AIM: to estimate an opportunity of preoperative diagnostic of rotor activities for personalization of catheter ablation reports of patients with the persistent form of AF and DM.

MATERIALS AND METHODS: the study included 25 patients with persistent form of AF. Group 1: patients with DM aged 58–77. Group 2: patients without DM aged 38–76. To determine treatment tactics, all patients were made noninvasive electrophysiological mapping with the construction of a personalized virtual cardiac phantom. All patients were undergone interventional treatment.

RESULTS: taking into account the identified localizations of rotor activity, the interventional treatment protocol was optimized: radiofrequency catheter isolation of PV was supplemented with focal (32%), linear (20%), and combined (focal+linear; 4%) radiofrequency effects.

Extrapulmonary rotor activity was more common in patients with DM than in patients without diabetes.

CONCLUSION: non-invasive electrophysiological mapping of the heart with the construction of a virtual heart phantom allows to verify rotor activity in the LA.

In patients with diabetes type 2 and persistent AF rotor activity is more common than in patients without carbohydrate metabolism disorders ($p < 0.001$). Personalization of the catheter ablation protocol in the left atrium based on rotor activity marked during pre-surgery examination helps to improve long-term results of maintaining sinus rhythm. Individual microRNAs involved in myocardial remodeling processes in young patients with type 1 diabetes mellitus.

KEYWORDS: radiofrequency ablation; atrial fibrillation; rotor activity, diabetes mellitus.

ОБОСНОВАНИЕ

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее часто встречающимся нарушением сердечного ритма. Ее распространенность неуклонно растет, что объясняется глобальным старением и коморбидностью населения [1]. Эти факторы способствуют структурным и функциональным изменениям в миокарде, предрасполагающим к развитию ФП [2]. Ожидается, что к 2060 г. количество пациентов с ФП удвоится. Это повлечет за собой значительный рост финансовой нагрузки на систему здравоохранения, связанной с повторными госпитализациями, декомпенсацией хронической сердечной недостаточности (ХСН) и инсультом [1]. У пациентов, страдающих сахарным диабетом (СД), возникновение ФП, характеризующейся тенденцией к длительной персистенции, приводит к значительному утяжелению состояния. Данное состояние вносит существенный вклад в формирование коморбидного фона и ассоциировано с повышением риска сердечно-сосудистой летальности на 25–66% [2]. В лечении данной категории пациентов применяют две стратегии: «контроль частоты» и «контроль ритма». В связи с низкой эффективностью изолированных фармакологических подходов к лечению ФП активное развитие получили хирургические технологии [3]. Так, для «контроля ритма» при ФП в настоящее время применяют интервенционные вмешательства. Краеугольным камнем данных операций является катетерная изоляция легочных вен (ЛВ) с применением различных источников энергии [3, 4]. Данное лечение основано на гипотезе о том, что триггеры ФП находятся в устьях ЛВ [5]. В случае персистирующего течения ФП, характерного для больных с СД [6], рассматривается возможность выполнения дополнительных воздействий, направленных на внелегочные триггеры ФП [7]. Персонализацию данного лечения целесообразно проводить с учетом данных неинвазивного картирования сердца [7, 8]. У больных СД частота рецидивирования после интервенционного лечения превышает таковую у больных без нарушений углеводного обмена. При этом вышеописанные подходы не валидизированы для пациентов с нарушением углеводного обмена [3]. Согласно общепринятой парадигме, интервенционное

лечение ФП у больных СД сопряжены с более высокой частотой рецидивирования [9]. В связи с вышеизложенным разработка оптимальной стратегии лечения ФП у больных СД является актуальной задачей современного здравоохранения.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить возможность предоперационной диагностики роторной активности для персонализации протокола интервенционного лечения персистирующей ФП у больных СД 2 типа (СД2).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

В период с 2023 по 2025 гг. оперативные вмешательства выполнялись на базе ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава РФ.

Критерии соответствия

Критерии включения: СД2 при наличии персистирующей формы ФП в случае выбора стратегии длительного удержания синусового ритма при помощи нефармакологических подходов.

Критерии исключения: выбор стратегии «контроль частоты» при постоянной форме ФП; тяжелая экстракардиальная патология; тромбоз полостей сердца; врожденные и приобретенные пороки сердца; миокардиты, дилатационная, гипертрофическая и рестриктивная кардиомиопатии; ранее перенесенные операции на открытом сердце, наличие противопоказаний к введению рентгенконтрастных средств, некомпенсированная патология щитовидных и околощитовидных желез.

Дизайн исследования

Одноцентровое пилотное исследование. Проведен анализ результатов интервенционного лечения персистирующей формы ФП у 25 пациентов в возрасте 38–77 лет. Пациенты распределены на две группы. Группа 1 (пациенты с СД2, $n=12$): лица женского пола — 9 (75%) человек (чел.), лица мужского пола — 3 (25%) чел., возраст 58–77 лет, медиана возраста составила 71 год,

Таблица 1. Клиническая характеристика больных

Параметр	Значение
Пациенты с диабетической полинейропатией, n (%)	5 (42)
Пациенты с диабетической ретинопатией, n (%)	1 (8)
Пациенты с диабетической нефропатией, n (%)	4 (33)
Длительность СД (месяцы), Min–Max: Me [Q1; Q3]	1–180: 72 [24; 120]
HbA _{1c} (%), Min–Max: Me [Q1; Q3]	5,4–11,2: 6,3 [5,6–7,7]
Структура сахароснижающей терапии	
Инсулин, n (%)	0 (0)
Таблетированная, n (%)	8 (67)
Комбинированная, n (%)	2 (17)
Диета, n (%)	2 (17)

Примечание. HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; Me — медиана; Min–Max — минимальное и максимальное значение; n — количество пациентов; Q1 — первый (нижний) квартиль; Q3 — третий (верхний) квартиль; СД — сахарный диабет; ФП — фибрилляция предсердий.

нижний квартиль — 64 года, верхний квартиль — 75 лет. Группа 2 (пациенты без СД, n=13): лица женского пола — 5 (38%) чел., лица мужского пола — 8 (62%) чел., возраст 38–76 лет, медиана возраста составила 62 года, нижний квартиль — 56 лет, верхний квартиль — 65 лет.

Антиаритмическая терапия назначалась после завершения вмешательства на 3 месяца, в течение которых возникновение предсердных тахикардий не расценивалось как рецидивирование заболевания — «слепой период». Рецидивом ФП считали наличие зарегистриро-

ванных соответствующих нарушений ритма сердца длительностью более 30 секунд на электрокардиограмме (ЭКГ) покоя в 12 отведениях или при 24-часовом мониторинге ЭКГ по окончании «слепого периода».

Клиническая характеристика больных с СД, страдающих ФП, представлена в таблице 1.

Для выбора оптимальной тактики лечения всем (n=25; 100%) (рис. 1) пациентам проведено предоперационное изучение электрофизиологических свойств миокарда по следующей схеме:



Рисунок 1. Дизайн исследования.

Примечание. Один больной исключен из исследования: по данным внутрисердечной эхокардиографии диагностирован тромбоз ушка левого предсердия. ИЛВ — изоляция легочных вен; СД — сахарный диабет; ФП — фибрилляция предсердий.

- 1) регистрация многоканальной поверхностной ЭКГ на фоне аритмии;
- 2) выполнение компьютерной томографии сердца с контрастированием (КТ) с наложенными отведениями многоканальной ЭКГ;
- 3) выполнение на комплексе «Амикард» синхронизации многоканальной ЭКГ (во время ФП) и КТ с построением воксельной и полигональной моделей предсердий, определением участков стабилизации роторной активности.

При помощи неинвазивного электрофизиологического картирования сердца определялась зона стабилизации роторной активности в предсердиях по ранее описанному методу [10].

С целью медикаментозного удержания синусового ритма применялись антиаритмические препараты классов IC (лаппаконитина гидробромид) и III (соталол). При выполнении вмешательства использовалась система электроанатомического картирования Carto 3 (Biosense Webster, США) с применением навигационного катетера SmartTouch (Biosense Webster, США). Для верификации двунаправленного блока проведения в области антральной части ЛВ применялись многополюсные катетеры с построением трехмерной реконструкции соответствующей камеры сердца. При выполнении изоляции ЛВ проводили эндотрахеальный наркоз. При выполнении оперативных вмешательств применялся единый ранее описанный протокол [11].

В нашем исследовании пациентам была выполнена изоляция ЛВ, дополненная линейными ($n=5$; 21%), фокусными ($n=8$; 33%) или комбинированными (линейные+фокусные) радиочастотными воздействиями ($n=1$; 4%).

Статистический анализ

Статистическая обработка выполнялась при помощи программы Statistica. Количественные признаки представлены в виде Min–Max (Me [Q1; Q3]), где Min — минимальное значение, Max — максимальное значение; Me — медиана, [Q1; Q3] — межквартильный интервал (25-й и 75-й квартили). При описании возраста пациентов показатели округлялись до целого значения. При описании других непрерывных признаков показатели округлялись до десятых долей. При описании процентных величин значение округлялось до целого значения. Расчет статистической значимости различий непрерывных признаков проводился с использованием критерия Манна-Уитни. При проверке статистических гипотез принимался 5% уровень значимости.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено локальным этическим комитетом (Протокол №7 от 28.04.2021).

Пациенты подписали информированное согласие для участия в исследовании.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Период наблюдения составил 1–18 (12 [1; 12] мес). Длительное удержание синусового ритма за период наблюдения было отмечено у 23 (96%) больных из 24 пациентов.

У 22 из 25 чел. (88%) в левом предсердии (ЛП) выявлена роторная активность. У 3 из 25 чел. (12%) роторная активность выявлена не была. Структура роторных

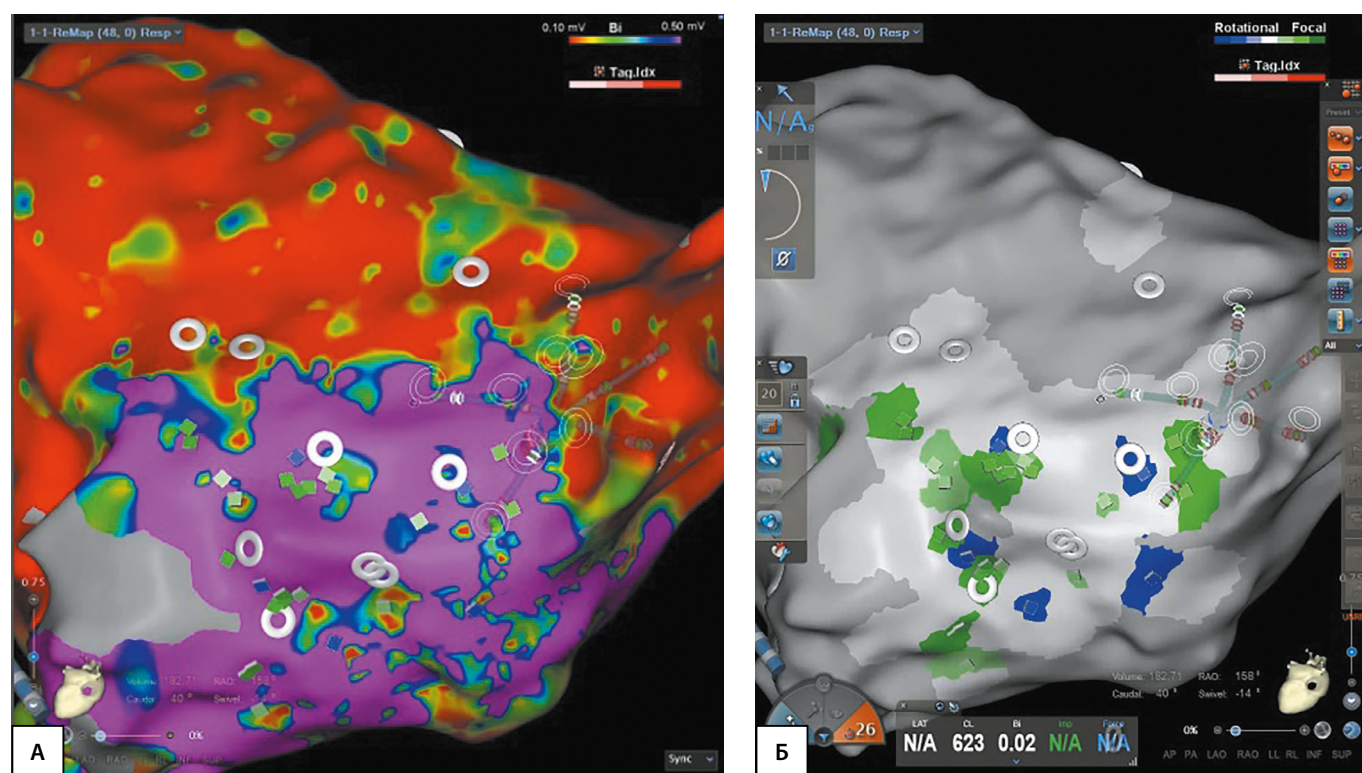


Рисунок 2. Интраоперационная трехмерная виртуальная реконструкция левого предсердия (вид сзади снизу).

А — Вольтажное картирование левого предсердия: красный цвет — амплитуда эндокардиального сигнала менее 0,1 мВ, фиолетовый цвет — более 0,5 мВ.

Б — Поиск роторной активности: синий цвет — роторная активность, зеленый цвет — фокусная активность.

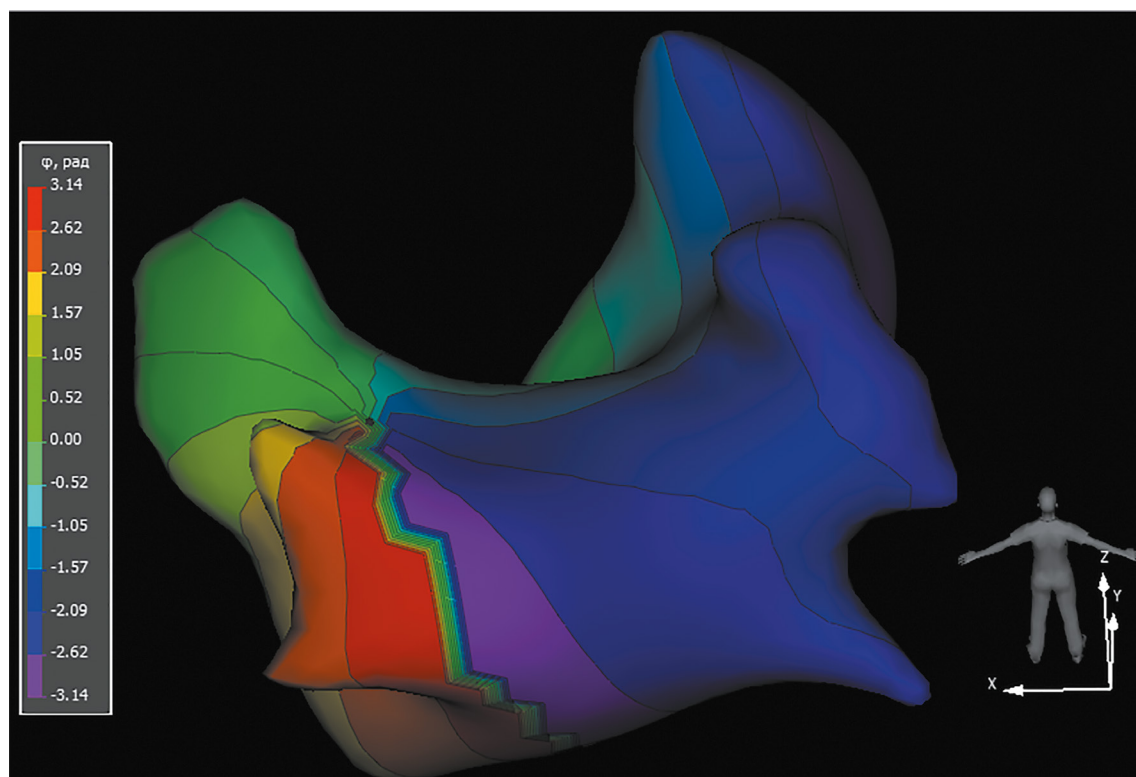


Рисунок 3. Неинвазивное электрофизиологическое картирование сердца пациента с персистирующей формой фибрилляции предсердий, страдающего сахарным диабетом 2 типа.

очагов и примеры их локализации представлены на рисунке 2. По локализации роторы были разделены на два типа: тип А — устья ЛВ (11 из 22; 50%) и тип Б — роторы, находящиеся за пределами устьев ЛВ (11 из 22; 50%). У больных обеих групп выявлена роторная активность в ЛП. Группа 1: тип А — 0 чел., тип Б — 10 из 12 чел. (83%). Группа 2: 11 из 13 чел. (85%) и 1 из 13 чел. (8%) соответственно. Из исследования был исключен 1 чел.

в связи с тем, что по данным внутрисердечной эхокардиографии диагностирован тромбоз ушка ЛП. Выявленная роторная активность по данным неинвазивного картирования (рис. 3, 4) была подтверждена данными инвазивного картирования сердца (рисунок 2). С учетом выявленных локализаций роторной активности оптимизирован протокол интервенционного лечения: радиочастотная катетерная изоляция ЛВ дополнена

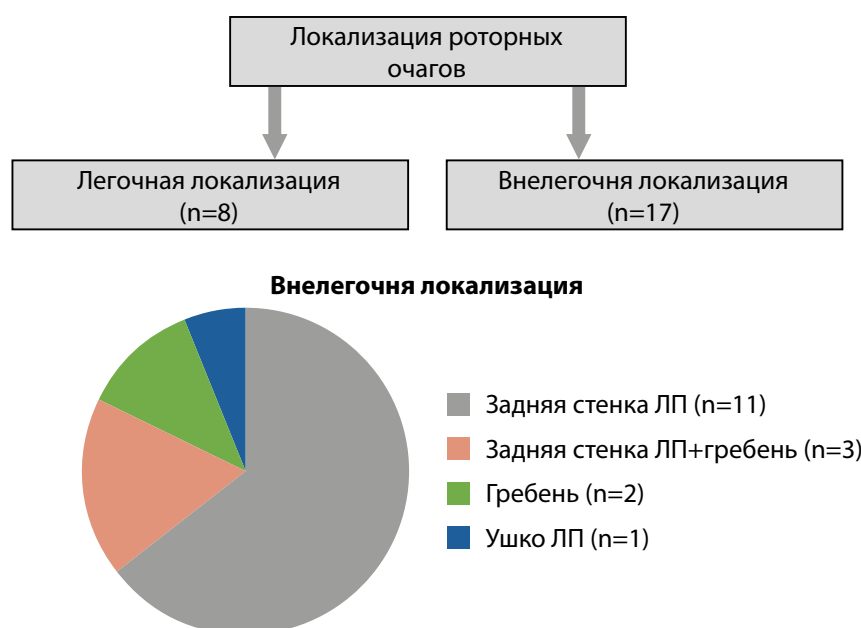


Рисунок 4. Структура локализации роторных очагов в левом предсердии по данным неинвазивного картирования сердца.

Примечание. ЛП — левое предсердие.

фокусными (8 из 24; 33%), линейными (5 из 24; 20%), сочетанными (фокусные+линейные; 1 из 24; 4%) радиочастотными воздействиями.

При оценке эффективности проведенного лечения было выявлено, что частота рецидива ФП у больных СД2 статистически значимо не отличалась от таковой у пациентов без СД. В группе 1 частота рецидивирования ФП составила — 8% (1 из 12 чел.), в группе 2 рецидивы ФП в период наблюдения отмечены не были ($p>0,05$). При оценке частоты встречаемости роторной активности в ЛП было выявлено, что у больных ФП, страдающих СД2 (группа 1), внелегочная роторная активность встречалась чаще, чем у больных ФП без СД (группа 2): 10 из 12 чел. (83%) и 1 из 13 чел. (8%) соответственно ($p<0,001$).

Неблагоприятные события, включающие нарушения мозгового кровообращения или транзиторные ишемические атаки, в отдаленном периоде не зарегистрированы. Не было ни одного случая смерти, связанного с сердечно-сосудистыми событиями.

ОБСУЖДЕНИЕ

ФП остается нерешенной проблемой современного здравоохранения, приобретая особенно важное значение у больных с СД. Механизм возникновения роторной активности в ЛП может быть функциональным или анатомическим. Длительно существующая ФП вызывает ремоделирование сердца, что создает порочный круг: устойчивые роторы порождают хаотическую электрическую активность, которая, в свою очередь, способствует их дальнейшей стабилизации [12].

На сегодняшний день первой линией терапии ФП клиническими рекомендациями регламентирована катетерная изоляция ЛВ, несмотря на то, что частота рецидивирования ФП у больных с нарушением углеводного обмена выше, чем у больных, не страдающих нарушением углеводного обмена [9, 13]. В исследовании Sabana не было выявлено различий в эффективности удержания синусового ритма как при фармакологическом, так и при интервенционном лечении. Однако обращает на себя внимание, что четверть больных, которым проводилось интервенционное лечение ФП, страдали СД [14], что косвенно объясняет низкую частоту удержания синусового ритма. Важным фактором, определяющим течение ФП, является фиброз в миокарде. Выраженность фиброза ассоциирована с тяжестью течения фибрилляции предсердий в связи с развитием как структурного, так и электрофизиологического ремоделирования миокарда, создавая условия для формирования негомogeneity рефрактерности миокарда предсердий, приводя не только к развитию ФП, но и к ее поддержанию [15]. У больных СД развитию гетерогенности рефрактерности миокарда, создающей условия для формирования роторной активности, способствует гипергликемия, вызывающая оксидативный стресс и воспаление, приводящие к структурному, электромеханическому, электрическому, а также автономному ремоделированию миокарда, обуславливающим развитие ФП [16, 17]. Для больных СД наиболее характерно персистирующее течение заболевания [9]. Повышение уровня HbA_{1c} на 1%

сопровождается повышением риска ФП на 13% [9]. В нашем исследовании уровень HbA_{1c} у больных СД2 был от 5,4 до 11,2 ммоль/л; медиана HbA_{1c} составила 6,3 ммоль/л, нижний квартиль — 5,6 ммоль/л, верхний квартиль — 7,7 ммоль/л. Кроме того, более высокие уровни HbA_{1c} связаны с более высокой частотой рецидивов ФП после катетерной изоляции ЛВ, что указывает на роль метаболических изменений, связанных с СД, в развитии рецидива ФП [18].

В работах Ревишвили А.Ш. и соавт. было показано, что катетерная абляция внелегочных триггеров ФП может быть путем к повышению эффективности интервенционного лечения [19]. Закономерным развитием данного направления стала разработка технологий неинвазивного картирования роторной активности при ФП [8]. В работе Сапельникова О.В. и соавт. продемонстрирована эффективность абляции внелегочных триггеров ФП, выявленных неинвазивным картированием, в дополнение к изоляции ЛВ у пациентов с персистирующей ФП [7]. В нашем исследовании пациентам проведено неинвазивное картирование сердца. У больных, не страдающих нарушениями углеводного обмена, внелегочная роторная активность выявлялась статистически значимо реже (1 из 13; 8%) чем у больных с СД (11 из 12; 92%) ($p<0,001$).

Учитывая риски инвалидизации вследствие декомпенсации ХСН, развития инсульта, больным с персистирующей формой ФП и СД2 целесообразна стратегия «контроль ритма». У больных с персистирующей формой ФП риск рецидива ФП после интервенционного лечения данного нарушения ритма сердца выше, чем при пароксизмальной форме. У больных, страдающих персистирующей формой ФП и СД, вероятность рецидива ФП после нефармакологического лечения выше, чем у лиц без нарушения углеводного обмена [12]. Повышение эффективности лечения больных с персистирующей ФП и СД2 при помощи интервенционных технологий является важной и нерешенной проблемой мультидисциплинарной команды. У больных с СД, вероятнее всего, иные механизмы поддержания ФП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для определения оптимальной стратегии лечения персистирующей формы ФП у больных СД2 целесообразно проведение неинвазивного электрофизиологического картирования сердца с построением виртуального фантома сердца, позволяющего верифицировать роторную активность в ЛП. У больных СД2, страдающих персистирующей ФП, частота встречаемости внелегочной роторной активности превышает таковую у больных без нарушений углеводного обмена ($p<0,0001$).

При наличии роторной активности в ЛП целесообразно выполнение дополнительных линейных или фокусных воздействий во время первой процедуры.

Персонализация протокола катетерной абляции в ЛП с учетом роторной активности, выявленной по данным предоперационного обследования, позволяет улучшить отдаленные результаты длительного удержания синусового ритма у больных СД.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Государственное задание НИР №123021000043-0, 2023–2025 гг.

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

Участие авторов. Хамнагадаев И.А. — руководство лечением пациентов, выполнение оперативных вмешательств, написание текста статьи; Бондаренко И.З. — статистическая обработка и обсуждение результатов исследования, написание текста статьи; Булавина И.А., Шацкая О.А.,

Ильич И.Л. — написание текста статьи, поисково-аналитическая работа; Белоусов Л.А. — участие в операционном процессе, написание текста статьи; Тюрин Н.И. — статистическая обработка, написание текста статьи; Мелкозёрова Е.К. — подготовка рисунков, написание текста статьи; Калашников В.Ю. — обсуждение результатов исследования.

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. Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting KV, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2024;45(36):3314-3414. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae176>
2. Колбин А.С., Мосикян А.А., Татарский Б.А. Социально-экономическое бремя фибрилляции предсердий в России: динамика за 7 лет (2010-2017 годы) // *Вестник аритмологии*. — 2018. — №92. — С. 42–48. [Kolbin AS, Mosikyan AA, Tatarsky BA. Socioeconomic burden of atrial fibrillations in Russia: seven-year trends (2010-2017). *Journal of Arrhythmology*. 2018;(92):42–48. (In Russ.)]
3. Голухова Е.З., Милюевская Е.Б., Филатов А.Г., и др. *Аритмология* — 2022. *Нарушения ритма сердца и проводимости*. — М.: Национальный научно-практический центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева; 2023. [Golukhova EZ, Milievskaya EB, Filatov AG, et al. *Aritmologiya* – 2022. *Narusheniya ritma serdtsa i provodimosti*. Moscow: Natsional'nyi nauchno-prakticheskii tsentr serdechno-sosudistoi khirurgii im. AN Bakuleva; 2023. (In Russ.)]
4. Зотов А.С., Хамнагадаев И.А., Сахаров Э.Р., и др. Первый опыт применения гибридного подхода при хирургическом лечении фибрилляции предсердий // *Клиническая практика*. — 2022. — Т. 13. — №4. — С. 38–50. [Zotov AS, Khamnagadaev IA, Sakharov ER, et al. The First Experience of the Hybrid Approach in Surgical Treatment of Atrial Fibrillation. *Journal of Clinical Practice*. 2022;13(4):38–50. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract116052>
5. Haïssaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*. 1998;339(10):659-666. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM199809033391003>
6. Ушанова Ф.О., Измайлова М.Я., Надыбина М.Н. Нарушения сердечного ритма у пациентов с сахарным диабетом 2 типа // *FOCUS Эндокринология*. — 2024. — Т. 5. — №2. — С. 12–19. [Ushanova FO, Izmaylova MY, Nadybina MN. Cardiac arrhythmias in patients with type 2 diabetes mellitus. *ш*. 2024;5(2):12–19. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.62751/2713-0177-2024-5-2-12>
7. Сапельников О.В., Черкашин Д.И., Гришин И.Р., и др. Абляция роторных очагов по данным неинвазивного картирования у пациентов с персистирующей и длительно-персистирующей фибрилляцией предсердий: средне-отдаленные результаты // *Медицинский альманах*. — 2017. — Т. 48. — №3. — С. 89–92. [Sapel'nikov OV, Cherkashin DI, Grishin IR, et al. Ablatsiya rotornykh ochagov po dannym neinvazivnogo kartirovaniya u patsientov s persistiruyushchei i dlitel'no-persistiruyushchei fibrillyatsiei predserdii: sredne-otdalennye rezul'taty. *Meditinskii al'manakh*. 2017;48(3):89–92. (In Russ.)]
8. Патент РФ №2837527/ 27.12.2024. Хамнагадаев И.А., Белоусов Л.А., Зубарев С.В., и др. Способ определения показаний к проведению интервенционного лечения больных с непароксизмальными формами фибрилляции предсердий с учетом клинических, функциональных и электрофизиологических данных. [Patent RUS №2837527/ 27.12.2024. Khamnagadaev IA, Belousov LA, Zubarev SV, et al. Method for determining indications for interventional treatment of patients with non-paroxysmal forms of atrial fibrillation taking into account clinical, functional and electrophysiological data. (In Russ.)]
9. Gherasim L. Association of Atrial Fibrillation with Diabetes Mellitus, High Risk Comorbidities. *Maedica (Bucur)*. 2022;17(1):143-152. doi: <https://doi.org/10.26574/maedica.2022.17.1.143>
10. Хамнагадаев И.А., Зотов А.С., Шелест О.О., и др. Хирургические технологии удержания синусового ритма у больных сахарным диабетом, страдающих длительно персистирующей формой фибрилляции предсердий // *Сахарный диабет*. — 2024. — Т. 27. — №6. — С. 572–579. [Khamnagadaev IA, Zotov AS, Shelest OO, et al. Surgical approaches to maintaining sinus rhythm in patients with type 2 diabetes and long-term persistent atrial brillation. *Diabetes mellitus*. 2024;27(6):572–579. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM13242>
11. Зотов А.С., Хамнагадаев И.А., Сахаров Э.Р., и др. Первый опыт применения гибридного подхода при хирургическом лечении фибрилляции предсердий // *Клиническая практика*. — 2022. — Т. 13. — №4. — С. 38–50. [Zotov AS, Khamnagadaev IA, Sakharov ER, et al. The first experience of using a hybrid approach in the surgical treatment of atrial fibrillation. *J Clin Pract*. 2022;13(4):38–50. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract116052>
12. Jalife J, Berenfeld O, Mansour M. Mother rotors and fibrillatory conduction: a mechanism of atrial fibrillation. *Cardiovasc Res*. 2002;54(2):204-216. doi: [https://doi.org/10.1016/S0008-6363\(02\)00223-7](https://doi.org/10.1016/S0008-6363(02)00223-7)
13. Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю., и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020 // *Российский кардиологический журнал*. — 2021. — №7. — С. 190–260 [Arakelyan MG, Bockeria LA, Vasilieva EY, et al. 2020 Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7):4594. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4594>
14. Packer DL, Mark DB, Robb RA, et al. Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy on Mortality, Stroke, Bleeding, and Cardiac Arrest Among Patients With Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321(13):1261-1274. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2019.0693>
15. Maesen B, Verheule S, Zeemering S, et al. Endomyocardial fibrosis, rather than overall connective tissue content, is the main determinant of conduction disturbances in human atrial fibrillation. *Europace*. 2022;24(6):1015-1024. doi: <https://doi.org/10.1093/europace/euac026>
16. Венгржиновская О.И., Бондаренко И.З., Шацкая О.А., и др. Возможности визуализации диффузного фиброза миокарда как маркера высокого кардиоваскулярного риска у молодых пациентов с сахарным диабетом 1-го типа // *Терапевтический архив*. — 2024. — Т. 96. — №12. — С. 1161–1167 [Vengrzhinovskaya OI, Bondarenko IZ, Shatskaia OA, et al. Imaging techniques for diffuse myocardial fibrosis as a marker of high cardiovascular risk in young patients with type 1 diabetes mellitus. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2024;96(12):1161–1167. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2024.12.203000>
17. Gottlieb LA, Dekker LRC, Coronel R. The Blinding Period Following Ablation Therapy for Atrial Fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol*. 2021;7(3):416-430. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2021.01.011>
18. Anselmino M, Matta M, D'ascenzo F, et al. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Europace*. 2015;17(10):1518-1525. doi: <https://doi.org/10.1093/europace/euv214>
19. Дедух Е.В., Яшков М.В., Таймасова И.А., и др. Алгоритм определения степени фиброза при картировании высокой плотности // *Вестник аритмологии*. — 2022. — Т. 29. — №3. — С. 29–36. [Dedukh EV, Yashkov MV, Taymasova IA, et al. Algorithm for determining the fibrosis stage using high-density mapping. *Journal of Arrhythmology*. 2022;29(3):29-36. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.35336/VA-2022-3-04>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Булавина Ирина Андреевна** [Irina A. Bulavina, MD]; адрес: Россия, 117036, Москва, улица Дм. Ульянова, д. 1 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6267-3724>; eLibrary SPIN: 1275-2773; e-mail: bulavina.irina@endocrincentr.ru

Хамнагадаев Игорь Алексеевич, д.м.н., доцент [Igor A. Khamnagadaev, MD, PhD, Associate Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9247-4523>; eLibrary SPIN: 6338-4990; e-mail: khamnagadaev.igor@endocrincentr.ru

Тюрин Николай Игоревич [Nikolay I. Tyurin, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3366-368X>; eLibrary SPIN: 7650-3845; e-mail: tyurin.nikolay@endocrincentr.ru

Мелкозёрова Екатерина Константиновна [Ekaterina K. Melkozerova]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-8809-221X>; e-mail: melkozerovaek@gmail.com

Белоусов Леонид Александрович [Leonid A. Belousov, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4169-1066>; eLibrary SPIN: 6468-2750; e-mail: belousov.leonid@endocrincentr.ru

Бондаренко Ирина Зиятовна, д.м.н., профессор [Irina Z. Bondarenko, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5178-6029>; eLibrary SPIN: 4524-4803; e-mail: bondarenko.irina@endocrincentr.ru

Шацкая Ольга Александровна, к.м.н., в.н.с. [Olga A. Shatskaya, MD, PhD, leading researcher]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1831-8052>; eLibrary SPIN: 3778-0968; e-mail: shackaya.olga@endocrincentr.ru

Ильич Илья Леонидович [Ilya L. Ilyich, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4917-1743>; eLibrary SPIN: 5527-4146; e-mail: ilyich@mail.ru

Калашников Виктор Юрьевич, д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН [Viktor Y. Kalashnikov, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5573-0754>; eLibrary SPIN: 5342-7253; e-mail: kalashnikov.victor@endocrincentr.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Булавина И.А., Хамнагадаев И.А., Тюрин Н.И., Мелкозёрова Е.К., Белоусов Л.А., Бондаренко И.З., Шацкая О.А., Ильич И.Л., Калашников В.Ю. Роторная активность как основной электрофизиологический механизм персистирующей фибрилляции предсердий у больных сахарным диабетом 2 типа // *Сахарный диабет*. — 2025. — Т. 28. — №6. — С. 533–540. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13412>

TO CITE THIS ARTICLE:

Bulavina IA, Khamnagadaev IA, Tyurin NI, Melkozerova EK, Belousov LA, Bondarenko IZ, Shatskaya OA, Ilyich IL, Kalashnikov VY. Rotary activity as the main electrophysiology mechanism of the persistent form of atrial fibrillation of patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2025;28(6):533–540. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13412>

РОЛЬ СТРЕССОРНОЙ ГИПЕРГЛИКЕМИИ ПРИ ОСТРОЙ ДЕКОМПЕНСАЦИИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ



© О.А. Ложкина^{1*}, Е.А. Шмидт¹, В.Н. Каретникова^{1,2}

¹Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово

²Кемеровский государственный медицинский университет, Кемерово

ОБОСНОВАНИЕ. Распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) и нарушений углеводного обмена (НУО) в XXI веке неуклонно возрастает. В настоящее время исследование роли стрессовой гипергликемии для прогноза больных с острой декомпенсацией сердечной недостаточности (ОДСН) является актуальным, учитывая значительные изменения в возможностях диагностики и медикаментозной терапии.

ЦЕЛЬ. Определение прогностической роли стрессорной гипергликемии при ОДСН у пациентов с различным статусом углеводного обмена.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В исследование были включены 200 пациентов с диагнозом «ОДСН», участники разделены на 3 группы: 1 группа с установленным ранее НУО, 2 группа — пациенты без установленного НУО, у которых в течение госпитализации фиксировалось повышение уровня глюкозы венозной крови выше 6,1 ммоль/л натощак и/или выше 7,8 ммоль/л при любом измерении в течение суток (стрессорная гипергликемия); 3 группа — пациенты без НУО, у которых не фиксировалась гипергликемия. Проведен сравнительный анализ клинико-анамнестических данных, инструментальных показателей на госпитальном этапе, оценивался исход через год после эпизода ОДСН, повторные госпитализации с ОДСН после выписки из стационара и смерть от всех причин.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Пациенты со стрессорной гипергликемией были моложе пациентов с установленным НУО, чаще были мужского пола, реже страдали артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. В течение первых 200 дней наблюдения повторные госпитализации с ОДСН в группах пациентов с НУО и стрессорной гипергликемией были сопоставимы ($p=0,18$), с 200-го дня наблюдения в группе со стрессорной гипергликемией получены худшие показатели ($p=0,03$; ОР 2,45 ДИ 1,08–6,56). Пациенты со стрессорной гипергликемией чаще страдали фибрилляцией предсердий, имели меньшие показатели конечного диастолического индекса левого желудочка и конечного систолического индекса левого желудочка по сравнению с группой без НУО и нормогликемией. При оценке годового прогноза пациенты со стрессорной гипергликемией чаще госпитализировались с повторной ОДСН в течение всего периода по сравнению с пациентами без НУО и зарегистрированной гипергликемией (logrank test $p<0,001$; ОР 3,5; ДИ 1,9–6,5).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Стрессорная гипергликемия у пациентов с ОДСН является важным фактором риска ухудшения прогноза сердечной недостаточности. Пациенты с гипергликемией при ОДСН нуждаются в более тщательном наблюдении и контроле показателей углеводного обмена в течение года после госпитализации.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет; гипергликемия; сердечная недостаточность; нарушения углеводного обмена.

THE ROLE OF STRESS HYPERGLYCEMIA IN ACUTE DECOMPENSATED OF HEART FAILURE

© Olga A. Lozhkina^{1*}, Evgeniya A. Schmidt¹, Vikoriya N. Karetnikova^{1,2}

¹State Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

²Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

BACKGROUND. The prevalence of chronic heart failure (CHF) and carbohydrate metabolism disorders (CMD) is steadily increasing in the 21st century. Currently, research into the role of stress hyperglycemia in the prognosis of patients with acute decompensated heart failure (ADHF) is relevant, given significant changes in diagnostic capabilities and drug therapy.

AIM. To determine the prognostic role of stress hyperglycemia in ADHF in patients with different carbohydrate metabolism status.

MATERIALS AND METHODS. The study included 200 patients diagnosed with ADHF. The participants were divided into 3 groups: group 1 — patients with a previously established diagnosis of CMD; group 2 — patients who had increased glucose levels during hospitalization above 6.1 mmol/L on an empty stomach and/or above 7.8 mmol/L at any time during the day, without a diagnosis of CMD; group 3 — patients without CMD in whom hyperglycemia was not recorded. A comparative analysis of clinical and anamnestic data, instrumental and laboratory parameters at the hospital stage was carried out. We assessed outcomes one year after the episode of ADHF, including rehospitalization due to ADHF after discharge and all-cause mortality.

RESULTS. Patients with stress hyperglycemia were younger than those with CMD, were more often male, and less likely to have arterial hypertension and coronary artery disease. During the first 200 days of follow-up, rehospitalization rates due to ADHF were comparable between the groups with CMD and stress hyperglycemia ($p=0.18$). Starting from day 200, worse outcomes were observed in the stress hyperglycemia group ($p=0.03$; RR 2.45, 95% CI 1.08–6.56). Patients with stress hyperglycemia more often suffered from atrial fibrillation and had lower left ventricular end-diastolic index and left ventricular end-systolic index compared with the group without CMD and normoglycemia. Patients with stress hyperglycemia were more often hospitalized with recurrent ADHF during the entire period compared with patients without CMD and registered hyperglycemia (logrank test $p<0.001$; RR 3.5 CI 1.9–6.5).

Conclusion. Stress-induced hyperglycemia in patients with ADHF is an important risk factor for worsening heart failure prognosis. Patients with hyperglycemia during ADHF require closer monitoring and control of carbohydrate metabolism indicators within one year after hospitalization.

KEYWORDS: *diabetes mellitus; hyperglycemia; heart failure; carbohydrate metabolism disorders.*

ОБОСНОВАНИЕ

Распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) в XXI веке как в Российской Федерации, так и в других странах, неуклонно растет. Так, по результатам отечественного исследования ЭПОХА-ХСН, отмечено увеличение за последние 20 лет количества больных с сердечной недостаточностью (СН) с 6,8 до 8,2% среди всего населения страны [1]. Согласно эпидемиологическим данным, в течение пяти лет от момента постановки диагноза «ХСН» умирают до 50% пациентов [2], особую опасность представляет острая сердечная недостаточность (ОСН). В Российских клинических рекомендациях ОСН определяется как жизнеугрожающее состояние с быстрым началом или резким ухудшением симптомов/признаков, требующее проведения неотложных лечебных мероприятий и быстрой госпитализации пациента. Термин «острая декомпенсация сердечной недостаточности» (ОДСН) определяет выраженное ухудшение течения ранее установленной у больного ХСН [3, 4]. Около 80% госпитализаций с ОСН приходится на ОДСН [5]. Показатели 30-дневной смертности и 30-дневной повторной госпитализации по поводу декомпенсации ХСН со сниженной фракцией выброса (ХСН-нФВ) составляют 8,2 и 9,8% соответственно [6]. Результаты отечественного исследования свидетельствуют о коэффициенте повторной госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН, равном 1,38 в течение первого года наблюдения после выписки из стационара [7]. В настоящий момент имеется множество подтверждений увеличения риска повторных госпитализаций и летальных исходов у пациентов с СН на фоне сахарного диабета (СД) [8, 9]. Следует отметить, что и СН также может рассматриваться как причина возникновения и усугубления нарушений углеводного обмена. По многочисленным литературным данным, у пациентов, госпитализированных в критическом состоянии, в том числе и с ОСН, наблюдается повышение уровня глюкозы без указания на СД в анамнезе [10]. Часто к определению гипергликемии в таких случаях применяют термин «стрессорная гипергликемия». При анализе различных исследований авторы применяют различные критерии для диагностики данного нарушения: повышение глюкозы более 7,8 ммоль/л [11, 12], более 8,3 ммоль/л или 11 ммоль/л в любое время суток или повышение глюкозы более 7 ммоль/л натощак [13, 14, 15]. Главной отличительной характеристикой «стрессорной гипергликемии» является ее самостоятельное разрешение при стабилизации состояния. Данный термин иногда применяется для пациентов с ранее диагностированным нарушением

углеводного обмена (НУО) и означает декомпенсацию СД на фоне неотложного состояния. По результатам исследования 2015 г. получена ассоциация между повышением уровня глюкозы крови более 6,1 ммоль/л и риском смерти от любой причины у пациентов с СН [16]. Ранее, в 2006 г., А. Barsheshet и соавт. пришли к выводу о том, что повышение гликемии на 1 ммоль/л у пациентов с декомпенсацией СН без СД повышает риск смерти на 31% в госпитальном периоде и на 12% в течение 2 месяцев после выписки из стационара [17]. Можно предположить, что неблагоприятное воздействие гипергликемии на течение СН у пациентов без ранее установленного НУО обусловлено теми же механизмами, что и при СД. Следует отметить имеющиеся ограничения информации о роли стрессорной гипергликемии для прогноза пациентов с ОДСН в современных условиях оказания медицинской помощи, учитывая существенные изменения возможностей медикаментозной терапии, а также имеющиеся предпосылки рассмотрения гипергликемии в качестве ценного клинического и прогностического маркера.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью исследования стало определение прогностической роли стрессорной гипергликемии при ОДСН у пациентов с различным статусом углеводного обмена.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Кузбасский клинический кардиологический диспансер им. академика Л.С. Барбараша».

Время проведения: включение пациентов с февраля 2022 г. по август 2022 г, срок наблюдения — 12 месяцев, с февраля 2022 по август 2022 гг.

Исследуемая популяция

Пациенты ($n=200$), госпитализированные с диагнозом «ОДСН» (в соответствии с критериями клинических рекомендаций Европейского и Российского кардиологических обществ); подписание добровольного информированного согласия [3, 4]. Критериями исключения были: ОСН или ОДСН по причине острого коронарного синдрома, пороки сердца, требующие хирургической коррекции, пороки сердца после хирургической коррекции, онкологическая патология, СД 1 типа (СД1), беременность.

Дизайн исследования

Одноцентровое, наблюдательное, проспективное исследование. Срок наблюдения пациентов — 12 месяцев. Сплошным методом было выбрано 200 пациентов с ОДСН. Для анализа пациенты были распределены в 3 группы: 1 группа — пациенты с установленным ранее НУО, таким как СД 2 типа (СД2) или нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ); 2 группа — пациенты, имеющие эпизоды гипергликемии в течение госпитализации по поводу ОДСН, которым не был установлен диагноз «СД» или «НТГ», нарушенная гликемия натощак ранее или в течение данной госпитализации; 3 группа — пациенты, не имеющие анамнеза НУО, у которых не регистрировалась гипергликемия в течение индексной госпитализации по поводу ОДСН. Под гипергликемией в настоящем исследовании подразумевалось повышение уровня глюкозы венозной крови выше 6,1 ммоль/л натощак и/или выше 7,8 ммоль/л при любом измерении в течение суток. Через 12 месяцев после включения с помощью телефонного контакта была получена информация о развитии таких неблагоприятных событий как повторная госпитализация с ОДСН и/или смерть от всех причин.

Основные лабораторные и инструментальные методы исследования

Для определения биохимических показателей крови применялся стандартный метод при помощи реактивов фирмы «Thermo Fisher Scientific» (Финляндия) на «Konelab I 30» (Финляндия). Эхокардиография выполнялась цветным доплеровским сканированием и двухмерным методом по стандартной методике на аппарате «GE VIVID T8» (General Electric, США). Фракция выброса (ФВ) оценивалась по методу Симпсона (биплановским методом). Конечного-диастолический индекс левого желудочка (КДИ) рассчитывался по формуле: $\text{КДИ} = \text{КДО} / \text{ППТ}$, конечного-систолический индекс левого желудочка (КСИ): $\text{КСИ} = \text{КСО} / \text{ППТ}$, где ППТ — площадь поверхности тела.

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.4.1 (разработчик — ООО «Статтех», Россия). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела-Уоллиса, апостериорные сравнения — с помощью критерия Данна с поправкой Холма. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Апостериорные сравнения выполнялись с помощью критерия хи-квадрат Пирсона с поправкой Холма. Анализ выживаемости проводился с помощью метода Каплана-Маейра с проведением Logrank test, дополнительно регрессия Кокса с пошаговым включением. Различия были значимыми при $p < 0,05$.

Этическая экспертиза

Протокол исследования был одобрен ученым советом и локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России (выписка из протокола №274

заседания от 27.10.2021). Все участники исследования подписывали информированное согласие.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ общей выборки показал, что из 200 пациентов у 81 (40,5%) в анамнезе установлено НУО (СД2 или НТГ) — 1 группа, у 70 (35%) без анамнеза НУО в течение данной госпитализации выявлены эпизоды гипергликемии один или более раз — 2 группа, у 49 (24,5%) больных не отмечено НУО в анамнезе, а также не зафиксировано гипергликемии в течение госпитального этапа лечения ОДСН — 3 группа. Терапия сердечной недостаточности в данных группах была сопоставима.

В группу 1 вошли 69 пациентов с СД2 (85,2%) и 12 (14,8%) пациентов с НТГ, отмечено большее количество женщин, а также более частая встречаемость артериальной гипертензии (АГ) по сравнению с пациентами в группах 2 и 3 (табл. 1). Больные с НУО чаще имели избыточный вес.

При сравнении групп 2 и 3 отмечено, что пациенты с нормогликемией чаще страдали хронической болезнью почек (ХБП) и имели худшие показатели КДИ и КСИ левого желудочка (КДИ ЛЖ и КСИ ЛЖ), более высокий уровень мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP). Пациенты с НУО были старше, чаще имели ишемическую болезнь сердца (ИБС), АГ, постинфарктный кардиосклероз (ПИКС) и ХБП в анамнезе по сравнению с группой пациентов без НУО с гипергликемией.

Выявлено, что в группе 1 пациентов (с НУО) по сравнению с пациентами 3 группы (с нормогликемией) выявлены лучшие показатели ФВ по Симпсону, КДИ ЛЖ и КСИ ЛЖ, у них также был ниже уровень NT-proBNP. Значимых отличий при оценке параметров ЭХО-КГ в группе пациентов 1 и 2 не выявлено (табл. 2).

Всего в течение первого года наблюдения умерло 32 человека (16%), из них четверо (2%) — на госпитальном этапе. Значимых отличий по количеству смертельных исходов во всех трех группах не установлено, пациенты с НУО чаще повторно госпитализировались с ОДСН по сравнению с пациентами без НУО, как с гипергликемией, так и без нее (табл. 3). Повторная госпитализация с ОДСН была зарегистрирована у 69 человек (35,2%). Далее построены кривые дожития Каплана-Маейра (рис. 1) до повторной госпитализации с ОДСН (при наличии нескольких госпитализаций в течение года учитывалась первая). По результатам Logrank test выявлены значимые различия между группами $\chi^2=15,21$ ($p<0,001$). Также при оценке графиков видно, что кривые дожития 1 и 2 групп пересекаются, поэтому в данном случае нельзя по результатам Logrank test достоверно сказать, что данные группы имеют различия. Группа 3 характеризуется значимо лучшим прогнозом по сравнению с группами 1 (ОР 4,8 ДИ 2,65–8,78) и группой 2 (ОР 3,49 ДИ 1,97–6,2). Анализ дожития между группами 1 и 2 целесообразно провести для двух временных промежутков: до 200 дней и от 200 до 365 дней. По результатам регрессии Кокса выявлены значимые различия для интервала 200–365 дней (с 7-го по 12-й месяц), $\text{Exp}(b)=2,45$ (ДИ 1,08–5,56); С-индекс для регрессии 0,620 (табл. 4). Можно сделать вывод о том, что спрогнозированный риск повторной госпитализации у пациентов со стрессорной гипергликемией выше в 2,45 раза.

Таблица 1. Сравнительная клинико-анамнестическая характеристика пациентов в исследуемых группах

Показатель	Группа 1 (с НУО), n=81	Группа 2 (без НУО с гипергликемией), n=70	Группа 3 (без НУО с нормогликемией) n=49	p
Мужчины, n (%)	48 (59)	62 (89)	45 (92)	<0,0001 $p_{1-3}=0,016$ $p_{1-2}=0,016$
Возраст, лет	68 [62; 73]	63 [47; 70]	63 [56; 67]	0,001 $p_{1-3}<0,05$ $p_{1-2}<0,009$
Факторы сердечно-сосудистого риска				
ИМТ, кг/м ²	31,6 [28,0; 35,3]	30,0 [27,5; 34,3]	28 [25,0; 31,9]	0,021 $p_{1-3}=0,016$
ИМТ≥25 кг/м ² , n (%)	75 (93)	60 (85,7)	36 (74)	0,011 $p_{1-3}=0,008$
ИМТ 25–29,9 кг/м ² , n (%)	29 (36)	25 (35,7)	16 (33)	0,92
ИМТ≥30 кг/м ² , n (%)	46 (57)	35 (50)	21 (43)	0,3
Сердечно-сосудистый анамнез				
АГ, n (%)	78 (96)	53 (76)	36 (74)	0,0003 $p_{1-3}<0,001$ $p_{1-2}<0,001$
ИБС, n (%)	64 (79)	40 (57)	32 (65)	0,014 $p_{1-2}=0,011$
ПИКС, n (%)	50 (62)	27 (39)	25 (51)	0,018 $p_{1-2}=0,014$
ОНМК, n (%)	14 (17)	6 (9)	7 (14)	0,29
ФП/ТП, n (%)	33 (41)	31 (44)	5 (10)	<0,001 $p_{1-3}=0,002$ $p_{2-3}=0,001$ $p_{1-2}=0,66$
ЖНР, n (%)	71 (88)	58 (83)	44 (89)	0,89
Дополнительные данные анамнеза				
Анемия, n (%)	40 (49)	25 (36)	17 (35)	0,138
ХБП, n (%)	44 (54)	24 (34)	28 (57)	0,016 $p_{1-2}=0,04$ $p_{2-3}=0,04$
ХОБЛ, n (%)	6 (7)	3 (4)	3 (6)	0,722
Патология ЩЖ, n (%)	6 (7)	8 (11)	3 (6)	0,535
NT-proBNP, пг/мл.исх.	3345 [26523; 4340]	3640 [2275; 6380]	7580 [4450; 8590]	0,002 $p_{2-3}=0,008$ $p_{1-3}=0,002$

Примечание. NT-proBNP — N-концевой пропептид мозгового натрийуретического пептида; p — уровень значимости; АГ — артериальная гипертензия; ЖНР — жизнеугрожающие нарушения ритма; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ИМТ — индекс массы тела; НУО — нарушение углеводного обмена; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ПИКС — постинфарктный кардиосклероз; ТП — трепетание предсердий; ФП — фибрилляция предсердий; ХБП — хроническая болезнь почек; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; ЩЖ — щитовидная железа.

Таблица 2. Сравнительная характеристика показателей эхокардиографии в исследуемых группах

Показатель	Группа 1 (с НУО), n=81	Группа 2 (без НУО с гипергликемией), n=70	Группа 3 (без НУО с нормогликемией) n=49	p
ЛП, см	5,45 [5,1; 8]	5,7 [5,3; 6]	5,4 [5,2; 5,6]	0,147
КСР ЛЖ, см	5,7 [4,85; 6,4]	5,6 [5; 6,3]	6,0 [5,25; 6,7]	0,212
КДР ЛЖ, см	6,8 [6,0; 7,3]	6,6 [6,2; 7,15]	6,9 [6,15; 7,5]	0,278
КСО ЛЖ, мл	130 [50,5; 190]	154 [117,25; 194]	176,5 [128,25; 231]	0,001 $p_{1-3}=0,001$
КДО ЛЖ, мл	198,5 [112; 248]	224 [187; 264]	239 [187; 298]	0,002 $p_{1-3}=0,002$
КДИ ЛЖ, мл/м ²	88,5 [59,5; 115]	88 [58; 115]	109 [92; 149]	0,001 $p_{2-3}=0,008$ $p_{1-3}=0,001$
КСИ ЛЖ, мл/м ²	58 [23,5; 84,75]	60 [32; 92,75]	77 [64; 110]	<0,001 $p_{2-3}=0,016$ $p_{1-3}<0,001$
ПЖ, см	2,7 [2,6; 2,88]	2,6 [2,4; 2,85]	2,7 [2,6; 2,98]	0,45
ПП, см	5,3 [5,0; 5,95]	5,5 [5,1; 6,0]	5,0 [4,8; 5,35]	0,029 $p_{2-3}=0,026$
ФВ ЛЖ по Симпсону, %	34 [25; 49]	28 [22,25; 42]	25 [20; 32]	<0,001 $p_{1-3}<0,001$
ДЛА сист., мм рт.ст.	50 [42; 56]	50 [47; 54]	45 [40; 49]	0,024 $p_{2-3}=0,044$ $p_{1-3}=0,032$

Примечание. p — уровень значимости; ДЛА — давление в легочной артерии; НУО — нарушение углеводного обмена; КДР — конечный диастолический размер; КСР — конечный систолический размер; ЛЖ — левый желудочек; ЛП — левое предсердие; ПЖ — правый желудочек; ПП — правое предсердие; ФВ — фракция выброса.

Таблица 3. Частота развития неблагоприятных исходов в исследуемых группах

Показатель	Группа 1 (с НУО), n=81	Группа 2 (без НУО с гипергликемией), n=70	Группа 3 (без НУО с нормогликемией) n=49	p
Смерть, n (%)	14 (17,28)	10 (14,28)	8 (16,32)	0,88
Повторная ОДСН, n (%)	33 (40,7)	31 (44,9)*	5 (10,9)**	<0,001 $p_{2-3}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$

Примечание. *процент от 69 (1 умер на госпитальном этапе); **процент от 46 (3 умерло на госпитальном этапе). НУО — нарушение углеводного обмена; ОДСН — острая декомпенсация сердечной недостаточности.

Таблица 4. Уравнение регрессии Кокса

Covariate	b	SE	Wald	P	Exp(b)	95% CI of Exp(b)
Группа 2/1	0,8987	0,4170	4,6453	0,031	2,4563	1,0848 to 5,5617

Примечание. Covariate — независимая переменная (1 — принадлежность к группе 1; 0 — принадлежность); b — коэффициент регрессии; SE — стандартная ошибка; Wald = (b/SE)²; p — уровень значимости; Exp(b) — спрогнозированное изменение риска при изменении значения независимой переменной на единицу; 95% CI of Exp(b) — доверительный интервал для Exp(b).

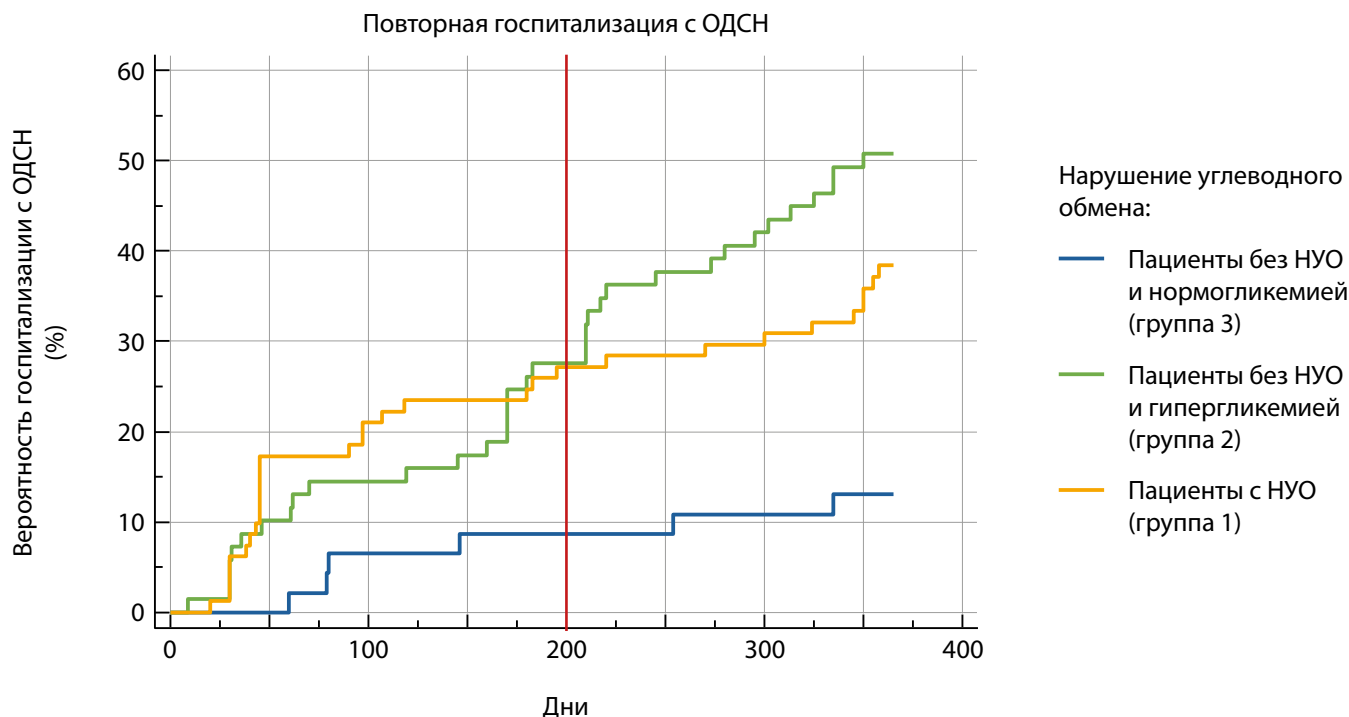


Рисунок 1. Время до повторной госпитализации с острой декомпенсацией сердечной недостаточности (кривые Каплана-Майера).

Примечание. НУО — нарушение углеводного обмена; ОДСН — острая декомпенсация сердечной недостаточности.

ОБСУЖДЕНИЕ

СН представляет собой серьезную проблему здравоохранения, характеризующуюся значительной заболеваемостью и смертностью. В проведенном нами исследовании сплошной выборки пациентов с СН 40,5% исследуемых имели НУО. Преобладание мужчин соответствует данным проведенных ранее исследований [18], при этом в группе с НУО мужчин значительно меньше по сравнению с группами с СН без НУО, что также отмечалось ранее [19]. Ожидается, пациенты в группе с установленным НУО были старше, имели неблагоприятный коморбидный фон в виде избыточной массы тела и АГ, ИБС и дислипидемии. Однако в изучаемых группах наблюдалась одинаковая частота развития смертельных исходов. Так, в течение первого года наблюдения умерло 16% пациентов выборки, при этом госпитальная летальность составила 2%. Кроме того, более одной трети пациентов (35,2%) были госпитализированы повторно в течение года один или более раз. Эти данные находят подтверждение в проведенных ранее исследованиях [1, 20, 21]. При этом различий по числу смертельных исходов в зависимости от наличия НУО не установлено.

В отношении повторных ОДСН наблюдается другая тенденция. Установлено, что наименьшая частота госпитализаций с повторной ОДСН зарегистрирована в 3-й группе пациентов с СН без НУО и нормогликемией при поступлении. При этом пациенты этой группы имели худшие показатели ЭХО-КГ, такие как КДИ, КСИ, но наименьшие показатели систолического давления в легочной артерии по сравнению с двумя другими группами. Также у пациентов без НУО была меньше ФВ по Симпсону, чем у пациентов с СД2, однако по срав-

нению с группой 2 различий в сократительной способности миокарда левого желудочка не было. Несмотря на более благоприятное течение годового периода у пациентов данной группы, исходный уровень NT-proBNP (пг/мл) был самым высоким. Можно предположить, что вклад таких факторов, как НУО, «стрессорная гипергликемия», женский пол, повышенный индекс массы тела, наличие АГ оказало решающее воздействие на течение ХСН среди пациентов с НУО и стрессорной гипергликемией [18]. Неблагоприятное влияние СД и других нарушений углеводного обмена на прогноз пациентов с ОДСН — подтвержденный факт. Наличие СД2 можно рассматривать как причину развития ХСН в результате диабетической кардиомиопатии и потенцированием различных форм ИБС [22]. В настоящем исследовании различий в частоте установленной в анамнезе ИБС, а также ПИКС между пациентами 3 группы и остальными не получено, что может указывать на еще большее влияние диабетической кардиомиопатии и стрессорной гипергликемии на течение СН.

Наибольший интерес в настоящем исследовании вызывает установленный факт наименее благоприятного прогноза пациентов с гипергликемией (группа 2) по сравнению с группой без НУО (группа 3) и группой с НУО в анамнезе (группа 1). Если оценивать отдельно группу 2 и 3, то обе они представлены в основном мужчинами. При попарном сравнении, помимо перечисленных выше различий в показателях ЭХО-КГ и уровнях NT-proBNP при госпитализации, следует отметить, что в группе пациентов с гипергликемией реже была диагностирована ХБП. Дополнительно можно отметить больший размер ЛП и более высокое систолическое давление в легочной артерии у пациентов с гипергликемией. Из этого можно сделать вывод, что «стрессорная гипергликемия» оказывает

неблагоприятное влияние на годовой прогноз пациентов. Данное влияние можно объяснить патогенезом возникновения гипергликемии в результате усиления глюконеогенеза из гликогена в печени на фоне инсулинорезистентности. Адреналин и катехоламины способны ускорять, а наблюдаемая во время острого состояния инсулинорезистентность снижает способность инсулина подавлять глюконеогенез. Кроме того, в критическом состоянии повышается концентрация провоспалительных цитокинов (таких как интерлейкина-6, интерлейкина-8, интерлейкина-1, фактора некроза опухоли α), в свою очередь усиливающих инсулинорезистентность путем замедления пострецепторной сигнализации инсулина [23]. Гипергликемия способствует эскалации синтеза цитокинов, оксидативному стрессу, что в свою очередь приводит к дальнейшему повышению уровня глюкозы крови [23].

Среди значимых отличий данных групп пациентов с НУО и пациентов со стрессорной гипергликемией следует отметить, что среди пациентов с НУО было значимо больше женщин, эти больные чаще имели ПИКС, ИБС, чаще страдали АГ и ХБП, а также были старше. Женский пол, более старший возраст, ХБП являются «традиционными» факторами риска смерти и/или повторной госпитализации с ОДСН для долгосрочного прогноза [18]. Известно, что СД у женщин чаще приводит к развитию кардиомиопатии и СН [24], в свою очередь мужской пол определяется как предиктор развития стрессорной гипергликемии [25]. Несмотря на перечисленные выше факторы, прогноз в отношении повторной ОДСН в группах 1 и 2 был сопоставим в первые 6,5 месяца, а начиная с 200-го по 365-й день (7–12 месяцев наблюдения), пациенты с гипергликемией значимо чаще госпитализировались с повторной ОДСН.

Можно предположить, что причинами худшего прогноза данной категории больных является колебание уровня глюкозы крови, которое имеет большее значение в развитии оксидативного стресса, ухудшении функции эндотелия, чем хроническая гипергликемия [26, 27]. По результатам ранее проведенных исследований, пациенты со стрессорной гипергликемией имели более высокий уровень провоспалительных цитокинов [28]. В течение первых шести месяцев негативный эффект вышеперечисленных факторов накапливался и способствовал ухудшению течения СН. Кроме того, по литературным данным [10], более чем у половины пациентов (до 60%), имевших эпизоды гипергликемии в критическом состоянии (вне зависимости от причины госпита-

лизации), в первые шесть месяцев после стабилизации диагностируется СД. При наблюдении за пациентами после выписки из стационара не получено информации об установлении диагноза СД или других НУО. Можно предположить развитие НУО у лиц со стрессорной гипергликемией, оставшейся без внимания лечащего врача на амбулаторном этапе в отсутствии надлежащей терапии, могло негативно повлиять на течение СН.

Ограничения исследования

Связь стрессорной гипергликемии и повторных госпитализаций с ОДСН носит лишь предположительный характер, так как не проводилась оценка полноты диагностики и лечения НУО.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Стрессорная гипергликемия у пациентов с ОДСН является важным фактором риска ухудшения прогноза сердечной недостаточности. Пациенты с гипергликемией при ОДСН нуждаются в более тщательном наблюдении и контроле показателей углеводного обмена в течение года после госпитализации.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено в рамках фундаментального научного исследования (тема №0419-2022-0002) «Разработка инновационных моделей управления риском развития болезни системы кровообращения с учетом коморбидности на основе изучения фундаментальных, клинических, эпидемиологических механизмов и организационных технологий медицинской помощи в условиях промышленного региона Сибири» (научный руководитель — академик РАН О.Л. Барбараш).

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

Участие авторов. Ложкина О.А. — сбор материала исследования, статистическая обработка, написание главы результаты, участие в обсуждении статьи; Шмидт Е.А. — формулировка и описание результатов, обсуждение результатов статьи; Каретникова В.Н. — разработка концепции исследования, обсуждение результатов и финальное утверждение 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. Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н., и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН // *Кардиология*. — 2021. — Т. 61. — №4. — С. 4–14. [Polyakov DS, Fomin IV, Belenkov YN, et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. *Kardiologiya*. 2021;61(4):4–14. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18087/cardio.2021.4.n1628>
2. Savarese G, Becher PM, Lund LH, et al. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovasc Res*. 2023;118(17):3272–3287. doi: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvac013>
3. Российское кардиологическое общество (РКО). Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020 // *Российский кардиологический журнал*. — 2020. — Т. 25. — №11. — С. 4083. [Russian Society of Cardiology (RSC). 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4083>
4. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, и др. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016 // *Российский кардиологический журнал*. — 2017. — №1. — С. 7–81. [Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(1):7–81. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-1-7-81>

5. Виноградова Н.Г., Поляков Д.С., Фомин И.В. Риски повторной госпитализации пациентов с ХСН при длительном наблюдении в специализированном центре лечения ХСН и в реальной клинической практике // *Кардиология*. — 2020. — Т. 60. — №3. — С. 59–69. [Vinogradova NG, Polyakov DS, Fomin IV. The risks of re-hospitalization of patients with heart failure with prolonged follow-up in a specialized center for the treatment of heart failure and in real clinical practice. *Kardiologiya*. 2020;60(3):59–69. (In Russ.)) doi: <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.3.n1002>
6. Greene SJ, Triana TS, Ionescu-Iltu R, et al. Patients hospitalized for de novo versus worsening chronic heart failure in the United States. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:1023–5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.12.026>
7. Ларина В.Н., Кокорин В.А., Ларин В.Г. и др. Декомпенсация хронической сердечной недостаточности: новый взгляд на проблему в свете обновленного консенсуса экспертов Европейского общества кардиологов // *Российский кардиологический журнал*. — 2023. — Т. 28. — №12. — С. 5581 [Larina VN, Kokorin VA, Larin VG, et al. Decompensated heart failure: a reconceptualization in the light of updated consensus statement of the European Society of Cardiology. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(12):5581. (In Russ.)) doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5581>
8. Elendu C, Amaechi DC, Elendu TC, et al. Heart failure and diabetes: Understanding the bidirectional relationship. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(37):e34906. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000034906>
9. Wang CC, Chang HY, Yin WH, et al. TSOC-HFrEF Registry: A Registry of Hospitalized Patients with Decompensated Systolic Heart Failure: Description of Population and Management. *Acta Cardiol Sin*. 2016;32(4):400–411. doi: <https://doi.org/10.6515/acs20160704a>
10. Pakhetra R, Garg MK, Suryanarayana K. Management of Hyperglycemia in Critical Illness: Review of Targets and Strategies. *Med J Armed Forces India*. 2011;67(1):53–57. doi: [https://doi.org/10.1016/S0377-1237\(11\)80015-8](https://doi.org/10.1016/S0377-1237(11)80015-8)
11. Lazzeri C, Valente S, Chiostrì M, et al. The glucose dysmetabolism in the acute phase of non-diabetic ST-elevation myocardial infarction: from insulin resistance to hyperglycemia. *Acta Diabetol*. 2013;50(3):293–300. doi: <https://doi.org/10.1007/s00592-011-0325-6>
12. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care*. 2009;32(6):1119–1131. doi: <https://doi.org/10.2337/dc09-9029>
13. Тарасова И.А., Шестаков А.Л., Никода В.В. Инсулинорезистентность после хирургических вмешательств // *Сахарный диабет*. — 2017. — Т. 20. — №2. — С. 119–125. [Tarasova IA, Shestakova AL, Nikola VV. Post-operative insulin resistance. *Diabetes mellitus*. 2017;20(2):119–125. (In Russ.)) doi: <https://doi.org/10.14341/7637>
14. Garg R, Grover A, McGurk S, Rawl JD. Predictors of hyperglycemia after cardiac surgery in nondiabetic patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;145(4):1083–1087. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2012.07.089>
15. Khetarpal R, Chatrath V, Kaur J, et al. Impact of different intravenous fluids on blood glucose levels in nondiabetic patients undergoing elective major noncardiac surgeries. *Anesth Essays Res*. 2016;10(3):425–431. doi: <https://doi.org/10.4103/0259-1162.176411>
16. Sud M, Wang X, Austin PC, et al. Presentation blood glucose and death, hospitalization, and future diabetes risk in patients with acute heart failure syndromes. *Eur Heart J*. 2015;36(15):924–931. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu462>
17. Barsheshet A, Garty M, Grossman E, et al. Admission blood glucose level and mortality among hospitalized nondiabetic patients with heart failure. *Arch Intern Med*. 2006;166(15):1613–1619. doi: <https://doi.org/10.1001/archinte.166.15.1613>
18. Lee Y, Yoon M, Choi DJ, Park JJ. Differential Effect of Sex on Mortality According to Age in Heart Failure. *J Am Heart Assoc*. 2024;13(15):e034419. doi: <https://doi.org/10.1161/JAHA.124.034419>
19. Rivera FB, Tang VAS, De Luna DV, et al. Sex differences in cardiovascular outcomes of SGLT-2 inhibitors in heart failure randomized controlled trials: A systematic review and meta-analysis. *Am Heart J Plus*. 2023;26:100261. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ahjo.2023.100261>
20. Magaldi M, Nogue E, Molinari N, et al. Predicting One-Year Mortality after Discharge Using Acute Heart Failure Score (AHFS). *J Clin Med*. 2024;13(7):2018. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm13072018>
21. Пырикова Н.В., Мозгунов Н.А., Осипова И.В. Клинико-анамнестическая характеристика пациентов, госпитализированных с острой декомпенсацией сердечной недостаточности // *Бюллетень медицинской науки*. — 2024. — Т. 4. — №36. — С. 83–93. [Pyrikova NV, Mozgunov NA, Osipova IV. Clinical and anamnestic characteristics of patients hospitalized with acute decompensation of heart failure. *Bulletin of Medical Science*. 2024;4(36):83–93. (In Russ.)) doi: <https://doi.org/10.31684/25418475-2024-4-83>
22. Багрий А.Э., Супрун Е.В., Михайличенко Е.С., Голодников И.А. Хроническая сердечная недостаточность и сахарный диабет 2 типа: состояние проблемы // *Российский кардиологический журнал*. — 2020. — Т. 25. — №4. — С. 79–85. [Bagriy AE, Suprun YV, Mykhailichenko IS, Golodnikov IA. Chronic heart failure and type 2 diabetes: state of the problem. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(4):3858. (In Russ.)) doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3858>
23. Моргунов Л.Ю. Гипергликемия критических состояний у пациентов без диабета // *Эндокринология. Новости. Мнения. Обучение*. — 2018. — Т. 7. — №2. — С. 14–25. [Morgunov LY. Hyperglycemia in critically ill conditions in patients without diabetes mellitus. *Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2018;7(2):14–25. (In Russ.)) doi: <https://doi.org/10.24411/2304-9529-2018-12001>
24. Lam CSP, Arnott C, Beale AL, et al. Sex differences in heart failure. *Eur Heart J*. 2019;40(47):3859–3868c. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz835>
25. Мануйлова Ю.А., Павликова Е.П., Потапенко А.В., и др. Стрессорная гипергликемия у пациентов без сахарного диабета // *Трансляционная медицина*. — 2024. — Т. 11. — №2. — С. 191–200. [Manuylova YA, Pavlicova EP, Potapenko AV, et al. Stress hyperglycemia in non-diabetic patients. *Translational Medicine*. 2024;11(2):191–200. (In Russ.)) doi: <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2024-11-2-191-200>
26. Monnier L, Mas E, Ginet C, et al. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA*. 2006;295(14):1681–1687. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.295.14.1681>
27. Horváth EM, Benko R, Kiss L, et al. Rapid 'glycaemic swings' induce nitrosative stress, activate poly(ADP-ribose) polymerase and impair endothelial function in a rat model of diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2009;52(5):952–961. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-009-1304-0>
28. Esposito K, Nappo F, Marfella R, et al. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress. *Circulation*. 2002;106(16):2067–2072. doi: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000034509.14906.AE>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Ложкина Ольга Алексеевна**, к.м.н. [Olga A. Lozhkina, PhD]; адрес: Россия, 650002, Кемеровская область, г. Кемерово, бульвар им. академика Л.С. Барбараша [address: 6 blvd. named after Academician L.S. Barbarash, 650002 Kemerovo, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4361-9853>; Researcher ID: I-6338-2017; Scopus Author ID: 55943886600; eLibrary SPIN: 8544-1021; e-mail: olga.nagirniak@yandex.ru

Шмидт Евгения Александровна, д.м.н [Evgenia A. Shmidt, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3215-2140>; ResearcherID: AIA-4979-2022; Scopus Author ID: 7101843976; eLibrary SPIN: 6955-8913; e-mail: e.a.shmidt@mail.ru
Каретникова Виктория Николаевна, д.м.н., профессор [Viktoriya N. Karetnikova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9801-9839>; ResearcherID: CAA-7547-2022; Scopus Author ID: 6507266831; eLibrary SPIN: 7952-6247; e-mail: tori1071@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Ложкина О.А., Шмидт Е.А., Каретникова В.Н. Роль стрессорной гипергликемии при острой декомпенсации сердечной недостаточности // *Сахарный диабет*. — 2025. — Т. 28. — №6. — С. 541-549. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13297>

TO CITE THIS ARTICLE:

Lozhkina OA, Schmidt EA, Karetnikova VN. The role of stress hyperglycemia in acute decompensated of heart failure. *Diabetes Mellitus*. 2025;28(6):541-549. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13297>

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

Директор ГНЦ РФ ФГБУ НМИЦ эндокринологии
им. академика И.И. Дедова – член-корр. РАН
Мокрышева Наталья Георгиевна

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.

ЭФФЕКТЫ ЭМПАГЛИФЛОЗИНА НА БИОМАРКЕРЫ ПОЧЕЧНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ, ФИБРОЗА И ВОСПАЛЕНИЯ НИЗКОЙ ИНТЕНСИВНОСТИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА



© А.И. Корбут^{1,2}, В.В. Романов¹, В.В. Климонтов^{1,2*}

¹Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск

²Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск

ОБОСНОВАНИЕ. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 (НГЛТ-2) включены в стандарты лечения хронической болезни почек (ХБП) у больных сахарным диабетом 2 типа (СД2). Идентификация предикторов нефропротективного эффекта ингибиторов НГЛТ-2 остается актуальной задачей.

ЦЕЛЬ. Оценить эффекты ингибитора НГЛТ-2 эмпаглифлозина на уровень биомаркеров почечного повреждения, фиброза и воспаления низкой интенсивности у больных СД2 с ХБП и/или высоким сердечно-сосудистым риском.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В проспективное когортное одноцентровое исследование включено 30 больных СД2, впервые начавших лечение ингибитором НГЛТ-2. До начала и на 90-й день лечения эмпаглифлозином (10 мг/сут) определяли мочевую экскрецию нефрина, ретинол-связывающего белка 4 (RBP-4), коллагена IV типа и маркера фиброза WFDC-2, а также высокочувствительного С-реактивного белка (вЧСРБ) и рецептора 1A фактора некроза опухоли альфа (TNFRSF1A) в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа. Контрольную группу составили 20 здоровых лиц.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Больные СД2 в сравнении с контролем исходно демонстрировали более высокую экскрецию нефрина ($p=0,03$), RBP-4 ($p=0,001$), коллагена IV типа ($p=0,04$) и WFDC-2 ($p=0,02$), а также более высокие концентрации вЧСРБ и TNFRSF1A в сыворотке крови ($p=0,03$). На фоне лечения эмпаглифлозином наблюдалось значимое снижение экскреции RBP-4 ($p=0,04$) и концентрации TNFRSF1A ($p<0,001$). Экскреция нефрина, коллагена IV типа, WFDC-2 и уровень вЧСРБ значимо не изменились (все $p>0,05$). Исходная экскреция RBP-4 и уровень в сыворотке TNFRSF1A были ассоциированы с изменениями уровня креатинина на фоне лечения эмпаглифлозином.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. У больных СД2 на фоне применения эмпаглифлозина наблюдается снижение мочевой экскреции RBP-4 и уровня TNFRSF1A в сыворотке крови. Полученные данные могут свидетельствовать о протективном эффекте эмпаглифлозина на дисфункцию канальцев и воспаление низкой интенсивности.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 2 типа; хроническая болезнь почек; фиброз; воспаление; биомаркер; ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2; эмпаглифлозин.

EFFECTS OF EMPAGLIFLOZIN ON BIOMARKERS OF RENAL INJURY, FIBROSIS AND LOW-GRADE INFLAMMATION IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES

© Anton I. Korbut^{1,2}, Vyacheslav V. Romanov¹, Vadim V. Klimontov^{1,2*}

¹Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

²Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

BACKGROUND: Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors have been implemented into the treatment standards for chronic kidney disease (CKD) in patients with type 2 diabetes (T2D). Identification of predictors of the protective effect of SGLT2 inhibitors on the kidneys remains an urgent task.

AIM: To evaluate the effects of the SGLT2 inhibitor empagliflozin on the levels of biomarkers of renal injury, fibrosis and low-grade inflammation in patients with T2D with CKD and/or high cardiovascular risk.

MATERIALS AND METHODS: This prospective cohort single-center study included 30 patients with T2D newly initiated treatment with an SGLT2 inhibitor. Before and on day 90 of treatment with empagliflozin (10 mg/day), urinary excretion of nephrin, retinol-binding protein 4 (RBP-4), type IV collagen, and fibrosis marker WFDC-2, as well as serum concentrations of high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) and tumor necrosis factor receptor 1A alpha (TNFRSF1A) were determined by ELISA. Twenty healthy individuals were included in the control group.

RESULTS: Patients with T2D compared to controls initially demonstrated higher excretion of nephrin ($p=0,03$), RBP-4 ($p=0,001$), type IV collagen ($p=0,04$) and WFDC-2 ($p=0,02$), as well as higher serum concentrations of hsCRP and TNFRSF1A ($p=0,03$). Empagliflozin treatment was associated with a significant decrease in the excretion of RBP-4 ($p=0,04$) and TNFRSF1A



levels ($p < 0.001$). Excretion of nephrin, type IV collagen, WFDC-2 and hsCRP levels did not change significantly ($p > 0.05$). Baseline RBP-4 excretion and serum TNFRSF1A levels were associated with changes in creatinine levels during empagliflozin treatment.

CONCLUSION: In patients with T2D with CKD and/or high cardiovascular risk, empagliflozin treatment resulted in decreased urinary excretion of RBP-4 and serum TNFRSF1A levels. These data may indicate a protective effect of empagliflozin on tubular dysfunction and low-grade inflammation.

KEYWORDS: type 2 diabetes; chronic kidney disease; fibrosis; inflammation; biomarker; sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor; empagliflozin.

ОБОСНОВАНИЕ

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (НГЛТ-2) входят в стандарты лечения хронической болезни почек (ХБП) [1]. В рандомизированных контролируемых исследованиях доказана способность ингибиторов НГЛТ-2 замедлять темпы прогрессирования ХБП диабетического и иного генеза. В частности, в исследовании EMPAREG-OUTCOME (Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients) показано значимое замедление темпов снижения функции почек и уменьшение числа новых случаев терминальной ХБП у больных сахарным диабетом 2 типа (СД2) на фоне лечения эмпаглифлозином [2].

Механизмы и предикторы эффекта ингибиторов НГЛТ-2 на почки остаются предметом дискуссий. В последние годы в качестве предикторов нефропротективного эффекта обсуждается роль исходного уровня, начального снижения и дальнейшей траектории скорости клубочковой фильтрации в ходе лечения, динамики альбуминурии, изменений уровня гемоглобина, липидов, мочевой кислоты, гликированного гемоглобина A_{1c} (HbA_{1c}), натрийуретических пептидов и других биомаркеров. Большинство этих параметров продемонстрировали ограниченную ценность в прогнозировании нефропротекции [3].

Изучение динамики биомаркеров патологии различных структур почки открывает новые возможности для мониторинга ответа на терапию ингибиторами НГЛТ-2. Регресс альбуминурии после начала лечения этими препаратами наблюдается довольно быстро, уже в первые недели терапии [4]. Вместе с тем, хорошо известно, что структурные изменения в почках у больных СД возникают еще до повышения экскреции альбумина с мочой, а у многих больных СД2 течение ХБП не сопровождается повышением альбуминурии [5]. Это определяет необходимость поиска альтернативных биомаркеров, которые могли бы отражать эффект ингибиторов НГЛТ-2 на почки, в том числе у пациентов с нормоальбуминурией.

В числе перспективных молекул для оценки динамики прогрессирования ХБП и эффекта нефропротективных препаратов рассматриваются биомаркеры повреждения подоцитов, в том числе нефрин [6–8], биомаркеры канальцевых дисфункций, в том числе ретинол-связывающий белок-4 (RBP-4, retinol-binding protein-4) [9, 10], маркеры фиброза почек, такие как коллаген IV типа [8, 9, 11] и WFDC-2 (WAP four-disulfide core domain protein 2) [7, 12], маркеры низкоинтенсивного воспаления, в числе которых рецептор фактора некроза опухолей 1A (TNFRSF1A, tumor necrosis factor receptor superfamily, member 1A) [13] и высокочувствительный С-реактивный белок (вЧСРБ) [14]. В данном пилотном

исследовании мы оценили возможность использования данных маркеров для оценки почечных эффектов ингибиторов НГЛТ-2 у больных СД2.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить эффекты ингибитора НГЛТ-2 эмпаглифлозина на уровень биомаркеров почечного повреждения, фиброза и воспаления низкой интенсивности у больных СД2 с ХБП и/или высоким сердечно-сосудистым риском.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Исследование проведено в клинике НИИКЭЛ — филиал ИЦиГ СО РАН.

Время исследования. Набор пациентов в исследование осуществлялся в период с февраля по сентябрь 2024 г.

Изучаемые популяции

В исследовании участвовали взрослые больные СД2 с ХБП и/или высоким сердечно-сосудистым риском.

Критерии включения: 1) мужчины и женщины европеоидного происхождения в возрасте от 40 до 70 лет; 2) диагноз «СД2», установленный по критериям ВОЗ (1999–2013 гг.); 3) наличие как минимум одного из следующего: высокий или очень высокий сердечно-сосудистый риск, хроническая сердечная недостаточность II–III ФК (по NYHA), ХБП 2–3 стадии; 4) уровень HbA_{1c} в пределах индивидуальных целевых значений или выше индивидуального целевого уровня не более чем на 1,0%; 5) терапия пероральными сахароснижающими препаратами (кроме ингибиторов НГЛТ-2) в виде монотерапии или комбинаций, в том числе с базальным инсулином.

Критерии исключения: 1) СД1 и другие специфические типы СД; 2) индекс массы тела ≥ 40 кг/м²; 3) беременность на момент включения в исследование либо ее планирование в течение ближайших 6 месяцев; 4) терапия ингибиторами НГЛТ-2 на протяжении последних трех месяцев перед включением в исследование; 5) базис-болюсный режим инсулинотерапии; 6) эпизоды кетоацидоза в анамнезе; 7) урогенитальная инфекция (на момент включения); 8) ХБП 4–5 стадии, диализ или трансплантация почек в анамнезе; 9) острые инфекционные заболевания (включая COVID-19), перенесенные в течение последних трех месяцев перед включением в исследование; 10) сопутствующие аутоиммунные и хронические воспалительные заболевания, злокачественные новообразования.

В контрольную группу включались лица без нарушений углеводного обмена, ожирения и заболеваний почек.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции

Выборка сформирована на основании вышеизложенных критериев включения и исключения из числа лиц, получавших специализированную медицинскую помощь в клинике НИИКЭЛ — филиал ИЦиГ СО РАН.

Дизайн исследования

Одноцентровое проспективное открытое неконтролируемое исследование.

Описание медицинского вмешательства

Обследование участников исследования проведено в соответствии с действующей версией клинических рекомендаций по СД2 у взрослых [1]. Протокол исследования подразумевал начало приема ингибитора НГЛТ-2 эмпаглифлозина (Берингер Ингельхайм, Германия) в дозе 10 мг 1 раз в сутки в течение трех месяцев, пациенты обеспечивались препаратом на период участия в исследовании. Приверженность лечению оценивалась на 7-й, 28-й и 90-й день приема препарата. У участников, получавших монотерапию на момент включения в исследование, предшествующая сахароснижающая терапия отменялась. У пациентов, получавших комбинированную сахароснижающую терапию, перед назначением эмпаглифлозина проводилась деинтенсификация лечения с прекращением приема препаратов сульфонилмочевины, ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4).

Методы

Фармакодинамический эффект эмпаглифлозина оценивался по динамике суточной глюкозурии и фракционированной экскреции глюкозы с мочой (ФЭГМ). Для характеристики сахароснижающего действия эмпаглифлозина была исследована концентрация фруктозамина сыворотки крови до приема препарата и на 28-й день лечения, а также уровень HbA_{1c} до приема препарата и на 90-й день терапии.

Функция почек на фоне приема эмпаглифлозина контролировалась по величине креатинина сыворотки крови, измеренного энзиматическим методом, с расчетом скорости клубочковой фильтрации (pCKF) по формуле CKD-EPI (2009). Исследование отношения альбумин/креатинин (АКМ) в утренней порции мочи проведено на биохимическом анализаторе Beckman Coulter (Китай).

Концентрации нефрина, RBP-4, коллагена IV типа и WFDC-2 в моче, TNFRSF1A и vCPB в сыворотке крови измеряли с помощью иммуноферментного анализа (тест-системы Cloud Clone Corp., Китай). Концентрации молекул, определенных в моче, нормированы на концентрацию креатинина. Уровни биомаркеров определяли до начала приема препарата и на 90-е сутки. Концентрацию vCPB оценивали также на 7-й и 28-й день лечения. Учитывая половые различия мочевого экскреции WFDC-2 [7, 15], данный параметр анализировался отдельно у мужчин и женщин.

Статистический анализ

Для проведения статистического анализа использован пакет статистических программ Statistica 64, версия 12 (StatSoft, США). Анализ распределения количественных данных проведен с помощью критерия

Колмогорова-Смирнова. Распределение всех исследованных количественных переменных отличалось от нормального, поэтому они описаны как медиана и межквартильный диапазон (МКД). Номинальные данные представлены как абсолютные значения и процентная доля. Достоверность различий между группой больных СД2 и контрольной группой оценивалась по критерию Манна-Уитни, различия между парными повторными измерениями — по критерию Уилкоксона, различия при трех и более повторных измерениях — по критерию Краскела-Уоллиса. Для оценки взаимосвязей между количественными показателями применен корреляционный анализ Спирмена.

Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом (заключение №180 от 28.04.23).

Все пациенты подписали информированное согласие для участия в исследовании.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика участников исследования

В исследование включено 30 пациентов, 16 мужчин и 14 женщин, в возрасте от 43 до 70 лет (медиана 58 лет). Длительность СД с момента постановки диагноза варьировала от 3-х до 14 лет (медиана 7 лет). Медиана индекса массы тела составила 33,4 кг/м², МКД 26,2–37,3 кг/м².

На момент включения в исследование все пациенты получали сахароснижающие препараты. Метформин принимали 29 пациентов, препараты сульфонилмочевины — 8, ингибитор ДПП-4 — 3, базальный инсулин — 8. В соответствии с протоколом исследования, метформин отменен у 13 человек, у 8 участников проведена отмена препарата сульфонилмочевины, у 3 больных отменен ингибитор ДПП-4. Таким образом, в ходе исследования 16 пациентов получали монотерапию эмпаглифлозином, 6 получали эмпаглифлозин в комбинации с метформинном, 8 — эмпаглифлозин в комбинации с метформинном и базальным инсулином.

Диагноз «ХБП» верифицирован у 25 пациентов: ХБП С1 и С2 — у 14, ХБП С3А — у 9, ХБП С3Б — у 1. Нормальная экскреция альбумина с мочой имела место у 19 пациентов, ХБП А2 — у 8, ХБП А3 — у трех. Все пациенты имели артериальную гипертензию (АГ), в т.ч. АГ 1-й степени — 4, 2-й степени — 6, 3-й степени — 20. Медикаментозное лечение включало ингибиторы АПФ (n=4), блокаторы рецепторов ангиотензина II (n=14), β -адреноблокаторы (n=15), дигидропиридиновые блокаторы медленных кальциевых каналов (n=11), диуретики (n=12). Ишемическая болезнь сердца была диагностирована у 10 участников, в анамнезе у 4-х имелся инфаркт миокарда, у одного — острое нарушение мозгового кровообращения. У 21 пациента выявлен атеросклероз брахиоцефальных артерий, у 16 — атеросклероз артерий нижних конечностей.

В контрольную группу вошли 20 человек, 10 мужчин и 10 женщин, от 40 до 65 лет (медиана — 56 лет).

Динамика глюкозурии и гликемии

Терапия эмпаглифлозином сопровождалась увеличением суточной глюкозурии на 7-й, 28-й и 90-й день лечения ($p<0,001$ для 7-го и 28-го дня; $p=0,02$ для 90-го дня,

Таблица 1. Динамика лабораторных показателей у больных сахарным диабетом 2 типа в ходе исследования

Параметр	Дни исследования			
	0	7-й	28-й	90-й
Экскреция глюкозы с мочой, г/сут	4,0 (0,2–19,0)	41,7 (26,0–45,3)***	37,9 (23,8–44,4)**	17,5 (11–22,4)***#^
ФЭГМ, %	2,3 (0,1–6,2)	21,1 (12,6–27,6)***	21,1 (15,2–24,6)***	9,4 (5,7–13,7)***#^
Фруктозамин, мкмоль/л	299 (261–337)	-	280 (247–325)*	-
HbA _{1c} , %	7,3 (6,1–8,8)	-	-	6,6 (6,0–8,0)**
Мочевая кислота, мкмоль/л	325 (271–384)	-	-	272 (235–312)***
Креатинин, мг/ммоль	82,4 (69,3–97)	89 (72–97)	76 (66–96)	77 (62–88)*
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	80 (54–98)	75 (55–88)*	75 (61–96)	83 (66–97)##
АКМ, мг/моль	0,5 (0,4–1,1)	-	-	0,5 (0,3–1,1)

Примечание. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ в сравнении с началом приема препарата; ## $p < 0,01$ в сравнении с 7-м днем приема препарата, ^ $p < 0,01$ в сравнении с 28-м днем приема препарата. Данные представлены как медианы и межквартильные диапазоны. HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; АКМ — соотношение альбумин/креатинин мочи; рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации; ФЭГМ — фракционированная экскреция глюкозы с мочой.

табл. 1). Максимум экскреции глюкозы наблюдался на 7-й день терапии. ФЭГМ показала сходную динамику. Уровень фруктозамина снизился на 28-й день приема препарата ($p=0,01$). Среднее снижение уровня HbA_{1c} составило 0,7% (МКД 0–1,2, $p=0,003$).

Динамика показателей функции почек, альбуминурии и мочевой кислоты

На фоне лечения отмечено снижение концентрации креатинина в сыворотке крови на 90-й день приема препарата в сравнении с началом лечения, 7-м днем и 28-м днем (все $p < 0,05$, табл. 1). Величина рСКФ снизилась на 7-й день приема препарата ($p=0,004$ в сравнении с началом приема) и восстановилась к 90-му дню ($p < 0,001$ в сравнении с 7-м днем). У 22-х (73%) участников исследования на 7-е либо 28-е сутки приема эмпаглифлозина наблюдалось снижение рСКФ на 5% и более в сравнении с исходной величиной. Отношение АКМ значимо не изменилось за время исследования ($p=0,58$). Уровень мочевой кислоты снизился в среднем на 48 мкмоль/л (МКД 22–94 мкмоль/л, $p < 0,001$).

Мочевая экскреция биомаркеров

Показатели экскреции биомаркеров представлены на рис. 1. До начала приема эмпаглифлозина у больных СД2 в сравнении с контрольной группой зарегистрированы более высокие значения мочевой экскреции нефрина (в среднем в 1,7 раза, $p=0,03$, рис. 1), RBP-4 (в 1,6 раза, $p=0,001$), коллагена IV типа (в 1,4 раза, $p=0,04$) и WFDC-2 (в 2,56 раза у мужчин, $p=0,03$ и в 2,1 раза у женщин, $p=0,02$).

На 90-й день лечения не зафиксировано статистически значимых изменений экскреции нефрина ($p=0,85$), коллагена IV типа ($p=0,46$) и WFDC-2 (мужчины: $p=0,28$,

женщины: $p=0,97$). Вместе с тем, на фоне лечения выявлено значимое снижение экскреции RBP-4 ($p=0,04$). Экскреция RBP-4, измеренная до начала приема эмпаглифлозина, отрицательно коррелировала с изменением уровня креатинина сыворотки с 0-го по 90-й день лечения ($r=-0,37$, $p=0,046$). Другие исследованные маркеры в моче не показали ассоциаций с величиной креатинина сыворотки, рСКФ и/или АКМ.

Биомаркеры воспаления низкой интенсивности

Уровень вчСРБ у больных СД2 до начала лечения был выше, чем в контрольной группе ($p=0,03$), однако в ходе лечения значимых изменений данного показателя не выявлено ($p=0,32$, рис. 2). Больные СД2 в сравнении с контрольной группой характеризовались исходно более высокими значениями концентрации TNFSF1A в сыворотке крови ($p=0,03$, рис. 2). На фоне лечения эмпаглифлозином наблюдалось снижение уровня биомаркера ($p < 0,001$). Величина TNFSF1A, оцененная в сыворотке до приема препарата, отрицательно коррелировала с изменением уровня креатинина сыворотки в первые 7, 28 и 90 дней приема препарата ($r=-0,54$, $p=0,002$; $r=-0,51$, $p=0,004$ и $r=-0,56$, $p=0,001$, соответственно). Обнаружены значимые положительные корреляции между TNFSF1A сыворотки до приема эмпаглифлозина и изменением величины рСКФ в те же сроки ($r=0,47$, $p=0,007$; $r=0,45$, $p=0,01$ и $r=0,54$, $p=0,003$ соответственно).

Нежелательные явления

У одного участника в ходе исследования наблюдался кандидозный баланопостит. Нежелательное явление не соответствовало критериям тяжелой нежелательной реакции, не потребовало отмены препарата и разрешилось на фоне соблюдения рекомендаций по гигиене.

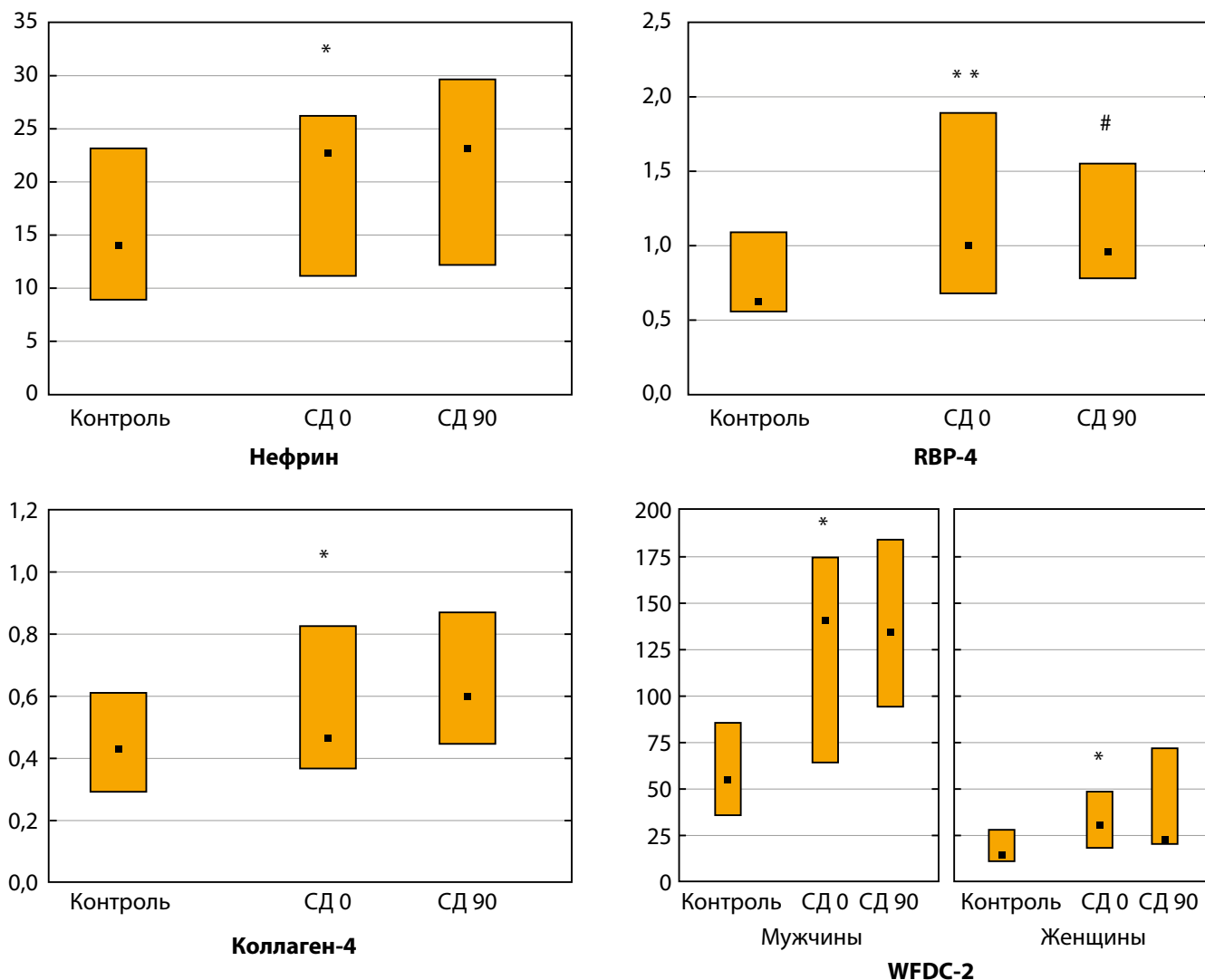


Рисунок 1. Мочевая экскреция нефрина (нг/ммоль), RBP-4 (мкг/ммоль), коллагена IV типа (мкг/ммоль) и WFDC-2 (нг/ммоль) у лиц контрольной группы и группы с сахарным диабетом 2 типа на фоне терапии эмпаглифлозином.

Примечание. * $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой, *** $p < 0,001$ в сравнении началом исследования. CD 0 — группа больных СД2 до приема эмпаглифлозина, CD 90 — группа больных СД2, 90-й день приема препарата.

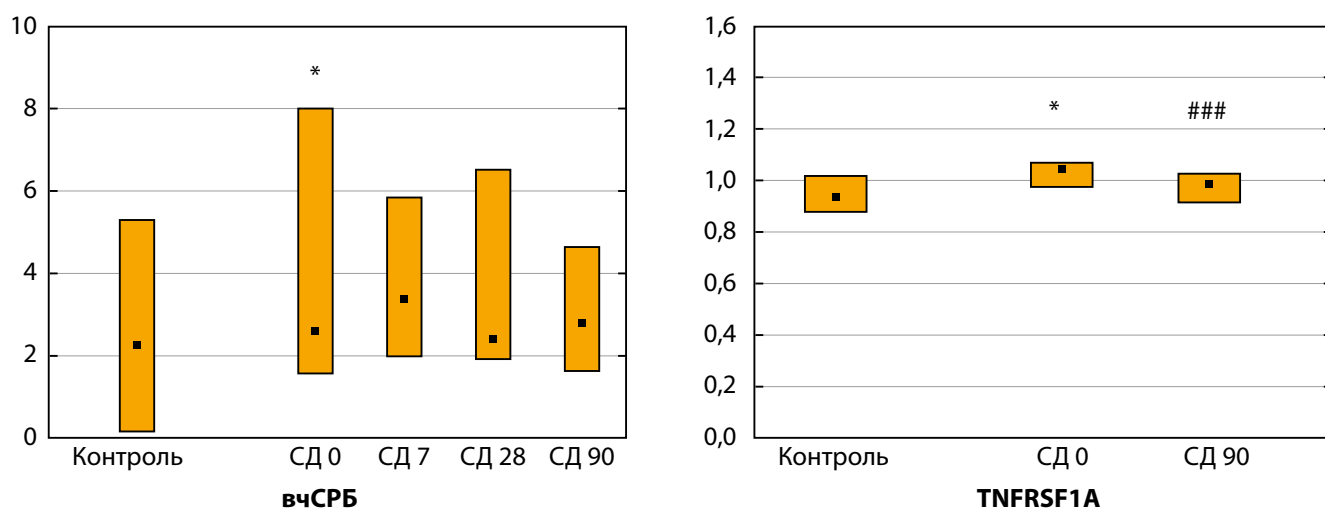


Рисунок 2. Концентрации вЧСРБ (мг/л) и TNFRSF1A (нг/мл) в сыворотке крови у лиц контрольной группы и у больных сахарным диабетом 2 типа в ходе исследования.

Примечание. * $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой, *** $p < 0,001$ в сравнении началом исследования. CD 0 — группа больных СД2 до приема эмпаглифлозина, CD 7, CD 28, CD 90 — группа больных СД2, 7-й, 28-й и 90-й день приема препарата соответственно. вЧСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок; СД — сахарный диабет.

ОБСУЖДЕНИЕ

Основной результат исследования

В настоящем исследовании мы провели оценку динамики маркеров почечного повреждения, фиброза и хронического воспаления низкой интенсивности у больных СД2 с ХБП и/или с высоким сердечно-сосудистым риском в течение первых трех месяцев терапии ингибитором НГЛТ-2 эмпаглифлозином. Результаты указывают на снижение мочевой экскреции RBP-4 и концентрации в сыворотке крови TNFRSF1A на фоне лечения. Показана ассоциация выявленных изменений с динамикой величины рСКФ.

Репрезентативность выборок

Учитывая критерии включения и исключения, клинико-демографические характеристики участников исследования, можно считать, что выборка достаточно репрезентативна по отношению к популяции больных СД2 с ХБП и/или высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском, которым иницируется терапия ингибиторами НГЛТ-2. Наше исследование включало в основном пациентов с СД2 и нормальными значениями АКМ, что соответствует современной тенденции увеличения распространенности нормоальбуминурической ХБП среди больных СД2 [5]. В тоже время участники исследования характеризовались значениями гликемии, максимально близкими либо соответствующими целевым, что значительно отличает их от общей популяции больных СД2.

Сопоставление с другими публикациями

В сравнении с условно здоровыми лицами без нарушений углеводного обмена у больных СД2 мы обнаружили увеличение мочевой экскреции белка щелевой диафрагмы нефрина, маркера канальцевого повреждения RBP-4, маркеров фиброза почек (коллагена IV типа, WFDC-2), а также повышение в сыворотке крови TNFRSF1A — маркера низкоинтенсивного воспаления и предиктора прогрессирования ХБП. Полученные данные соответствуют результатам других исследований, зафиксировавших повышение концентраций данных маркеров у больных СД2 с ХБП [7, 9, 13]. Учитывая, что в нашем исследовании большая часть больных имела рСКФ > 60 мл/мин/1,73 м² и нормальную альбуминурию, можно рассматривать указанные молекулы как довольно ранние биомаркеры патологии почек.

На фоне терапии эмпаглифлозином мы зафиксировали уменьшение мочевой экскреции RBP-4. Ранее было показано снижение концентрации RBP-4 в сыворотке крови у больных СД2 на фоне лечения дапаглифлозином либо эмпаглифлозином в течение 3-х месяцев [16]. У участников исследования CANVAS (the Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study) показано снижение сывороточной концентрации другого маркера канальцевой дисфункции — молекулы почечного повреждения-1 (KIM-1) в течение года применения канаглифлозина [17]. Уменьшение дисфункции и повреждения канальцев на фоне терапии ингибиторами НГЛТ-2 можно объяснить уменьшением экскреции альбумина, улучшением оксигенации и уменьшением воспалительных явлений в тубулоинтерстиции [18]. Мы выявили отрицательную корреляцию между величиной начального уровня RBP-4

и изменением уровня креатинина сыворотки на фоне применения эмпаглифлозина. Известно, что тубулогломерулярная обратная связь играет важную роль в реализации действия ингибиторов НГЛТ-2 в почке [19]. Можно предположить, что зафиксированная нами корреляция отражает более медленный темп восстановления фильтрационной функции почки после начального снижения, индуцированного эмпаглифлозином, у больных с более выраженным повреждением канальцев.

В нашем исследовании не были выявлены изменения в мочевой экскреции маркеров повреждения подоцитов (нефрин) и маркеров и медиаторов фиброза почки (коллаген IV типа, WFDC-2). В модели экспериментального СД2 эмпаглифлозин уменьшал выраженность подоцитопатии и повышал экспрессию нефрина в клубочках [20]. В исследовании Tian Y. и соавт. показано снижение мочевой экскреции нефрина у больных СД2 и альбуминурическими вариантами ХБП на фоне терапии эмпаглифлозином в течение 3-х месяцев; при этом достоверные изменения в мочевой экскреции нефрина у больных СД2 и АКМ менее 3 мг/ммоль отсутствовали [21]. В другом исследовании не выявлено изменений в мочевой экскреции нефрина у больных СД2 после трехмесячного лечения эмпаглифлозином либо дапаглифлозином, но было показано снижение мочевой экскреции других маркеров повреждения подоцитов — подоцина, подоксалина и синаптоподина [22]. Влияние ингибиторов НГЛТ-2 на структуру и функцию гломерулярного фильтра и, в частности, щелевой диафрагмы заслуживает дальнейших исследований.

В отличие от наших данных, в исследовании X. Тао и соавт. мочевая экскреция коллагена IV типа, а также проколлагена III типа, уменьшалась на фоне приема дапаглифлозина. Заметим, что в это исследование были включены больные с гипергликемией (HbA_{1c} 9–10%), и в ходе исследования уровень глюкозы значительно снизился [23]. В наше исследование не включались больные с выраженной гипергликемией (величина HbA_{1c} не должна была превышать 1% от целевого уровня). Известно, что гипергликемия оказывает быстрый активирующий эффект на синтез коллагена в нефроцитах [24]. Следовательно, нельзя исключить, что значительные изменения уровня глюкозы могут изменять мочевую экскрецию коллагена.

В данном исследовании мы впервые изучили экскрецию WFDC-2 у больных СД2 на фоне лечения ингибитором НГЛТ-2. Повышенная экскреция биомаркера не показала достоверных изменений. В почках WFDC-2 экспрессируется в основном миофибробластами; этот белок посредством ингибирования сериновых и матриксных металлопротеиназ увеличивает количество коллагена I типа в ткани почки [15]. Ранее было показано уменьшение экспрессии WFDC-2 в почке на фоне терапии дапаглифлозином в модели контраст-индуцированного повреждения [25]. Возможно, эффект ингибиторов НГЛТ-2 на динамику маркеров фиброза может быть выявлен в исследованиях с большей продолжительностью и большим числом участников.

Подавление хронического воспаления низкой интенсивности — один из негликемических эффектов ингибиторов НГЛТ-2, имеющий важное значение для реализации защитного действия данных препаратов

на органы-мишени [26]. В ряде исследований зафиксировано снижение уровня вЧСРБ у больных СД2 на фоне лечения ингибиторами НГЛТ-2 [27–29]. В нашем исследовании достоверные изменения уровня вЧСРБ на фоне лечения не выявлены. Это может объясняться как недостаточной мощностью выборки, так и тем, что большинство пациентов исходно имели нормальную величину показателя. Вместе с тем, на фоне лечения эмпаглифлозином мы зафиксировали снижение концентрации TNFRSF1A в сыворотке крови. Уровень TNFRSF1A рассматривается в качестве перспективного маркера прогрессирования и неблагоприятных исходов ХБП у больных СД2 [13]. Снижение концентрации данного маркера на фоне терапии ингибиторами НГЛТ-2 зафиксировано и другими исследователями [30]. Показано, что даже уменьшение темпа прироста сывороточных концентраций рецепторов TNF 1 и 2 на фоне лечения канаглифлозином ассоциировано с дополнительным уменьшением риска прогрессии ХБП у больных СД2 [17]. С учетом полученных нами данных, изменение концентрации TNFRSF1A можно рассматривать как ранний биомаркер нефропротективного эффекта ингибитора НГЛТ-2.

Клиническая значимость результатов

Полученные результаты демонстрируют потенциальную возможность применения изменений концентрации TNFRSF1A в сыворотке крови и мочевой экскреции RBP-4 в качестве ранних маркеров ответа на терапию ингибиторами НГЛТ-2 у больных СД2.

Ограничения исследования

Данное исследование является пилотным, тестирующим гипотезу. Его ограничениями являются: отсутствие рандомизации и плацебо-контроля, открытый дизайн, небольшой размер выборки и короткий срок наблюдения. Набор участников с применением целого ряда критериев включения и исключения может ограничивать возможность экстраполяции результатов на общую популяцию больных СД2, получающих ингибиторы НГЛТ-2.

Направления дальнейших исследований

В будущих исследованиях большей статистической мощности и с большей длительностью наблюдения целесообразно оценить клиническую значимость изменений изученных биомаркеров (RBP-4, TNFRSF1A) как предикторов протективного эффекта ингибиторов НГЛТ-2 на почки и другие органы-мишени у больных СД2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У больных СД2 с ХБП и/или высоким сердечно-сосудистым риском на фоне применения ингибитора НГЛТ-2 эмпаглифлозина (10 мг в сутки в течение 3-х месяцев) наблюдается снижение концентрации маркера прогрессирования ХБП и медиатора хронического воспаления низкой интенсивности TNFRSF1A в сыворотке крови, а также мочевой экскреции маркера канальцевого повреждения RBP-4. Полученные данные могут свидетельствовать о протективном эффекте эмпаглифлозина на дисфункцию канальцев и воспаление низкой интенсивности.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено за счет средств гранта Российского научного фонда №23-15-00113.

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

Участие авторов. Корбут А.И. — сбор данных, статистический анализ, подготовка драфта рукописи; Романов В.В. — исследование биомаркеров; Климонтов В.В. — концепция и дизайн исследования, анализ данных, интерпретация результатов, редактирование рукописи 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. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Сахарный диабет 2 типа у взрослых // *Сахарный диабет*. — 2020. — Т. 23. — №25. — С. 4-102. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Diabetes mellitus type 2 in adults. *Diabetes mellitus*. 2020;23(25):4-102. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12507>
2. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):323-334. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1515920>
3. Berezin AE, Berezina TA. Plausible prediction of renoprotective effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in patients with chronic kidney diseases. *J Int Med Res*. 2024;52(2):3000605241227659. doi: <https://doi.org/10.1177/03000605241227659>
4. Cherney DZI, Zinman B, Inzucchi SE, et al. Effects of empagliflozin on the urinary albumin-to-creatinine ratio in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease: an exploratory analysis from the EMPA-REG OUTCOME randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(8):610-621. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30182-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30182-1)
5. Климонтов В.В., Корбут А.И. Нормоальбуминурическая хроническая болезнь почек при сахарном диабете // *Терапевтический архив*. — 2018. — Т. 90. — №10. — С. 94-98. [Klimontov VV, Korbut AI. Normoalbuminuric chronic kidney disease in diabetes. *Ter Arkh*. 2018;90(10):94-98. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.26442/terarkh2018901094-98>
6. Mesfine BB, Vojisavljevic D, Kapoor R, et al. Urinary nephrin-a potential marker of early glomerular injury: a systematic review and meta-analysis. *J Nephrol*. 2024;37(1):39-51. doi: <https://doi.org/10.1007/s40620-023-01585-0>
7. Климонтов В.В., Корбут А.И., Фазуллина О.Н., и др. Клинико-лабораторная характеристика вариантов хронической болезни почек у больных сахарным диабетом 2 типа // *Сахарный диабет*. — 2020. — Т. 22. — №6. — С. 515-525. [Klimontov VV, Korbut AI, Fazullina ON, et al. Clinical and laboratory characteristics of the patterns of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes. *Diabetes mellitus*. 2019;22(6):515-525. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM10277>
8. Викулова О.К., Зураева З.Т., Михалева О.В., и др. Ренальные эффекты агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида у больных сахарным диабетом 1-го типа // *Терапевтический архив*. — 2018. — Т. 90. — №6. — С. 59-64. [Vikulova OK, Zuraeva ZT, Mikhaleva OV, et al. Renal effects of glucagon-like peptide receptor agonists in patients with type 1 diabetes mellitus. *Ter Arkh*. 2018;90(6):59-64. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.26442/terarkh201890659-64>
9. Korbut AI, Romanov VV, Klimontov VV. Urinary markers of tubular injury and renal fibrosis in patients with type 2 diabetes and different phenotypes of chronic kidney disease. *Life (Basel)*. 2023;13(2):343. doi: <https://doi.org/10.3390/life13020343>

10. Zhang L, Cheng YL, Xue S, Xu ZG. The role of circulating RBP4 in the type 2 diabetes patients with kidney diseases: a systematic review and meta-analysis. *Dis Markers*. 2020;2020:8830471. doi: <https://doi.org/10.1155/2020/8830471>
11. Климонтов В.В., Еременко Н.В., Мякина Н.Е., Фазулина О.Н. Цистатин С и коллаген IV типа в диагностике хронической болезни почек у больных сахарным диабетом 2 типа // *Сахарный диабет*. — 2015. — Т. 18. — №1. — С. 87-93. [Klimontov VV, Eremenko NV, Myakina NE, Fazullina ON. Cystatin C and collagen type IV in diagnostics of chronic kidney disease in type 2 diabetic patients. *Diabetes mellitus*. 2015;18(1):87-93. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM2015187-93>
12. Ihara K, Skupien J, Kobayashi H, et al. Profibrotic circulating proteins and risk of early progressive renal decline in patients with type 2 diabetes with and without albuminuria. *Diabetes Care*. 2020;43(11):2760-2767. doi: <https://doi.org/10.2337/dc20-0630>
13. Chang LH, Chang TT, Chu CH, et al. Soluble tumor necrosis factor receptor type 1 is an alternative marker of urinary albumin-creatinine ratio and estimated glomerular filtration rate for predicting the decline of renal function in subjects with type 2 diabetes mellitus. *Clin Chim Acta*. 2024;558:117880. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2024.117880>
14. Winter L, Wong LA, Jerums G, et al. Use of readily accessible inflammatory markers to predict diabetic kidney disease. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:225. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00225>
15. LeBleu VS, Teng Y, O'Connell JT, et al. Identification of human epididymis protein-4 as a fibroblast-derived mediator of fibrosis. *Nat Med*. 2013;19(2):227-231. doi: <https://doi.org/10.1038/nm.2989>
16. Shaheer A, Kumar A, Menon P, et al. Effect of add-on therapy of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and dipeptidyl peptidase 4 inhibitors on adipokines in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Med Res*. 2021;13(6):355-362. doi: <https://doi.org/10.14740/jocmr4510>
17. Sen T, Li J, Neuen BL, et al. Effects of the SGLT2 inhibitor canagliflozin on plasma biomarkers TNFR-1, TNFR-2 and KIM-1 in the CANVAS trial. *Diabetologia*. 2021;64(10):2147-2158. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05512-5>
18. Patera F, Gatticchi L, Cellini B, et al. Kidney fibrosis and oxidative stress: from molecular pathways to new pharmacological opportunities. *Biomolecules*. 2024;14(1):137. doi: <https://doi.org/10.3390/biom14010137>
19. Vallon V, Thomson SC. The tubular hypothesis of nephron filtration and diabetic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2020;16(6):317-336. doi: <https://doi.org/10.1038/s41581-020-0256-y>
20. Klimontov VV, Korbut AI, Taskaeva IS, et al. Empagliflozin alleviates podocytopathy and enhances glomerular nephrin expression in db/db diabetic mice. *World J Diabetes*. 2020;11(12):596-610. doi: <https://doi.org/10.4239/wjdv11i12.596>
21. Tian Y, Chen XM, Liang XM, et al. SGLT2 inhibitors attenuate nephrin loss and enhance TGF- β 1 secretion in type 2 diabetes patients with albuminuria: a randomized clinical trial. *Sci Rep*. 2022;12(1):15695. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-19988-7>
22. Li C, Ng JKC, Chan GCK, et al. Preservation of urinary podocyte markers in diabetic kidney disease by sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor therapy. *Kidney Dis (Basel)*. 2025;11(1):218-225. doi: <https://doi.org/10.1159/000545225>
23. Tao X, Pan T, Zhong X, et al. SGLT-2 inhibitor intervention in diabetes mellitus patients can reduce the incidence of renal injury and adverse events. *Am J Transl Res*. 2021;13(4):2731-2737
24. Polhill TS, Saad S, Poronnik P, et al. Short-term peaks in glucose promote renal fibrogenesis independently of total glucose exposure. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2004;287(2):F268-273. doi: <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00084.2004>
25. Huang X, Guo X, Yan G, et al. Dapagliflozin attenuates contrast-induced acute kidney injury by regulating the HIF-1 α /HIF-1/NF- κ B pathway. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2022;79(6):904-913. doi: <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000001268>
26. Rykova EY, Klimontov VV, Shmakova E, et al. Anti-Inflammatory effects of SGLT2 inhibitors: focus on macrophages. *Int J Mol Sci*. 2025;26(4):1670. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms26041670>
27. Iannantuoni F, M de Marañon A, Diaz-Morales N, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin ameliorates the inflammatory profile in type 2 diabetic patients and promotes an antioxidant response in leukocytes. *J Clin Med*. 2019;8(11):1814. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm8111814>
28. Hattori S. Anti-inflammatory effects of empagliflozin in patients with type 2 diabetes and insulin resistance. *Diabetol Metab Syndr*. 2018;10:93. doi: <https://doi.org/10.1186/s13098-018-0395-5>
29. Sezai A, Sekino H, Unosawa S, et al. Canagliflozin for Japanese patients with chronic heart failure and type II diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2019;18(1):76. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0877-2>
30. Buttice L, Ghani M, Suthakar J, et al. The effect of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on inflammatory biomarkers: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2024;26(7):2706-2721. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.15586>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Климонтов Вадим Валерьевич**, д.м.н., профессор [Vadim V. Klimontov, MD, PhD, Professor]; адрес: Россия, 630117, г. Новосибирск, ул. Арбузова, д. 6 [address: 6 Arbuzov street, 630117 Novosibirsk, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5407-8722>; eLibrary SPIN: 1734-4030; e-mail: klimontov@mail.ru

Корбут Антон Иванович, к.м.н. [Anton I. Korbut, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3502-5892>; eLibrary SPIN: 6313-6018; e-mail: korbutai@icgbio.ru

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

ЦИТИРОВАТЬ:

Корбут А.И., Романов В.В., Климонтов В.В. Эффекты эмпаглифлозина на биомаркеры почечного повреждения, фиброза и воспаления низкой интенсивности у больных сахарным диабетом 2 типа // *Сахарный диабет*. — 2025. — Т. 28. — №6. — С. 550-557. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13350>

TO CITE THIS ARTICLE:

Korbut AI, Romanov VV, Klimontov VV. Effects of empagliflozin on biomarkers of renal injury, fibrosis and low-grade inflammation in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Mellitus*. 2025;28(6):550-557. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13350>

СВЕРХБЫСТРОДЕЙСТВУЮЩИЙ ИНСУЛИН АСПАРТ У ДЕТЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА: ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ СПОСОБАХ ВВЕДЕНИЯ ИНСУЛИНА В УСЛОВИЯХ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ



© Т.Т. Макеева, М.П. Колтакова, А.А. Федоринин, О.Б. Безлепкина, Д.Н. Лаптев*

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

ОБОСНОВАНИЕ. Сверхбыстродействующий инсулин аспарт обладает улучшенными фармакокинетическими свойствами по сравнению с традиционными ультракороткими аналогами инсулина, однако данные о его эффективности в реальной клинической практике у детей и подростков ограничены.

ЦЕЛЬ. Оценить эффективность сверхбыстродействующего инсулина аспарт в сравнении с ультракороткими аналогами инсулина у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа (СД1) в условиях реальной клинической практики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проведено поперечное исследование 2188 детей и подростков с СД1 в возрасте 1–18 лет. Основные исходы: уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) и время в целевом диапазоне гликемии (ВЦД, 3,9–10,0 ммоль/л). Статистический анализ включал критерий Манна-Уитни для сравнения групп и многофакторную линейную регрессию для оценки независимых предикторов исходов.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Медианный возраст участников составил 12,0 [9,0; 15,0] лет, длительность диабета — 4,3 [2,3; 7,1] года. Многофакторный анализ подтвердил независимую ассоциацию сверхбыстродействующего инсулина со снижением HbA_{1c} на 0,182% (95% ДИ: -0,292; -0,071, $p=0,001$) и увеличением ВЦД на 2,663% (95% ДИ: 1,031; 4,294, $p=0,001$) после коррекции на возраст, длительность диабета и способ доставки инсулина. Наиболее выраженные преимущества наблюдались у подростков 13–18 лет и пациентов с длительностью диабета более 7 лет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Сверхбыстродействующий инсулин аспарт демонстрирует статистически значимые и клинически релевантные преимущества в гликемическом контроле у детей и подростков с СД1 в реальной клинической практике, поддерживая его более широкое применение в педиатрической популяции.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сверхбыстродействующий инсулин; инсулин аспарт; сахарный диабет 1 типа; сахарный диабет у детей и подростков.

FAST-ACTING INSULIN ASPART IN CHILDREN WITH DIABETES TYPE 1: EFFICACY OF DIFFERENT INSULIN ADMINISTRATION METHODS IN REAL-WORLD CLINICAL PRACTICE

© Tila T. Makeeva, Maria P. Koltakova, Artem A. Fedorinin, Olga B. Bezlepina, Dmitry N. Laptev*

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

BACKGROUND: Fast-acting insulin aspart has superior pharmacokinetic properties compared to traditional rapid-acting insulin analogs, but data on its real-world clinical effectiveness in children and adolescents are limited

AIM: To evaluate the effectiveness of fast-acting insulin aspart compared to rapid-acting insulin analogs in children and adolescents with type 1 diabetes (T1D) under real-world clinical practice conditions.

MATERIALS AND METHODS: A cross-sectional study of 2,188 children and adolescents with T1D aged 1–18 years was conducted. Primary outcomes included glycated hemoglobin (HbA_{1c}) level and time in range (TIR, 3.9–10.0 mmol/L). Statistical analysis involved the Mann-Whitney U test for between-group comparisons and multivariate linear regression to assess independent predictors of outcomes.

RESULTS: The median age of participants was 12.0 [9.0; 15.0] years, with diabetes duration of 4.3 [2.3; 7.1] years. Multivariate analysis confirmed an independent association of fast-acting insulin with 0.182% lower HbA_{1c} (95% CI: -0.292; -0.071, $p=0.001$) and 2.663% higher TIR (95% CI: 1.031; 4.294, $p=0.001$) after adjustment for age, diabetes duration, and insulin delivery method. The most pronounced benefits were observed in adolescents aged 13–18 years and patients with diabetes duration exceeding 7 years.

CONCLUSION: Fast-acting insulin aspart demonstrates statistically significant and clinically relevant advantages in glyce-mic control among children and adolescents with T1D in real-world clinical practice, supporting its broader use in pediatric populations.

KEYWORDS: fast-acting insulin; insulin aspart; type 1 diabetes mellitus; pediatric diabetes.

ОБОСНОВАНИЕ

Сахарный диабет 1 типа (СД1) является одним из наиболее распространенных хронических эндокринных заболеваний. Отмечается неуклонное увеличение заболеваемости СД1 во всем мире с ежегодным приростом 2–5% [1, 2]. По данным Международной федерации диабета (IDF), в 2021 г. во всем мире насчитывалось более 1,2 млн детей и подростков с СД1, при этом в России данное заболевание диагностировано более чем у 60 000 детей. Особенностью течения СД1 в детском и подростковом возрасте является высокая вариабельность гликемии, связанная с периодами интенсивного роста, изменениями пищевого поведения, физической активности и гормональными перестройками пубертатного периода [3].

Достижение оптимального гликемического контроля у детей и подростков с СД1 остается одной из наиболее сложных задач современной диабетологии. Согласно международным рекомендациям International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) 2024 г., целевые значения HbA_{1c} для детей и подростков составляют менее 6,5–7,0%, однако данный показатель достигается лишь у 20–30% пациентов педиатрической популяции [4]. Недостижение целевых значений гликемического контроля в детском возрасте ассоциируется с повышенным риском развития острых и хронических осложнений диабета, включая диабетический кетоацидоз, тяжелые гипогликемии, а также ранние микро- и макрососудистые осложнения [4, 5].

Современная интенсифицированная инсулинотерапия СД1 основана на применении базис-болюсных режимов с использованием аналогов инсулина ультракороткого и длительного действия. Несмотря на значительные достижения в области создания современных аналогов инсулина, постпрандиальная гипергликемия остается одной из наиболее трудно контролируемых составляющих суточного гликемического профиля. Это обусловлено фармакокинетическими особенностями современных аналогов инсулина (инсулин аспарт, инсулин лизпро, инсулин глулизин), которые, несмотря на более быстрое начало действия по сравнению с человеческим инсулином короткого действия, все еще не способны полностью имитировать физиологическую секрецию инсулина в ответ на прием пищи [6, 7].

Стремление к созданию более физиологичных препаратов инсулина привело к разработке сверхбыстродействующих аналогов инсулина, которые характеризуются ускоренным всасыванием из подкожной клетчатки и более быстрым началом действия [8]. Первым представителем данной группы препаратов стал быстродействующий инсулин аспарт (Фиасп, НовоНордиск), который был одобрен для клинического применения в Европе в 2017 г., а в России — в 2019 г. Позже в России был зарегистрирован препарат РинФаст Ник (ООО «Герофарм»), являющийся биосимиляром инсулина Фиасп. Сверхбыстродействующий инсулин аспарт представляет собой модификацию инсулина аспарт с добавлением никотинамида (витамин В3) и L-аргинина (только для инсулина Фиасп). Никотинамид увеличивает проницаемость сосудистой стенки в месте инъекции, что способствует более быстрому поступлению

инсулина в системный кровоток. L-аргинин обеспечивает локальную вазодилатацию и дополнительно ускоряет абсорбцию препарата. Данный состав позволяет достичь более раннего начала и более активного действия в первые 30 минут после введения по сравнению с обычным инсулином аспарт [9–13].

Клинические исследования сверхбыстродействующего инсулина аспарт в педиатрической популяции ограничены и в большинстве случаев фокусируются на традиционных показателях гликемического контроля, таких как гликированный гемоглобин (HbA_{1c}) [14]. Вместе с тем, внедрение систем непрерывного мониторингирования гликемии (НМГ) изменило подходы к оценке качества гликемического контроля при СД1. Использование показателей НМГ для оценки эффективности различных режимов инсулинотерапии представляется особенно актуальным в педиатрической практике, поскольку позволяет объективно оценить качество гликемического контроля в условиях высокой вариабельности гликемии, характерной для детского возраста [15–19].

Кроме того, существует недостаток данных о реальной клинической практике (real-world evidence) применения сверхбыстродействующих аналогов инсулина у детей, которые могли бы дополнить результаты контролируемых исследований и предоставить информацию об эффективности данных препаратов в условиях рутинной клинической практики. Особенно актуальным представляется изучение дифференциальных эффектов сверхбыстродействующих аналогов инсулина при различных способах доставки, поскольку данный вопрос недостаточно изучен в педиатрической популяции, при этом имеются предварительные данные о большей эффективности у пациентов на помповой терапии.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнить показатели гликемического контроля по данным НМГ у детей и подростков с СД1, получающих терапию сверхбыстродействующим аналогом инсулина аспарт, и аналогами инсулина ультракороткого действия в условиях реальной клинической практики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Проведено одноцентровое поперечное исследование на базе Института детской эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России в период с января 2020 по декабрь 2024 гг. Данный период был выбран с учетом регистрации сверхбыстродействующего инсулина аспарт в Российской Федерации в 2019 г. и необходимости накопления достаточного клинического опыта его применения в педиатрической практике. Дети с 1 года включались в исследование после 02.10.2020.

Изучаемые популяции (одна или несколько)

Критерии включения

В исследование включались дети и подростки, соответствовавшие следующим критериям:

- 1) возраст от 1 года до 17 лет на момент включения в исследование;
- 2) диагноз СД1, верифицированный согласно критериям ВОЗ/ISPAD [20];
- 3) длительность заболевания не менее 6 месяцев от момента манифестации СД1;
- 4) инсулинотерапия аналогами инсулина в режиме базис-болюс (множественные инъекции инсулина (МИИ) или непрерывная подкожная инфузия инсулина (НПИИ)) без изменений в течение не менее 3 мес до включения в исследование;
- 5) наличие данных НМГ продолжительностью не менее 14 дней в течение последних 3 мес.

Критерии исключения

Из исследования исключались пациенты со следующими характеристиками:

- 1) другие формы диабета: MODY-диабет, неонатальный диабет и др.;
- 2) нестабильная инсулинотерапия: изменения в схеме инсулинотерапии (тип инсулина, способ введения) в течение 3 мес до включения в исследование;
- 3) неполные данные НМГ: менее 70% времени ношения сенсора или менее 14 дней мониторингования;
- 4) тяжелые сопутствующие заболевания: острые инфекционные заболевания, хронические заболевания в стадии декомпенсации, злокачественные новообразования;
- 5) прием препаратов, влияющих на гликемию: системные глюкокортикостероиды, иммуносупрессанты;
- 6) психические расстройства: выраженные когнитивные нарушения, препятствующие соблюдению режима терапии.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции

Сплошной.

Дизайн исследования

Одноцентровое наблюдательное поперечное одно-выборочное нерандомизированное неослепленное.

Методы

Для каждого участника исследования собирались следующие анамнестические, клинические и антропометрические данные: возраст манифестации СД1, длительность заболевания, история инсулинотерапии (вид, схема, дозировки), рост, вес, индекс массы тела.

Лабораторные показатели включали оценку HbA_{1c} , который определялся методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) на анализаторе Bio-Rad D-10 (США). Референсные значения: 4,0–6,0% (20–42 ммоль/моль). Целевые значения для детей с СД1: <7,0% (<53 ммоль/моль).

Непрерывный мониторинг глюкозы

В исследовании использовались данные различных систем НМГ, включая FreeStyle Libre (Abbott), FreeStyle Libre 2 (Abbott) и Guardian (Medtronic). Все системы обеспечивают измерение глюкозы в интерстициальной жидкости с интервалом 1–5 минут и сохранение данных за период до 90 дней.

Критерии качества данных НМГ:

- минимальная продолжительность мониторингования: 14 дней;
- минимальное покрытие данных: 70% времени;
- отсутствие технических неисправностей сенсора;
- корректная калибровка системы (при необходимости).

Конечные точки исследования

Первичная конечная точка

Различие в уровне HbA_{1c} между группами пациентов, получающих сверхбыстродействующий инсулин аспарт и стандартные аналоги инсулина ультракороткого действия.

Вторичные конечные точки

1. Время в целевом диапазоне (ВЦД): различие в ВЦД между группами.
2. Безопасность: частота гипогликемических эпизодов — время ниже целевого диапазона (ВНД) <3,9 ммоль/л.
3. Время выше целевого диапазона (ВВД): различие в ВВД между группами.

Статистический анализ

Статистическая обработка проводилась в Python 3.10.2 с использованием открытой библиотеки statsmodels 0.14.5 (statsmodels: Econometric and statistical modeling with python.» Proceedings of the 9th Python in Science Conference. 2010) и SciPy 1.16.1 (<https://scipy.org/>). Непрерывные переменные представлены как медиана с интерквартильным размахом $Me [Q1; Q3]$ в случае ненормального распределения или как среднее (средняя арифметическая) \pm стандартное отклонение при нормальном распределении. Категориальные переменные представлены как абсолютные и относительные частоты (%).

Сравнительный анализ для непрерывных переменных проводился с использованием теста Манна-Уитни для категориальных переменных с применением теста χ^2 Пирсона. Статистическая значимость была установлена на уровне $p=0,05$.

Для выявления независимых предикторов HbA_{1c} и ВЦД строились модели множественной линейной регрессии.

Многофакторный анализ

Для оценки независимых предикторов эффективности сверхбыстродействующего инсулина аспарт в отношении основных параметров гликемического контроля (HbA_{1c} , ВЦД) построены модели множественной линейной регрессии методом пошагового включения переменных (stepwise) с включением следующих ковариат:

- возраст;
- длительность СД1;
- уровень HbA_{1c} ;
- метод инсулинотерапии (МИИ/НПИИ).

Критерии включения переменных в модель:

- уровень значимости для включения: $p < 0,05$;
- уровень значимости для исключения: $p > 0,10$;
- проверка мультиколлинеарности: фактор увеличения дисперсии (VIF) <5.

Таблица 1. Характеристики участников исследования

Показатель	Все пациенты (n=2188)	ИУКД (n=1305)	ИСБД (n=883)	p-значение
Демографические характеристики				
Возраст, лет	12 [9; 15]	12,0 [8,9; 15,0]	12,1 [9,0; 15,1]	0,732
Длительность СД1, лет	4,3 [2,3; 7,1]	4,1 [2,2; 7,1]	4,6 [2,6; 7,2]	0,008
Пол, мальчики, n (%)	1267 (52,1)	769 (52,2)	498 (51,8)	0,831
ИМТ, кг/м ²	19,1 [16,8; 21,5]	19,0 [16,7; 21,4]	19,2 [16,9; 21,6]	0,087
ИМТ SDS	0,15 [-0,68; 1,02]	0,13 [-0,71; 0,98]	0,18 [-0,65; 1,07]	0,342
Характеристики инсулинотерапии				
НПИИ, n (%)	891 (40,7)	472 (36,2)	419 (47,5)	<0,001
Длительность НПИИ, лет*	3,7 [1,9; 6,6]	3,7 [1,9; 6,4]	3,5 [2,0; 6,8]	0,507
Суточная доза инсулина, ЕД/кг	0,87 [0,69; 1,08]	0,86 [0,68; 1,06]	0,89 [0,71; 1,10]	0,025
Базальный инсулин, %	45,0 [39,0; 51,0]	45,2 [39,2; 51,2]	44,8 [38,8; 50,8]	0,234

Примечание. Данные представлены как Me [Q1; Q3] для количественных переменных и как абсолютное число (%) для качественных переменных. *Только для пациентов, использующих ППИИ (n=891). Для сравнения групп использовался U-критерий Манна-Уитни для непрерывных переменных и критерий χ^2 для категориальных переменных. SDS — стандартное отклонение; ИМТ — индекс массы тела; ИУКД — инсулин ультракороткого действия; ИСБД — сверхбыстродействующий инсулин (аспарт); МПИИ — множественные инъекции инсулина; НПИИ — непрерывная подкожная инфузия инсулина; СД1 — сахарный диабет 1 типа.

Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен локальным комитетом по этике ФГБУ «НМИЦ эндокринологии имени академика И.И. Дедова» Минздрава России (выписка из протокола №17 от 23.10.2019). Все родители или законные представители пациентов, а также участники в возрасте старше 15 лет подписывали информированное согласие до включения в исследование.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристики участников исследования

В исследование были включены 2188 детей и подростков с СД1 в возрасте от 1 года до 17 лет включительно. Медианный возраст участников составил 12,0 [8,9; 15,0] лет, медианная длительность заболевания — 4,3 [2,3; 7,1] года. Средний возраст манифестации диабета составил 6,6 [3,7; 9,2] года. Из общего числа пациентов 891 (40,7%) использовал НПИИ, а 1297 (59,3%) находились на режиме МПИИ. Медианная длительность помповой терапии среди пациентов, использующих НПИИ, составила 3,7 [1,9; 6,5] года.

Базовые характеристики пациентов в зависимости от типа используемого болюсного инсулина представлены в таблице 1. Пациенты, получающие сверхбыстродействующий инсулин аспарт, имели статистически значимо большую длительность диабета по сравнению с пациентами, получающими обычные быстродействующие аналоги: 4,6 [2,6; 7,2] против 4,1 [2,2; 7,1] года, $p=0,008$). Данное различие было более выражено в подгруппе пациентов, использующих МПИИ (3,1 [1,7; 5,8] и 3,4 [2,0; 6,3] года, $p=0,013$), в то время как в подгруппе НПИИ различия не достигали статистической значимости (6,0 [3,8; 8,6] и 5,5 [3,5; 8,1] года, $p=0,176$). По остальным демографическим показателям (возраст, пол, ИМТ) группы были сопоставимы (все $p>0,05$).

Основные результаты

Сравнительные результаты показателей гликемического контроля представлены в таблице 2.

Анализ основных гликемических показателей в общей популяции продемонстрировал статистически значимые различия между группами сравнения. Медианный уровень HbA_{1c} у пациентов, получавших сверхбыстродействующий инсулин аспарт, составил 7,5% [6,8; 8,4], что было статистически значимо ниже по сравнению с группой ультракоротких аналогов инсулина — 7,6% [6,8; 8,7] ($p=0,002$).

Время в целевом диапазоне гликемии (ВЦД, 3,9–10,0 ммоль/л) также продемонстрировало статистически значимые различия: в группе сверхбыстродействующего инсулина аспарт медианное значение ВЦД составило 59,0% [45,0; 72,0] против 56,0% [41,0; 71,0] в группе ультракоротких аналогов ($p=0,004$).

После коррекции на возраст и длительность СД1 различия между группами сохранились и стали еще более выраженными. Скорректированный уровень HbA_{1c} составил 7,4% [6,8; 8,4] в группе сверхбыстродействующего инсулина против 7,7% [6,9; 8,6] в группе сравнения ($p<0,001$). Аналогично, скорректированное ВЦД было статистически значимо выше в группе сверхбыстродействующего инсулина: 60,0% [45,4; 71,5] против 57,2% [41,7; 69,2] ($p<0,001$). Анализ эффекта сверхбыстродействующего аналога в зависимости от способа введения инсулина (рис. 1, табл. 2) показал, что преимущества сверхбыстродействующего аналога в отношении основных показателей гликемического контроля наблюдались только у пациентов, использующих НПИИ ($p=0,004$ и $p=0,005$ для HbA_{1c} и ВЦД соответственно), при этом более высокий показатель ВЦД в этой группе сопровождался статистически значимо меньшим ВВД ($p=0,030$) при сопоставимом ВНД ($p=0,763$). Однако после коррекции показателей ВЦД и HbA_{1c} на длительность СД1 и возраст пациентов статистически значимые различия в пользу сверхбыстродействующего инсулина

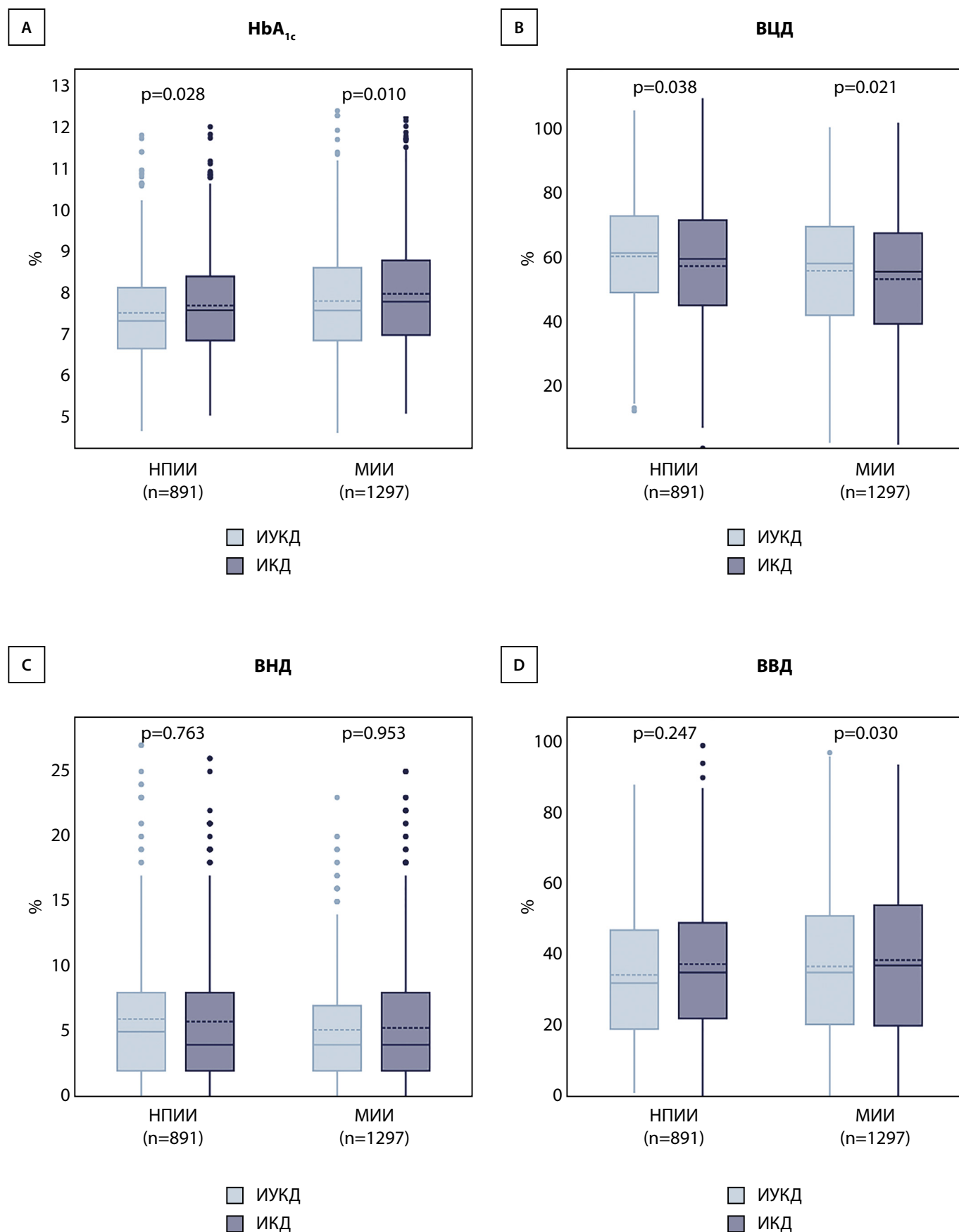


Рисунок 1. Показатели гликемического контроля по типу инсулина и способу введения (А — гликированный гемоглобин; В, С, D — время в целевом диапазоне, ниже и выше целевого диапазона).

Примечание. Данные о 2188 пациентах представлены в виде медианы (сплошная линия), среднего (пунктир) и 1 и 3 квантилей. HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; ВВД — время выше диапазона >10 ммоль/л; VND — время ниже диапазона <3,9 ммоль/л; ВЦД — время в целевом диапазоне 3,9 — 10,0 ммоль/л; МИИ — множественные инъекции инсулина; НПИИ — непрерывная подкожная инфузия инсулина; ИКД — инсулин короткого действия; ИУКД — инсулин ультракороткого действия.

были отмечены в обеих группах инсулинотерапии (МИИ: $p=0,028$ и $p=0,038$; НПИИ: $p=0,01$ и $p=0,021$ для HbA_{1c} и ВЦД, соответственно).

Анализ по возрастным группам и длительности заболевания

Для более глубокого понимания эффективности сверхбыстродействующего аналога инсулина был проведен анализ в различных возрастных подгруппах (табл. 3). Результаты показали, что наиболее выраженные различия наблюдались в группе подростков

13–17 лет. В этой возрастной категории применение сверхбыстродействующего инсулина аспарт ассоциировалось с более низким медианным уровнем HbA_{1c} по сравнению с группой, получающей ультракороткие аналоги (соответственно 7,8% [7,0; 8,7] и 8,1% [7,2; 9,3] ($p=0,004$). В школьной возрастной группе (7–12 лет) также наблюдались статистически значимые различия: HbA_{1c} составил 7,4% [6,8; 8,4] в группе сверхбыстродействующего инсулина против 7,7% [6,9; 8,6] в группе сравнения ($p=0,013$), хотя различия в ВЦД не достигли статистической значимости ($p=0,162$). У детей дошкольного

Таблица 2. Сравнение показателей гликемического контроля по типу инсулина и способу введения

Показатель	Все пациенты (n=2188)			МИИ (n=1297)			НПИИ (n=891)		
	ИУКД (n=1305)	ИСБД (n=883)	p	ИУКД (n=833)	ИСБД (n=464)	p	ИУКД (n=472)	ИСБД (n=419)	p
Первичные конечные точки									
HbA_{1c} , %	7,6 [6,8; 8,7]	7,5 [6,8; 8,4]	0,002	7,6 [6,8; 8,8]	7,5 [6,8; 8,4]	0,125	7,7 [6,9; 8,6]	7,4 [6,7; 8,3]	0,004
HbA_{1c} *, %	7,7 [6,9; 8,6]	7,4 [6,8; 8,4]	<0,001	7,8 [7,0; 8,8]	7,6 [6,9; 8,6]	0,028	7,6 [6,9; 8,4]	7,3 [6,7; 8,1]	0,01
ВЦД (3,9–10,0 ммоль/л), %	56,0 [41,0; 71,0]	59,0 [45,0; 72,0]	0,004	57,0 [39,0; 72,0]	58,0 [43,0; 73,0]	0,167	56,0 [43,0; 69,0]	61,0 [47,0; 71,0]	0,005
ВЦД* (3,9–10,0 ммоль/л), %	57,2 [41,7; 69,0]	60,0 [45,4; 71,5]	p<0,001	55,8 [39,6; 67,7]	58,4 [42,4; 69,8]	0,038	59,8 [45,4; 71,7]	61,6 [49,5; 72,9]	0,021
Вторичные конечные точки									
ВНД (<3,9 ммоль/л), %	4,0 [2,0; 8,0]	4,0 [2,0; 8,0]	0,604	4,0 [2,0; 8,0]	4,0 [2,0; 7,0]	0,763	4,0 [2,0; 8,0]	5,0 [2,0; 8,0]	0,953
ВВД (>10 ммоль/л), %	36,0 [21,0; 53,0]	34,0 [20,0; 49,0]	0,015	37,0 [20,0; 54,0]	35,0 [20,6; 51,0]	0,247	35,0 [22,0; 49,0]	32,0 [19,0; 47,0]	0,03

Примечание. Данные представлены как Ме [Q1; Q3]; * — с коррекцией на длительность СД1 и возраст. Для сравнения групп использовался U-критерий Манна-Уитни.

HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; ВВД — время выше диапазона >10 ммоль/л; ВНД — время ниже диапазона <3,9 ммоль/л; ВЦД — время в целевом диапазоне 3,9 — 10,0 ммоль/л; ИУКД — инсулин ультракороткого действия; ИСБД — сверхбыстродействующий инсулин (аспарт).

Таблица 3. Анализ эффективности по возрастным группам и длительности сахарного диабета 1 типа (n=2188)

	n	HbA _{1c} , %			ВЦД, %		
		ИУКД	ИСБД	p	ИУКД	ИСБД	p
Анализ по возрасту							
Дошкольники (1–6 лет)	298	7,1 [6,5; 7,8]	7,1 [6,6; 7,8]	0,897	66,0 [51,5; 77,0]	67,0 [50,0; 77,0]	0,98
Школьники (7–12 лет)	977	7,7 [6,9; 8,6]	7,4 [6,8; 8,4]	0,013	60,0 [44,0; 73,0]	62,0 [48,0; 73,0]	0,162
Подростки (13–17 лет)	913	8,1 [7,2; 9,3]	7,8 [7,0; 8,7]	0,004	51,0 [35,0; 64,0]	55,0 [40,0; 69,0]	0,002
Анализ по длительности СД1							
Менее 3 лет	746	7,3 [6,5; 8,2]	7,1 [6,4; 7,9]	0,073	65,0 [46,0; 77,0]	67,0 [51,0; 79,0]	0,223
От 3 до 7 лет	869	7,7 [6,9; 8,6]	7,4 [6,8; 8,3]	0,03	57,0 [44,0; 69,0]	61,0 [47,0; 72,0]	0,028
Более 7 лет	573	8,3 [7,4; 9,3]	7,9 [7,3; 8,7]	0,005	47,0 [33,0; 58,8]	52,0 [39,0; 63,0]	0,006

Примечание. Данные представлены как Ме [Q1; Q3]. Для сравнения групп использовался U-критерий Манна-Уитни.

HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; ВЦД — время в целевом диапазоне 3,9–10,0 ммоль/л; ИУКД — инсулин ультракороткого действия; ИСБД — сверхбыстродействующий инсулин (аспарт); СД1 — сахарный диабет 1 типа.

возраста (1–6 лет) статистически значимых различий в основных гликемических показателях выявлено не было (HbA_{1c} : $p=0,897$; ВЦД: $p=0,98$).

Особенностью групп исследования стало то, что пациенты, получающие сверхбыстродействующий аналог инсулина, имели большую длительность диабета по сравнению с группой ультракоротких аналогов (табл. 1). Стратификация по длительности заболевания показала, что большая эффективность от применения сверхбыстродействующего инсулина получают пациенты с большей длительностью диабета. В подгруппе с длительностью СД1 более 7 лет медианный уровень HbA_{1c} снизился с 8,3% [7,4; 9,3] до 7,9% [7,3; 8,7] ($p=0,005$), а время в целевом диапазоне увеличилось с 47,0% [33,0; 58,8] до 52,0% [39,0; 63,0] ($p=0,006$). У пациентов с длительностью диабета 3–7 лет также наблюдались положительные изменения: HbA_{1c} снизился с 7,7% [6,9; 8,6] до 7,4% [6,8; 8,3] ($p=0,03$), ВЦД увеличился с 57,0% [44,0; 69,0] до 61,0% [47,0; 72,0] ($p=0,028$). В группе пациентов с длительностью диабета менее 3 лет статистически значимых различий в уровне HbA_{1c} и ВЦД не выявлено ($p=0,073$ и $p=0,223$ соответственно).

Многофакторный анализ

Для выявления независимых предикторов основных показателей гликемического контроля были построены модели множественной линейной регрессии. Обе модели (для HbA_{1c} и ВЦД) продемонстрировали статистическую значимость и объясняли примерно 11% дисперсии исследуемых показателей (табл. 4).

Применение сверхбыстродействующего инсулина по сравнению с ультракороткими аналогами инсулина независимо ассоциировалось со снижением HbA_{1c} на 0,18% (95% ДИ: -0,29; -0,07, $p=0,001$) и увеличением ВЦД на 2,7% (95% ДИ: 1,03; 4,29, $p=0,001$). Использование помповой инсулинотерапии по сравнению с режимом множественных инъекций независимо ассоциировалось с лучшим гликемическим контролем как в отношении HbA_{1c} (β -коэффициент -0,32, 95% ДИ: -0,44; -0,21, $p<0,001$), так и в отношении ВЦД (β -коэффициент 4,38, 95% ДИ: 2,68; 6,08, $p<0,001$).

Безопасность

Анализ показателей безопасности не выявил статистически значимых различий между группами в частоте гипогликемических эпизодов. Время ниже целевого диапазона (ВНД, $<3,9$ ммоль/л) составило 4,0% [2,0; 8,0] в группе сверхбыстродействующего инсулина против 4,0% [2,0; 8,0] в группе сравнения ($p>0,05$). Время выше целевого диапазона (ВВД, $>10,0$ ммоль/л) статистически значимо не различалось между группами.

ОБСУЖДЕНИЕ

Основные результаты и их клиническая значимость

Настоящее исследование включало 2188 детей и подростков с СД1, что представляет одно из наиболее крупных исследований реальной клинической практики применения сверхбыстродействующего инсулина аспарт в педиатрической популяции. Полученные результаты демонстрируют статистически значимо лучшие ключевые показатели гликемического контроля при использовании сверхбыстродействующего инсулина аспарт по сравнению с традиционными ультракороткими аналогами инсулин.

В нашем исследовании показано, что применение сверхбыстродействующего инсулина аспарт связано с более низким уровнем HbA_{1c} и большим ВЦД независимо от возраста, длительности заболевания и способа введения инсулина, что подтверждает истинный терапевтический эффект сверхбыстродействующего инсулина (эффект при многофакторном анализе: -0,18% для HbA_{1c} и +2,7% для ВЦД). Согласно общепринятым подходам, клинически значимым считается увеличение ВЦД на 3% [21], таким образом полученные результаты можно расценивать как клинически значимое улучшение гликемического контроля. Каждые 5% снижения времени в диапазоне 3,9–10,0 ммоль/л ассоциируются с увеличением риска развития диабетической ретинопатии на 18% [22]. Таким образом, достигнутое в нашем исследовании улучшение ВЦД можно экстраполировать на снижение риска микрососудистых осложнений на 5–10%, что является значимым достижением для педиатрической популяции.

Таблица 4. Результаты множественной линейной регрессии

Предиктор	HbA _{1c} модель		ВЦД модель	
	β -коэффициент [95% ДИ]	p	β -коэффициент [95% ДИ]	p
Длительность СД1, лет	0,08 (0,06; 0,1)	<0,001	-1,49 (-1,77; -1,2)	<0,001
Возраст, лет	0,07 (0,05; 0,09)	<0,001	-0,66 (-0,9; -0,42)	<0,001
НПИИ vs МИИ	-0,32 (-0,44; -0,21)	<0,001	4,38 (2,68; 6,08)	<0,001
Сверхбыстродействующий vs ультракороткий инсулин	-0,18 (-0,29; -0,07)	0,001	2,7 (1,03; 4,29)	0,001
R ²	0,111		0,107	
Скорректированный R ²	0,109		0,106	
F-статистика	68,17		65,55	
p-значение модели	<0,001		<0,001	

Примечание: жирным шрифтом выделены статистически значимые ассоциации ($p<0,05$); HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; ВЦД — время в целевом диапазоне 3,9 — 10,0 ммоль/л; ДИ — доверительный интервал; МИИ — множественные инъекции инсулина; НПИИ — непрерывная подкожная инфузия инсулина; СД1 — сахарный диабет 1 типа.

Сравнение с существующими данными литературы

Результаты нашего исследования хорошо согласуются с данными, полученными в контролируемых клинических исследованиях, но превосходят их по масштабу и репрезентативности для реальной клинической практики. В рандомизированном контролируемом исследовании ONSET 7, проведенном среди взрослых пациентов, применение сверхбыстродействующего инсулина аспарт ассоциировалось со снижением постпрандиальной гликемии на 0,3–0,4 ммоль/л по сравнению с инсулином аспарт [13]. Наше исследование переносит эти выводы на педиатрическую популяцию и демонстрирует, что преимущества сверхбыстродействующего инсулина сохраняются в условиях реальной клинической практики.

Исследование ONSET PEDS, включившее всего 143 ребенка, показало схожие тенденции в улучшении постпрандиального гликемического контроля, но не обладало достаточной статистической мощностью для выявления различий в интегральных показателях, таких как HbA_{1c} [13]. Наше исследование, благодаря значительно большему размеру выборки, смогло продемонстрировать статистически значимые различия не только в основных гликемических показателях, но и провести детальный подгрупповой анализ.

Механизмы улучшения гликемического контроля

Преимущество сверхбыстродействующего инсулина аспарт объясняется его уникальными фармакокинетическими свойствами, которые особенно важны в педиатрической популяции. Добавление никотинамида и L-аргинина в состав препарата ускоряет всасывание инсулина из подкожного депо, что приводит к достижению пиковой концентрации на 5–10 минут раньше по сравнению с традиционными ультракороткими аналогами [9]. Эта, казалось бы, небольшая разница во времени действия имеет принципиальное значение для контроля постпрандиальной гликемии.

У детей и подростков характер питания часто непредсказуем, с преобладанием продуктов с высоким гликемическим индексом, что создает дополнительные сложности для достижения оптимального гликемического контроля. Более быстрое начало действия сверхбыстродействующего инсулина позволяет лучше соответствовать физиологическому профилю секреции инсулина, особенно в начальной фазе постпрандиального ответа. Это объясняет, почему в нашем исследовании наиболее выраженные преимущества наблюдались именно в показателе времени в целевом диапазоне, который наиболее чувствителен к постпрандиальным колебаниям гликемии.

Особенности подгруппового анализа

Результаты подгруппового анализа раскрывают важные клинические нюансы применения сверхбыстродействующего инсулина в различных категориях пациентов. Наиболее выраженные преимущества в группе подростков 13–18 лет можно объяснить несколькими факторами. Во-первых, подростковый период характеризуется физиологической инсулинорезистентностью, связанной с пубертатными гормональными изменениями, что требует более высоких доз инсулина и создает предпосыл-

ки для больших постпрандиальных подъемов гликемии. Во-вторых, образ жизни подростков часто характеризуется нерегулярным питанием и сниженной приверженностью к лечению, что делает более быстрое начало действия инсулина особенно важным [22].

Интересным представляется наблюдение о том, что преимущества сверхбыстродействующего инсулина становятся более выраженными с увеличением длительности заболевания. У пациентов с длительностью диабета более 7 лет различия в HbA_{1c} и ВЦД были наиболее значительными. Это можно объяснить прогрессивным снижением остаточной секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы, что делает экзогенную инсулинотерапию единственным источником инсулина и повышает значимость оптимизации его фармакокинетических свойств [23].

Анализ эффективности в зависимости от способа введения инсулина показал, что преимущества сверхбыстродействующего инсулина сохраняются как на помповой инсулинотерапии, так и на режиме множественных инъекций. Это важное наблюдение, поскольку указывает на то, что улучшение гликемического контроля обусловлено именно фармакологическими свойствами препарата, а не особенностями его введения. В то же время у пациентов, использующих НППИИ, наблюдались несколько лучшие показатели гликемического контроля при использовании сверхбыстродействующего инсулина аспарт, что вероятно обусловлено лучшими фармакодинамическими показателями при использовании НППИИ [24].

Значение для клинической практики

Полученные результаты имеют важное практическое значение для ведения детей и подростков с СД1. Улучшение гликемического контроля, продемонстрированное в нашем исследовании, может способствовать достижению целевых значений HbA_{1c} , рекомендованных международными и отечественными эндокринологическими ассоциациями. Согласно современным рекомендациям ISPAD, целевой уровень HbA_{1c} для детей и подростков составляет менее 6,5–7,0%, однако достижение этого целевого показателя остается серьезным вызовом в реальной клинической практике.

Особую ценность представляет тот факт, что улучшение гликемического контроля достигается без увеличения риска гипогликемических эпизодов. Анализ времени ниже целевого диапазона не выявил статистически значимых различий между группами, что указывает на безопасность применения сверхбыстродействующего инсулина в педиатрической популяции. Это особенно важно, учитывая, что гипогликемии у детей могут иметь более серьезные последствия для развивающегося организма.

Ограничения исследования

Несмотря на значительные преимущества настоящего исследования, необходимо учитывать ряд его ограничений при интерпретации результатов. Поперечный дизайн исследования не позволяет установить причинно-следственные связи между типом применяемого инсулина и наблюдаемыми различиями в гликемическом контроле. Пациенты, переведенные на сверхбыстродействующий инсулин, изначально могли иметь лучшую

приверженность к лечению или получали более интенсивное медицинское наблюдение, что могло повлиять на результаты.

Потенциальное смещение при отборе пациентов также может ограничивать интерпретацию результатов. Решение о переводе пациента на сверхбыстродействующий инсулин могло приниматься врачами на основании клинических характеристик, которые не были полностью учтены в многофакторном анализе. Например, пациенты с выраженными постпрандиальными подъемами гликемии могли преимущественно переводиться на новый препарат, что создает предпосылки для более выраженного ответа на лечение.

Еще одним ограничением является возможное влияние не оцененных факторов, таких как социально-экономический статус семьи, уровень образования родителей, доступность медицинской помощи и особенности питания. Эти факторы могут влиять на качество гликемического контроля, но не были включены в анализ из-за отсутствия соответствующих данных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящее исследование представляет убедительные доказательства преимуществ сверхбыстродействующего инсулина аспарт в реальной клинической практике ведения детей и подростков с СД1. Статистически и клинически значимое улучшение как HbA_{1c}, так и ВЦД, достигнутое без увеличения риска гипогликемий, поддерживает более широкое внедрение этого препарата в педиатрическую практику.

Результаты подгруппового анализа позволяют идентифицировать категории пациентов, которые получат максимальную пользу от перехода на сверхбыстродействующий инсулин, что способствует персонализированному подходу к лечению. Особенно важным представляется выраженный эффект в группе подростков, где достижение оптимального гликемического контроля традиционно представляет наибольшие трудности.

Полученные данные вносят вклад в доказательную базу применения сверхбыстродействующих инсулинов в педиатрической практике и могут служить основой для обновления клинических рекомендаций и протоколов лечения СД1 у детей и подростков.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено в рамках исполнения государственного задания №123021000040-9.

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

Участие авторов. Макеева Т.Т. — сбор и обработка материалов, редактирование текста; Безлепкина О.Б. — внесение финальных коррективов, утверждение рукописи для публикации; Лаптев Д.Н. — идея, написание текста, утверждение рукописи для публикации; Колтакова М.П. — сбор и обработка материалов, редактирование текста; Федоринин А.А. — сбор и обработка материалов, редактирование текста. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Maahs DM, West NA, Lawrence JM, Mayer-Davis EJ. Epidemiology of type 1 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010;39(3):481–497. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2010.05.011>
- Mayer-Davis EJ, Lawrence JM, Dabelea D, et al. Incidence Trends of Type 1 and Type 2 Diabetes among Youths, 2002–2012. *N Engl J Med*. 2017;376(15):1419–1429. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1610187>
- 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>
- de Bock M, Agwu JC, Deabreu M, et al. International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes Clinical Practice Consensus Guidelines 2024: Glycemic Targets. *Horm Res Paediatr*. 2024;97(6):546–554. doi: <https://doi.org/10.1159/000543266>
- Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2005;353(25):2643–53. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa052187>
- Cengiz E, Danne T, Ahmad T, et al. International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes Clinical Practice Consensus Guidelines 2024: Insulin and Adjunctive Treatments in Children and Adolescents with Diabetes. *Horm Res Paediatr*. 2024;97(6):584–614. doi: <https://doi.org/10.1159/000543169>
- Hermansen K, Bohl M, Schioldan AG. Insulin Aspart in the Management of Diabetes Mellitus: 15 Years of Clinical Experience. *Drugs*. 2016;76(1):41–74. doi: <https://doi.org/10.1007/s40265-015-0500-0>
- Суплотова Л.А., Тилкиян А.Ш. Сверхбыстрые инсулины: фармакологические свойства и их влияние на клинические аспекты // *Медицинский совет*. — 2024. — Т. 18. — №13. — С. 146–154. [Suplotova LA, Tilkiyan AS. Ultrafast-acting insulin: pharmacological properties and their impact on clinical aspects. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2024;(13):146–154. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.21518/ms2024-262>
- Heise T, Pieber TR, Danne T, et al. A pooled analysis of clinical pharmacology trials investigating the pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of fast-acting insulin aspart in adults with type 1 diabetes. *Clin Pharmacokinet*. 2017;56(5):551–559. doi: <https://doi.org/10.1007/s40262-017-0514-8>
- Russell-Jones D, Bode BW, De Block C, et al. Fast-Acting Insulin Aspart Improves Glycemic Control in Basal-Bolus Treatment for Type 1 Diabetes: Results of a 26-Week Multicenter, Active-Controlled, Treat-to-Target, Randomized, Parallel-Group Trial (onset 1). *Diabetes Care*. 2017;40(7):943–950. doi: <https://doi.org/10.2337/dc16-1771>
- Bowering K, Case C, Harvey J, et al. Faster aspart versus insulin aspart as part of a basal-bolus regimen in inadequately controlled type 2 diabetes: the onset 2 trial. *Diabetes Care*. 2017;40(7):951–957. doi: <https://doi.org/10.2337/dc16-1770>
- Mathieu C, Bode BW, Franek E, et al. Efficacy and safety of fast-acting insulin aspart in comparison with insulin aspart in type 1 diabetes (onset 1): A 52-week, randomized, treat-to-target, phase III trial. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(5):1148–1155. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13205>
- Bode BW, Iotova V, Kovarenko M, et al. Efficacy and Safety of Fast-Acting Insulin Aspart Compared With Insulin Aspart, Both in Combination With Insulin Degludec, in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes: The onset 7 Trial. *Diabetes Care*. 2019;42(7):1255–1262. doi: <https://doi.org/10.2337/dc19-0009>

14. Danne T, Philotheou A, Goldman D, et al. A randomized trial comparing the rate of hypoglycemia assessed using continuous glucose monitoring in 125 preschool children with type 1 diabetes treated with insulin glargine or NPH insulin (the PRESCHOOL study). *Pediatr Diabetes*. 2013;14(8):593–601. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12051>
15. Гирш Я.В., Кияев А.В., Словак М.А., и др. Сравнительная оценка гликемического контроля у детей с сахарным диабетом 1 типа после перевода на сверхбыстродействующий инсулин аспарт с использованием систем мониторингирования глюкозы в условиях реальной клинической практики // *Сахарный диабет*. — 2022. — Т. 25. — №5. — С. 458–467. [Girsh YV, Kiyayev AV, Slovak MA, et al. Comparative assessment of modern parameters of glycemic control in children with type 1 diabetes after switching to fast-acting insulin aspart using Flash Glucose Monitoring in real clinical practice. *Diabetes mellitus*. 2022;25(5):458–467. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM12838>
16. 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>
17. Beck RW, Bergenstal RM, Riddlesworth TD, et al. Validation of Time in Range as an Outcome Measure for Diabetes Clinical Trials. *Diabetes Care*. 2019;42(3):400–405. doi: <https://doi.org/10.2337/dc18-1444>
18. Klonoff DC, Ahn D, Drincic A. Continuous glucose monitoring: A review of the technology and clinical use. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017;133:178–192. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.08.005>
19. Battelino T, Alexander CM, Amiel SA, et al. Continuous glucose monitoring and metrics for clinical trials: an international consensus statement. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2023;11(1):42–57. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00319-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00319-9)
20. Haller MJ, Bell KJ, Besser REJ, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2024: Screening, Staging, and Strategies to Preserve Beta-Cell Function in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes. *Horm Res Paediatr*. 2024;97(6):529–545. doi: <https://doi.org/10.1159/000543035>
21. Shah VN, Kanapka LG, Akturk HK, et al. Time in Range Is Associated with Incident Diabetic Retinopathy in Adults with Type 1 Diabetes: A Longitudinal Study. *Diabetes Technol Ther*. 2024;26(4):246–251. doi: <https://doi.org/10.1089/dia.2023.0486>
22. Cengiz E, Danne T, Ahmad T, et al. International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes Clinical Practice Consensus Guidelines 2024: Insulin and Adjunctive Treatments in Children and Adolescents with Diabetes. *Horm Res Paediatr*. 2024;97(6):584–614. doi: <https://doi.org/10.1159/000543169>
23. Романенкова Е.М., Зуфарова Ю.М., Сорокин Д.Ю., и др. Профиль островковых аутоантител и остаточная функция бета-клеток в зависимости от возраста манифестации сахарного диабета 1 типа у детей // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т. 26. — №3. — С. 204–212. [Romanenkova EM, Zufarova YM, Sorokin DY, et al. Islet autoantibody profile and residual beta-cell function depending on the age of onset of type 1 diabetes mellitus in children. *Diabetes mellitus*. 2023;26(3):204–212. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM12955>
24. Haahr H, Heise T. Fast-Acting Insulin Aspart: A Review of its Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties and the Clinical Consequences. *Clin Pharmacokinet*. 2020;59(2):155–172. doi: <https://doi.org/10.1007/s40262-019-00834-5>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Лаптев Дмитрий Никитич**, д.м.н. [Dmitry N. Laptev, MD, PhD]; адрес: Россия, 117292, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117292 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4316-8546>; WoS Researcher ID: O-1826-2013; Scopus Author ID: 24341083800; eLibrary SPIN: 2419-4019; e-mail: laptevdn@ya.ru

Макеева Тила Тимуровна, н.с. [Tila T. Makeeva, MD, researcher]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0630-936X>; eLibrary SPIN: 4357-4926; e-mail: shmushkovich_til@mail.ru

Колтакова Мария Павловна [Mariya P. Koltakova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6178-2016>; eLibrary SPIN: 6587-8541; e-mail: koltakova.mariya@endocrincentr.ru

Федоринин Артем Альбертович [Artem A. Fedorinin, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3612-0974>; Researcher ID: rid97643; Scopus Author ID: 57224524155; e-mail: artem_fedor@mail.ru

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

ЦИТИРОВАТЬ:

Макеева Т.Т., Колтакова М.П., Федоринин А.А., Безлепкина О.Б., Лаптев Д.Н. Сверхбыстродействующий инсулин аспарт у детей с сахарным диабетом 1 типа: эффективность при различных способах введения инсулина в условиях реальной клинической практики // *Сахарный диабет*. — 2025. — Т. 28. — №6. — С. 558–567. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13395>

TO CITE THIS ARTICLE:

Makeeva TT, Koltakova MP, Fedorinin AA, Bezlepkina OB, Laptev DN. Fast-acting insulin aspart in children with diabetes type 1: efficacy of different insulin administration methods in real-world clinical practice. *Diabetes Mellitus*. 2025;28(6):558–567. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13395>

IMPACT OF HYPERLIPIDEMIA ON ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND ARGININE METABOLISM IN DIABETIC PATIENTS: IMPLICATIONS FOR NITRIC OXIDE DYSREGULATION AND INCREASED CARDIOVASCULAR RISK



© Mohammad Ahmad Bik^{1*}, Eissa Almaghrebi¹, Fatma Akat¹, Karam Gharab², Firdevs Sak¹, Fadime Karaman¹, Ali Ünlü¹

¹Selcuk University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biochemistry, Konya, Türkiye

²Mustansiriyah University, National Diabetes Center, Baghdad, Iraq

BACKGROUND. Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) is a primary public health concern globally, characterized by chronic hyperglycemia, insulin resistance, impaired beta-cell function. Endothelial dysfunction is a hallmark of diabetes and is exacerbated by hyperlipidemia.

AIM. This study investigates the impact of hyperlipidemia on nitric oxide synthesis, arginine metabolism, and vascular health markers in T2DM.

MATERIALS AND METHODS. A total of 120 participants were included in this cross-sectional, comparative study. Serum methylarginine derivatives (Asymmetric dimethyl arginine (ADMA), Symmetric dimethyl arginine (SDMA), L-N Mono-methylarginine (L-NMMA) and related metabolites (arginine, homoarginine, citrulline, ornithine) levels were measured in three groups: diabetes with hyperlipidemia (DM-HL), diabetes with normolipidemia (DM-NL), and healthy controls (HC) using API SCIEX 3200 LC-MS/MS methods. Statistical comparisons between groups were performed using IBM SPSS 26.0 to assess the influence of hyperlipidemia on these markers.

RESULTS. ADMA and SDMA levels were significantly elevated in DM-HL group compared to DM-NL and HC ($p=0.001$, $p=0.000$ respectively), indicating increased endothelial dysfunction and potential dyslipidemia-induced renal or vascular impairment. Reduced arginine and homoarginine levels in diabetic groups suggest impaired nitric oxide synthesis and altered urea cycle function ($p=0.013$, $p=0.000$ respectively). Notably, the DM-HL group exhibited significantly higher L-NMMA levels ($p=0.001$). It disrupted metabolic ratios (e.g., SDMA/ADMA, arginine/ADMA, and homoarginine/ADMA), reflecting enhanced nitric oxide inhibition and reduced bioavailability. Hyperlipidemia significantly exacerbated these disruptions, as evidenced by altered citrulline/arginine and citrulline/ADMA ratios, underscoring its additive impact on endothelial dysfunction.

CONCLUSIONS. Hyperlipidemia amplifies the adverse effects of diabetes on endothelial function by exacerbating nitric oxide inhibition, oxidative stress, and arginine metabolism dysregulation. Key biomarkers and metabolic ratios, particularly ADMA and SDMA-related indices, provide valuable insights into cardiovascular risk in this population. Therapeutic strategies targeting lipid management, arginine supplementation, and ADMA reduction could improve vascular health and mitigate cardiovascular complications in DM-HL.

KEYWORDS: ADMA; arginine metabolism; diabetes mellitus; hyperlipidemia; nitric oxide synthase.

ВЛИЯНИЕ ГИПЕРЛИПИДЕМИИ НА ЭНДОТЕЛИАЛЬНУЮ ДИСФУНКЦИЮ И МЕТАБОЛИЗМ АРГИНИНА У ПАЦИЕНТОВ С ДИАБЕТОМ: НАРУШЕНИЕ РЕГУЛЯЦИИ ОКСИДА АЗОТА И ПОВЫШЕНИЕ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

© Мохаммад Ахмад Бик^{1*}, Эйса Альмагреби¹, Фатма Акат¹, Карам Гараб², Фирдевс Сак¹, Фадиме Караман¹, Али Юнлю¹

¹Университет Сельчук, Медицинский факультет, Кафедра медицинской биохимии, Конья, Турция

²Университет Мустансирия, Национальный центр диабета, Багдад, Ирак

АКТУАЛЬНОСТЬ. Сахарный диабет 2 типа (СД2) является одной из основных проблем общественного здравоохранения во всем мире, характеризуется хронической гипергликемией, инсулинорезистентностью и нарушением функции бета-клеток. Эндотелиальная дисфункция является характерным признаком диабета и усугубляется гиперлипидемией.

ЦЕЛЬ. Изучить влияние гиперлипидемии на синтез оксида азота, метаболизм аргинина и маркеры сосудистого здоровья при СД2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В этом перекрестном сравнительном исследовании приняли участие в общей сложности 120 человек. Уровни производных метиларгинина в сыворотке крови (асимметричный диметиларгинин (АДМА), симметричный диметиларгинин (СДМА), L-N-монометиларгинин (L-NMMA)) и связанных метаболитов (аргинин, гомоаргинин, цитруллин, орнитин) измерялись в трех группах: пациенты с диабетом и гиперлипидемией (DM-HL), пациенты с диабетом и нормолипидемией (DM-NL) и здоровые лица из контрольной группы (HC) с использованием методов LC-MS/MS на приборе API SCIEX 3200. Статистическое сравнение между группами проводилось с использованием IBM SPSS 26.0 для оценки влияния гиперлипидемии на эти маркеры.



РЕЗУЛЬТАТЫ. Уровни АДМА и СДМА были значительно повышены в группе DM-HL по сравнению с группами DM-NL и НС ($p=0,001$ и $p=0,000$ соответственно), что указывает на усиление эндотелиальной дисфункции и потенциальное нарушение функции почек или сосудов, вызванное дислипидемией. Сниженные уровни аргинина и гомоаргинина в диабетических группах свидетельствуют о нарушении синтеза оксида азота и изменении функции цикла мочевины ($p=0,013$ и $p=0,000$ соответственно). Следует отметить, что в группе DM-HL уровни L-NMMA были значительно выше ($p=0,001$). Это привело к нарушению метаболических соотношений (например, СДМА/АДМА, аргинин/АДМА и гомоаргинин/АДМА), что отражает усиление ингибирования оксида азота и снижение его биодоступности. Гиперлипидемия значительно усугубляла эти нарушения, о чем свидетельствуют измененные соотношения цитруллин/аргинин и цитруллин/АДМА, что подчеркивает ее аддитивное влияние на эндотелиальную дисфункцию.

ВЫВОДЫ. Гиперлипидемия усиливает неблагоприятное воздействие диабета на функцию эндотелия, усугубляя ингибирование оксида азота, окислительный стресс и нарушение метаболизма аргинина. Ключевые биомаркеры и метаболические соотношения, особенно индексы, связанные с АДМА и СДМА, дают ценную информацию о сердечно-сосудистом риске в данной популяции. Терапевтические стратегии, направленные на контроль липидов, добавление аргинина и снижение уровня АДМА, могут улучшить здоровье сосудов и снизить риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с DM-HL.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: АДМА; метаболизм аргинина; сахарный диабет; гиперлипидемия; синтаза оксида азота.

INTRODUCTION

Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) is a primary public health concern globally, characterized by chronic hyperglycemia, insulin resistance, impaired beta-cell function and associated with significant metabolic disturbances, including leading to a spectrum of carbohydrate, lipid, and protein metabolic derangements that exacerbate the challenges of the pathophysiological condition [1, 2]. A critical aspect of T2DM pathology involves vascular complications driven by endothelial dysfunction, which contributes to the high prevalence of cardiovascular disease (CVD) in diabetic populations [3].

In recent years, some progress has been made in discovering novel biomarkers associated with the pathogenesis of T2DM and improvements in procedures involved in diagnosing, monitoring, and therapeutic managing the disease [4]. Among these biomarkers, methylarginine has been of special interest due to its effects on endothelial function and nitric oxide (NO) availability [5]. NO signaling in maintaining endothelial health cannot be overstated [6]. NO, a critical vasodilator, is synthesized by nitric oxide synthase (NOS), which requires arginine as a substrate [7, 8] (Fig. 1).

In T2DM, however, NO bioavailability is often compromised, and endothelial dysfunction becomes more pronounced, potentially increasing the risk of atherosclerosis

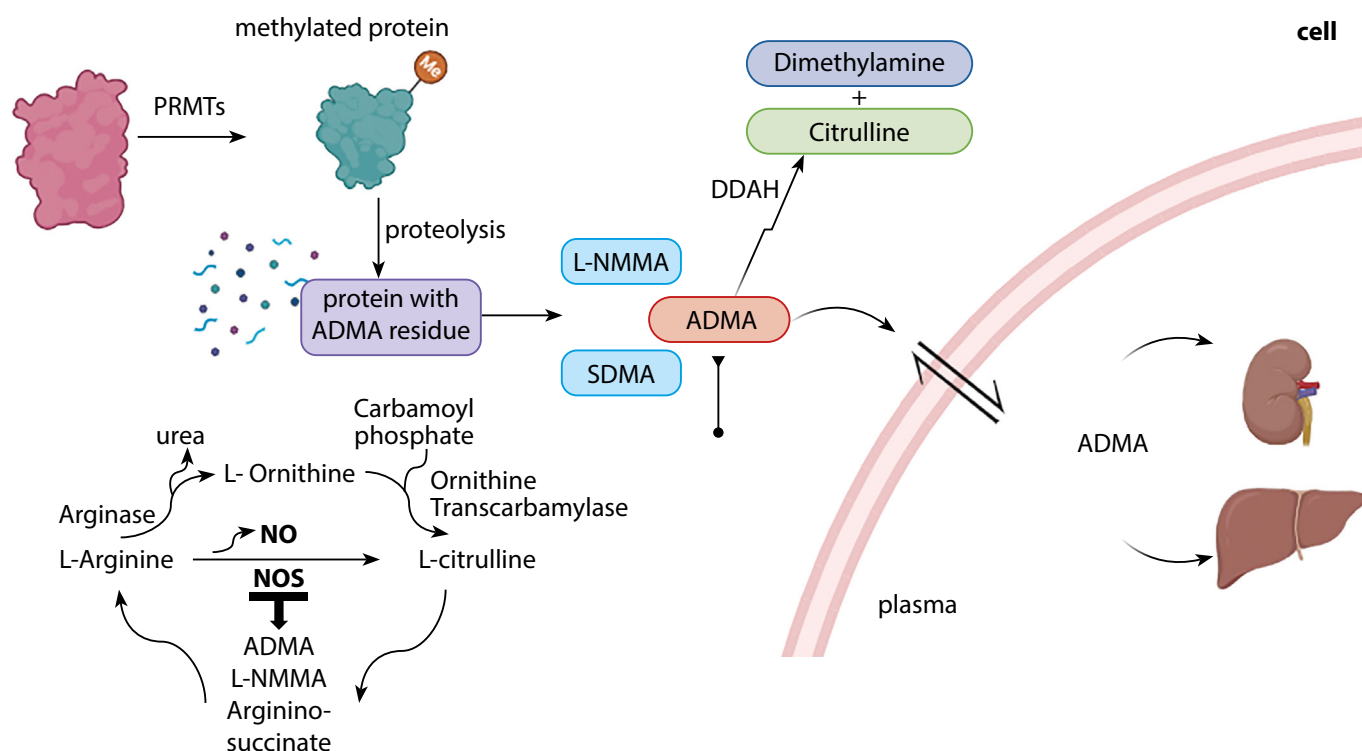


Figure 1. Overview of arginine metabolism and nitric oxide synthesis pathway.

Note. The figure illustrates the role of protein arginine methyltransferases (PRMTs) in the formation of methylarginine derivatives (ADMA, SDMA, L-NMMA) through proteolysis of methylated proteins. ADMA is degraded to citrulline and dimethylamine by DDAH. L-arginine serves as a substrate for NOS, generating NO and L-citrulline. Competing pathways include the conversion of L-arginine to L-ornithine by arginase. The balance of these pathways is critical for endothelial function, with ADMA and L-NMMA acting as NOS inhibitors, impairing NO production. ADMA — asymmetric dimethylarginine; DDAH — dimethylarginine dimethylaminohydrolase; SDMA — symmetric dimethylarginine; L-NMMA — NG-monomethyl-L-arginine; NO — nitric oxide; NOS — nitric oxide synthase.

and related CVD complications [9, 10]. A significant factor contributing to impair NO production in T2DM is the presence of methylarginine derivatives, specifically asymmetric dimethylarginine (ADMA) and L-N Mono-methylarginine (L-NMMA) [11, 12]. These Compounds act as endogenous inhibitors of NOS, reducing NO synthesis and thus limiting vasodilation, which in turn promotes endothelial dysfunction [13, 14].

Research has established that concentrations of methylarginine and its derivatives are elevated in individuals with T2DM, and this elevation might relate to endothelial dysfunction [15, 16], increased cardiovascular risk [17], and impaired metabolic parameters [18, 19]. T2DM patients frequently experience dyslipidemia — elevated triglycerides, low HDL, and high LDL levels — raising their risk for atherosclerosis and cardiovascular complications [20].

Endothelium plays a crucial role in maintaining vascular homeostasis by regulating vascular tone, vascular smooth muscle cell proliferation, immune cell adhesion, and vascular inflammation through bioactive factors [21]. The molecular mechanisms underlying endothelial dysfunction are complex [10, 22]. They are influenced by multiple pathologic stimuli, including NO, LDL, reactive oxygen species (ROS) and high glucose [23].

Endothelial dysfunction has been associated with diabetic animal models and human patients, and excessive ROS production plays a central role in early microvascular damage [24]. Mitochondrial and cytoplasmic oxidases, such as NADPH oxidase, are significant sources of ROS in endothelial cells [25]. High levels of glucose or fatty acids accelerate this process [26]. Shah et al. suggested hyperglycemia stimulates endothelial cells to overproduce ROS, causing DNA damage [27]. Given this information, it has become necessary to discuss the metabolic pathways of methylarginine within the biochemical cycle of associated molecules such as ADMA, L-NMMA, and symmetric dimethylarginine (SDMA).

RESEARCH AIM

This study examines serum levels of methylarginine derivatives (ADMA, SDMA, L-NMMA) and related metabolites (arginine, homoarginine, citrulline, ornithine) in T2DM patients with hyperlipidemia (DM-HL) and normolipidemia (DM-NL) to determine how lipid status may affect these biomarkers. Understanding these relationships is essential for clarifying the link between dyslipidemia and endothelial dysfunction and could enhance cardiovascular risk prediction in T2DM populations.

MATERIAL AND METHOD

Study Design and Population

This cross-sectional, comparative study was conducted between July 2024 and September 2024, with patient recruitment carried out at the endocrinology outpatient clinics of Selçuk University Faculty of Medicine Hospital. A total of one hundred and twenty individuals over 18 years old participated in this cross-sectional, comparative study. 41 DM-HL aged (55.76 ± 12.5), 42 with DM-NL aged (53.78 ± 10.5) and 37 healthy controls (HC) aged (51.73 ± 9.29).

The Inclusion criteria of this study are individuals with a confirmed diagnosis of T2DM, HbA1c levels above 6.5%,

fasting blood glucose levels of more than 6.93 mmol/L, serum cholesterol of DM-HL was more than 5.17 mmol/L and triglyceride were higher than 1.69 mmol/L and stable health conditions with normal kidney and liver function tests. Healthy control subjects were age-sex matched to patient group. They had no history of chronic metabolic or cardiovascular diseases, and normal biochemical and hematological profiles were confirmed prior to inclusion.

We exclude some health conditions, including the presence of other types of DM like gestational and T1DM, Pregnancy or lactation, patients with a history of major surgery, Chronic liver or kidney disease, Substance abuse or alcoholism, and Severe CVD. This selection process was guided by strict ethical considerations, with the study receiving approval from the Selçuk University, Faculty of Medicine, Clinical Research Ethics Committee (Decision No: 2024/324).

Chemicals

Arginine (CAS Number: 202468-25-5), ADMA (CAS Number 220805-22-1), citrulline (CAS Number: 372-75-8), SDMA (CAS Number: 1266235-58-8), L-NMMA (CAS Number: 53308-83-1), ornithine (CAS Number: 3184-13-2), methanol (CAS Number: 67-56-1), HPLC grade water (CAS Number: 7732-18-5), n-butanol (CAS Number: 71-36-3), acetyl chloride (CAS Number: 75-36-5), formic acid (CAS Number: 64-18-6) and d7-ADMA (Catalog No: DLM-7476-5) were purchased from Sigma Aldrich and Cambridge Isotope Laboratories (St. et al., USA) respectively.

Instrumentations

Shimadzu HPLC system (Kyoto, Japan) and Phenomenex C18 HPLC column (50 mm × 4.6 mm) were used for chromatographic separation. The detection was performed using a API 3200 triple quadrupole mass spectrometer equipped with an electrospray ionization interface that was used (Applied Biosystems/MDS Sciex) as detector.

Specimens Collection

Fasting venous blood samples were collected for analysis of serum methylarginine derivatives (ADMA, SDMA, L-NMMA) and related metabolites (arginine, homoarginine, citrulline, ornithine).

Sample Preparation

Serum methylarginine derivatives (ADMA, SDMA, L-NMMA) and related metabolites (arginine, homoarginine, citrulline, ornithine) levels were measured with a modification of the previously published method [28]. The sum of ADMA, SDMA and L-NMMA levels was calculated as a total methylated arginine load [29]. Global arginine bioavailability ratio (GABR) was calculated by the formula as [Arginine / (Citrulline + Ornithine)] [30].

Statistical Analysis

The Statistical analyses were performed using IBM SPSS version 26.0. Data normality was assessed via the Shapiro-wilk test. We employed the Mann-Whitney U test for two group comparisons; for more than two group comparisons One-Way ANOVA test was used for normal distributed parameters while Kruskal-Wallis tests was used for abnormally distributed parameters. Spearman correlation was used. Statistical significance was established at $p < 0.05$.

RESULTS

A total of 83 patients diagnosed with DM participated in the study; 55 were female, and 28 were male. The mean age was 56.22 ± 11.4 , 51.96 ± 11.5 years respectively. Also 37 healthy controls, 25 were female and 12 were male included in the study. The mean age was 51.72 ± 10.01 , 51.75 ± 8.01 respectively.

DM groups had higher fasting blood glucose (FBG), HbA1c, Insulin, HOMA-IR, Triglyceride (TG), Cholesterol (CHE), Low-density lipoprotein (LDL), White blood cell (WBC) and Platelets (PLT) levels than the Control group ($p=0.000$, $p=0.000$, $p=0.000$, $p=0.000$, $p=0.000$, $p=0.000$, $p=0.000$ and $p=0.033$ respectively), while High-density Lipoprotein (HDL), Hemoglobin (HGB), mean corpuscular volume (MCV), mean corpuscular hemoglobin (MCH) and mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC) were higher in control than DM group ($p=0.000$, $p=0.000$, $p=0.011$, $p=0.000$ and $p=0.000$ respectively). The values are shown detailed in Table 1.

When we compared between three groups, ADMA ($p=0.001$), SDMA ($p<0.001$), Arginine ($p=0.013$), Citrulline ($p<0.001$), L-NMMA ($p=0.001$), Ornithine ($p<0.001$), Arginine/ADMA ratio ($p=0.028$), Homoarginine/ADMA ratio ($p<0.001$), Citrulline/ADMA ratio ($p<0.001$), GABR ($p=0.002$) and Total methylated Arginine load ($p<0.001$) were statistically significant. The results presented are detailed in Table 2.

Serum ADMA ($p=0.033$), SDMA ($p=0.001$), Citrulline ($p<0.001$), L-NMMA ($p<0.001$), Citrulline/Arginine ($p<0.001$), Citrulline/ADMA ($p<0.001$), GABR ($p=0.001$) and Total methylated Arginine load ($p=0.001$) levels were found to be statistically significantly higher in DM-HL group compared to HC group, while serum Homoarginine ($p<0.001$), Ornithine ($p<0.001$), Arginine/ADMA ($p=0.022$) and Homoarginine/ADMA ($p<0.001$) were found to be statistically significantly lower in DM-HL group compared to HC group.

When DM-NL compared to HC group, serum Citrulline ($p=0.002$), SDMA/ADMA ($p=0.031$), Citrulline/Arginine ($p<0.001$), Citrulline/ADMA ($p=0.001$) levels were found

Table 1. Shows the demographic, biochemical and hematological parameters of the participants

	DM-HL (n=41)	DM-NL (n=42)	HC (n=37)	P value
Demographic Parameters				
^a Age (Year)	53.78 ± 10.51	55.76 ± 12.5	51.73 ± 9.29	0.087
Gender				
Male	15	13	12	
Female	26	29	25	
Insulin resistance				
+	39	27	-	
-	2	15	37	
Biochemical and hematological tests				
^b FBG (mmol/L)	10.16 (6.99–22.7)	7.66 (6.94–30.36)	4.83 (3.89–5.49)	0.000 ^d
^b HbA1c (%)	8.9 (6.6–14.6)	7.8 (6.8–15)	5.4 (4.8–5.9)	0.000 ^d
^b Insulin (pmol/L)	96.54(2.78–414.62)	50.00 (2.78–405.59)	56.25(21.53–98.62)	0.000 ^d
^b HOMA-IR	6.8 (0.4–41.4)	2.6 (0.1–24.7)	1.2 (0.5–2.8)	0.000 ^d
^b TG (mmol/L)	3.57 (1.73–8.11)	1.12 (0.68–1.66)	1.3 (0.79–1.53)	0.000 ^d
^b CH (mmol/L)	5.88 (5.34–11.09)	4.29 (3.06–5.15)	4.53 (1.29–4.9)	0.000 ^d
^a HDL (mmol/L)	1.1 ± 0.3	1.34 ± 0.35	1.5 ± 0.26	0.000 ^f
^b LDL (mmol/L)	3.2 (1.29–4.58)	2.39 (0.98–3.57)	2.33 (1.81–4.01)	0.000 ^d
^b WBC ($10^9/L$)	9 (5.39–14.25)	7.6 (4.65–14.9)	6.3 (4.7–8.4)	0.000 ^d
^a HGB (g/L)	138.0 ± 18.0	131.0 ± 20.3	141.0 ± 10.2	0.041 ^f
^a HCT (%)	42.1 ± 4.2	40.8 ± 5.3	41.4 ± 3.07	0.442 ^f
^a PLT ($10^9/L$)	318.4 ± 99.9	283.6 ± 70.5	270.9 ± 63.9	0.033 ^f
^a RBC ($10^{12}/L$)	5 ± 0.54	4.89 ± 0.54	5 ± 0.43	0.542 ^f
^b MCV (fL)	85.3 (64.8–99.2)	85.6 (62.4–101)	87.6 (79–95.5)	0.011 ^d
^b MCH (pg)	28.2 (19.5–34.4)	28.2 (19.5–34.4)	29.3 ± 1.2	0.000 ^d
^a MCHC (g/L)	328.0 ± 14.6	322.0 ± 14.7	341.0 ± 11.4	0.000 ^f

Note. ^aMean \pm SD; ^bMedian (min-max); ^cn; ^dKruskal Wallis Test; ^eOne-Way ANOVA; CH — cholesterol; DM-HL — diabetes with hyperlipidemia; DM-NL — diabetes with normolipidemia; FBG — fasting blood glucose; HbA1c — glycated hemoglobin; HGB — hemoglobin; HC — healthy control; HCT — hematocrit; HDL — high density lipoprotein; HOMA-IR — Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance; LDL — low density lipoprotein; MCH — mean corpuscular hemoglobin; MCHC — mean corpuscular hemoglobin concentration; MCV — mean corpuscular volume; PLT — platelets; RBC — red blood cells; TG — triglyceride; WBC — white blood cell.

Table 2. Methylarginine and its metabolite values

Metabolite	DM-HL (Median, min and max)	DM-NL (Median, min and max)	HC (Median, min and max)	p Value
ADMA (μmol/L)	0.173 (0.059-0.408)	0.087(0.030-0.317)	0.12 (0.032-0.36)	0.001 P1-2
SDMA (μmol/L)	0.27 (0.069-0.57)	0.15 (0.065-0.46)	0.14 (0.031-0.503)	0.000
Arginine (μmol/L)	57.8 (5.1-202)	41.2 (13.6-146)	62.3 (6.6-278)	0.013
HomoArg. (ng/mL)	5.58 (2.06-15.8)	5.3 (1.18-15.4)	10.9 (4.12-126)	0.000
Citrulline (ng/mL)	9.9 (0.01-40.6)	5.5 (0.0-16)	2.1 (0.01-13.2)	0.000
L-NMMA (μmol/L)	0.038 (0.012-0.096)	0.022 (0.01-0.074)	0.021 (0.006-0.069)	0.001
Ornithine	59.1 (3-170)	73.5 (3.4-262)	107 (10.3-324)	0.000
SDMA/ADMA	1.63 (0.452-4.270)	1.75 (0.448-4.3)	1.4 (0.224-6.03)	0.072
Arginine/ADMA	382.5 (42.7-1922.4)	474 (43.8-1339.4)	462 (74.3-2139.8)	0.028
HomoArg/ADMA	34.7 (15.9-109.9)	61.9 (3.8-178.8)	97.8 (40.4-484.6)	0.000
Citrulline/Arginine.	0.19 (0.00-0.744)	0.13 (0.00-0.73)	0.034 (0.001-0.260)	0.000
Citrulline/ADMA	62.6 (0.064-276.5)	61.4 (0.016-360)	22.46 (0.08-145.3)	0.000
GABR	0.66 (0.31-22.9)	0.533 (0.15-7.33)	0.488 (0.12-1.66)	0.002
Total Methylated Arginine load	0.49 (0.16-0.92)	0.285(0.133-0.703)	0.342 (0.098-0.872)	0.000

Note. p-values calculated by Kruskal-wallis test; ADMA — asymmetric dimethylarginine; DM-HL — diabetes with hyperlipidemia; DM-NL — diabetes with normolipidemia; GABR — global arginine bioavailability ratio; HC — healthy control; HomoArg — homoarginine; L-NMMA — NG-monomethyl-L-arginine; SDMA — symmetric dimethylarginine.

to be statistically significantly higher, while Arginine ($p=0.026$), Homoarginine ($p<0.001$) and Homoarginine/ADMA ($p=0.001$) were found to be statistically significantly lower.

Moreover, DM group statistically compared according to lipemic profile and serum ADMA ($p<0.001$), SDMA ($p<0.001$), Arginine ($p=0.005$), Citrulline ($p<0.001$),

L-NMMA ($p=0.003$), GABR ($p=0.014$) and Total methylated Arginine load ($p<0.001$) were found to be statistically significantly higher in lipemic group, while Arginine/ADMA ($p=0.029$) and Homoarginine/ADMA ($p<0.001$) were found to be statistically significantly lower. The laboratory parameters of DM and HC groups were described in Figure 2 and Table 3.

Table 3. Methylarginine and its metabolite values between two diabetic groups

Metabolite	DM-HL (Median, min and max)	DM-NL (Median, min and max)	p Value
ADMA (μmol/L)	0.173 (0.059-0.408)	0.087(0.030-0.317)	0.000
SDMA (μmol/L)	0.27 (0.069-0.57)	0.15 (0.065-0.46)	0.000
Arginine (μmol/L)	57.8 (5.1-202)	41.2 (13.6-146)	0.005
HomoArg. (ng/mL)	5.58 (2.06-15.8)	5.3 (1.18-15.4)	0.566
Citrulline (ng/mL)	9.9 (0.01-40.6)	5.5 (0.0-16)	0.000
L-NMMA (μmol/L)	0.038 (0.012-0.096)	0.022 (0.01-0.074)	0.003
Ornithine	59.1 (3-170)	73.5 (3.4-262)	0.527
SDMA/ADMA	1.63 (0.452-4.270)	1.75 (0.448-4.3)	0.469
Arginine/ADMA	382.5 (42.7-1922.4)	474 (43.8-1339.4)	0.029
HomoArg/ADMA	34.7 (15.9-109.9)	61.9 (3.8-178.8)	0.000
Citrulline/Arginine.	0.19 (0.00-0.744)	0.13 (0.00-0.73)	0.090
Citrulline/ADMA	62.6 (0.064-276.5)	61.4 (0.016-360)	0.578
GABR	0.66 (0.31-22.9)	0.533 (0.15-7.33)	0.014
Total Methylated Arginine load	0.49 (0.16-0.92)	0.285(0.133-0.703)	0.000

Note. p-values calculated by Mann-Whitney U test. ADMA — asymmetric dimethylarginine; DM-HL — diabetes with hyperlipidemia; DM-NL — diabetes with normolipidemia; GABR — global arginine bioavailability ratio; HomoArg — homoarginine; L-NMMA — NG-monomethyl-L-arginine; SDMA — symmetric dimethylarginine.

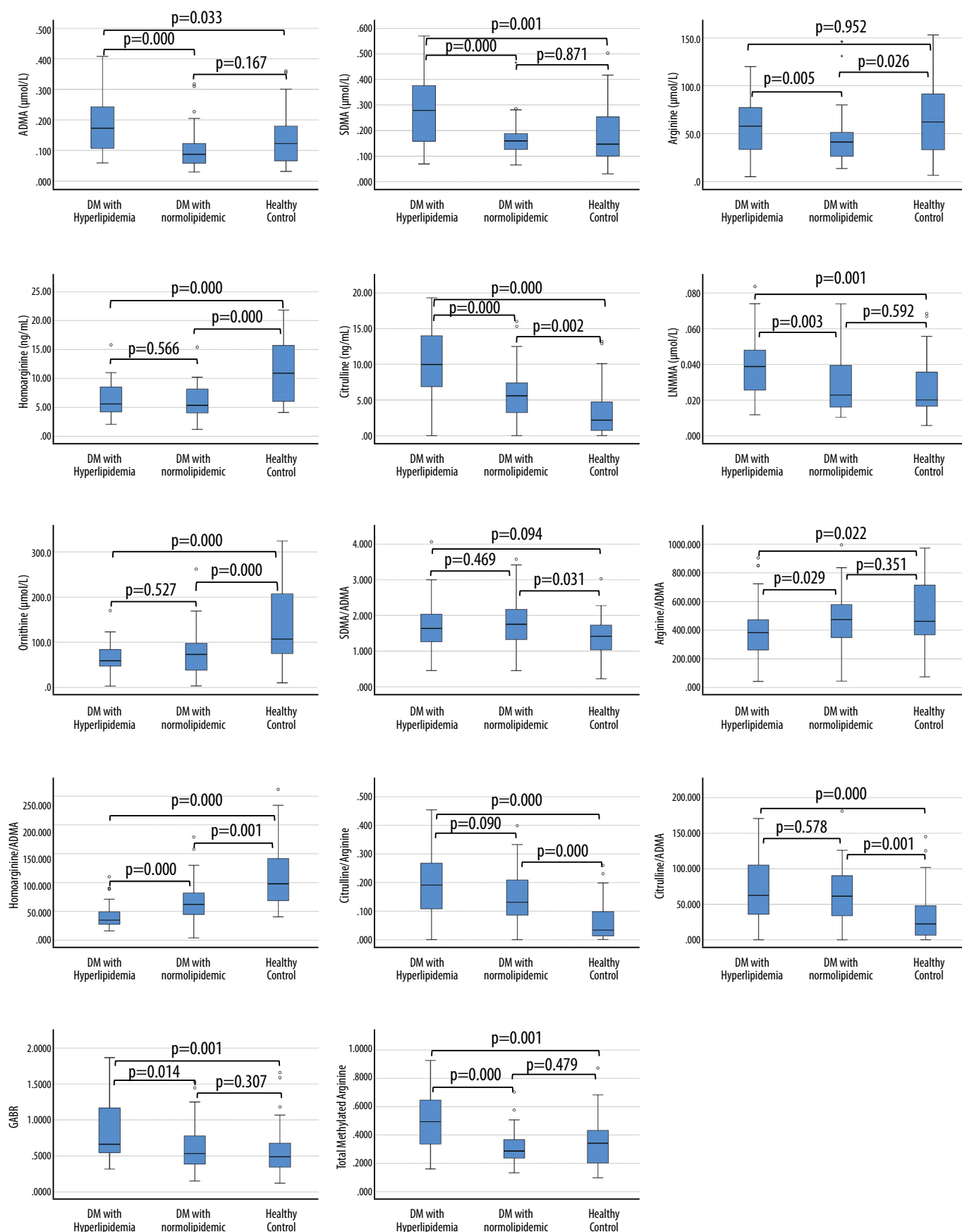


Figure 2. The p-values of Methylarginine metabolites between three groups.

Note. ADMA — asymmetric dimethylarginine; GABR — global arginine bioavailability ratio; SDMA — symmetric dimethylarginine; L-NMMA — NG-monomethyl-L-arginine.

Table 4. Correlation values of methylarginine derivatives and biochemical parameters

		Age	FBG	HbA1C	Insulin	HOMA IR	TG	CH	HDL	LDL	WBC
ADMA (μmol/L)	r	0.083	0.104	.221	.192	0.125	0.233	0.247	-.012	0.082	0.119
	p	0.370	0.257	0.016	0.038	0.188	0.010	0.007	0.899	0.381	0.207
SDMA (μmol/L)	r	0.165	.185	.294	.215	.189	.261	0.206	-.110	0.047	.249
	p	0.072	0.044	0.001	0.020	0.045	0.004	0.024	0.231	0.621	0.007
Homoarginine (ng/mL)	r	-.306	-.347	-.310	-.057	-.312	-.158	-.010	0.140	-.059	-.225
	p	0.001	0.000	0.001	0.545	0.001	0.086	0.911	0.126	0.529	0.016
Citrulline (ng/mL)	r	0.137	.408	.432	0.147	.300	.354	.292	-.280	.259	.387
	p	0.135	0.000	0.000	0.114	0.001	0.000	0.001	0.002	0.005	0.000
L-NMMA (μmol/L)	r	.240	0.167	.216	0.014	0.157	.314	.190	-.257	-.037	0.163
	p	0.008	0.069	0.019	0.884	0.096	0.000	0.037	0.005	0.698	0.084
Ornithine (μmol/L)	r	-.220	-.273	-.261	-.006	-.171	-.267	-.090	0.164	-.020	-.236
	p	0.016	0.003	0.004	0.948	0.071	0.003	0.326	0.073	0.836	0.011
Arginine/ADMA	r	-.129	-.211	-.300	-.114	-.147	-.248	-.130	0.132	-.032	-.142
	p	0.159	0.021	0.001	0.221	0.119	0.006	0.159	0.150	0.738	0.131
Homoarginine/ADMA	r	-.363	-.463	-.529	-.236	-.412	-.383	-.280	0.138	-.170	-.309
	p	0.000	0.000	0.000	0.011	0.000	0.000	0.002	0.134	0.069	0.001
Citrulline/Arginine	r	0.144	.388	.380	0.022	.206	.249	0.131	-.249	0.146	.363
	p	0.115	0.000	0.000	0.817	0.029	0.006	0.155	0.006	0.119	0.000
Citrulline/ADMA	r	0.096	.287	.240	-.023	0.155	0.151	0.059	-.213	0.124	.241
	P	0.296	0.001	0.009	0.804	0.101	0.100	0.524	0.020	0.188	0.010
GABR	r	0.125	0.163	0.166	0.115	0.178	.231	.237	-.063	0.105	0.151
	p	0.172	0.075	0.071	0.217	0.060	0.011	0.009	0.492	0.265	0.109
Total Methylated Arginine	r	0.151	0.158	.290	.222	0.175	.294	.243	-.088	0.057	.216
	p	0.100	0.085	0.001	0.016	0.063	0.001	0.007	0.340	0.548	0.021

Note. Spearman correlation test. ADMA — asymmetric dimethylarginine; GABR — global arginine bioavailability ratio; SDMA — symmetric dimethylarginine; L-NMMA — NG-monomethyl-L-arginine. CH — cholesterol; FBG — fasting blood glucose; HbA1c — glycated hemoglobin; HDL — high density lipoprotein; HOMA-IR — Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance; LDL — low density lipoprotein; TG — triglyceride; WBC — white blood cell.

When we performed spearman correlation test on serum methylarginine derivatives and some biochemical parameters, the results showed that ADMA, SDMA, L-NMMA, homoarginine, ornithine, and their derivatives show correlations with glucose metabolism, insulin resistance, and inflammation, potentially linking them to metabolic syndrome and cardiovascular risks, the results presented in Table 4.

DISCUSSION

This study investigates the serum level of methylarginine derivatives (ADMA, SDMA, L-NMMA) and related metabolites (arginine, homoarginine, citrulline, ornithine), which are associated with NO metabolism in DM with and without hyperlipidemia. Unlike previous studies, our study uniquely investigates how hyperlipidemia modulates arginine metabolism and nitric oxide bioavailability in the diabetic state. It allows us to isolate the specific contribution of lipid profile abnormalities to endothelial dysfunction in T2DM patients.

NO is an unstable molecule with a very short half-life (2–6 s) and rapidly oxidizes to nitrite and nitrate. The unstable structure of NO complicates the direct measurement of NO levels [28]. Arginine divided through a reaction catalyzed by NOS to form citrulline and NO [31]. Therefore, in this study, we calculated the citrulline / Arginine ratio, which can be an indicator for NOS activity and NO levels. When we compared the 3 groups the citrulline/Arginine ration were significantly statistically higher in DM-HL than HC ($p=0.000$) and higher in DM-NL than HC ($p=0.000$). however, When the results between the two DM groups were examined, no statistical significance was found ($p>0.05$) (Table 2, Fig. 1).

Rainer H. Böger et al. investigated the levels of ADMA and arginine in hypercholesterolemic and normocholesterolemic participants. 49 hypercholesterolemic and 31 normocholesterolemic participants were included in the study. As a result of the study, plasma ADMA are statistically significantly elevated in hypercholesterolemic than in normocholesterolemic ($P<0.05$) [32].

Riccioni et al., investigated the level of ADMA and SDMA in asymptomatic carotid atherosclerosis. 180 subjects with carotid atherosclerosis included in this study. 14% had carotid intima-media thickening (CIMT) localized to the common carotid arteries (CCAs), 36% had atherosclerotic plaque in the CCAs, 44% had atherosclerotic plaque in the internal carotid arteries (ICAs) and 6% had atherosclerotic plaque in the external carotid arteries (ECAs). The study found that elderly subjects with asymptomatic carotid atherosclerosis, as measured by CIMT and plaque, had significantly higher plasma concentrations of ADMA and SDMA compared to those without carotid atherosclerosis ($p < 0.001$) [33].

In our study, elevated ADMA levels in the DM-HL group compared to both DM-NL and HC groups ($p = 0.000$ and $p = 0.033$, respectively) indicate that hyperlipidemia exacerbates endothelial dysfunction in diabetic patients. Conversely, the non-significant difference between DM-NL and HC ($p = 0.167$) suggests that diabetes alone has a limited impact on ADMA levels. Elevated SDMA levels in DM-HL compared to DM-NL ($p = 0.000$) and HC ($p = 0.001$) highlight the potential role of SDMA as a marker of dyslipidemia-induced renal or vascular dysfunction. The absence of significant variation between DM-NL and HC ($p = 0.871$) supports this interpretation.

Reduced arginine levels in both DM groups compared to HC suggest impaired nitric oxide synthesis, a result of diabetes-associated metabolic disturbances. The lack of a significant difference between the two DM groups ($p = 0.952$) implies that hyperlipidemia does not further reduce arginine availability. Additionally, homoarginine levels are markedly lower in DM groups compared to HC ($p = 0.000$ for both DM groups), likely reflecting altered urea cycle function or increased protein carbamylation in DM. The absence of significant differences between DM groups ($p = 0.566$) suggests that hyperlipidemia does not independently influence homoarginine levels.

Citrulline levels were significantly lower in both DM groups compared to HC ($p = 0.000$), suggesting dysregulation in nitric oxide or urea cycle pathways. In addition, the levels of Citrulline were significantly lower in DM-NL compared to DM-HL ($p = 0.000$). Elevated L-NMMA levels in DM-HL compared to DM-NL ($p = 0.003$) and HC ($p = 0.001$) indicate heightened endogenous nitric oxide inhibition in DM-HL, further impairing vascular function. The lack of significant differences between DM-NL and HC ($p = 0.592$) emphasizes the more pronounced role of hyperlipidemia in this dysfunction.

The levels of Ornithine showed no significant differences between the two DM groups ($p = 0.527$) suggesting that Ornithine serum levels are not affected by dysregulated lipid profile. However, Ornithine levels were reduced in both DM groups compared to HC, highlighting disruptions in the urea cycle and potential shifts in arginine metabolism towards alternative pathways, such as polyamine synthesis or nitric oxide production. This reduction may reflect adaptive or maladaptive metabolic responses to diabetes-induced stress. Restoring metabolic balance through dietary arginine supplementation could be a potential therapeutic strategy to mitigate these disruptions.

Significantly elevated SDMA/ADMA ratios in DM groups, especially in DM-HL suggest an increase in nitric oxide in-

hibition, which is indicator for endothelial dysfunction. This ratio could be an important marker for identifying individuals at increased risk for cardiovascular complications. Also, the decrease in arginine/ADMA ratio across all DM groups indicates limited substrate availability for nitric oxide synthase due to high ADMA levels. The lack of significant differences between the DM-HL and DM-NL groups suggests that DM is responsible for these alterations rather than lipid status. Since, a low arginine/ADMA ratio strongly predicts CVD risk, the importance of early interventions to preserve endothelial function in diabetes management is mandatory.

The homoarginine/ADMA ratio, an alternative marker of nitric oxide production, was significantly lower in DM-HL. This compounded insufficiency in nitric oxide generation underscores the negative role of hyperlipidemia in vascular dysfunction. Monitoring homoarginine/ADMA ratio may provide valuable vision into the interplay between lipid status and vascular health in DM. Strategies to increase homoarginine levels, such as dietary supplementation, may hold promises for improving vascular outcomes in DM-HL patients.

The citrulline/arginine ratio, reflecting arginine recycling and utilization, was elevated in DM-HL suggesting altered metabolic flux due to increased arginine diversion toward other pathways (e.g., polyamine or proline synthesis). These disruptions contribute to endothelial dysfunction and impaired vascular homeostasis. Modulating arginine metabolism could restore nitric oxide synthesis efficiency and improve vascular function. The citrulline/ADMA ratio, integrating markers of nitric oxide recycling and inhibition, was significantly reduced across all DM groups, particularly in DM-HL. This finding highlights the additive effect of elevated ADMA levels and reduced substrate recycling in worsening endothelial dysfunction. Incorporating lipid-lowering strategies into comprehensive diabetes care is crucial to address these metabolic derangements.

The GABR was significantly lower in both DM groups compared to the HC. GABR reflects the balance between circulating arginine and its primary inhibitors, such as ADMA, and is a critical indicator of nitric oxide bioavailability and vascular health. Both DM and hyperlipidemia are associated with increased oxidative stress and endothelial dysfunction, which reduce arginine availability for nitric oxide production. A reduced GABR in DM groups underscores diminished nitric oxide production capacity, which is pivotal for maintaining vascular tone and preventing atherogenesis. Interventions targeting arginine metabolisms, such as arginine supplementation or ADMA reduction, may improve endothelial function in these populations.

Finally, elevated total methylated arginine levels in DM-HL compared to both DM-NL ($p = 0.000$) and HC ($p = 0.001$) highlight the additive role of hyperlipidemia in endothelial dysfunction through elevated oxidative stress and impaired protein turnover. The lack of significant elevation in the DM-NL group suggests lipid status is critical in methylation-related dysfunction. Therapeutic strategies to reduce ADMA levels or enhance its clearance (e.g., through dimethylarginine dimethylaminohydrolase [DDAH] activity) could mitigate cardiovascular complications in hyperlipidemic diabetic patients.

CONCLUSION

This study highlights the complex impact of hyperlipidemia on endothelial dysfunction and metabolic disturbances in DM patients. The elevated levels of ADMA, SDMA, and total methylated arginine in the DM-HL group emphasize the additional role of lipid abnormalities in worsening nitric oxide inhibition, oxidative stress, and vascular dysfunction. The significant difference that observed in arginine, citrulline, and related metabolic ratios between patients and control further underline the dysregulation of nitric oxide synthesis and arginine metabolism associated with DM-HL.

These findings suggest that hyperlipidemia amplifies the harmful effects of DM on endothelial function, highlighting the importance of effective lipid management in diabetes care. Biomarkers, such as the SDMA/ADMA, arginine/ADMA, and homoarginine/ADMA ratios, provide valuable insights into the extent of endothelial dysfunction and cardiovascular risk in this population.

Therapeutic interventions targeting metabolic pathways — including arginine supplementation, reduction of ADMA levels, and lipid-lowering strategies — show promise for restoring endothelial function and reducing cardiovascular complications in DM-HL. Future studies should investigate these therapeutic approaches to develop comprehensive strategies for mitigating vascular dysfunction and improving outcomes in this high-risk population.

However, an important limitation of this study is the relatively small sample size, which may reduce the generaliz-

ability of the findings to larger populations. Furthermore, the study's cross-sectional nature limits the ability to infer causality between hyperlipidemia, nitric oxide dysregulation, and cardiovascular outcomes. Future research should address these limitations through more extensive, longitudinal studies to confirm these findings and explore causal mechanisms.

OTHER INFORMATION

Conflict of interest. The authors declare that they have no conflict of interest relevant to the content of this manuscript.

Funding. The authors did not receive support from any organization for the submitted work

Authorship contribution. Bik M.A. — conceptualization, methodology, supervision, project administration, verifying the results and ensuring accuracy, resources, writing (original draft, review & editing); Almaghrebi E. — writing (review & editing), methodology, validation, investigation and visualization; Akat F. — supervision, writing (review & editing), project administration, validation, supervision, resources, conceptualization; Gharab K. — methodology, supervision, project administration, writing (review & editing), data curation; Sak F. — resources, writing (original draft, review & editing, methodology, software, investigation; Karaman F. — data curation and visualization; Unlu A. — project administration, verifying the results and ensuring accuracy, writing (review & editing, original draft), software. All the authors approved the final version of the article before the publication and expressed their consent to be responsible for all aspects of the work, which implies proper investigation and resolving of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Valaiyapathi B, Gower B, Ashraf AP. Pathophysiology of Type 2 Diabetes in Children and Adolescents. *Curr Diabetes Rev.* 2020;16(3):220-229. doi: <https://doi.org/10.2174/1573399814666180608074510>
- Banday MZ, Sameer AS, Nissar S. Pathophysiology of diabetes: An overview. *Avicenna J Med.* 2020;10(4):174-188. doi: https://doi.org/10.4103/ajm.ajm_53_20
- Horton WB, Barrett EJ. Microvascular Dysfunction in Diabetes Mellitus and Cardiometabolic Disease. *Endocr Rev.* 2021;42(1):29-55. doi: <https://doi.org/10.1210/edrev/bnaa025>
- Luo Y, Zhang W, Qin G. Metabolomics in diabetic nephropathy: Unveiling novel biomarkers for diagnosis (Review). *Mol Med Rep.* 2024;30(3):156. doi: <https://doi.org/10.3892/mmr.2024.13280>
- Mortensen KM, Itenov TS, Stensballe J, et al. Changes in nitric oxide inhibitors and mortality in critically ill patients: a cohort study. *Ann Intensive Care.* 2024;14(1):133. doi: <https://doi.org/10.1186/s13613-024-01362-7>
- Naderi-Meshkin H, Setyaningsih WAW. Endothelial Cell Dysfunction: Onset, Progression, and Consequences. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2024;29(6):223. doi: <https://doi.org/10.31083/j.fbl2906223>
- Wu G, Meininger CJ, McNeal CJ, Bazer FW, Rhoads JM. Role of L-arginine in nitric oxide synthesis and health in humans. *Amino acids in nutrition and health.* Springer; 2021:167-187.
- Förstermann U, Sessa WC. Nitric oxide synthases: regulation and function. *Eur Heart J.* 2012;33(7):829-837d. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr304>
- Yang DR, Wang MY, Zhang CL, Wang Y. Endothelial dysfunction in vascular complications of diabetes: a comprehensive review of mechanisms and implications. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024;15:1359255. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1359255>
- Wang X, He B. Endothelial dysfunction: molecular mechanisms and clinical implications. *MedComm (2020).* 2024;5(8):e651. doi: <https://doi.org/10.1002/mco2.651>
- Alshuwayer NA. Elucidation of the role of methylarginine metabolism in regulation of nitric oxide production and inflammation. University of Glasgow; 2024.
- Unlu A, Eryavuz Onmaz D, Abusoglu S, Abusoglu G. HPLC and LC-MS/MS measurement methods for the quantification of asymmetric dimethylarginine (ADMA) and related metabolites. *Turk Biyokim Derg.* 2021;46(4):327-347.
- Janaszak-Jasiecka A, Płoska A, Wierońska JM, Dobrucki LW, Kalinowski L. Endothelial dysfunction due to eNOS uncoupling: molecular mechanisms as potential therapeutic targets. *Cell Mol Biol Lett.* 2023;28(1):21. doi: <https://doi.org/10.1186/s11658-023-00423-2>
- Janaszak-Jasiecka A, Siekierzycka A, Płoska A, Dobrucki IT, Kalinowski L. Endothelial Dysfunction Driven by Hypoxia-The Influence of Oxygen Deficiency on NO Bioavailability. *Biomolecules.* 2021;11(7):982. doi: <https://doi.org/10.3390/biom11070982>
- Gajecki D, Gawryś J, Wiśniewski J, Fortuna P, Szahidewicz-Krupska E, Doroszko A. A Cross-Talk between the Erythrocyte L-Arginine/ADMA/ Nitric Oxide Metabolic Pathway and the Endothelial Function in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus. *Nutrients.* 2021;13(7):2306. doi: <https://doi.org/10.3390/nu13072306>
- Chan NN, Chan JC. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a potential link between endothelial dysfunction and cardiovascular diseases in insulin resistance syndrome? *Diabetologia.* 2002;45(12):1609-1616. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-002-0975-6>
- Willeit P, Freitag DF, Laukkanen JA, et al. Asymmetric dimethylarginine and cardiovascular risk: systematic review and meta-analysis of 22 prospective studies. *J Am Heart Assoc.* 2015;4(6):e001833. doi: <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.001833>
- Lee W, Lee HJ, Jang HB, et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) is identified as a potential biomarker of insulin resistance in skeletal muscle. *Scientific Reports.* 2018;8(1):2133. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-20549-0>
- Blackwell S. The biochemistry, measurement and current clinical significance of asymmetric dimethylarginine. *Ann Clin Biochem.* 2010;47(Pt1):17-28. doi: <https://doi.org/10.1258/acb.2009.009196>

20. Tomlinson B, Patil NG, Fok M, Lam CWK. Managing dyslipidemia in patients with Type 2 diabetes. *Expert Opin Pharmacother*. 2021;22(16):2221-2234. doi: <https://doi.org/10.1080/14656566.2021.1912734>
21. Xie M, Li X, Chen L, et al. The crosstalks between vascular endothelial cells, vascular smooth muscle cells, and adventitial fibroblasts in vascular remodeling. *Life Sci*. 2025;361:123319. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2024.123319>
22. Çomaklı H, Ahmad Bik M, Ünlü A, et al. The Role of L-Arginine Metabolism and Endogenous Dimethylarginine in Chronic Venous Insufficiency. *Indian J Clin Biochem*. 2025;1-9. doi: <https://doi.org/10.1007/s12291-025-01327-y>
23. Incalza MA, D'Oria R, Natalicchio A, Perrini S, Laviola L, Giorgino F. Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases. *Vascul Pharmacol*. 2018;100:1-19. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vph.2017.05.005>
24. An Y, Xu BT, Wan SR, et al. The role of oxidative stress in diabetes mellitus-induced vascular endothelial dysfunction. *Cardiovasc Diabetol*. 2023;22(1):237. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-023-01965-7>
25. Ray R, Shah AM. NADPH oxidase and endothelial cell function. *Clin Sci (Lond)*. 2005;109(3):217-226. doi: <https://doi.org/10.1042/CS20050067>
26. Lee H, Jose PA. Coordinated Contribution of NADPH Oxidase- and Mitochondria-Derived Reactive Oxygen Species in Metabolic Syndrome and Its Implication in Renal Dysfunction. *Front Pharmacol*. 2021;12:670076. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.670076>
27. Shah MS, Brownlee M. Molecular and Cellular Mechanisms of Cardiovascular Disorders in Diabetes. *Circ Res*. 2016;118(11):1808-1829. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.306923>
28. Onmaz DE, Isik SMT, Abusoglu S, et al. Serum ADMA levels were positively correlated with EDSS scores in patients with multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 2021;353:577497. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2021.577497>
29. Hosaf M, Abusoglu S, Avci A, et al. Total methylated arginine load as a risk parameter in subjects with masked hypertension. *Clin Exp Hypertens*. 2020;42(2):126-130. doi: <https://doi.org/10.1080/10641963.2019.1583246>
30. Onmaz DE, Tezcan D, Abusoglu S, et al. Raised total methylated arginine load in patients with gout. *Biomark Med*. 2022;16(13):993-1004. doi: <https://doi.org/10.2217/bmm-2022-0368>
31. Wijnands KA, Castermans TM, Hommen MP, Meesters DM, Poeze M. Arginine and citrulline and the immune response in sepsis. *Nutrients*. 2015;7(3):1426-1463. doi: <https://doi.org/10.3390/nu7031426>
32. Böger RH, Bode-Böger SM, Szuba A, et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk factor for endothelial dysfunction: its role in hypercholesterolemia. *Circulation*. 1998;98(18):1842-1847. doi: <https://doi.org/10.1161/01.cir.98.18.1842>
33. Riccioni G, Scotti L, D'Orazio N, et al. ADMA/SDMA in elderly subjects with asymptomatic carotid atherosclerosis: values and site-specific association. *Int J Mol Sci*. 2014;15(4):6391-6398. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms15046391>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Karam Gharab**, PhD, Assistant Lecturer; address: Iraq, POSTAL CODE, building, Falastin Street, Baghdad; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4879-3671>; e-mail: karammazin@uomustansiriyah.edu.iq

Mohammad Ahmad Bik, PhD, Researcher; Scopus Author ID, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1577-6525>; e-mail: mo.bik881@gmail.com

Eissa Almaghrebi, PhD, Researcher; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5369-9949>; e-mail: isaahmed9292@gmail.com

Fatma Akat, PhD, Researcher; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3036-4377>; e-mail: fatmakat94@gmail.com

Firdevs Sak, PhD, Researcher; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5439-8777>; e-mail: firdevssak92@gmail.com

Fadime Karaman, MSc; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4728-6355>; e-mail: fadimekaraman03@gmail.com

Ali Ünlü, MD, PhD, Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9991-3939>; e-mail: aunlu@selcuk.edu.tr

ЦИТИРОВАТЬ:

Бик М.А., Альмагреби Э., Акат Ф., Гараб К., Сак Ф., Караман Ф., Юнлю А. Влияние гиперлипидемии на эндотелиальную дисфункцию и метаболизм аргинина у пациентов с диабетом: нарушение регуляции оксида азота и повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний // Сахарный диабет. — 2025. — Т. 28. — №6. — С. 568–577. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13311>

TO CITE THIS ARTICLE:

Bik MA, Almaghrebi E, Akat F, Gharab K, Sak F, Karaman F, Ünlü A. Impact of hyperlipidemia on endothelial dysfunction and arginine metabolism in diabetic patients: implications for nitric oxide dysregulation and increased cardiovascular risk. *Diabetes Mellitus*. 2025;28(6):568–577. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13311>

КЛЕТЧНАЯ ТЕРАПИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ГРАФТОВ АДИПОЦИТАРНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ: ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ПОДХОДЫ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ



© Ю.С. Стафеев^{1*}, Е.В. Парфёнова^{1,2}

¹Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. ак. Е.И. Чазова, Москва

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

Метаболические заболевания на сегодняшний день являются существенными факторами инвалидизации и смертности населения в РФ. Современная фармакология предлагает немало инструментов контроля гликемии, однако их эффекты на снижение веса пациентов очень ограничены. Для липодистрофий в настоящее время терапия отсутствует за исключением симптоматической. В связи с этим, развитие тканевой инженерии в сочетании с генетическими технологиями является ключевым фактором в создании новых подходов к терапии метаболических заболеваний. В представленной обзорной статье описываются различные подходы тканевой инженерии к формированию графтов адипоцитарного происхождения. Сегодня для этих целей применяются самые разные клетки — это и мезенхимные стромальные клетки жировой ткани, которые являются прогениторами зрелых адипоцитов и компонентами клеточной ниши жировой ткани, и метаболически здоровые адипоциты, и термогенные адипоциты. Клетки используются как в нативном состоянии, так и с использованием самых различных вариантов генетической модификации. Представленный обзор интегрирует знания о трансплантации различных производных жировой ткани в различных тканеинженерных форматах для терапии основных метаболических заболеваний, к которым относятся липодистрофии, ожирение и сахарный диабет 2 типа. Результаты обзора могут дать существенный импульс к развитию новых подходов к терапии метаболических заболеваний.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: клеточная терапия; ожирение; липодистрофии; сахарный диабет 2 типа.

CELL-BASED THERAPY OF METABOLIC DISEASES BY ADIPOSE-DERIVED GRAFTS: EXPERIMENTAL APPROACHES AND CLINICAL PERSPECTIVES

© Iurii S. Stafeev^{1*}, Yelena V. Parfyonova^{1,2}

¹National Medical Research Centre for Cardiology named after academician E.I. Chazov, Moscow, Russia

²Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Metabolic diseases are currently significant factors of disability and mortality in the Russian Federation. Modern pharmacology offers many tools for glycemic control, but their effects on weight loss in patients are limited. There is currently no therapy for lipodystrophies except for symptomatic therapy. In this regard, the development of tissue engineering in combination with genetic technologies is a key factor in creating new approaches to the treatment of metabolic diseases. The presented review article describes various approaches to tissue engineering for the formation of grafts of adipocyte origin. Today, a variety of cells are used for these purposes — these are adipose-derived mesenchymal stromal cells (ADSC), which are progenitors of mature adipocytes and components of the cellular niche of adipose tissue, and metabolically healthy adipocytes, and thermogenic adipocytes. Cells are used both in a native state and can be genetically modified. The presented review integrates knowledge about transplantation of various adipose tissue derivatives in different tissue-engineered formats for the treatment of major metabolic diseases, which include lipodystrophies, obesity, and type 2 diabetes mellitus. The results of the review can give a significant impetus to the development of new approaches to the treatment of metabolic diseases.

KEYWORDS: cell-based therapy; obesity; lipodystrophy; type 2 diabetes mellitus.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время метаболические заболевания являются одной из основных причин смертности в современном мире [1]. Наибольшая часть метаболических патологий относится к нарушениям углеводно-липидного метаболизма, которые обычно сопровождаются сердечно-сосудистыми осложнениями, нередко — гипергликемией, а также избыточным эк-

топическим отложением липидов в различных органах и тканях. Центральным депо липидов в организме является жировая ткань. Нарушения углеводно-липидного метаболизма практически всегда сопряжены с различного рода дисфункцией жировой ткани, поэтому понимание молекулярных механизмов функционирования жировой ткани, а также подходов к регуляции физиологии жировой ткани является актуальной научной задачей.



Традиционно центральным органом, который регулирует метаболизм углеводов и липидов в организме человека, считается печень. Однако важнейшей тканью, которая встречается с избытком калорий или отвечает на их недостаток, является жировая ткань. Следует различать два дисфункциональных состояния жировой ткани — ее гиперфункцию и гипофункцию. Классическим и наиболее распространенным в мире примером является гиперфункциональное состояние жировой ткани, именуемое ожирением [2]. При наличии положительного баланса между потреблением и расходом энергии наблюдается запасаение избыточной энергии в составе липидов жировой ткани. Этот процесс имеет важное адаптивное физиологическое значение, особенно в условиях ограниченной доступности пищи. Тем не менее при хроническом положительном энергетическом балансе наблюдается развитие ожирения — избыточного развития жировой ткани. Пути такого избыточного развития с точки зрения клеточной биологии могут быть различными. На начальных физиологических этапах это может быть умеренное увеличение размеров адипоцитов в сочетании с образованием новых жировых депо путем активации адипогенной дифференцировки, однако при сохранении положительного энергетического баланса происходит срыв адаптационных возможностей жировой ткани к пищевой нагрузке с формированием гипертрофированных адипоцитов, нарушением формирования новых жировых депо, развитием воспаления и инсулиновой резистентности жировой ткани [3–4]. Гипофункциональное состояние жировой ткани является значительно менее распространенной патологией и носит преимущественно наследственный характер. К данному состоянию относится группа синдромов липодистрофии — наследственных нарушений формирования жировой ткани в организме человека, что приводит к развитию дислипидемии, а также эктопическому отложению липидов в различных тканях и органах, что быстро приводит к поражению печени и развитию атеросклеротических поражений магистральных и периферических сосудов [5]. Таким образом, как гипер-, так и гипофункциональность жировой ткани являются важнейшими метаболическими патологиями человека. Подходы к их терапии существенно различаются: для коррекции гиперфункции жировой ткани существует немало фармакологических препаратов, направленных на снижение поглощения пищи, а также на ускорение ее утилизации, в то время как для коррекции гипофункции жировой ткани в настоящее время не существует патогенетической терапии, используются исключительно методы симптоматической терапии [6–7]. Современное развитие клеточных технологий делает разработку экспериментальных подходов к коррекции как гиперфункции, так и гипофункции жировой ткани с использованием стволовых клеток и зрелых адипоцитов, полученных из различных типов стволовых клеток, приоритетной научной задачей. В настоящее время в мире тканеинженерные подходы с использованием жировой ткани не находят активного применения в эндокринологии, однако широко используются в косметологии и реконструктивной хирургии. Данный обзор посвящен анализу возможных тканеинженерных подходов к коррекции патологии жировой ткани, а также формулировке перспектив клинического применения данных подходов.

ГРАФТЫ АДИПОЦИТАРНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ: ПОНЯТИЕ, КЛЕТОЧНЫЙ СОСТАВ, СПОСОБЫ СОЗДАНИЯ ТКАНЕИНЖЕНЕРНЫХ КОНСТРУКЦИЙ И ИХ ТРАНСПЛАНТАЦИИ

Прежде всего, перед обсуждением графтов адипоцитарного происхождения стоит сформулировать актуальное определение данной конструкции, поскольку разнообразие тканеинженерных конструкций чрезвычайно высоко. Под графтом адипоцитарного происхождения стоит понимать тканеинженерную конструкцию на основе любого варианта матрикса (искусственный матрикс, децеллюляризованный матрикс и иные варианты), обязательно включающий в себя клетки, происходящие из жировой ткани — мезенхимные стромальные клетки (МСК) либо зрелые адипоциты, либо в качестве единственного клеточного компонента, либо в качестве одного из клеточных компонентов. Клеточный состав тканеинженерных конструкций на основе жировой ткани может быть чрезвычайно разным. Простейшие графты адипоцитарного происхождения представляют собой конструкцию из 1 типа клеток — либо зрелых адипоцитов, либо МСК жировой ткани (МСК ЖТ) [8]. Тем не менее такие графты имеют немаловажное ограничение в использовании, так как в них отсутствует кровоснабжение, а следовательно, интеграция в системный кровоток, что не позволяет адипоцитарному графту быстро взаимодействовать с нутриентами. Тем не менее простота получения клеток и технологии сборки делает данный тип графтов достаточно привлекательным для использования в практике. Поэтому более сложные графты адипоцитарного происхождения содержат как минимум 2 клеточных компонента. Первым поддерживающим типом клеток для адипоцитарных графтов являются клетки эндотелия. Присутствие в тканеинженерных конструкциях клеток эндотелия позволяет данным конструкциям быстро васкуляризоваться и интегрироваться в системный кровоток [9]. Основным преимуществом данных конструкций является активное взаимодействие с нутриентами и возможность их поглощения/утилизации. Вторым поддерживающим типом клеток для адипоцитарных графтов могут выступать МСК ЖТ, которые сами способны после трансплантации дифференцироваться в зрелые адипоциты и поддерживать структуру графта длительное время, однако центральной ролью МСК ЖТ в адипоцитарных графтах с адипоцитами можно считать их ангиогенные свойства: секретом МСК ЖТ привлекает растущие кровеносные сосуды, что способствует васкуляризации адипоцитарного графта и его интеграции в системный кровоток [10]. Помимо ангиогенного действия, секретом МСК ЖТ способен повышать выживаемость клеток, улучшать инсулиновую чувствительность адипоцитов и формировать своеобразную тканевую нишу для трансплантированных адипоцитов, что делает создание комбинированных адипоцитарных графтов на базе МСК ЖТ и зрелых адипоцитов чрезвычайно перспективным направлением, которое базируется исключительно на тканеинженерных методах без использования генетической модификации клеток [11–12]. Основным преимуществом данных конструкций является повышенная выживаемость клеток в сочетании с прямым контактом адипоцитов с нутриентами. Третьим поддерживающим

типом клеток, наиболее широко используемым для совместной трансплантации с адипоцитами, являются иммунные клетки, прежде всего, макрофаги [13]. В последние годы большой интерес прикован к изучению иммунометаболизма — регуляции метаболических свойств клеток через их иммунное микроокружение. Иммунные клетки способны участвовать в регуляции практически всех метаболических процессов клетки, достаточно сказать, что переключение между про- и противовоспалительным микроокружением у большого числа клеток способно переключать метаболизм с гликолитического на митохондриальный [14]. В связи с этим использование иммунных клеток в адипоцитарных графтах является перспективным направлением исследований, которое в дальнейшем может быть транслировано в клиническую практику. Четвертым поддерживающим типом клеток в адипоцитарных графтах могут являться фибробласты. Фибробласты способны моделировать условия клеточной ниши и выполнять важную функцию — секретировать внеклеточный матрикс, что ремоделирует структуру трансплантата и поддерживает его функционирование. Фибробласты могут модулировать адипоцитарную дифференцировку, что важно для поддержания длительной выживаемости трансплантата [15]. Таким образом, использование гетерогенных клеточных систем является перспективным направлением тканевой инженерии адипоцитарных графтов и может существенно усиливать их стабильность и метаболическую активность.

Стратегии создания адипоцитарных графтов можно подразделить на 3 основных типа. Первая стратегия представляет собой тканеинженерные конструкции на основе скаффолдов [16]. Скаффолды могут быть различной природы: гидрогелевые, белковые, полисахаридные и другие. Вторая стратегия представляет собой «бесскаффолдный подход», который включает в себя использование сфероидов из нескольких типов клеток жировой ткани, а также использование технологии клеточных пластов [17]. Сфероиды представляют из себя трехмерные клеточные агрегаты, при культивировании в составе которых клетки самоорганизуются, образуют межклеточные контакты и обмениваются растворимыми факторами. Клеточные пласты представляют собой двумерный плотный пласт из нескольких слоев клеток, в составе которого клетки также формируют межклеточные контакты и обмениваются растворимыми факторами. Третья стратегия представляет собой биопечать тканеинженерных конструкций на основе адипоцитов [18]. Все три подхода могут быть использованы для создания адипоцитарных графтов. Однако остается открытым вопрос о способе трансплантации тканеинженерных конструкций. Наиболее востребованным вариантом является классический инъекционный способ — введение клеток в скаффолде или сфероидов через иглу шприца [19]. Существенное преимущество данного метода — возможность создания нескольких локусов локализации тканеинженерных конструкций и, как следствие, широкого влияния на жировую ткань локально. Однако, как было сказано выше, для такого введения подходят только клетки или клеточные смеси в полимеризуемых матриксах (классический пример — введение клеток в составе искусственного матрикса Матригель, который полимеризуется при температуре тела, формируя ло-

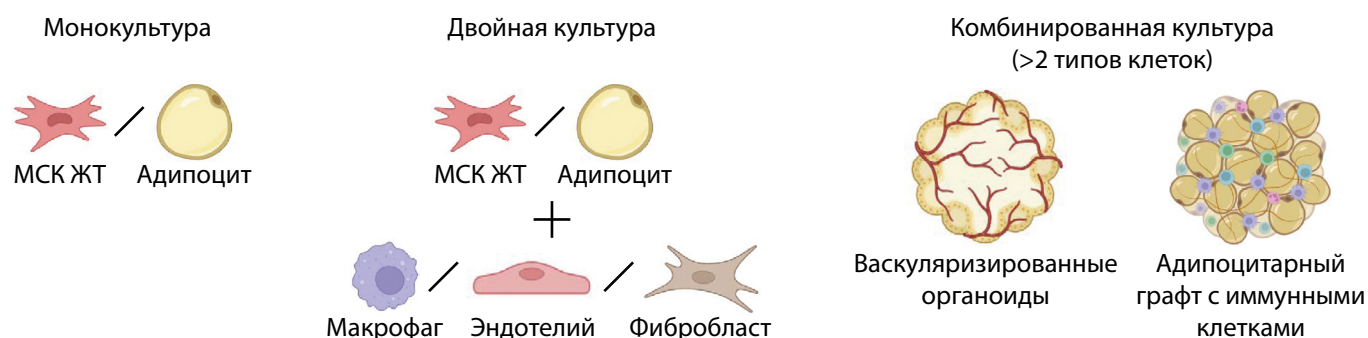
кальную тканеинженерную конструкцию, и привлекает в конструкцию сосуды за счет содержания в матриксе растворимых ангиогенных факторов) или же сфероиды (введение 3D клеточных конструкций небольшого размера через иглу шприца). Тканеинженерные конструкции на основе плотных скаффолдов, клеточные пласты и конструкции, созданные с помощью биопечати, могут быть трансплантированы только в условиях свободного доступа к подкожной или висцеральной жировой тканям [20]. Данный тип трансплантации возможен, например, при бариатрических операциях, поэтому исследование таких типов адипоцитарных графтов является актуальным. Однако важным фактором является сложность наработки большого количества таких графтов для создания максимальной зоны покрытия жировой ткани. Общие соображения по поводу состава графта адипоцитарного происхождения, его изготовления и введения суммированы на рис. 1.

Таким образом, для адипоцитарных графтов клеточный состав, способ изготовления и способ трансплантации являются переменными, которые могут сильно влиять на эффект графта и на его потенциал трансляции из эксперимента в клинику.

ГРАФТЫ ИЗ МСК ЖТ

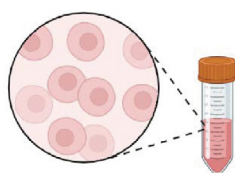
Эволюция графтов адипоцитарного происхождения берет свое начало именно с графтов на основе МСК ЖТ. Данные конструкции применяли для широчайшего спектра патологий: ишемия нижней конечности, травма периферического нерва, остеопороз, инфаркт миокарда и многие другие [21–24]. Тем не менее применение адипоцитарных графтов в терапии патологий жировой ткани остается абсолютно новым направлением. В отличие от сахарного диабета (СД) 1 типа, количество исследований по применению МСК ЖТ и тканеинженерных конструкций из них для СД 2 типа (СД2) в настоящее время минимально. Тем не менее количество результатов, полученных на животных моделях, свидетельствует в пользу того, что эти исследования должны получить новый толчок к развитию в ближайшее время. МСК ЖТ могут разнообразно влиять на патогенетические механизмы развития СД2, в том числе в жировой ткани. Показано, что введение МСК ЖТ позволяет нормализовать уровень инсулин-зависимого транспортера глюкозы GLUT4, а также рецептора инсулина на мембране инсулин-зависимых клеток, в том числе адипоцитов [25]. Более того, ожирение и СД2 сопровождаются развитием хронического латентного воспаления как в жировой ткани, так и на системном уровне. Иммуносупрессивные свойства секрета МСК ЖТ позволяют нивелировать этот эффект, снижать воспаление в жировой ткани и улучшать показатели системной инсулиновой чувствительности [26]. Таким образом, трансплантация МСК ЖТ и тканеинженерных конструкций на их основе способна серьезно улучшать состояние жировой ткани при ожирении и СД2. В экспериментальной биомедицине уже имеются некоторые результаты по эффектам трансплантации адипоцитарных графтов на основе МСК ЖТ и их влиянию на жировую ткань. На животной модели СД2 было показано, что трансплантация клеточного пласта из МСК ЖТ стимулирует секрецию адипонектина и подавляет секрецию

Клеточный состав графта адипоцитарного происхождения

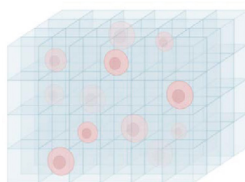


Изготовление графта

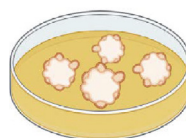
Суспензия клеток в матриксе



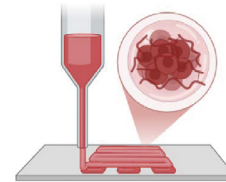
Различные скаффолды



Сфероиды

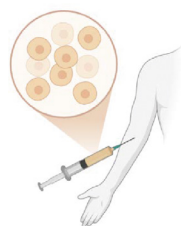


3D-биопечать

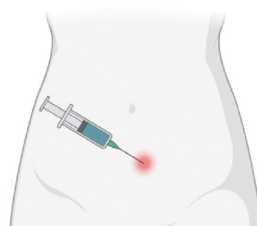


Введение графта

Внутривенное введение суспензии клеток/органов (для МСК ЖТ)



Местное введение суспензии клеток/органов



Введение тканеинженерной конструкции при открытом доступе



Рисунок 1. Состав, способы изготовления и введения графтов адипоцитарного происхождения.

Примечание. МСК ЖТ — мезенхимные стромальные клетки жировой ткани.

фактора некроза опухоли α подкожной жировой тканью, что существенно улучшает системные метаболические параметры животных [27]. В настоящее время практически отсутствует информация по использованию тканеинженерных конструкций из МСК ЖТ на основе биопечати, а также сфероидов на основе МСК ЖТ для коррекции ожирения и СД2. Тем не менее в литературе существует масса работ (в том числе клинических) по использованию различных сфероидов на основе МСК ЖТ в лечении диабетических язвенных поражений [28–29]. Можно предположить, что технология сфероидов в настоящее время может быть опробована для воздействия на фундаментальные механизмы развития ожирения и СД2, связанных с физиологией жировой ткани, так как данная технология демонстрирует хороший профиль безопасности применения.

ГРАФТЫ ИЗ МЕТАБОЛИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ АДИПОЦИТОВ

Метаболически здоровые адипоциты обычно получают из выделенных МСК ЖТ путем адипогенной дифференцировки, так как данные адипоциты проще использовать для создания тканеинженерных конструкций

по сравнению с первичными флотирующими адипоцитами. Традиционно ожирение и СД2 считаются болезнями гиперфункции жировой ткани, поэтому случаи трансплантации метаболически здоровых белых адипоцитов в экспериментальной медицине достаточно редки. Тем не менее идея трансплантации белых адипоцитов с целью коррекции метаболических патологий зародилась достаточно давно, в конце 2000-х годов. Начались эти работы с трансплантации цельных жировых депо в животных моделях ожирения. Было показано, что трансплантация здоровой жировой ткани мыши с генетической моделью ожирения (ob/ob) способствует снижению размеров адипоцитов у данных животных, что снижает уровень воспаления и улучшает показатели инсулиновой чувствительности [30]. Следующим этапом этих работ стала трансплантация линейных преадипоцитов, некоторые линии которых вполне активно приживаются в модельных животных, например линии преадипоцитов мыши 3T3-F442 и 3T3-L1. Трансплантация линейных адипоцитов в подкожное жировое депо снижала уровень инсулина в крови, а также уровень глюкозы крови натощак, что говорит о необходимости дальнейшего исследования такого подхода для борьбы с ожирением и СД2 [31]. Однако незамеченным остался совершенно

потрясающий эффект трансплантации метаболически здоровых белых адипоцитов животным с моделями липодистрофии. Первая работа была выполнена в 2000 г. и была посвящена трансплантации фрагмента жировой ткани мышам с липоатрофическим диабетом. Данная трансплантация нормализовала уровень инсулина крови, уменьшала уровень жировой инфильтрации печени, нормализовала толерантность к глюкозе, снижала уровень липидов крови у животных с липодистрофией [32]. В дальнейшем эти работы получили продолжение и результаты были воспроизведены в нескольких работах [33–34]. Потенциально, подготовка адипоцитарных графтов из метаболически здоровых адипоцитов в сочетании с их генетической модификацией при использовании масштабирования их культивирования и сборки в тканеинженерные конструкции (культивация в биореакторах в сочетании с технологией сфероидов) может стать инструментом для тканеинженерной коррекции метаболических симптомов липодистрофий, однако эта концепция нуждается в дальнейшей разработке.

Альтернативное направление, где использование жировой ткани в виде цельных фрагментов (липоаспирата и тканеинженерных конструкций) является технологией сегодняшнего дня — реконструктивная и пластическая хирургия. Жировая ткань и ее производные используются для восстановления массивных дефектов в аутологичном формате и являются незаменимым инструментом для коррекции форм мягких тканей. Липоаспират используется как универсальный филлер для коррекции формы мягких тканей в пластической хирургии, аутологичная жировая ткань используется для коррекции деформирующих повреждений лица в челюстно-лицевой хирургии, МСК ЖТ и зрелые адипоциты используются в пластической хирургии в сочетании с коллагеновыми матриксами, децеллюляризированной жировой тканью, гидроксипатитными матриксами, зрелые адипоциты используются в технологии биопринтинга для создания замещающих конструкций для пластической хирургии [35–39]. Резюмируя, специалисты в области пластической и челюстно-лицевой хирургии накопили огромный опыт использования графтов адипоцитарного происхождения, который, к большому сожалению, практически не выходит за пределы этой области. Накопленный опыт может служить источником готовых технологических и научных решений для создания адипоцитарных графтов для коррекции метаболических заболеваний, главным образом в лице липодистрофий, ожирения и СД2.

ГРАФТЫ ИЗ ТЕРМОГЕННЫХ АДИПОЦИТОВ

История исследований жировой ткани достаточно давно имеет сведения о термогенной жировой ткани, традиционно это бурая жировая ткань. Термогенная жировая ткань принципиально отличается от белой жировой ткани способностью генерировать тепло за счет чрезвычайно активной работы электрон-транспортной цепи (ЭТЦ) митохондрий. Активировать работу ЭТЦ можно несколькими способами, так канонически ЭТЦ активируется при разобщении окисления и фосфорилирования, так как не происходит синтеза АТФ при расходовании протонного градиента внутренней мембраны митохондрий. Данный процесс термогенеза реализу-

ется с помощью белка UCP1 [40]. Неканоническая активация работы ЭТЦ связана с активностью так называемых футильных циклов химических реакций — циклов, в которых не образуется значимого продукта реакции, а происходит расходование АТФ. Примерами неканонического термогенеза являются SERCA2b-зависимый термогенез, креатинкиназный футильный цикл, ТАГ-цикл адипоцитов и другие [41–42]. Однако бурая жировая ткань очень жестко направлена в сторону термогенеза, более того, ее прогениторные клетки имеют мышечное происхождение, что необычно для жировой ткани [43]. Кроме того, малое количество бурого жира в организме человека делает данную жировую ткань не самым удобным объектом для масштабирования в формате тканевой инженерии. В 2013 г. была открыта бежевая жировая ткань — индуцибельная жировая ткань, которая обеспечивает пластичность реакций организма на изменения окружающей среды [44]. Именно это открытие стало толчком к развитию тканевой инженерии термогенных адипоцитов. Первые обзоры, посвященные концепции применения тканеинженерных конструкций термогенного жира для лечения ожирения и СД2, появились в 2014–2015 гг. [45–46]. За прошедшие 10 лет это было самое активно развивающееся направление тканевой инженерии адипоцитарных графтов в контексте экспериментальной медицины. Одним из главных трендов этого направления является постоянный поиск новых субпопуляций термогенных адипоцитов бежевой жировой ткани, которые позволили бы найти новые мишени для генетической модификации адипоцитов. Последние работы с применением технологии РНК-секвенирования одиночных клеток продемонстрировали важность адипоцитов с активированными футильными циклами для поддержания метаболического гомеостаза на системном уровне, поэтому сегодня создание адипоцитов с активированными футильными циклами является очень важным вызовом для генной терапии [47]. Второй важный тренд направления тканевой инженерии термогенных адипоцитов — поиск оптимального подхода для генетической модификации. Ранее уже использовались подходы, связанные с классической гиперэкспрессией, регуляцией экспрессии мРНК, редактированием генома с помощью системы CRISPR/Cas9 [48–50]. Команда авторов обзора ранее описала применение технологии CRISPR-активации для создания безопасной и эффективной конструкции, созданной на основе клеток жировой ткани с усиленной экспрессией разобщающего белка митохондрий 1 (UCP1), активирующую CRISPR конструкцию доставляли в зрелые адипоциты с помощью бакуловирусного вектора. Модифицированные адипоциты, впоследствии пересаживались мышам C57BL/6, после чего проводили анализ трансплантатов, воспаления и системного метаболизма глюкозы [51]. Третьим трендом является оптимизация способов введения термогенных адипоцитов для создания эктопических локусов термогенеза в организме. Нашей командой ранее был использован подход с использованием искусственного матрикса белкового происхождения, продемонстрирована безопасность такого подхода, а также полная интеграция графта термогенных адипоцитов в системный кровоток [51]. Более того, команда коллег из США, Бразилии, Южной Кореи и Сингапура разработала термогенные адипоциты

человека с использованием системы CRISPRa и успешно опробовала их действие в животной модели [52]. Для трансплантации адипоцитов активно используются скаффолды на основе шелка, гидрогелей и децеллюляризированных матриц, применение бежевых адипоцитов во всех указанных типах скаффолдов сохраняет их термогенный потенциал и делает данные подходы перспективными для дальнейшей трансляции [53–55]. В биоинженерии термогенных адипоцитов реже применяется биопринтинг, по сравнению с адипоцитарной инженерией в реконструктивной хирургии, причиной, по всей видимости, является низкая значимость фактора формы. Тем не менее биопринтинг позволяет управлять плотностью структуры графта, а также его васкуляризацией, что делает биопринтинг очень перспективным направлением для генерации графтов адипоцитарного происхождения из термогенных адипоцитов. Резюмируя, тканевая инженерия термогенных адипоцитов — одно из самых перспективных направлений тканевой инженерии, направленное на коррекцию ожирения и СД2. Это молодое, активно развивающееся направление в мировой практике, которое нуждается в очень активной интеграции в накопленный важнейший опыт адипоцитарной тканевой инженерии в области реконструктивной хирургии. Синтез опыта этих двух направлений может дать очень мощный толчок в борьбе с ожирением и СД2 с помощью клеточных технологий.

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ГРАФТОВ АДИПОЦИТАРНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ: ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Суммируя данные предыдущих разделов, результаты экспериментальных находок в области создания графтов адипоцитарного происхождения и их применения к терапии самых различных заболеваний очень впечатляют. Тем не менее в настоящий момент в клинических испытаниях применительно к метаболическим заболеваниям находятся лишь подходы, основанные на самых простых клеточных технологиях — это введение суспензии МСК ЖТ, а также введение МСК ЖТ в матриксах белкового происхождения. Каковы же проблемы применения графтов адипоцитарного происхождения в потенциальной клинической практике? Первая — проблема донора исходных клеток. Наиболее нативным вариантом тканевой инженерии является аутологичная трансплантация, при которой создание конструкции проводится из клеток пациента с последующей пересадкой ему же. Однако в случае метаболических патологий этот вариант представляется сложным, так как регенеративные свойства (пролиферация, миграция и др.) прогениторных клеток у пациентов с липодистрофиями, ожирением и СД2 как правило существенно нарушены. Тогда возникает вариант аллогенной тканевой инженерии, когда конструкция производится из клеток здорового донора и трансплантируется пациенту. Помимо очевидных проблем с иммунным ответом на аллогенные клетки, для графтов адипоцитарного происхождения характерна еще одна проблема — высокая подверженность действию метаболического микроокружения. Одной из важных проблем трансплантации графтов из термогенных адипоцитов является их дедифференцировка в белые адипоциты,

накопление больших объемов липидов, что носит название “побеления” бежевых или бурых адипоцитов [56]. Это происходит ввиду того, что изначально термогенные клетки находятся в патологической внутренней среде пациента с ожирением или СД2 со всеми присущими этой среде патологическими проявлениями — гиперинсулинемией, дислипидемией, гипергликемией, высоким уровнем секреции воспалительных факторов. Тем не менее существуют способы профилактики влияния патологической среды пациента на модифицированные клетки. Один из способов для адипоцитов — совместная трансплантация адипоцитов с МСК ЖТ. МСК ЖТ за счет своего иммуносупрессивного секреторного профиля снижают влияние фактора воспаления на трансплантированные клетки, а также моделируют условия клеточной ниши здорового адипоцита [57]. Альтернативным подходом является предложение одновременной трансплантации графта адипоцитарного происхождения и микробиоты, которая модулирует биохимический состав внутренней среды пациента и позволяет трансплантированным адипоцитам действовать в более привычных для себя условиях внутренней среды [58].

Второй существенной проблемой называют проблему эффективного размера тканеинженерной конструкции для человека. Считается, что размер тканеинженерной конструкции, который способен дать метаболический эффект, для человека будет слишком большим. Тем не менее попробуем приблизительно рассчитать эффективный размер такого графта адипоцитарного происхождения для человека. Среднее количество трансплантированных клеток для термогенных адипоцитов, которое дает значимый метаболический эффект, — от 3 до 5 млн клеток на животное (мышь), в качестве допущения выберем среднюю цифру в 4 млн клеток. Средний вес мыши *Mus musculus*, которая используется в таких исследованиях, в модели высокожировой диеты составляет около 40 г. Итого, каждые 10 г массы тела требуют 1 млн клеток для значимого метаболического эффекта. Таким образом, необходимая доза клеток для усредненного пациента с ожирением (120 кг) составит $1,2 \cdot 10^{10}$ клеток. По разным оценкам, средняя масса клетки человека составляет 1 нг, поэтому средняя масса эффективной конструкции для человека составляет всего 12 г. В масштабах тканеинженерных конструкций это достаточно весомая цифра, однако применение наработки клеток в формате биореакторов на сегодняшний день достаточно рутинно позволяет нарабатывать такие количества клеток.

Несмотря на имеющиеся критические вопросы, экспериментальная медицина на сегодняшний день имеет на них предварительные ответы. Графты адипоцитарного происхождения для коррекции метаболических патологий обладают всеми необходимыми свойствами для успешной трансляции в клиническую практику. Они могут трансплантироваться как инъекционно чрезкожно, так и внесением непосредственно в жировую ткань при бариатрической операции; источник основных клеток (МСК ЖТ или адипоциты) легко доступен, позволяет выделять и нарабатывать большие количества клеток; активно разрабатываются способы генетической модификации данных клеток, в частности технология адено-ассоциированных вирусных векторов позволяет достаточно быстро делать недорогие векторы для

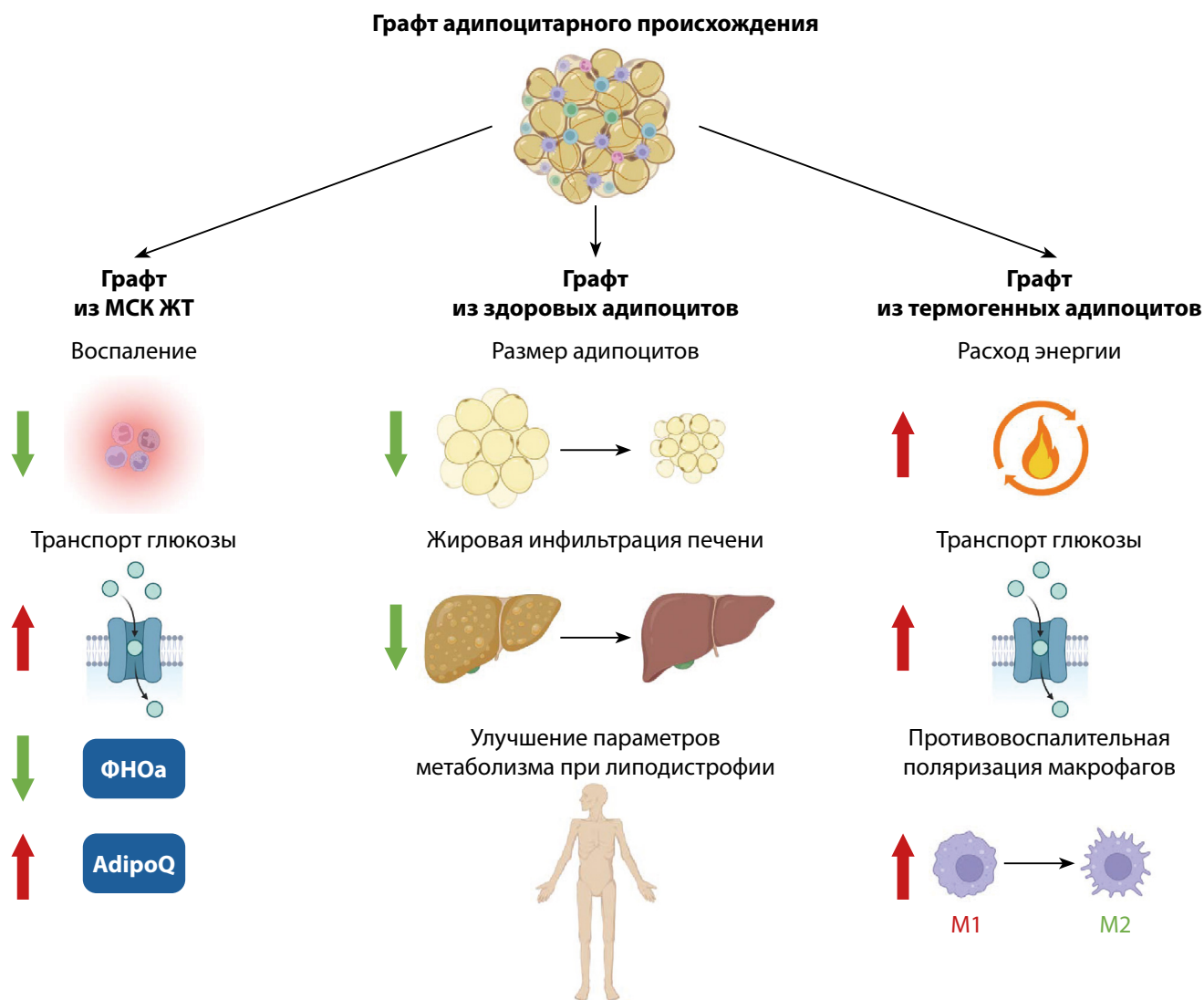


Рисунок 2. Эффекты графтов адипоцитарного происхождения на метаболические показатели в моделях ожирения, сахарного диабета 2 типа и липодистрофии.

Примечание. AdipoQ — адипонектин; МСК ЖТ — мезенхимные стромальные клетки жировой ткани; FNOα — фактор некроза опухолей альфа.

модификации; благодаря тканевой инженерии, уже сегодня клиническая практика имеет огромный успешный опыт трансплантации жировых клеток в самых разных форматах тканевой инженерии. Эффекты графтов адипоцитарного происхождения применительно к метаболическим заболеваниям суммированы на рисунке 2.

Адипоцитарная инженерия для коррекции метаболических заболеваний — новое и чрезвычайно актуальное направление тканевой инженерии, которое активно развивается на сегодняшний день за рубежом и развитие которого стоит инициировать в Российской Федерации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Метаболические заболевания на сегодняшний день являются существенными факторами инвалидизации и смертности населения в РФ. Современная фармакология предлагает немало инструментов контроля гликемии, однако их эффекты на снижение веса очень ограничены. Для липодистрофий в настоящее время терапия отсутствует за исключением симптоматической. Развитие технологии графтов адипоцитарного происхождения является той критической технологией здоровьесбережения,

которая может помочь пациентам с широким спектром метаболических патологий. Синтез опыта клинической науки в области адипоцитарной инженерии в реконструктивной хирургии и опыта фундаментальной науки в области регуляции метаболизма адипоцитов может быть транслирован в клиническую практику и послужит важным стимулом развития новых подходов к терапии метаболических заболеваний.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена при финансовой поддержке проекта Российского научного фонда №22-75-10085.

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

Участие авторов: Стафеев Ю.С. — написание, редактирование и финальное утверждение рукописи; Парфёнова Е.В. — редактирование и финальное утверждение 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

- Zhang H, Zhou XD, Shapiro MD, et al. Global burden of metabolic diseases, 1990–2021. *Metabolism*. 2024;160:155999. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2024.155999>
- Horwitz A, Birk R. Adipose Tissue Hyperplasia and Hypertrophy in Common and Syndromic Obesity-The Case of BBS Obesity. *Nutrients*. 2023;15(15):3445. doi: <https://doi.org/10.3390/nu15153445>
- Stafeev I, Podkuychenko N, Michurina S, et al. Low proliferative potential of adipose-derived stromal cells associates with hypertrophy and inflammation in subcutaneous and omental adipose tissue of patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. 2019;33(2):148–159. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2018.10.011>
- Andersen E, Ingerslev LR, Fabre O, et al. Preadipocytes from obese humans with type 2 diabetes are epigenetically reprogrammed at genes controlling adipose tissue function. *Int J Obes (Lond)*. 2019;43(2):306–318. doi: <https://doi.org/10.1038/s41366-018-0031-3>
- Zammouri J, Vatié C, Capel E, et al. Molecular and Cellular Bases of Lipodystrophy Syndromes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;12:803189. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.803189>
- DeMarsilis A, Reddy N, Boutari C, et al. Pharmacotherapy of type 2 diabetes: An update and future directions. *Metabolism*. 2022;137:155332. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2022.155332>
- Araújo-Vilar D, Santini F. Diagnosis and treatment of lipodystrophy: a step-by-step approach. *J Endocrinol Invest*. 2019;42(1):61–73. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-018-0887-z>
- Sterodimas A, de Faria J, Nicaretta B, Pitanguy I. Tissue engineering with adipose-derived stem cells (ADSCs): current and future applications. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2010;63(11):1886–1892. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2009.10.028>
- Scherberich A, Galli R, Jaquiere C, Farhadi J, Martin I. Three-dimensional perfusion culture of human adipose tissue-derived endothelial and osteoblastic progenitors generates osteogenic constructs with intrinsic vascularization capacity. *Stem Cells*. 2007;25(7):1823–1829. doi: <https://doi.org/10.1634/stemcells.2007-0124>
- Ni R, Luo C, Ci H, et al. Construction of vascularized tissue-engineered breast with dual angiogenic and adipogenic micro-tissues. *Mater Today Bio*. 2022;18:100539. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2022.100539>
- Curtis TM, Hannett JM, Harman RM, et al. The secretome of adipose-derived mesenchymal stem cells protects SH-SY5Y cells from arsenic-induced toxicity, independent of a neuron-like differentiation mechanism. *Neurotoxicology*. 2018;67:54–64. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2018.04.009>
- Zhao H, Shang Q, Pan Z, et al. Exosomes From Adipose-Derived Stem Cells Attenuate Adipose Inflammation and Obesity Through Polarizing M2 Macrophages and Beiging in White Adipose Tissue. *Diabetes*. 2018;67(2):235–247. doi: <https://doi.org/10.2337/db17-0356>
- Später T, Menger MM, Nickels RM, et al. Macrophages promote network formation and maturation of transplanted adipose tissue-derived microvascular fragments. *J Tissue Eng*. 2020;11:2041731420911816. doi: <https://doi.org/10.1177/2041731420911816>
- Gupta S, Sarangi PP. Inflammation driven metabolic regulation and adaptation in macrophages. *Clin Immunol*. 2023;246:109216. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clim.2022.109216>
- Ejaz A, Hatzmann FM, Hammerle S, et al. Fibroblast feeder layer supports adipogenic differentiation of human adipose stromal/progenitor cells. *Adipocyte*. 2019;8(1):178–189. doi: <https://doi.org/10.1080/21623945.2019.1608751>
- Flynn L, Prestwich GD, Semple JL, Woodhouse KA. Adipose tissue engineering with naturally derived scaffolds and adipose-derived stem cells. *Biomaterials*. 2007;28(26):3834–3842. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2007.05.002>
- Oliva J, Florentino A, Bardag-Gorce F, Niihara Y. Engineering, differentiation and harvesting of human adipose-derived stem cell multilayer cell sheets. *Regen Med*. 2019;14(3):151–163. doi: <https://doi.org/10.2217/rme-2018-0053>
- Albrecht FB, Schmidt FF, Volz AC, Kluger PJ. Bioprinting of 3D Adipose Tissue Models Using a GelMA-Bioink with Human Mature Adipocytes or Human Adipose-Derived Stem Cells. *Gels*. 2022;8(10):611. doi: <https://doi.org/10.3390/gels8100611>
- Jeong GJ, Im GB, Lee TJ, et al. Development of a stem cell spheroid-laden patch with high retention at skin wound site. *Bioeng Transl Med*. 2021;7(2):e10279. doi: <https://doi.org/10.1002/btm2.10279>
- Glass GE, Ferretti P. Adipose-Derived Stem Cells in Aesthetic Surgery. *Aesthet Surg J*. 2019;39(4):423–438. doi: <https://doi.org/10.1093/asj/sjy160>
- Boldyreva MA, Shevchenko EK, Molokotina YD, et al. Transplantation of Adipose Stromal Cell Sheet Producing Hepatocyte Growth Factor Induces Pleiotropic Effect in Ischemic Skeletal Muscle. *Int J Mol Sci*. 2019;20(12):3088. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms20123088>
- Boldyreva MA, Bondar IV, Stafeev IS, et al. Plasmid-based gene therapy with hepatocyte growth factor stimulates peripheral nerve regeneration after traumatic injury. *Biomed Pharmacother*. 2018;101:682–690. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.02.138>
- Truong VA, Lin YH, Nguyen NTK, et al. Bi-directional gene activation and repression promote ASC differentiation and enhance bone healing in osteoporotic rats. *Mol Ther*. 2022;30(1):92–104. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jymthe.2021.08.024>
- Dergilev KV, Shevchenko EK, Tsokolaeva ZI, et al. Cell Sheet Comprised of Mesenchymal Stromal Cells Overexpressing Stem Cell Factor Promotes Epicardium Activation and Heart Function Improvement in a Rat Model of Myocardium Infarction. *Int J Mol Sci*. 2020;21(24):9603. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21249603>
- Tajali R, Eidi A, Tafti HA, et al. Transplantation of adipose derived stem cells in diabetes mellitus; limitations and achievements. *J Diabetes Metab Disord*. 2023;22(2):1039–1052. doi: <https://doi.org/10.1007/s40200-023-01280-8>
- Chen X, Yan L, Guo Z, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cells promote the survival of fat grafts via crosstalk between the Nrf2 and TLR4 pathways. *Cell Death Dis*. 2016;7(9):e2369. doi: <https://doi.org/10.1038/cddis.2016.261>
- Ishida M, Tatsumi K, Okumoto K, Kaji H. Adipose Tissue-Derived Stem Cell Sheet Improves Glucose Metabolism in Obese Mice. *Stem Cells Dev*. 2020;29(8):488–497. doi: <https://doi.org/10.1089/scd.2019.0250>
- Suematsu Y, Nagano H, Kiyosawa T, Takeoka S, Fujie T. Angiogenic efficacy of ASC spheroids filtrated on porous nanosheets for the treatment of a diabetic skin ulcer. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2022;110(6):1245–1254. doi: <https://doi.org/10.1002/jbm.b.34995>
- Tu CC, Cheng NC, Yu J, et al. Adipose-derived stem cell spheroid-laden microbial transglutaminase cross-linked gelatin hydrogel for treating diabetic periodontal wounds and craniofacial defects. *Stem Cell Res Ther*. 2023;14(1):20. doi: <https://doi.org/10.1186/s13287-023-03238-2>
- Ashwell M, Meade CJ, Medawar P, Sowter C. Adipose tissue: contributions of nature and nurture to the obesity of an obese mutant mouse (ob/ob). *Proc R Soc Lond B Biol Sci*. 1977;195(1120):343–353. doi: <https://doi.org/10.1098/rspb.1977.0014>
- Shibasaki M, Takahashi K, Itou T, et al. Alterations of insulin sensitivity by the implantation of 3T3-L1 cells in nude mice. A role for TNF-alpha? *Diabetologia*. 2002;45(4):518–526. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-002-0786-9>
- Gavrilova O, Marcus-Samuels B, Graham D, et al. Surgical implantation of adipose tissue reverses diabetes in lipoatrophic mice. *J Clin Invest*. 2000;105(3):271–278. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI7901>
- Kim JK, Gavrilova O, Chen Y, Reitman ML, Shulman GI. Mechanism of insulin resistance in A-ZIP/F-1 fatless mice. *J Biol Chem*. 2000;275(12):8456–8460. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.275.12.8456>
- Colombo C, Cutson JJ, Yamauchi T, et al. Transplantation of adipose tissue lacking leptin is unable to reverse the metabolic abnormalities associated with lipoatrophy. *Diabetes*. 2002;51(9):2727–2733. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.51.9.2727>
- Bosetti M, Borroni A, Follenzi A, Messaggio F, Tremolada C, Cannas M. Human Lipoaspirate as Autologous Injectable Active Scaffold for One-Step Repair of Cartilage Defects. *Cell Transplant*. 2016;25(6):1043–1056. doi: <https://doi.org/10.3727/096368915X689514>
- Young DA, Ibrahim DO, Hu D, Christman KL. Injectable hydrogel scaffold from decellularized human lipoaspirate. *Acta Biomater*. 2011;7(3):1040–1049. doi: <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2010.09.035>
- He Y, Zhang Z, Li Z, et al. Three-dimensional spheroid formation of adipose-derived stem cells improves the survival of fat transplantation by enhance their therapeutic effect. *Biotechnol J*. 2023;18(10):e2300021. doi: <https://doi.org/10.1002/biot.202300021>

38. Xia Z, Guo X, Yu N, et al. The Application of Decellularized Adipose Tissue Promotes Wound Healing. *Tissue Eng Regen Med*. 2020;17(6):863–874. doi: <https://doi.org/10.1007/s13770-020-00286-0>
39. Lui YF, Ip WY. Application of Hydrogel in Reconstruction Surgery: Hydrogel/Fat Graft Complex Filler for Volume Reconstruction in Critical Sized Muscle Defects. *Biomed Res Int*. 2016;2016:3459431. doi: <https://doi.org/10.1155/2016/3459431>
40. Jagtap U, Paul A. UCP1 activation: Hottest target in the thermogenesis pathway to treat obesity using molecules of synthetic and natural origin. *Drug Discov Today*. 2023;28(9):103717. doi: <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2023.103717>
41. Ikeda K, Kang Q, Yoneshiro T, et al. UCP1-independent signaling involving SERCA2b-mediated calcium cycling regulates beige fat thermogenesis and systemic glucose homeostasis. *Nat Med*. 2017;23(12):1454–1465. doi: <https://doi.org/10.1038/nm.4429>
42. Sharma AK, Khandelwal R, Wolfrum C. Futile cycles: Emerging utility from apparent futility. *Cell Metab*. 2024;36(6):1184–1203. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2024.03.008>
43. Shan T, Liang X, Bi P, et al. Distinct populations of adipogenic and myogenic Myf5-lineage progenitors in white adipose tissues. *J Lipid Res*. 2013;54(8):2214–2224. doi: <https://doi.org/10.1194/jlr.M038711>
44. Harms M, Seale P. Brown and beige fat: development, function and therapeutic potential. *Nat Med*. 2013;19(10):1252–1263. doi: <https://doi.org/10.1038/nm.3361>
45. Cohen P, Spiegelman BM. Brown and Beige Fat: Molecular Parts of a Thermogenic Machine. *Diabetes*. 2015;64(7):2346–2351. doi: <https://doi.org/10.2337/db15-0318>
46. Tharp KM, Stahl A. Bioengineering Beige Adipose Tissue Therapeutics. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2015;6:164. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2015.00164>
47. Reinisch I, Ghosh A, Noé F, et al. Unveiling adipose populations linked to metabolic health in obesity. *Cell Metab*. 2025;37(3):640–655.e4. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2024.11.006>
48. Park JY, Ha ES, Lee J, et al. The brown fat-specific overexpression of RBP4 improves thermoregulation and systemic metabolism by activating the canonical adrenergic signaling pathway. *Exp Mol Med*. 2025;(57):554–566. doi: <https://doi.org/10.1038/s12276-025-01411-6>
49. Hu F, Wang M, Xiao T, et al. miR-30 promotes thermogenesis and the development of beige fat by targeting RIP140. *Diabetes*. 2015;64(6):2056–2068. doi: <https://doi.org/10.2337/db14-1117>
50. Tsagkaraki E, Nicoloso SM, DeSouza T, et al. CRISPR-enhanced human adipocyte browning as cell therapy for metabolic disease. *Nat Commun*. 2021;12(1):6931. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-021-27190-y>
51. Michurina S, Stafeev I, Boldyreva M, et al. Transplantation of Adipose-Tissue-Engineered Constructs with CRISPR-Mediated UCP1 Activation. *Int J Mol Sci*. 2023;24(4):3844. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms24043844>
52. Wang CH, Lundh M, Fu A, et al. CRISPR-engineered human brown-like adipocytes prevent diet-induced obesity and ameliorate metabolic syndrome in mice. *Sci Transl Med*. 2020;12(558):eaaz8664. doi: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaz8664>
53. Dewal RS, Yang FT, Baer LA, et al. Transplantation of committed pre-adipocytes from brown adipose tissue improves whole-body glucose homeostasis. *iScience*. 2024;27(2):108927. doi: <https://doi.org/10.1016/j.isci.2024.108927>
54. Quan Y, Li J, Cai J, Liao Y, Zhang Y, Lu F. Transplantation of beige adipose organoids fabricated using adipose acellular matrix hydrogel improves metabolic dysfunction in high-fat diet-induced obesity and type 2 diabetes mice. *J Cell Physiol*. 2024;239(4):e31191. doi: <https://doi.org/10.1002/jcp.31191>
55. Tharp KM, Jha AK, Kraiczy J, et al. Matrix-Assisted Transplantation of Functional Beige Adipose Tissue. *Diabetes*. 2015;64(11):3713–3724. doi: <https://doi.org/10.2337/db15-0728>
56. Hao L, Nie YH, Chen CY, Li XY, Kaliannan K, Kang JX. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids Protect against High-Fat Diet-Induced Morphological and Functional Impairments of Brown Fat in Transgenic *Fat-1* Mice. *Int J Mol Sci*. 2022;23(19):11903. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms231911903>
57. Yi Y, Hu W, Zhao C, et al. Deciphering the Emerging Roles of Adipocytes and Adipose-Derived Stem Cells in Fat Transplantation. *Cell Transplant*. 2021;30:963689721997799. doi: <https://doi.org/10.1177/0963689721997799>
58. Moreno-Navarrete JM, Fernandez-Real JM. The gut microbiota modulates both browning of white adipose tissue and the activity of brown adipose tissue. *Rev Endocr Metab Disord*. 2019;20(4):387–397. doi: <https://doi.org/10.1007/s11154-019-09523-x>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Стафеев Юрий Сергеевич**. к.б.н., в.н.с. [Iurii S. Stafeev, PhD, leading researcher]; адрес: Россия, 121552, г. Москва, ул. ак. Е.И. Чазова, д. 15А [address: 15A Ac.Chazova street, 121552 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3514-3936>; ResearcherID: O-2949-2015; Scopus Author ID: 57204688438; eLibrary SPIN: 2840-5903; e-mail: yuristafeev@gmail.com

Парфёнова Елена Викторовна, д.м.н., профессор, академик РАН [Yelena V. Parfyonova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9042-7848>; Researcher ID: B-9307-2014; Scopus Author ID: 57190312316; eLibrary SPIN: 9042-7848; e-mail: yeparfyon@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Стафеев Ю.С., Парфёнова Е.В. Клеточная терапия метаболических заболеваний с использованием графтов адипоцитарного происхождения: экспериментальные подходы и клинические перспективы // *Сахарный диабет*. — 2025. — Т. 28. — №6. — С. 578–586. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13331>

TO CITE THIS ARTICLE:

Stafeev IS, Parfyonova YV. Cell-based therapy of metabolic diseases by adipose-derived grafts: experimental approaches and clinical perspectives. *Diabetes Mellitus*. 2025;28(6):578–586. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13331>

ОБЗОР МЕЖДУНАРОДНОГО ОПЫТА СКРИНИНГА И МОНИТОРИНГА САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА НА ДОКЛИНИЧЕСКИХ СТАДИЯХ



© Д.Н. Лаптев*, Е.В. Титович, А.А. Федоринин, О.Б. Безлепкина, В.А. Петеркова, И.Р. Миннихметов, Н.Г. Мокрышева

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

Сахарный диабет 1 типа (СД1) — это аутоиммунное заболевание, которое вызывает повреждение и разрушение бета-клеток островков поджелудочной железы, что приводит к недостаточной выработке и секреции инсулина с последующим нарушением метаболизма и клинически явной гипергликемией, которая требует пожизненного лечения инсулином. В настоящее время появилась возможность выявлять заболевание на доклинических стадиях, когда функция бета-клеток поджелудочной железы достаточна для предотвращения гипергликемии и потребности в терапии инсулином, с помощью определения антител к островковым клеткам (ICA, IA-2, GAD, IAA, Zn8T). В связи с высокой актуальностью и возрастающими запросами медицинского сообщества к проблеме ранней диагностики СД1 и необходимостью стандартизации подходов, в течение 2024 г. было опубликовано несколько международных руководств по скринингу и мониторингу лиц с положительными аутоантителами на доклинических стадиях СД1. Мониторинг данных пациентов позволит снизить риск развития диабетического кетоацидоза, даст им и их семьям больше времени для приобретения знаний и навыков по лечению сахарного диабета, а также может снизить тревожность и стресс, связанные с началом клинической стадии СД1. В данном обзоре проведен анализ и сравнение международных подходов к скринингу и мониторингу доклинических стадий СД1.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет; островковые клетки; антитела; скрининг.

REVIEW OF INTERNATIONAL PRACTICE OF SCREENING AND MONITORING OF TYPE 1 DIABETES MELLITUS AT PRECLINICAL STAGES

© Dmitry N. Laptev*, Elena V. Titovich, Artem A. Fedorinin, Olga B. Bezlepina, Valentina A. Peterkova, Ildar R. Minniakhmetov, Natalya G. Mokrysheva

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Type 1 diabetes is an autoimmune disease that causes damage and destruction of the pancreatic islet beta cells, leading to insufficient insulin production, followed by metabolic disturbances and clinically overt hyperglycemia, which requires lifelong insulin therapy. Currently, it is possible to detect the disease at preclinical stages, when pancreatic islet beta-cell function is sufficient to prevent hyperglycemia and the need for insulin therapy, by determining antibodies to islet cells (ICA, IA-2, GAD, IAA, Zn8T). Due to the high relevance and growing demands from the medical community regarding the problem of early diagnosis of T1D and the need to standardize approaches, several international guidelines on screening and monitoring individuals with positive autoantibodies (AAb) at preclinical stages of T1D were published during 2024. Monitoring these patients will reduce the risk of DKA, give them and their families more time to acquire knowledge and skills for diabetes management, and may also reduce anxiety and stress associated with the onset of the clinical stage of T1D. This review analyzes and compares international approaches to screening and monitoring the preclinical stages of T1D.

KEYWORDS: diabetes mellitus; islet cells; antibodies; screening.

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет 1 типа (СД1) — это аутоиммунное заболевание, которое вызывает повреждение и разрушение бета-клеток островков поджелудочной железы, что приводит к недостаточной выработке и секреции инсулина с последующим нарушением метаболизма и клинически явной гипергликемией, которая требует пожизненного лечения инсулином [1, 2]. Распространенность аутоиммунного СД1 в мире существенно недооценена, и, согласно прогнозам, в следующие 20 лет этот показатель значительно увеличится с 8,4 млн человек в 2021 г. до 13,5–17,4 млн человек в 2040 г. [3].

В РФ, по данным Базы данных клинико-эпидемиологического мониторинга СД на территории РФ, в 2022 г. общая численность пациентов с СД1 составила 277 092, из них детей в возрасте до 18 лет — 48 031 человек [4]. Согласно эпидемиологическим данным за период 2014–2023 гг., заболеваемость СД1 в РФ у детей существенно выросла, увеличиваясь ежегодно в среднем на 5%, что отразилось на общей распространенности СД1, которая выросла за этот период примерно в 1,5 раза [5]. СД1 вносит значительный вклад в структуру смертности в РФ, которая составляет 2,4/100 тыс. случаев, при этом средний возраст смерти пациента с СД1 составляет 53 года [4].

В настоящее время в международном медицинском и научном сообществе уделяется большое внимание изучению доклинических стадий СД1, а также подходам к выявлению и мониторингу лиц на этих стадиях с помощью скрининга на островковые антитела для снижения частоты острых осложнений и потенциального улучшения гликемического контроля с целью профилактики микро- и макрососудистых осложнений. Целью данного обзора является анализ и сравнение международных подходов к скринингу и мониторингу доклинических стадий СД1.

СТАДИИ СД1

На сегодняшний день общепризнано, что течение СД1 представляет собой неразрывный процесс, который последовательно прогрессирует через различные идентифицируемые стадии до появления клинических симптомов, что позволяет выделить несколько периодов заболевания (рис. 1) [6]. В частности, стадийность СД1 и соответствующие им критерии диагностики определены и представлены в международных и национальных руководствах и рекомендациях [6–8].

Аутоиммунная атака на бета-клетки поджелудочной железы начинается за несколько месяцев или лет до появления метаболической дисфункции и (или) гипергликемии и протекает в три последовательные стадии [9, 10]. Клиническому началу аутоиммунного СД1 (3-й стадии) предшествуют доклинический период (1-я и 2-я стадии), который определяется персистенцией ≥ 2 аутоантител (ААТ) к бета-клеткам поджелудочной железы [7–11].

Стадия 1 соответствует началу аутоиммунного процесса и повреждения бета-клеток поджелудочной железы, хотя и не сопровождается нарушением метаболизма глюкозы (нормогликемия) [9–11]. Для 2-й стадии СД1 характерно наличие дисгликемии, т.е. начальных нарушений углеводного обмена, которые возникают в результате прогрессирующего повреждения бета-клеток, и нарушение выработки инсулина, что может привести

к повышению гликемии (рис. 1) [7, 9–11]. На основании критериев руководства Американской диабетической ассоциации (ADA) 2025 г. и международного общества по детскому и подростковому диабету (ISPAD) 2024 г. дисгликемия при 2-й стадии СД1 определяется как уровень глюкозы в плазме крови натощак 5,6–6,9 ммоль/л, уровень глюкозы в плазме крови 7,8–11,0 ммоль/л через 2 часа при проведении перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ), уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) 5,7–6,4% или увеличение уровня HbA_{1c} на $\geq 10\%$ по отношению к предшествующему измерению [7, 8].

Начало 3-й стадии СД1 связано со значительным нарушением выработки эндогенного инсулина в результате гибели большей части бета-клеток поджелудочной железы, что может проявляться в виде клинически явной гипергликемии [9]. Исходя из критериев ADA и ISPAD, гипергликемия на 3-й стадии СД1 определяется как уровень глюкозы в плазме крови при случайном определении или через 2 часа при проведении ПГТТ $\geq 11,1$ ммоль/л, уровень $HbA_{1c} \geq 6,5\%$ (≥ 48 ммоль/моль), уровень глюкозы в плазме крови натощак — $\geq 7,0$ ммоль/л и может сопровождаться симптомами гипергликемии, например, полиурией, полидипсией, диабетическим кетоацидозом (ДКА) [7, 8].

Учитывая длительное течение доклинических стадий СД1, важными элементами для их выявления являются сроки сероконверсии и качественный состав ААТ [1]. В финском популяционном исследовании DIPD было показано, что 95% детей у которых развился СД1 в пубертатном периоде имели ААТ к возрасту 5 лет, а пик сероконверсии пришелся на второй год жизни (возраст 1,0–1,9 года) [12]. По данным Ziegler et al., частота сероконверсии ААТ к островковым клеткам достигает максимума в возрасте от 9 месяцев до 2 лет, но редко встречается в возрасте до 6 месяцев [13, 14]. ААТ к островковым клеткам у детей младше 6 мес могут указывать на пренатальное или перинатальное воздействие, т.е. наличие ААТ у матери [15].

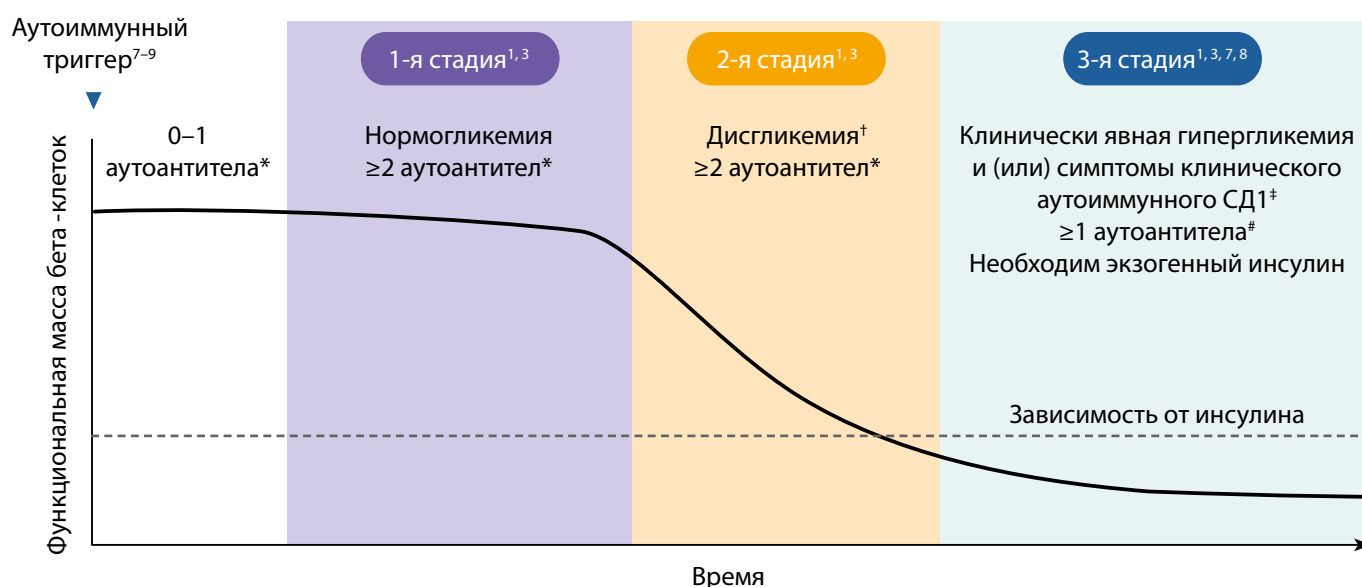


Рисунок 1. Стадии аутоиммунного сахарного диабета [9].

Гетерогенный аутоиммунный ответ при СД1 характеризуется наличием различных ААТ к бета-клеткам поджелудочной железы [16]. У детей более младшего возраста первыми часто обнаруживают ААТ к инсулину (IAA) [15, 17, 18]. У детей с сероконверсией в раннем возрасте (младше 2 лет), у которых образуются IAA и ААТ к тирозинфосфатазе (IA-2A), отмечается наиболее высокий риск прогрессирования до клинического аутоиммунного СД1 (т. е. быстрое прогрессирование) [19]. ААТ к транспортеру цинка 8 (ZnT8A) могут быть предиктором более тяжелого фенотипа СД1 у детей с ранним началом заболевания или, если они обнаруживаются в качестве вторичных ААТ, представлять более высокий риск быстрого прогрессирования в более старшем возрасте [18]. ААТ к глутаматдекарбоксилазе (GADA) у взрослых и подростков обнаруживаются чаще, чем у детей более младшего возраста [20]. ААТ к GADA связаны с более медленным клиническим прогрессированием заболевания по сравнению с наличием IAA или IA-2A [20]. В публикации Sims и соавт. представлены данные, что лица с положительными IA-2A имели более высокие показатели генетического риска и заболевание у них быстрее прогрессировало до клинической стадии по сравнению с лицами с отрицательным результатом по данному ААТ в следующих категориях: одно положительное ААТ (5,3-кратное увеличение 5-летнего риска), 1-я стадия (2,2-кратное увеличение 5-летнего риска) и 2-я стадия (1,3-кратное увеличение 5-летнего риска) СД1 [22].

Распространенность различных ААТ на доклинических стадиях СД1 варьирует следующим образом: у взрослых GADA встречаются в 75–81%, у детей — в 78%. Антитела IA-2A у взрослых обнаруживаются в 15–33%, тогда как у детей — в 49%. Антитела ZnT8A у взрослых наблюдаются в 21–42%, а у детей — в 58%. Антитела IAA у взрослых встречаются в 29–42%, а у детей — в 35% [8].

Полученные результаты по наличию ААТ информируют не только о текущей стадии СД1, но и о времени до развития клинической стадии (3-й стадии) СД1. У лиц с одним видом островковых ААТ 10-летний риск прогрессирования до 3-й стадии аутоиммунного СД1 составляет приблизительно 15%. У пациентов с аутоиммунным СД1 на 1-й стадии 5-летний риск прогрессирования до 3-й стадии составляет 44%, а 10-летний риск увеличивается до 70%. У пациентов с аутоиммунным СД1 на 2-й стадии риск прогрессирования до 3-й стадии СД1 составляет 74% и почти 100% — в течение жизни. По сравнению с общей популяцией, у родственников пациентов с СД1 риск развития аутоиммунного СД1 в течение жизни возрастает примерно в 10–15 раз в зависимости от типа родственника (более высокий риск для детей от отцов с СД1 и сибсов). Следует отметить, что скорость прогрессирования до 3-й стадии СД1 у людей с ≥ 1 ААТ одинакова как среди родственников пациентов с СД1, так и в общей популяции [8].

ПОСЛЕДСТВИЯ ОСТРОЙ МАНИФЕСТАЦИИ СД1

Клиническое начало СД1 (3-й стадия) сопряжено с острым осложнением заболевания в момент постановки диагноза — ДКА, который оказывает долгосрочные и краткосрочные последствия. По данным проведенных исследований, частота манифестации СД1 в состоянии

ДКА варьирует в разных странах и клиниках в пределах от 20 до 80%, а летальность может достигать 1% [24, 25].

Острые последствия ДКА включают повышенный риск летального исхода, развитие осложнений и необходимость госпитализации, что оказывает существенное влияние на здоровье и жизнь пациентов, пациентов, членов их семьи и системы здравоохранения [26, 27].

ДКА в дебюте 3-й стадии СД1 также может иметь долгосрочные последствия, включая нейрокогнитивный дефицит, наблюдаемый у значительного числа пациентов, и повышенный риск рецидива ДКА [28, 29]. Также ДКА тесно связан с неудовлетворительным гликемическим контролем в долгосрочном периоде, что повышает риск развития микрососудистых и макрососудистых осложнений, смертности и снижения продолжительности жизни [30, 31].

СТРАТЕГИИ СКРИНИНГА НА СД1

Существуют две основные стратегии выявления пациентов с доклиническим аутоиммунным СД1 (1-я или 2-я стадии), а именно скрининг в группах риска и общепопуляционный скрининг с использованием анализа на ААТ к островковым клеткам [8].

До недавнего времени большинство программ скрининга были ориентированы на лиц с семейным анамнезом,отягощенным по СД1. Хотя скрининг родственников заметно повышает вероятность выявления людей с островковыми ААТ, он не позволяет выявить примерно 90% тех, у кого в конечном итоге будет диагностирован СД1. Таким образом, все чаще рассматривается проведение скрининга, стратифицированного по генетическому риску или общепопуляционного скрининга [8]. Шкала оценки генетического риска (GRS) может использоваться для отбора пациентов с высоким риском развития аутоиммунного СД1 для проведения скрининга на наличие островковых ААТ [32–34].

Исследования с использованием математического моделирования показывают, что GRS можно использовать для скрининга новорожденных с целью выявления детей, которым может быть полезен последующий скрининг на ААТ: более 77% лиц, у которых с возрастом возникнет аутоиммунный СД1, могут быть идентифицированы при наблюдении примерно 10% общей популяции [32].

ПОДХОДЫ К СКРИНИНГУ В ОБЩЕЙ ПОПУЛЯЦИИ

Оптимальный возраст для скрининга зависит от возраста обследуемого. Так, однократный скрининг на ААТ, проведенный в возрасте 3–5 лет, обеспечивает только 35% чувствительность для диагностики СД1 к возрасту 15 лет, тогда как согласно результатам анализа международной базы данных (N=24 662), чувствительность скрининга может достигать 82%, если дети из группы риска проходили скрининг в возрасте 2 и 6 лет. Альтернативный вариант, полученный на основе проспективных когортных исследований, показал, что оптимальным временем для выявления СД1 в подростковом возрасте (от 10 до 18 лет) является либо однократный скрининг в возрасте 10 лет (чувствительность 63%) либо двукратный скрининг в возрасте 10 и 14 лет (чувствительность 72%) [35, 36].

ПРЕИМУЩЕСТВА СКРИНИНГА НА СД1

В настоящее время ААТ к островковым клеткам является основным маркером, используемым для выявления и отслеживания прогрессирования аутоиммунного СД1 до начала развития гипергликемии и (или) клинических симптомов [7, 8, 37].

Хотя в настоящее время считается, что ААТ непосредственно не вызывают разрушения бета-клеток, и их роль в патогенезе СД1 остается неясной, они являются надежным индикатором аутоиммунного процесса при СД1 [3, 38, 39].

Раннее выявление пациентов с высоким риском развития аутоиммунного СД1 позволяет: начать плановый мониторинг лиц с СД1 на доклинических стадиях для снижения риска развития ДКА, сопутствующих осложнений и госпитализаций при клиническом начале аутоиммунного СД1 (3-й стадии); получить информацию о лечении заболевания для подготовки к клинической стадии СД1; обеспечить более плавное начало инсулинотерапии; снизить психологическую нагрузку у детей и родителей при постановке диагноза; рассмотреть целесообразность участия в исследованиях для сохранения функции бета-клеток, для тех стран и клиник где это доступно [40, 41].

Риск ДКА при клиническом проявлении аутоиммунного СД1 (3-я стадия) может быть существенно снижен в системе общественного здравоохранения с помощью скрининга у детей на наличие островковых ААТ и дальнейшего их мониторинга [42, 43]. Например, в рамках программы скрининга аутоиммунных заболеваний у детей в штате Колорадо (ASK, США) прошли обследование более 32 000 детей (в возрасте от 1 до 18 лет) и распространенность СД1 на доклинической стадии составила 1%. При этом частота ДКА при постановке диагноза была значительно ниже у детей, прошедших скрининг (менее 5%), по сравнению с детьми, не прошедшими его (62%) [44].

Скрининг на аутоиммунный СД1 и мониторинг пациентов с антителами также могут значительно снизить частоту и продолжительность госпитализации при наступлении клинической стадии аутоиммунного СД1 (3-я стадия) [45, 46]. По данным одного из исследований, у детей с генетическим риском в возрасте старше 9 месяцев скрининг и мониторинг за лицами с положительными ААТ были связаны со значимым снижением частоты госпитализации при клиническом проявлении аутоиммунного СД1 по сравнению с группой контроля (3,3% [1/30] по сравнению с 44% [44/101], $p \leq 0,0001$). Кроме того, у большинства детей, госпитализированных по поводу аутоиммунного СД1 в начале клинической стадии заболевания, наблюдался ДКА (29/35 [83%]). Продолжительность госпитализации при клиническом проявлении аутоиммунного СД1 (3-я стадия) у детей, прошедших скрининг, была значительно ниже ($n=101$; средний возраст 5,8 года), по сравнению с детьми, не прошедшими скрининг ($n=49$ 833; средний возраст, 7,9 лет) (11,4 и 14,9 дней; $p=0,005$) [46].

Клиническое начало аутоиммунного СД1 (3-я стадия) без ДКА по сравнению с манифестацией с ДКА было связано с лучшими долгосрочными исходами, включая более оптимальный гликемический контроль (уровень

HbA_{1c}). Уровень HbA_{1c} был выше на 1,4% и 0,9% в течение периода последующего наблюдения у детей с клиническим аутоиммунным СД1 с ДКА тяжелой и легкой/умеренной степени тяжести по сравнению с пациентами без ДКА, соответственно ($p \leq 0,0001$ для обоих сравнений). Уровень HbA_{1c} менее 7,5% через 1 год после развития клинической стадии аутоиммунного СД1 был статистически значимо связан с отсутствием ДКА (отношение рисков 1,12 [95% ДИ: 1,10–1,14] и 1,22 [95% ДИ: 1,10, 1,35; $p \leq 0,001$]) у пациентов с спорадическим ($n=53$ 606) и семейным СД1 ($n=3$ 765) соответственно [47, 48].

Клиническое начало аутоиммунного СД1 (3-я стадия) у пациентов без ДКА было связано со значительно меньшим количеством случаев тяжелой гипогликемии и последующих эпизодов ДКА через год после постановки диагноза по сравнению с началом СД1 с ДКА [48].

Тогда, когда большинство программ скрининга в течение многолетних наблюдений проводилось в рамках исследований, в настоящее время получены доказательства осуществимости и приемлемости реализации программ скрининга в Европе, Австралии и США. В частности, в 2023 г. в Италии введен общенациональный скрининг на СД1 и целиакию среди детей в возрасте от 1 до 17 лет [49].

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО СКРИНИНГУ И МОНИТОРИНГУ ДОКЛИНИЧЕСКИХ СТАДИЙ СД1

В связи с высокой актуальностью и возрастающими запросами медицинского сообщества к проблеме ранней диагностики СД1 и необходимостью стандартизации подходов, в течение 2024 г. было опубликовано 3 клинических руководства по скринингу и мониторингу лиц с положительными ААТ на доклинических стадиях СД1.

Juvenile Diabetes Research Foundation (JDRF) совместно с международными экспертами и эндокринологическими сообществами разработали консенсусное руководство по мониторингу лиц с положительными ААТ (рис. 2). Общие позиции, содержащиеся в этом руководстве, включают следующее: (1) следует налаживать партнерские отношения между эндокринологами и медицинскими работниками первичного звена для наблюдения за пациентами с положительными ААТ; (2) при первоначальном выявлении пациентов с положительными ААТ необходимо подтверждение с использованием второго образца; (3) пациенты с одним видом ААТ подвержены более низкому риску прогрессирования заболевания, чем пациенты со множественными ААТ; (4) пациенты с СД1 на ранних доклинических стадиях должны проходить периодический медицинский мониторинг, включая регулярную оценку уровня глюкозы, регулярное обучение симптомам сахарного диабета и ДКА, а также им должны оказывать психосоциальную поддержку; (5) заинтересованным пациентам с СД1 на 2-й стадии следует предлагать участие в исследованиях; и (6) все медицинские работники, участвующие в мониторинге и лечении пациентов с СД1, несут ответственность за их информирование и обучение. В руководстве также подчеркиваются существенные неудовлетворенные потребности в дальнейших исследованиях СД1 на ранних стадиях для разработки более строгих рекомендаций в будущем и предоставления информации для лечения [50].

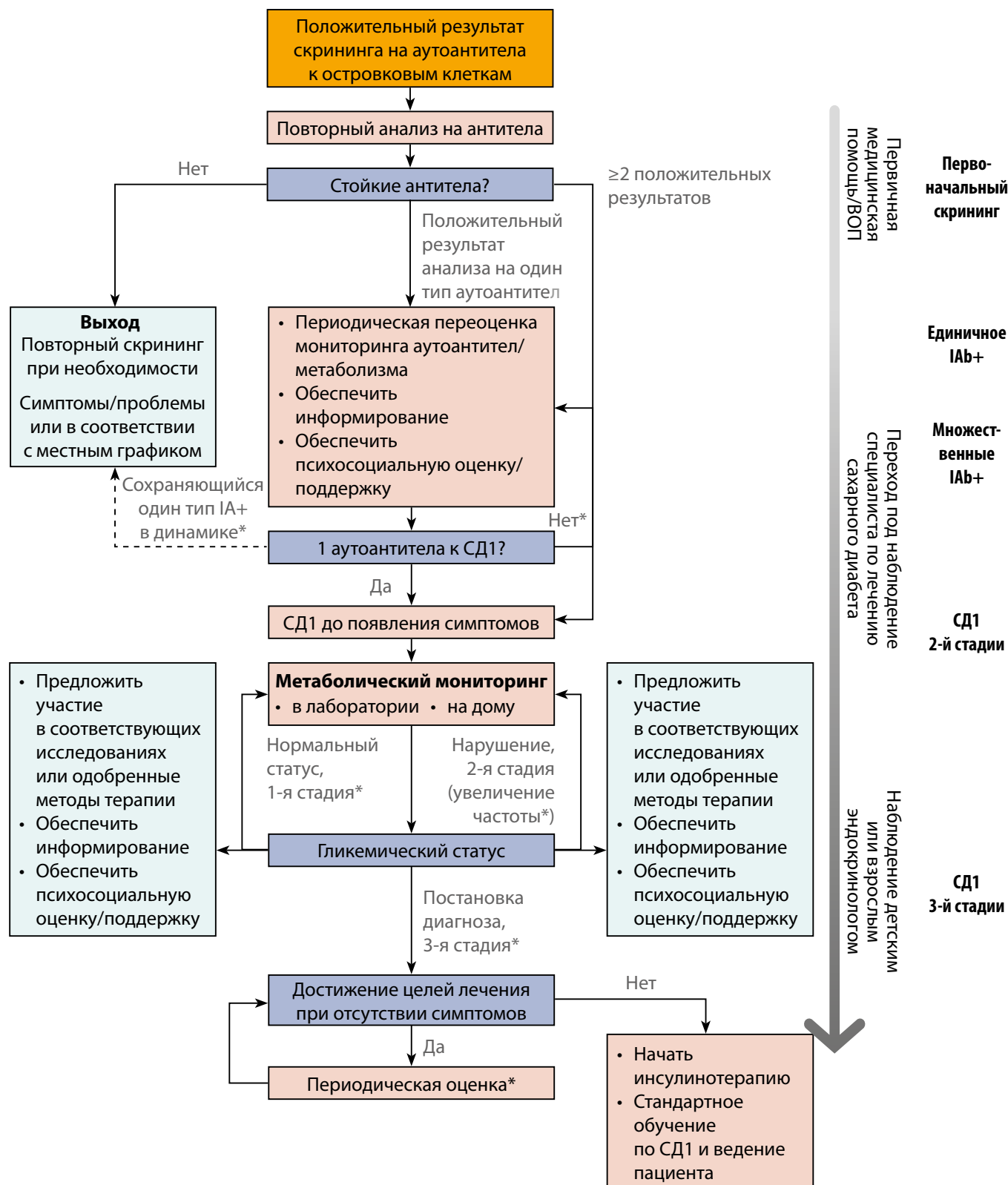


Рисунок 2. Алгоритм наблюдения за пациентами с положительным результатом скрининга на наличие одного или нескольких островковых аутоантител [50].

Наблюдение лиц с одним положительным ААТ (лица из группы риска)

После первичного выявления следует подтвердить стойкое наличие ААТ с помощью второго исследования с использованием двух независимых методов. У детей в возрасте младше 3-х лет с одним ААТ необходимо контролировать статус ААТ каждые 6 мес в течение 3-х лет, а затем ежегодно в течение еще 3-х лет.

Мониторинг гликемии у данной категории детей должен включать оценку случайного уровня глюкозы в венозной или капиллярной крови и уровня HbA_{1c} параллельно с оценкой уровня ААТ. При отсутствии прогрессирования следует прекратить мониторинг ААТ и показателей гликемии, а также проконсультироваться по поводу риска развития клинической стадии заболевания [50].

У детей в возрасте 3-х лет и старше при первом положительном результате на одно ААТ следует проводить мониторинг статуса ААТ ежегодно в течение 3-х лет вместе с мониторингом показателей гликемии. При отсутствии прогрессирования заболевания через 3 года следует прекратить мониторинг ААТ и гликемии, а также проконсультировать семью по поводу риска развития клинической стадии заболевания [50].

В семьях детей с положительным результатом на одно ААТ, у которых наблюдается возврат к серонегативному статусу во время наблюдения за ААТ или отсутствие прогрессирования заболевания, следует уделять особое внимание потенциальным симптомам и осведомленности о ДКА [50].

Наблюдение лиц с множественными ААТ

В случае подтверждения статуса множественных ААТ (2 и более ААТ) по 2-м образцам двумя различными методами необходимо определить стадию СД1 с использованием ПГТТ [50]. ПГТТ — это «золотой стандарт» для уточнения стадии аутоиммунного СД1 при наличии нескольких ААТ, а также важный прогностический инструмент, определяющий прогрессирование аутоиммунного СД1 [40, 51]. В случае отсутствия возможности его проведения можно оценить постпрандиальную гликемию, уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), уровень глюкозы в крови при случайном определении, провести непрерывный мониторинг глюкозы (НМГ) или оценить уровень глюкозы по показателям самоконтроля глюкозы крови (СКГК) с помощью глюкометра или тест-полосок для определения глюкозы в моче. Глюкометры и тест-полоски могут быть предоставлены всем детям с множественными ААТ к островковому клеткам. При интеркуррентном заболевании СКГК можно использовать для выявления гипергликемии. У детей с недавно подтвержденными множественными ААТ СКГК можно выполнять в два разных дня в течение 2-х недель (натощак или после приема пищи), а затем один раз каждые 1–3 месяца [50].

Детям и подросткам на 1-й стадии СД1 рекомендуется проводить случайное измерение уровня глюкозы и мониторинг HbA_{1c} (в отдельных случаях допускается использование НМГ вместо HbA_{1c}) с определенной частотой: детям до 3-х лет — каждые 3 месяца; детям в возрасте 3–9-ти лет — каждые 6 месяцев; детям старше 9-ти лет — ежегодно. Необходимо информирование, чтобы подчеркнуть значимость длительного мониторинга для профилактики ДКА. Важно предоставить письменные инструкции с соответствующей контактной информацией для экстренной связи в случае появления симптомов СД1 и (или) гипергликемии [50].

На 2-й стадии СД1 мониторинг гликемии (случайное измерение уровня глюкозы в крови и HbA_{1c}) рекомендуется проводить каждые 3 месяца у детей и подростков в возрасте младше 18-ти лет [50].

Проведение ПГТТ у детей младше 2-х лет может быть сложной задачей, и ежемесячный мониторинг уровня глюкозы в домашних условиях после приема пищи с высоким содержанием углеводов может рассматриваться в качестве альтернативы до тех пор, пока проведение ПГТТ (с целью определения стадии) не станет возможным [51].

Для лиц с положительным статусом в отношении одного или нескольких ААТ следует провести обучение по мониторингу гликемии для снижения частоты развития ДКА на момент постановки диагноза, а также оказать психологическую поддержку [50].

Обучение должно проводиться при получении положительного результата скрининга на наличие ААТ, при переходе на другую стадию, а также ежегодно в целях проверки знаний и навыков. Обучение должно производиться с учетом культурных, лингвистических, социально-экономических аспектов и быть индивидуально ориентированным. Обучение адаптируется к стадии аутоиммунного СД1 и риску прогрессирования, а также включает оценку рисков и преимуществ терапии, когда это необходимо [50].

Психосоциальная поддержка должна включать оценку эмоционального, когнитивного и поведенческого состояния (в частности, уровня тревожности, восприятия риска и изменения поведения) у пациентов с высоким риском развития СД1 и членов их семей (при необходимости) [50]. Следует уточнять, в том числе с использованием стандартизированных и валидированных опросников, у родителей и/или членов семьи об их реакции после получения информации о наличии ААТ к СД1 [54]. Все визиты в рамках наблюдения должны включать опрос о текущих потребностях пациентов, в частности, о возможных проблемах жизни при возникновении клинической стадии СД1 [50].

Несмотря на то, что обучение и мониторинг уровня глюкозы в крови в домашних условиях не так эффективны, как мониторинг со стороны врача-специалиста в клинических условиях, они связаны с улучшением клинических исходов в семьях у детей с высоким генетическим риском развития СД1 [52, 53].

В 2024 г. также были представлены клинические рекомендации ISPAD по скринингу СД1 и мониторингу пациентов на доклинических стадиях заболевания. В данном руководстве содержатся следующие рекомендации:

- в клинической практике, научных исследованиях и регуляторной деятельности используются стадии 1, 2a, 2b, 3a, 3b и 4 СД1;
- все лица с 1-й стадией СД1 или выше считаются уже имеющими СД1 и не должны рассматриваться исключительно как «группа риска»;
- в исследовательской деятельности и в практической медицине расширяются программы скрининга СД1 в общей популяции;
- программы эффективного скрининга и мониторинга заболевания включают в себя индивидуальное обучение, психологическую поддержку и контроль метаболических показателей у лиц с выявленными ААТ к островковому клеткам;
- имеющиеся данные подчеркивают необходимость широкого внедрения клинических исследований, эффективного скрининга и лечения на ранних стадиях СД1 для всех детей и молодых людей независимо от их места проживания и системы здравоохранения [8].

Эксперты ISPAD предлагают выделять четыре стадии СД1 типа, которые основаны на наличии ААТ и клинических особенностях заболевания (рис. 1). Критерии выделения стадий фактически соответствуют другим

консенсусным руководствам и рекомендациям, за исключением дополнений в отношении стадий 2 и 3, а также выделении 4-й стадии, чтобы описать отдельные группы пациентов.

Стадия 2a включает пациентов с незначительно повышенным уровнем глюкозы плазмы натощак (ГПН): 5,6–6,4 ммоль/л.

Стадия 2b включает пациентов, уровень ГПН у которых приближается к пороговым значениям 3 стадии СД1: 6,5–6,9 ммоль/л [8].

Стадия 3a включает пациентов, заболевание которых протекает бессимптомно, но при этом присутствуют диагностические критерии гипергликемии [8].

Стадия 3b описывает пациентов с классическим дебютом заболевания — выраженной гипергликемией и симптомами СД1 (например, полиурией, полидипсией и необъяснимой потерей веса), в случае которых требуется немедленное начало инсулинотерапии [8].

Стадия 4 — длительно текущий СД1 [8].

Стадии СД1 отражают непрерывное прогрессирование заболевания. У детей с подтвержденным одним ААТ к островковым клеткам нет СД1, но они относятся к «группе риска» по развитию заболевания. Лица с подтвержденными ≥ 2 положительными ААТ уже имеют СД1 на ранней стадии, их больше не следует относить к «группе риска развития СД1» [8].

Основные рекомендации и принципы руководства ISPAD 2024 по стадиям аутоиммунного СД1 у детей и подростков [8]:

- целевой скрининг и мониторинг позволяют выявить пациентов с сахарным диабетом на 1-й, 2-й и 3-й стадии СД1 до появления симптомов;
- программы скрининга в общей популяции с использованием генетического анализа в комбинации с анализом на ААТ позволяют выявить детей с повышенным риском СД1;
- у пациентов с ААТ скрининг должен сочетаться с программами обучения, психологической поддержки и мониторинга [8].

Появление и прогрессирование СД1

Основные цели скрининга и мониторинга у детей и подростков [8]:

- предотвращение развития ДКА и связанного с ним потенциального влияния на краткосрочные и долгосрочные осложнения и смертность, а также минимизацию риска неотложной помощи или госпитализации;
- улучшение качества жизни и снижение бремени заболевания во время постановки диагноза СД;
- возможное участие в клинических исследованиях;
- предоставление времени для подготовки детей и семьи к более плавному переходу на инсулинотерапию;
- предоставление рекомендации по началу терапии инсулином до развития симптомов, когда уровень глюкозы в крови уже достаточно высокий, чтобы приблизить уровень HbA_{1c} к целевому и избежать последствий гипергликемии в целях улучшения долгосрочного гликемического контроля;
- дифференциальная диагностика с СД2 и отсрочка начала инсулинотерапии [8].

Клинические рекомендации ADA 2025

В клинических рекомендациях ADA 2025 содержатся следующие основные позиции в отношении скрининга на доклинические стадии СД1:

- скрининг на наличие доклинической стадии аутоиммунного СД1 может быть проведен путем обнаружения IAA, GAD, IA-2 или ZnT8;
- наличие ≥ 2 подтвержденных островковых ААТ позволяет идентифицировать лиц с ранней стадией аутоиммунного СД1 и может прогнозировать прогрессирование до 3-й (клинической) стадии СД1. При положительном результате первоначального анализа на островковые ААТ для подтверждения результата требуется повторное исследование ААТ;
- скрининг на ААТ для выявления доклинического СД1 следует проводить лицам с семейным анамнезом СД1 или иным лицам с известным повышенным генетическим риском;
- наличие множественных подтвержденных ААТ к островковым клеткам является фактором риска развития клинического сахарного диабета. Необходим мониторинг дисгликемии для прогнозирования краткосрочного риска [7].

Таким образом, можно видеть согласованную позицию международных экспертов по вопросу необходимости выявления и дальнейшего мониторинга лиц на доклинических стадиях СД1 с помощью различных программ скрининга, которые могут быть как общепопуляционными, так и направленными на группы риска, так как люди с множественными ААТ являются уже пациентами с СД1 на ранних доклинических стадиях. Подход к скринингу и мониторингу также систематизирован в ключевых документах и требуется расширение клинических показаний для его применения с целью предотвращения острых и хронических диабетических осложнений, что в итоге приведет к изменению «траектории заболевания».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СД1 — это заболевание, которое накладывает тяжелое бремя на пациентов и их семьи. Однако в настоящее время существует возможность выявлять заболевание на доклинических стадиях (1-я и 2-я стадии), когда функция бета-клеток поджелудочной железы достаточна для предотвращения гипергликемии и потребности в терапии инсулином, с помощью определения АТ к островковым клеткам [9, 54]. В консенсусном руководстве JDRF, клинических рекомендациях ISPAD 2024 г. и ADA 2025 г. содержатся согласованные экспертные рекомендации по мониторингу детей и взрослых, у которых было выявлено заболевание в рамках программ скрининга на разных стадиях с подтвержденным положительным статусом ААТ. Ранняя диагностика и последующий мониторинг данных пациентов позволит снизить риск развития ДКА, даст им и их семьям больше времени для приобретения знаний и навыков по лечению сахарного диабета, а также может снизить тревожность и стресс, связанные с началом клинической стадии СД1 [55, 56].

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

Источник финансирования. Исследование выполнено в рамках исполнения государственного задания №123021000040-9.

Вклад авторов. Лаптев Д.Н. — идея, написание текста, утверждение рукописи для публикации; Титович Е.В. — обзор, сбор и обработка материалов, написание текста; Федоринин А.А. — внесение существенных правок в текст, подготовка статьи к публикации; Безлепкина О.Б. —

внесение финальных корректировок, утверждение рукописи для публикации; Петеркова В.А. — внесение существенных правок в текст, утверждение рукописи для публикации; Миннихметов И.Р. — внесение существенных правок в текст, утверждение рукописи для публикации; Мокрышева Н.Г. — внесение существенных правок в текст, утверждение рукописи для публикации.

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

- Quattrin T, Mastrandrea LD, Walker LSK. Type 1 diabetes. *Lancet*. 2023;401(10394):2149-2162. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00223-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00223-4)
- Herold KC, Delong T, Perdigo AL, et al. The immunology of type 1 diabetes. *Nat Rev Immunol*. 2024;24(6):435-451. doi: <https://doi.org/10.1038/s41577-023-00985-4>
- Gregory GA, Robinson TIG, Linlater SE, et al. Global incidence, prevalence, and mortality of type 1 diabetes in 2021 with projection to 2040: a modelling study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022;10(10):741-760. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00280-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00280-7)
- 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>
- Лаптев Д.Н., Безлепкина О.В., Шешко Е.Л., и др. Основные эпидемиологические показатели сахарного диабета 1 типа у детей в Российской Федерации за 2014–2023 годы // *Проблемы Эндокринологии*. — 2024. — Т. 70. — №5. — С. 76-83. [Laptev DN, Bezlepina OB, Sheshko EL, et al. Main epidemiological indicators of type 1 diabetes mellitus in children in the Russian Federation for 2014–2023. *Problems of Endocrinology*. 2024;70(5):76-83. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl13515>
- Российская ассоциация эндокринологов. Клинические рекомендации. *Сахарный диабет 1 типа у детей*. — М.: МЗ РФ; 2022. [Rossiiskaya assotsiatsiya endokrinologov. Klinicheskie rekomendatsii. *Sakharnyi diabetes 1 tipa u detei*. Moscow: MZ RF; 2022. (In Russ.)]
- American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2025. *Diabetes Care*. 2025;48(Suppl 1):S27-S49. doi: <https://doi.org/10.2337/dc25-S002>
- Haller MJ, Bell KJ, Besser REJ, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2024: Screening, Staging, and Strategies to Preserve Beta-Cell Function in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes. *Horm Res Paediatr*. 2024;97(6):529-545. doi: <https://doi.org/10.1159/000543035>
- Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, et al. Staging presymptomatic type 1 diabetes: A scientific statement of JDRF, the endocrine society, and the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2015;38(10):1964–1974. doi: <https://doi.org/10.2337/dc15-1419>
- Pugliese AJ. Autoreactive T cells in type 1 diabetes. *Clin Invest*. 2017;127(8):2881-2891. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI94549>
- American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care*. 2024;47(Suppl 1):S20-S42. doi: <https://doi.org/10.2337/dc24-S002>
- Parikka V, Nantö-Salonen K, Saarinen M, et al. Early seroconversion and rapidly increasing autoantibody concentrations predict prepubertal manifestation of type 1 diabetes in children at genetic risk. *Diabetologia*. 2012;55:1926–1936. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-012-2523-3>
- Ziegler AG, Bonifacio E. Age-related islet autoantibody incidence in offspring of patients with type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2012;55(7):1937-1943. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-012-2472-x>
- Ziegler AG. The countdown to type 1 diabetes: when, how and why does the clock start? *Diabetologia*. 2023;66(7):1169-1178. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-023-05927-2>
- Krischer JP, Lynch KF, Schatz DA, et al. The 6 year incidence of diabetes-associated autoantibodies in genetically at-risk children: the TEDDY study. *Diabetologia*. 2015;58(5):980-987. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3514-y>
- Thompson PJ, Pipella J, Rutter GA, et al. Islet autoimmunity in human type 1 diabetes: initiation and progression from the perspective of the beta cell. *Diabetologia*. 2023;66(11):1971-1982. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-023-05970-z>
- Sims EK, Besser REJ, Dayan C et al. Screening for Type 1 Diabetes in the General Population: A Status Report and Perspective. *Diabetes*. 2022;71(4):610-623. doi: <https://doi.org/10.2337/dbi20-0054>
- So M, Speake C, Steck, AK, et al. Advances in type 1 diabetes prediction using islet autoantibodies: Beyond a simple count. *Endocrine Reviews*. 2021;42(5):584–604. doi: <https://doi.org/10.1210/endrev/bnab013>
- Endesfelder D, Castell WZ, Bonifacio E, et al. Time-Resolved Autoantibody Profiling Facilitates Stratification of Preclinical Type 1 Diabetes in Children. *Diabetes*. 2019;68(1):119-130. doi: <https://doi.org/10.2337/db18-0594>
- Bravis V, Kaur A, Walkey HC, et al. Relationship between islet autoantibody status and the clinical characteristics of children and adults with incident type 1 diabetes in a UK cohort. *BMJ Open*. 2018;8(4):e020904. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-020904>
- Kwon BC, Anand V, Achenbach P, et al. Progression of type 1 diabetes from latency to symptomatic disease is predicted by distinct autoimmune trajectories. *Nat Commun*. 2022;13(1):1514. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-022-28909-1>
- Sims EK, Cuthbertson D, Ferrat LA, et al. IA-2A positivity increases risk of progression within and across established stages of type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2025;68(5):993-1004. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-025-06382-x>
- Dahl A, Jenkins S, Pittock SJ, et al. Comprehensive Diabetes Autoantibody Laboratory-Based Clinical Service Testing in 6044 Consecutive Patients: Analysis of Age and Sex Effects. *J Appl Lab Med*. 2022;7(5):1037-1046. doi: <https://doi.org/10.1093/jalm/jfac037>
- Glaser N, Fritsch M, Priyambada L, et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2022: Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes*. 2022;23(7):835-856. doi: <https://doi.org/10.1111/peidi.13406>
- Султанова Л.М., Райсина Л.Р., Шайдуллина М.Р. Диагностика и лечение кетоацидоза при сахарном диабете у детей // *Практическая медицина*. — 2008. — Т. 3. — №27. — С. 43-45. [Sultanova LM, Raisina LR, Shaidullina MR. Diagnostika i lechenie ketoatsidoza pri sakharnom diabete u detei. *Prakticheskaya meditsina*. 2008;3(27):43-45. (In Russ.)]
- Gibb FW, Teoh WL, Graham J, et al. Risk of death following admission to a UK hospital with diabetic ketoacidosis. *Diabetologia*. 2016;59(10):2082-2087. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-016-4034-0>

27. Brazier J, Peasgood T, Mukuria C, et al. The EQ-HWB: Overview of the Development of a Measure of Health and Wellbeing and Key Results. *Value Health*. 2022;25(12):S225. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jval.2022.09.1100>
28. Cameron FJ, Scratch SE, Nadebaum C, et al. Neurological consequences of diabetic ketoacidosis at initial presentation of type 1 diabetes in a prospective cohort study of children. *Diabetes Care*. 2014;37(6):1554-1562. doi: <https://doi.org/10.2337/dc13-1904>
29. Hammersen J, Tittel SR, Warncke K, et al. Previous diabetic ketoacidosis as a risk factor for recurrence in a large prospective contemporary pediatric cohort: Results from the DPV initiative. *Pediatr Diabetes*. 2021;22(3):455-462. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.13185>
30. Rawshani A, Sattar N, Franzén S, et al. Excess mortality and cardiovascular disease in young adults with type 1 diabetes in relation to age at onset: a nationwide, register-based cohort study. *Lancet*. 2018;392(10146):477-486. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31506-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31506-6)
31. Gaudieri PA, Chen R, Greer TF, et al. Cognitive function in children with type 1 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2008;31(9):1892-1897. doi: <https://doi.org/10.2337/dc07-2132>
32. Sharp SA, Rich SS, Wood AR, et al. Development and Standardization of an Improved Type 1 Diabetes Genetic Risk Score for Use in Newborn Screening and Incident Diagnosis. *Diabetes Care*. 2019;42(2):200-207. doi: <https://doi.org/10.2337/dc18-1785>
33. Luckett AM, Weedon MN, Hawkes G, et al. Utility of genetic risk scores in type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2023;66(9):1589-1600. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-023-05955-y>
34. Bonifacio E, Beyerlein A, Hippich M, et al. Genetic scores to stratify risk of developing multiple islet autoantibodies and type 1 diabetes: A prospective study in children. *PLoS Med*. 2018;15(4):e1002548. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002548>
35. Ghalwash M, Dunne JL, Lundgren M, et al. Two-age islet-autoantibody screening for childhood type 1 diabetes: a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022;10(8):589-596. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00141-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00141-3)
36. Ghalwash M, Anand V, Lou O, et al. Islet autoantibody screening in at-risk adolescents to predict type 1 diabetes until young adulthood: a prospective cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2023;7(4):261-268. doi: [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(22\)00350-9](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(22)00350-9)
37. Pöllänen PM, Weedon MN, Hawkes G, et al. Utility of genetic risk scores in type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(12):e4638-e4651. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa624>
38. Kawasaki E. Anti-Islet Autoantibodies in Type 1 Diabetes. *Int J Mol Sci*. 2023;24(12):10012. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms241210012>
39. Roep BO, Thomaidou S, Tienhoven R, et al. Type 1 diabetes mellitus as a disease of the β -cell (do not blame the immune system?). *Nat Rev Endocrinol*. 2021;17:150-161. doi: <https://doi.org/10.1038/s41574-020-00443-4>
40. Besser REJ, Bell KJ, Couper JJ, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Stages of type 1 diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2022;23(8):1175-1187. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.13410>
41. Pugliese A. Insulinitis in the pathogenesis of type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2016;17(Suppl 22):31-36. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12388>
42. Wolfsdorf JL, Glaser N, Agus M, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(Suppl 27):155-177. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12701>
43. Ziegler AG, Kick K, Bonifacio E, et al. Yield of a Public Health Screening of Children for Islet Autoantibodies in Bavaria, Germany. *JAMA*. 2020;323(4):339-351. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2019.21565>
44. diaTribe [Internet]. Early Diabetes Screening in Kids Can Improve Quality of Life [cited 2025 Apr 04]. Available from: <https://diatribe.org/early-diabetes-screening-kids-can-improve-quality-life>
45. Barker JM, Goehrig SH, Barriga K, et al. Clinical characteristics of children diagnosed with type 1 diabetes through intensive screening and follow-up. *Diabetes Care*. 2004;27(6):1399-1404. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.27.6.1399>
46. Winkler C, Shober E, Ziegler AG, et al. Markedly reduced rate of diabetic ketoacidosis at onset of type 1 diabetes in relatives screened for islet autoantibodies. *Pediatr Diabetes*. 2012;13(4):308-313. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2011.00829.x>
47. Duca LM, Wang B, Rewers M, et al. Diabetic Ketoacidosis at Diagnosis of Type 1 Diabetes Predicts Poor Long-term Glycemic Control. *Diabetes Care*. 2017;40(9):1249-1255. doi: <https://doi.org/10.2337/dc17-0558>
48. Karges B, Prinz N, Placzek K, et al. A Comparison of Familial and Sporadic Type 1 Diabetes Among Young Patients. *Diabetes Care*. 2021;44(5):1116-1124. doi: <https://doi.org/10.2337/dc20-1829>
49. ISPAD 2023 Rotterdam, The Netherlands. 49th Annual Conference; October 18-21; 2023
50. Phillip M, Achenbach P, Addala A, et al. Consensus Guidance for Monitoring Individuals With Islet Autoantibody-Positive Pre-Stage 3 Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2024;47(8):1276-1298. doi: <https://doi.org/10.2337/dci24-0042>
51. Hendriks AEJ, Marcovecchio ML, Besser REJ, et al. Clinical care advice for monitoring of islet autoantibody positive individuals with presymptomatic type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2024;40(2):e3777. doi: <https://doi.org/10.1002/dmrr.3777>
52. Steck AK, Larsson HE, Liu X, et al. Residual beta-cell function in diabetes children followed and diagnosed in the TEDDY study compared to community controls. *Pediatr Diabetes*. 2017;18(8):794-802. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12485>
53. Smith LB, Besser REJ, Dayan C, et al. Screening for Type 1 Diabetes in the General Population: A Status Report and Perspective. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(5):1025-1033. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-067937>
54. Dayan CM, Besser REJ, Oram RA, et al. Preventing type 1 diabetes in childhood. *Science*. 2021;373(6554):506-510. doi: <https://doi.org/10.1126/science.abi4742>
55. Besser REJ, Ng SM, Gregory GW, et al. General population screening for childhood type 1 diabetes: is it time for a UK strategy? *Arch Dis Child*. 2022;107:790-795. doi: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2021-321864>
56. Scheiner G, Weiner S, Kruger DF, et al. Screening for Type 1 Diabetes: Role of the Diabetes Care and Education Specialist. *ADCS in Practice*. 2022;10(5):20-25. doi: <https://doi.org/10.1177/2633559X221110216>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Лаптев Дмитрий Никитич**, д.м.н. [Dmitry N. Laptev, MD, PhD]; адрес: Россия, 117292, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117292 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4316-8546>; WoS Researcher ID: O-1826-2013; Scopus Author ID: 24341083800; eLibrary SPIN: 2419-4019; e-mail: laptevdn@ya.ru

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

Федоринин Артем Альбертович, [Artem A. Fedorinin, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3612-0974>; Researcher ID: rid97643; Scopus Author ID: 57224524155; e-mail: artem_fedor@mail.ru

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

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

Миннихметов Илдар Рамилевич, к.б.н. [Ildar R. Minniakhmetov, PhD in Biology];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7045-8215>; eLibrary SPIN: 8643-7056; e-mail: minniakhmetov@gmail.com

Мокрышева Наталья Георгиевна, д.м.н., профессор, академик РАН [Natalya G. Mokrysheva, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9717-9742>; eLibrary SPIN: 5624-3875; e-mail: nm70@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Лаптев Д.Н., Титович Е.В., Федоринин А.А., Безлепкина О.Б., Петеркова В.А., Миннихметов И.Р., Мокрышева Н.Г. Обзор международного опыта скрининга и мониторинга сахарного диабета 1 типа на доклинических стадиях // *Сахарный диабет*. — 2025. — Т. 28. — №6. — С. 587-596. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13361>

TO CITE THIS ARTICLE:

Laptev DN, Titovich EV, Fedorinin AA, Bezlepkin OB, Peterkova VA, Minniakhmetov IR, Mokrysheva NG. Review of international practice of screening and monitoring of type 1 diabetes mellitus at preclinical stages. *Diabetes Mellitus*. 2025;28(6):587-596. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13361>

КЛИНИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ТИПА А

© К.Д. Кокорева^{1,2*}, Н.Н. Волеводз^{1,2}¹ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии имени академика И.И. Дедова», Москва²Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва

Инсулинорезистентность (ИР) типа А — орфанное врожденное заболевание с частотой 1 на 100 тысяч человек. Развитие данной патологии связано с дефектом гена рецептора инсулина *INSR*. Чаще диагностируется среди молодых девушек в связи с симптомами гиперандрогении. У мужчин заболевание выявляется, как правило, после развития сахарного диабета.

В статье представлены описания клинических случаев ИР типа А у девушек-подростков без ожирения и нарушений углеводного обмена. Пациентка 1, 17,9 года, с жалобами на акне, гиперпигментацию в области подмышек, задней поверхности шеи, паховых складок, локтевых сгибов и внутренней поверхности бедер, без ожирения и нарушений менструального цикла. Базальный уровень инсулина составил 101 мкЕД/мл (НОМА-IR 18,9), а в ходе перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) уровень инсулина повысился до 684 мкЕД/мл. Пациентка 2 — 16,6 года, с жалобами на нерегулярный менструальный цикл до 90 дней, нормальным весом и множественными папилломами на теле. При обследовании выявлены нормогликемия на фоне выраженной ИР (до 366 мкЕД/мл в ходе ПГТТ) и лабораторные и ультразвуковые признаки синдрома поликистозных яичников. У обеих пациенток диагноз подтвержден результатами молекулярно-генетического исследования: у пациентки 1 диагностирован ранее описанный в литературе патогенный гетерозиготный вариант в 19 экзоне гена рецептора инсулина *INSR* (NM 000208.4, chr19:7122707C>T, c.3436G>A), приводящий к замене аминокислоты в позиции 1146 белка (p.Gly1146Arg), у пациентки 2 выявлен гетерозиготный ранее не описанный в литературе вариант неизвестной клинической значимости в 17 экзоне гена *INSR* (NM 000208.4) c.3095G>A (HG38, chr19:7125446C>T), приводящий к аминокислотной замене глицина на аспартат в положении 1032 (p.Gly1032Asp). Пациенткам инициирована off-label терапия метформином гидрохлоридом в дозе 1500–2000 мг в сутки.

Данные клинические наблюдения демонстрируют выраженный клинический полиморфизм заболевания, от различающихся жалоб до компонентов синдрома, что обуславливает необходимость персонализированного подхода в лечении таких пациентов. Терапия метформином в высоких дозах может применяться с целью снижения выраженности ассоциированных с ИР черного акантоза, папилломатоза и синдрома поликистозных яичников. Генетическая верификация диагноза позволяет определить прогноз и провести медико-генетическое консультирование семьи.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: инсулинорезистентность типа А; гиперандрогения; синдром поликистозных яичников; черный акантоз; дефект гена рецептора инсулина *INSR*; метформин гидрохлорид.

DIFFERENT CLINICAL CHARACTERISTICS OF TYPE A INSULIN RESISTANCE SYNDROME

© Kristina D. Kokoreva^{1,2*}, Nataliya N. Volevodz^{1,2}¹Endocrinology Research Center, Moscow, Russia²Moscow Regional Clinical Research Institute named after M.F. Vladimirov (MONIKI), Russia

Insulin resistance (IR) type A is an autosomal dominant condition with a prevalence of 1/100 thousand people. It's associated with a defect in the insulin receptor gene *INSR*. It's more often diagnosed among young women due to hyperandrogenism. In men, the disease is usually diagnosed only after they develop diabetes mellitus.

The article presents clinical cases reports of IR type A in an adolescent girls with no obesity and prediabetes and diabetes. Patient 1, 17.9 years old presented complaining of acne, darkening of the skin on armpits, back of the neck, groins, elbows, inner thighs. Her fasting insulin was 101 µed/ml (HOMA-IR 18,9). 2 hours after glucose loading insulin was at the level of 684 µed/ml. Patient 2 — 16.6 years old, presented with the complaints of an irregular menstrual cycle of up to 90 days. She had no excess weight (SDS BMI = -0.7 SD). Multiple skin papillomas were observed. Laboratory and ultrasound signs of polycystic ovary syndrome were revealed, as well as normoglycemia and severe IR (up to 366 µU/ml during oral fasting glucose tolerance test). In both patients, the diagnosis was confirmed by the results of genetic testing. Patient 1 was diagnosed with a pathogenic heterozygous defect in exon 19 of the *INSR* insulin receptor gene (NM 000208.4, ch19:7122707C>T, c.3436G>A), leading to an amino acid substitution at protein position 1146 (p.Gly1146Arg). Patient 2 revealed a heterozygous variant unknown clinical significance in exon 17 of the *INSR* gene (NM 000208.4) c.3095G>A (HG38, chr19:7125446C>T),



leading to the amino acid substitution of glycine for aspartate at position 1032 (p.Gly1032Asp). Metformin off-label therapy (1,500–2,000 mg per day) was initiated in both girls.

Presented clinical case reports demonstrate different patient complaints and clinical characteristics of type A insulin resistance syndrome. Patients with type A IR need personalized approach. High-dose metformin therapy can be used to reduce the severity of IR-associated skin symptoms such as acanthosis nigricans, papillomatosis, and polycystic ovary syndrome. Genetic diagnosis allows determining the prognosis and providing genetic counseling.

KEYWORDS: *Insulin resistance type A; hyperandrogenism; polycystic ovary syndrome; acanthosis nigricans; defect of insulin receptor gene INSR, metformin hydrochloride.*

АКТУАЛЬНОСТЬ

Инсулинорезистентностью (ИР) называют состояние сниженного ответа органов и тканей на действие инсулина. Физиологическая ИР может наблюдаться в период беременности, пубертата, голодания, интеркуррентных инфекционных заболеваний. Кроме этого, причинами ИР могут быть такие патологические состояния, как феохромоцитома, глюкагонома, образование антител к рецептору инсулина (ИР типа В), нарушения сигнального пути инсулина (ИР типа С), а также дефект самого рецептора инсулина — ИР типа А [1].

ИР типа А — орфанное заболевание, предполагаемая частота которого составляет 1:100 000 человек [2]. Заболевание наследуется аутосомно-доминантно. При подобном типе наследования состояние должно наблюдаться среди мужчин и женщин одинаково часто, однако известно, что среди женщин, особенно молодых, заболевание диагностируется в 4 раза чаще [3].

Классической «триадой» симптомов, позволяющих заподозрить заболевание, считают гиперинсулинемию, кожные проявления ИР, такие как черный акантоз, папилломатоз, и признаки гиперандрогении с развитием синдрома поликистозных яичников в отсутствие ожирения [4]. У части пациентов могут наблюдаться нарушения углеводного обмена [5].

На настоящий момент в связи с низкой встречаемостью заболевания публикации, посвященные ИР типа А, представлены в основном описанием единичных клинических случаев [6, 7] или семейных форм заболевания [5, 8, 9], что в совокупности с полиморфизмом клинической картины даже у родственников одной семьи [5, 10], т.е. отсутствием гено-фенотипической корреляции [11], обуславливает не только крайнюю сложность диагностики, но и объясняет отсутствие унифицированной тактики ведения таких пациентов.

Низкая встречаемость патологии диктует необходимость повышения настороженности специалистов в отношении редких генетических синдромов. Данная статья представляет собой описание двух случаев ИР типа А у девушек-подростков, отражающих клинический полиморфизм заболевания. Кроме этого, в статье обсуждается вопрос off-label применения препаратов метформина у пациенток с выраженной ИР и нормогликемией.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЕВ

Пациентка 1, девушка, 17 лет 9 мес, обратилась в консультативно-диагностическое отделение ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России с жалобами на акне и гипер-

пигментацию в области подмышек, на локтевых сгибах, паховых складках и по внутренней поверхности бедер.

Девочка от 2-й нормальной беременности, 2-х самостоятельных родов в срок. Родилась с массой 3,4 кг и длиной тела 52 см. Известно, что бабушка и прабабушка по материнской линии страдают сахарным диабетом 2 типа (СД2), а у старшей сестры отмечается избыток веса с гиперинсулинемией и гиперандрогенией.

Избыток веса, появление и прогрессию потемнения кожи девочка отмечала с 12 лет (рис. 1). По данному поводу ранее принимала препарат метформина в дозе 800 мг/сут. Через 6 месяцев прием препарата прекратила в связи с отсутствием влияния на гиперпигментацию.

При осмотре показатели роста пациентки находились в пределах нормальных значений (рост — 170 см, SDS роста — 1,1 SD). Отмечался некоторый избыток веса — 75,5 кг (SDS индекса массы тела = 1,2 SD). При осмотре обращают на себя внимание акне, acanthosis nigricans в паховых складках, в области подмышек, на локтевых сгибах. Подкожно-жировая клетчатка развита несколько избыточно. Щитовидная железа не увеличена, 0 степени по ВОЗ, клинически — эутиреоз. Стул оформленный. Половое развитие: Таннер 5. Менструальный цикл регулярный.



Рисунок 1. Черный акантоз в области подмышек у пациентки 1.

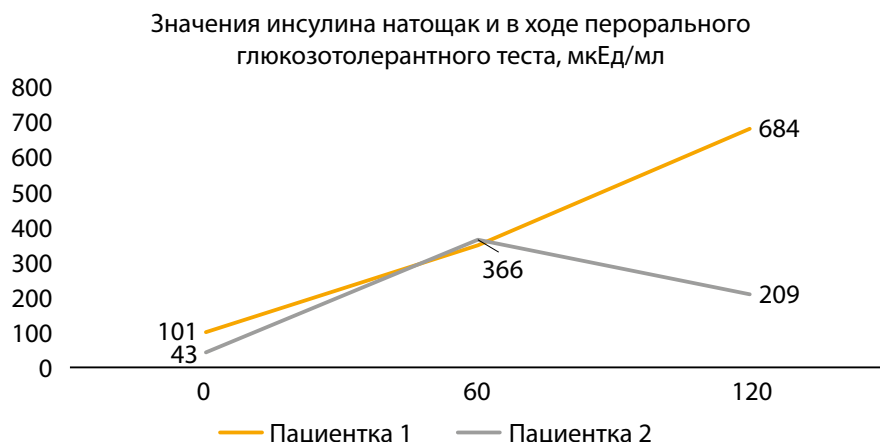


Рисунок 2. Уровни инсулина натощак и в ходе перорального глюкозотолерантного теста у пациентки 1 и пациентки 2.

По месту жительства пациентке было проведено предварительное обследование, в ходе которого выявлено повышение инсулина натощак до 101 мкЕд/мл, а по результатам перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) уровень инсулина увеличился до 684 мкЕд/мл на 120-й минуте теста на фоне нормогликемии (рис. 2): 0 минута теста — глюкоза 4,2 ммоль/л, 120-я минута — 5,3 ммоль/л, HOMA-IR 18,85 при норме до 3. Дислипидемия не отмечалась: общий холестерин — 3,2 ммоль/л, ЛПВП — 1,45 ммоль/л, ЛПНП — 1,6 ммоль/л, триглицериды — 0,5 ммоль/л. Гликированный гемоглобин — 5,1%.

Сочетание выраженной гиперинсулинемии у пациентки без значимого избытка веса является характерным признаком ИР типа А, по поводу чего была проведена генетическая диагностика — NGS секвенирование панели генов «Сахарный диабет — Гиперинсулинизм». В панель были включены следующие гены: *ABCC8*, *AKT2*, *ALMS1*, *ARMC5*, *BLK*, *CACNA1D*, *DIS3L2*, *EIF2AK3*, *FOXA2*, *GATA6*, *GCG*, *GCGR*, *GCK*, *GLIS3*, *GLUD1*, *GPC3*, *HADH*, *HNF1A*, *HNF1B*, *HNF4A*, *IGF1*, *IGF1R*, *INS*, *INSR*, *KCNJ11*, *KDM6A*, *KLF11*, *LIPE*, *MC3R*, *MC4R*, *NEUROD1*, *NSD1*, *PAX4*, *PDX1*, *PGM1*, *PIK3CA*, *PPARG*, *PPP1R3A*, *PTF1A*, *RFX6*, *SH2B1*, *SIM1*, *SLC16A1*, *TUB*, *UCP2*, *WFS1*, *ZFP57* (средняя глубина покрытия — 201х, процент целевых нуклеотидов с эффективным покрытием >10х — 99%). По результатам исследования был выявлен неоднократно ранее описанный в литературе патогенный гетерозиготный вариант в 19 экзоне гена рецептора инсулина *INSR* (NM 000208.4, chr19:7122707C>T, с.3436G>A), приводящий к замене аминокислоты в позиции 1146 белка (p.Gly1146Arg) с глубиной покрытия 260х.

После генетического подтверждения диагноза было проведено дообследование на предмет гиперандрогении: уровень общего тестостерона в норме — 1,5 нмоль/л, ультразвуковых признаков синдрома поликистозных яичников не выявлено (яичники нормальной структуры, правый яичник объемом 3 мл, левый — 3,5 мл).

Пациентке была рекомендована инициация терапии метформином off-label в дозе 1500 мг в сутки (500 мг утром, 1000 мг вечером) с целью воздействия на участки гиперпигментации. Однако через полгода терапии необходимого эффекта от терапии не наблюдалось, в связи с чем было решено увеличить дозу до 2000 мг в сутки. На настоящий момент за пациенткой продолжено катам-

нестическое наблюдение. Планируется поиск выявленного варианта в гене *INSR* у старшей сестры, наблюдающейся с избытком веса, ИР и гиперандрогенией.

Пациентка 2 — 16,6 года, обратилась на амбулаторный прием в связи с жалобами на нарушение менструального цикла. Девочка от 2-х самостоятельных родов на 36-й неделе, масса тела при рождении — 2200 г, длина тела — 47 см. Раннее развитие с некоторой задержкой: ходит с 1 года 4 мес, говорит с 3 лет. Наблюдается у ЛОР-врача с хроническим тонзиллитом и у офтальмолога с миопией. В течение последних 2 месяцев по назначению гинеколога принимает препарат, содержащий инозитол и фолиевую кислоту. Наследственный анамнез отягощен по многоузловому зобу у матери. Сибсов нет.

С момента наступления первой менструации в возрасте 14 лет у девочки отмечался нерегулярный менструальный цикл, до 90 дней. При обследовании по месту жительства на 5-й день менструального цикла были выявлены косвенные признаки синдрома поликистозных яичников: превышение лютеинизирующего гормона (ЛГ) над фолликулостимулирующим гормоном (ФСГ) более чем в 2 раза (ЛГ — 16,6 Ед/л, ФСГ — 7,8 Ед/л), а также повышение уровня общего тестостерона до 4,3 нмоль/л на фоне нормальных значений 17-ОН-прогестерона. Выявлено повышение базального инсулина до 41,6 мкЕд/мл (2,6–24,9). По данным ультразвукового исследования органов малого таза на 9-й день менструального цикла отмечалось увеличение объема правого яичника до 10,7 мл; объем левого яичника — 8,2 мл, яичники мультифолликулярной структуры.

При осмотре: рост — 157,4 см (-0,9 SD), вес — 47 кг, ИМТ — 19 кг/м², SDS ИМТ=-0,7 SD. На коже отмечаются множественные папилломы. Подкожно-жировая клетчатка развита умеренно. Щитовидная железа при пальпации не увеличена, 0 степени по ВОЗ, клинически эутиреоз. Половое развитие Таннер 4 (B4, P4), Менструации нерегулярные.

Для подтверждения гиперандрогении было проведено мультистероидное исследование методом tandem-масс-спектрометрии (ТМС), по результатам которого была установлена гиперандрогения яичникового генеза (общий тестостерон — 2,08 нмоль/л на фоне низких показателей 17ОНпрогестерона, 21-дезокисортизола

Таблица 1. Результаты мультистероидного исследования методом tandemной масс-спектрометрии у пациентки 2

Показатель, единицы измерения	Результат	Референсные значения
17-гидроксипрогестерон, нмоль/л	2,6	0,2–6,0
11-дезоксикортизол (MS), нмоль/л	0,2	0,0–10,0
21-дезоксикортизол (MS), нмоль/л	<0,20	0,0–1,2
Андростендион (МС), нмоль/л	8,35	0,8–9,0
Кортикостерон (MS), нмоль/л	2,4	1,0–50,0
Тестостерон (MS), нмоль/л	0,8	0,3–2,5
Кортизол, (кровь), утро (MS), нмоль/л	182,0	140–360
Альдостерон в положении сидя, пмоль/л	263,0	70–980
Дезоксикортикостерон (MS), нмоль/л	0,1	0,0–10,0
Дегидроэпиандростерон (MS), нмоль/л	7,4	4,0–50,0
17-гидроксипрегненолон, нмоль/л	2,0	0,0–20,0

Таблица 2. Результаты перорального глюкозотолерантного теста у пациентки 2

Время, минуты	0	30-я	60-я	90-я	120-я
Глюкоза, ммоль/л	5,1	6,6	6,7	6,5	6,7
Инсулин, мкЕд/мл	43	77	366	227	209

и высоконормального уровня андростендиона, табл. 1). При повторном УЗИ органов малого таза в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России были выявлены признаки синдрома поликистозных яичников: увеличение объема обоих яичников до 11,2 мл со множественными фолликулами диаметром 0,4–0,8 см.

В связи с повышением базального уровня инсулина был проведен ПГТТ: максимальный уровень инсулина в ходе теста составил 366 мкЕд/мл (рис. 2). Нарушений углеводного обмена выявлено не было (табл. 2). По индексам HOMA-IR (9,75 при норме до 3) и Matsuda (1,1 при норме более 2,5) отмечалась тяжелая ИР, которая в сочетании с отсутствием избытка веса свидетельствовала в пользу синдрома ИР типа А. Проведено NGS секвенирование панели генов «Сахарный диабет — Гиперинсулинизм»: выявлен гетерозиготный ранее не описанный в литературе вариант неизвестной клинической значимости в 17 экзоне гена *INSR* (NM 000208.4) с.3095G>A (HG38, chr19:7125446C>T), приводящий к аминокислотной замене глицина на аспарат в положении 1032 (p.Gly1032Asp) с глубиной покрытия 194х. Вариант не встречается в базе данных популяционных частот gnomAD и расположен в консервативной позиции. Компьютерные алгоритмы предсказывали патогенный эффект варианта на белок. Все экзоны и прилегающие экзон-интронные соединения данного гена были покрыты полностью. Впоследствии вариант был подтвержден секвенированием

по Сэнгеру. Для установления происхождения варианта был проведен сегрегационный анализ: у родителей вариант не выявлен (оценка родства не проводилась). С учетом полученных результатов сегрегационного анализа проведена повторная оценка патогенности выявленного варианта согласно критериям Американского колледжа медицинской генетики и геномики (ACMG): вариант классифицирован как патогенный (критерии PM2, PP3, PM1, PS2, PP4). С целью снижения ИР и коррекции инсулинозависимой гиперандрогении пациентке off-label был рекомендован прием метформина 1500 мг в сутки, однако в связи с развитием побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта доза метформина была снижена до максимально переносимой дозы в 1000 мг в сутки. На фоне приема метформина и назначенного гинекологом препарата, содержащего инозитол и фолиевую кислоту, отмечалась некоторая нормализация менструального цикла. В дальнейшем при неэффективности низких доз метформина планируется перевод пациентки на пробную терапию тиазолидиндионами.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ген рецептора инсулина *INSR* (NM 000208.4) картирован на 19 хромосоме и состоит из 22 экзонов. На настоящий момент известно около 60 мутаций в этом гене, приводящих к развитию инсулинорезистентности типа А [12]. В большинстве случаев ИР

типа А наследуется аутосомно-доминантно, соответственно, клинические проявления заболевания будут наблюдаться у пациентов даже с гетерозиготными изменениями гена. Однако есть данные о том, что дефекты гена *INSR* не во всех случаях характеризуются менделевским наследованием [3]. Выявленный у пациентки 1 дефект гена рецептора инсулина *INSR* с.3436G>A (NM 000208.4, HG38, chr19:7122707C>T), приводящий к замене гуанина на аденин в положении 3436 в комплементарной ДНК в 19 экзоне гена и, соответственно, к аминокислотной замене глицина на аргинин в 1146 положении белка (p.Gly1146Arg), был описан ранее у мальчика 11 лет из Ирана с избытком веса, выраженным черным акантозом в области подмышек и сахарным диабетом. На 120-й минуте ПГТТ у данного пациента уровень инсулина увеличился до 8889,6 пмоль/л (в пересчете 1226,7 мкЕд/мл). Патогенность мутации была также подтверждена исследованиями *in vitro* [13]. У представленной в статье пациентки уровень инсулина в ходе ПГТТ повысился до 684 мкЕд/мл на фоне нормогликемии. У пациентки 2 также отмечалась нормогликемия, что подчеркивает уникальность описанных наблюдений, так как в большинстве публикаций в отечественной и зарубежной медицинской литературе диагноз устанавливался уже после развития нарушений углеводного обмена [5, 7, 8].

ИР типа А на настоящий момент, как и большинство врожденных генетических заболеваний, не имеет этиологического лечения, а применяемая патогенетическая терапия направлена в основном на коррекцию гиперандрогении и профилактику долгосрочных осложнений диабета, которые при ИР типа А могут быть довольно тяжелыми [14, 15]. При этом на ранней стадии заболевания, наоборот, могут отмечаться постпрандиальные гипогликемии, вторичные по отношению к гиперинсулинемии [10, 16, 17].

Метформин и глитазоны, несмотря на ограниченную эффективность, являются основными терапевтическими методами в лечении ИР типа А. Так, пациентке 1 метформин был назначен с целью снижения выраженности черного акантоза, который, как известно, возникает в результате воздействия избыточного количества инсулина на рецепторы инсулиноподобного фактора роста 1 типа на фибробластах и кератиноцитах [1]. Пациентке 2 бигуаниды были рекомендованы в связи с развитием синдрома поликистозных яичников с целью улучшения метаболических параметров, снижения уровня тестостерона и андростендиона [18–20]. Назначение данного класса препаратов требует контроля за развитием побочных эффектов, таких как диарея, тошнота, боли в животе, молочнокислый ацидоз (редко) и дефицит витамина B12 [21]. Риск молочнокислого ацидоза повышается при нарушении функции почек [21]. Кроме этого, в лечении ИР типа А обсуждается возможность применения рекомбинантного инсулиноподобного фактора роста 1 типа, активно используемого в лечении синдромов Донохью и Рабсона–Менденхолла [22] в связи с его положительным влиянием на уровень глюкозы крови [23].

ИР типа А относится к так называемым первичным подтипам ИР, при которых не развивается жировой болезни печени и дислипидемии, в отличие от вторичной

ИР на фоне эктопического отложения жировой ткани, что наблюдается, например, при ожирении и генерализованных или парциальных липодистрофиях [7, 8, 24]. Таким образом, отсутствие нарушений жирового обмена и гепатоза может сыграть ключевую диагностическую роль в определении причин ИР и развившихся нарушений углеводного обмена.

В круг заболеваний, с которыми рекомендуется проводить дифференциальную диагностику синдрома ИР типа А, включают синдром поликистозных яичников как таковой [10] и СД2 типа [6]. Считается, что генетические синдромы, ассоциированные с тяжелой инсулинорезистентностью, выявляются у 0,1–0,5% пациентов, страдающих сахарным диабетом [2].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Осведомленность врачей как первичного звена, так и узких специалистов, о симптомах орфанных заболеваний способствует ранней диагностике и улучшению качества жизни пациентов. ИР типа А — заболевание, диагностика которого сложна не только в силу редкости патологии, но и в связи с возможными различными клиническими проявлениями даже при одном и том же генетическом дефекте. Особенностью представленных клинических наблюдений является верификация диагноза еще до развития преддиабета, что, по нашим данным, является первым в отечественной литературе описанием ИР типа А у девушек-подростков на фоне нормогликемии. В статье также поднимаются вопросы off-label применения бигуанидов с целью коррекции выраженного черного акантоза, папилломатоза и проявлений синдрома поликистозных яичников в отсутствие нарушений углеводного обмена. На настоящий момент отсутствие унифицированной тактики ведения обуславливает необходимость персонализированного подхода в лечении пациентов с ИР типа А, а генетическое подтверждение диагноза позволяет не только спрогнозировать дальнейшее течение заболевания, но и оказать специализированную медицинскую помощь семье пациента в формате медико-генетического консультирования.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Информация о конфликте интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Информация о финансировании. Мультистероидное исследование методом ТМС и молекулярно-генетические исследования проведены с использованием денежных средств, предоставленных благотворительным фондом поддержки и развития филантропии «КАФ».

Участие авторов. Кокорева К.Д. — поисково-аналитическая работа и подготовка финальной версии статьи; Волеводз Н.Н. — редактирование текста, внесение ценных замечаний. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Согласие пациента. Пациенты добровольно подписали информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Сахарный диабет».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Manni A, Quarde A. Endocrine Pathophysiology: a Concise Guide to the Physical Exam Endocrine Pathophysiology. Springer Nature Switzerland AG; 2020. doi: <https://doi.org/10.1007/978-3-030-49872-6>
- Pliszka M, Szablewski L. Severe Insulin Resistance Syndromes: Clinical Spectrum and Management. *Int J Mol Sci*. 2025;26(12):5669. doi: <https://doi.org/10.3390/IJMS26125669>
- Collin-Chavagnac D, Saint-Martin C, Bedidi L, et al. Insulin receptor variants: Extending the traditional Mendelian spectrum. *Genet Med*. 2025;27(6):101404. doi: <https://doi.org/10.1016/J.GIM.2025.101404>
- Hughes EK, Brady MF, Rawla P. *Acanthosis Nigricans*. 2023 Aug 11. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025
- Сечко Е.А., Кураева Т.Л., Петеркова В.А., Лаптев Д.Н. Сахарный диабет, ассоциированный с синдромом инсулинорезистентности типа А // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т. 26. — №3. — С. 284-290. [Sechko EA, Kuraeva TL, Peterkova VA, Laptev DN. Diabetes mellitus associated with type A insulin resistance. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(3):284-290. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM13011>
- Сечко Е.А., Аль-Зрер К.М., Зюзикова З.С., Лаптев Д.Н. Клинический случай инсулинорезистентности типа А у подростка с фенотипом сахарного диабета 2 типа. В сборнике: *Сборник тезисов X (XXXI) Национального диабетологического конгресса с международным участием «Сахарный диабет – неинфекционная пандемия XXI века. Макро- и микрососудистые осложнения. Вопросы междисциплинарного взаимодействия» (НДК 2025) 27–30 мая 2025 года*. М.: 2025. — С. 336. [Sechko EA, Al'-Zrer KM, Zyuzikova ZS, Laptev DN. Klinicheskij sluchaj insulinorezistentnosti tipa A u podrostka s fenotipom saharnogo diabeta 2 tipa. In: Collection of abstracts of the X (XXXI) National Diabetology Congress with international participation "Diabetes mellitus is a non-infectious pandemic of the 21st century. Macro- and microvascular complications. Issues of interdisciplinary interaction", May 25–30, 2025. Moscow; 2025. p. 336. (In Russ.)]
- Lee NW, Jeong JE, Kim YH, et al. A case of type A insulin resistance syndrome in a 14-year-old adolescent girl without common clinical features. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2023;28(Suppl 1):S17-S19. doi: <https://doi.org/10.6065/APEM.2244106.053>
- Koca SB, Kulali MA, Göğüş B, Demirbilek H. Type A insulin resistance syndrome due to a novel heterozygous c.3486_3503del (p.Arg1163_Ala1168del) INSR gene mutation in an adolescent girl and her mother. *Arch Endocrinol Metab*. 2024;68:e210305. doi: <https://doi.org/10.20945/2359-4292-2021-0305>
- Horikawa O, Ugi S, Takayoshi T, et al. A family with type A insulin resistance syndrome caused by a novel insulin receptor mutation. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2023;2023(2):22-0362. doi: <https://doi.org/10.1530/EDM-22-0362>
- Lin L, Chen C, Fang T, et al. Type A insulin resistance syndrome misdiagnosed as polycystic ovary syndrome: a case report. *J Med Case Rep*. 2019;13(1):347. doi: <https://doi.org/10.1186/S13256-019-2304-4>
- Takasawa K, Tsuji-Hosokawa A, Takishima S, et al. Clinical characteristics of adolescent cases with Type A insulin resistance syndrome caused by heterozygous mutations in the β -subunit of the insulin receptor (INSR) gene. *J Diabetes*. 2019;11(1):46-54. doi: <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12797>
- Chandrasekaran P, Weiskirchen R. Cellular and Molecular Mechanisms of Insulin Resistance. *Curr Tissue Microenviron Rep*. 2024;5:79–90. doi: <https://doi.org/10.1007/S43152-024-00056-3>
- Tsuji-Hosokawa A, Takasawa K, Nomura R, et al. Molecular mechanisms of insulin resistance in 2 cases of primary insulin receptor defect-associated diseases. *Pediatr Diabetes*. 2017;18(8):917-924. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12508>
- Angelidi AM, Filippaios A, Mantzoros CS. Severe insulin resistance syndromes. *J Clin Invest*. 2021;131(4):e142245. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI142245>
- Martin XD, Zenobi PD. Type a syndrome of insulin resistance: anterior chamber anomalies of the eye and effects of insulin-like growth factor-I on the retina. *Ophthalmologica*. 2001;215(2):117-123. doi: <https://doi.org/10.1159/000050841>
- Dattani MT, Brook CGD. *Brook's clinical Paediatric Endocrinology*. New Jersey, United States: John Wiley and sons publications; 2020
- Huang Z, Li Y, Tang T, et al. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia associated with a heterozygous missense mutation of R1174W in the insulin receptor (IR) gene. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;71(5):659-665. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2009.03525.x>
- Heidarpour M, Mojarad M, Mazaheri-Tehrani S, et al. Comparative Effectiveness of Antidiabetic Drugs as an Additional Therapy to Metformin in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review of Metabolic Approaches. *Int J Endocrinol*. 2024;2024:9900213. doi: <https://doi.org/10.1155/2024/9900213>
- Moggetti P, Castello R, Negri C, et al. Metformin effects on clinical features, endocrine and metabolic profiles, and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled 6-month trial, followed by open, long-term clinical evaluation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(1):139-146. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.85.1.6293>
- Brand KM, Gottwald-Hostalek U, Andag-Silva A. Update on the therapeutic role of metformin in the management of polycystic ovary syndrome: Effects on pathophysiologic process and fertility outcomes. *Womens Health (Lond)*. 2025;21:17455057241311759. doi: <https://doi.org/10.1177/17455057241311759>
- Vieira IH, Barros LM, Baptista CF, Rodrigues DM, Paiva IM. Recommendations for Practical Use of Metformin, a Central Pharmacological Therapy in Type 2 Diabetes. *Clin Diabetes*. 2022;40(1):97-107. doi: <https://doi.org/10.2337/CD21-0043>
- Меликян М.А., Иванникова Т.Е., Милованова Н.В., и др. Синдром Донохью. Описание клинического случая и опыт применения непрерывной подкожной помповой терапии рекомбинантным ИФР-1 // *Проблемы эндокринологии*. — 2022. — Т. 68. — №5. — С. 79-86. [Melikyan MM, Ivannikova TE, Milovanova NV, et al. Donohue syndrome and use of continuous subcutaneous IGF1 pump therapy. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(5):79-86. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl13121>
- Regan FM, Williams RM, McDonald A, et al. Treatment with recombinant human insulin-like growth factor (rhIGF)-I/rhIGF binding protein-3 complex improves metabolic control in subjects with severe insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(5):2113-2122. doi: <https://doi.org/10.1210/JC.2009-2088>
- 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, Tyulpakov 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>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Кокорева Кристина Дмитриевна**, к.м.н. [Kristina D. Kokoreva, MD, PhD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm.Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6472-7442>; eLibrary SPIN: 1198-8594; e-mail: kristinadk@mail.ru

Волеводз Наталья Никитична, д.м.н., профессор [Natalya N. Volevodz, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6470-6318>; eLibrary SPIN: 1127-0933; e-mail: nnvolevodz@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Кокорева К.Д., Волеводз Н.Н. Клинический полиморфизм инсулинорезистентности типа А // *Сахарный диабет*. — 2025. — Т. 28. — №6. — С. 597-603. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13368>

TO CITE THIS ARTICLE:

Kokoreva KD, Volevodz NN. Different clinical characteristics of type A insulin resistance syndrome. *Diabetes Mellitus*. 2025;28(6):597-603. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13368>