

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

# Сахарный диабет

Diabetes mellitus

ТОМ 29  
выпуск 3 (2026)

научно-практический  
медицинский журнал



ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии  
им. академика И.И. Дедова»  
Минздрава России



РОССИЙСКАЯ  
АССОЦИАЦИЯ  
ЭНДОКРИНОЛОГОВ



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

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

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

# Сахарный диабет

Том 29, №3

Май-Июнь

2026

## 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 2025

**3,492**

**КОНТАКТЫ РЕДАКЦИИ:**

**Адрес:** 117292, 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 22.05.2026 г.  
Подписано в печать 15.07.2026 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<br>metrics | CiteScore 2025 | <b>2.2 (Q3)</b> |
|                   | SJR 2025       | <b>0.222*</b>   |
|                   | SNIP 2025      | <b>0.830</b>    |

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

**EDITORIAL CONTACT**

**Address:** 11, Dmitriya Ul'yanova street, Moscow,  
Russia, 117292

**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. 29 Issue 3**

**May-June**

**2026**

## BIMONTHLY PEER-REVIEW MEDICAL JOURNAL

**EDITOR-in-CHIEF**

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

**DEPUTY EDITOR-in-CHIEF**

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

**SCIENCE EDITOR**

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

**MANAGING EDITOR**

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

**EDITORIAL COUNCIL**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

# СОДЕРЖАНИЕ

# TABLE OF CONTENTS

| ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |     | ORIGINAL STUDIES                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Н.А. Демидов, М.А. Кантемирова, М.Б. Анциферов<br><b>СРАВНЕНИЕ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА В МОСКВЕ В 2018 И 2025 гг.</b>                                                                                                                                                                                                                                      | 204 | Demidov N.A., Kantemirova M.A., Antsiferov M.B.<br><b>COMPARISON OF EPIDEMIOLOGICAL INDICATORS IN TYPE 1 DIABETES MELLITUS IN MOSCOW FOR 2018 AND 2025</b>                                                                                                                                                                                                                                        |
| К.Г. Корнева, О.Б. Безлепкина, Л.Г. Стронгин, Е.В. Колбасина, М.В. Будылина, Н.В. Макеева<br><b>ИММУНОГЕНЕТИКО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПРОФИЛИ УЗДОРОВЫХ СИБСОВ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА</b>                                                                                                                                                                                            | 213 | Korneva K.G., Bezlepkina O.B., Strongin L.G., Kolbasina E.V., Budylina M.V., Makeeva N.V.<br><b>IMMUNOGENETIC-METABOLIC PROFILES IN CLINICALLY HEALTHY SIBLINGS OF PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES</b>                                                                                                                                                                                              |
| Е.Г. Старостина, Т.С. Котова<br><b>ОСОБЕННОСТИ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА С ПСИХООРГАНИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ</b>                                                                                                                                                                                                                                                                          | 222 | Starostina E.G., Kotova T.S.<br><b>CHARACTERISTICS OF TYPE 1 DIABETIC PATIENTS WITH PSYCHOORGANIC SYNDROME</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Ю.В. Нелаева, А.А. Нелаева, С.А. Ведерникова, М.С. Архипова, Е.А. Лихачева<br><b>АНАЛИЗ СТРАТИФИКАЦИИ РИСКА САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА У ЛИЦ С КЛИНИЧЕСКИМИ ПРИЗНАКАМИ ДЕСИНХРОНОЗА</b>                                                                                                                                                                                                      | 237 | Nelaeva Y.V., Nelaeva A.A., Vedernikova S.A., Arkhipova M.A., Likhacheva E.A.<br><b>ANALYSIS OF THE RISK STRATIFICATION OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS IN INDIVIDUALS WITH CLINICAL SIGNS OF DESYNCHRONOSIS</b>                                                                                                                                                                                      |
| А.С. Жданова, Ж.Е. Белая, М.Ш. Шамхалова, Н.В. Русяева, А.А. Жданова, Н.П. Трубицына, О.Ю. Сухарева, Д.Е. Мироненков, Л.И. Ибрагимова, О.Г. Мельникова, О.М. Шмидт, Л.В. Никанкина, А.И. Слепцова, В.В. Гунькина, Г.А. Мельниченко<br><b>САРКОПЕНИЯ У ПАЦИЕНТОК С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА В ПОСТМЕНОПАУЗЕ: ХАРАКТЕРИСТИКА ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ, ЛАБОРАТОРНЫХ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ</b> | 245 | Zhdanova A.S., Belaya Z.E., Shamkhalova M.S., Rusyaeva N.V., Zhdanova A.A., Trubitsyna N.P., Sukhareva O.Y., Mironenkov D.E., Ibragimova L.I., Melnikova O.G., Schmidt O.M., Nikankina L.V., Sleptsova A.I., Gunkina V.V., Melnichenko G.A.<br><b>SARCOPENIA IN POSTMENOPAUSAL PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS: CHARACTERISTICS OF FUNCTIONAL, LABORATORY, AND INSTRUMENTAL INDICATORS</b> |
| Е.С. Демина, М.А. Барская, А.С. Комбарова, И.Д. Матвеева, А.В. Доброва, Е.Е. Петряйкина<br><b>РЕЗУЛЬТАТЫ ПОСТРЕГИСТРАЦИОННОГО КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ИНСУЛИНОВОЙ ПОМПЫ TRUCARE III У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА</b>                                                                                                                                                  | 256 | Demina E.S., Barskaya M.A., Kombarova A.S., Matveeva I.D., Dobrova A.V., Petryaykina E.E.<br><b>RESULTS OF A POST-REGISTRATION CLINICAL STUDY OF THE TRUCARE III INSULIN PUMP IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS</b>                                                                                                                                                       |
| Emad Mahmoud Eltayef, Karam Gharb, Lujain A. Ghannawi, Safaa Ehssan Atta, Isam Noori Salman<br><b>КОРРЕЛЯЦИЯ МЕЖДУ УРОВНЯМИ ИФР-2 И ИФР-1 У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА В ИРАКЕ</b>                                                                                                                                                                                               | 269 | Emad Mahmoud Eltayef, Karam Gharb, Lujain A. Ghannawi, Safaa Ehssan Atta, Isam Noori Salman<br><b>CORRELATION BETWEEN IGF-2 AND IGF-1 LEVELS IN TYPE 1 DIABETIC IRAQI PATIENTS</b>                                                                                                                                                                                                                |
| ОБЗОРЫ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |     | REVIEWS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Т.Н. Сафонова, Г.В. Зайцева<br><b>РОЛЬ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГЛАЗНОЙ ПОВЕРХНОСТИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ</b>                                                                                                                                                                                                    | 277 | Safonova T.N., Zaitseva G.V.<br><b>THE ROLE OF TRACE ELEMENTS IN THE PATHOGENESIS OF OCULAR SURFACE DISEASES IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS: CURRENT CONCEPTS AND CLINICAL PERSPECTIVES</b>                                                                                                                                                                                                          |
| А.Ю. Бабенко, В.И. Алфёрова<br><b>МЕСТО ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ ПРОИЗВОДНЫХ СУЛЬФОНИЛМОЧЕВИНЫ И МЕТФОРМИНА В СОВРЕМЕННОЙ ПАРАДИГМЕ ЛЕЧЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА</b>                                                                                                                                                                                                                   | 283 | Babenko A.Y., Alferova V.I.<br><b>THE PLACE OF FIXED COMBINATION OF SULFONYLUREA DERIVATIVES AND METFORMIN IN THE MODERN TREATMENT PARADIGM FOR TYPE 2 DIABETES MELLITUS</b>                                                                                                                                                                                                                      |
| Е.А. Шестакова<br><b>КОНЦЕПЦИЯ ИНТЕНСИВНОЙ СТАРТОВОЙ ТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 290 | Shestakova E.A.<br><b>RATIONALE FOR THE CONCEPT OF COMBINED INITIAL THERAPY IM TYPE 2 DIABETES MELLITUS</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |     | CASE REPORT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Т.Л. Кураева, П.А. Чернуха, А.О. Емельянов<br><b>СОЧЕТАНИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА С CHARGE СИНДРОМОМ: ИХ ВЗАИМНОЕ ВЛИЯНИЕ, СЛОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ</b>                                                                                                                                                                                                                                     | 296 | Kuraeva T.L., Chernukha P.A., Emelyanov A.O.<br><b>COMBINATION OF TYPE 1 DIABETES MELLITUS WITH CHARGE SYNDROME: THEIR MUTUAL INFLUENCE, DIAGNOSTIC DIFFICULTIES</b>                                                                                                                                                                                                                              |

## СРАВНЕНИЕ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА В МОСКВЕ В 2018 И 2025 гг.



© Н.А. Демидов<sup>1</sup>, М.А. Кантемирова<sup>2\*</sup>, М.Б. Анциферов<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Поликлиника Щербинская, Москва

<sup>2</sup>Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина, Москва

<sup>3</sup>Эндокринологический диспансер, Москва

**ОБОСНОВАНИЕ.** Сахарный диабет (СД) — это социально значимое заболевание с высоким уровнем распространенности. Для улучшения качества медпомощи во всем мире используются регистры заболеваний, которые позволяют проанализировать различные показатели и оценить их динамику.

**ЦЕЛЬ.** Анализ эпидемиологических показателей взрослых пациентов с СД 1 типа (СД1) в Москве за 2025 г. в сравнении с аналогичными показателями за 2018 г. по данным Московского сегмента Базы данных клинко-эпидемиологического мониторинга сахарного диабета на территории Российской Федерации (БД СД)

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Исследование проведено на основании Московского сегмента БД СД по состоянию на 31.12.2025 г., в котором на момент исследования было зарегистрировано 21 296 взрослых пациентов с СД1. Исследование является сплошным ретроспективным когортным аналитическим эпидемиологическим.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** За период с 2018 по 2025 гг. количество пациентов с СД1 выросло на 19,4%. При этом, не отмечено значительной динамики по уровню HbA<sub>1c</sub> и доле пациентов, достигших уровня HbA<sub>1c</sub> менее 7,0%. Регистрируемая распространенность осложнений СД за изучаемый период выросла с 55,1 до 63,1%. Самыми распространенными осложнениями, как и в 2018 г., являются: диабетическая нейропатия (50,2%), диабетическая ретинопатия (31,4%) и диабетическая нефропатия (24,9%). Чаще всего пациенты с СД1 получают базис-болюсную инсулинотерапию с использованием аналогов инсулина. При этом, с 4,2 до 11,9% увеличилась доля пациентов, использующих инсулиновый дозатор (ИД).

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Отмечается неуклонный рост распространенности СД1, количества пациентов с СД1 и регистрируемой частоты его осложнений на основании Московского сегмента БД СД. Чаще всего выявляются полинейропатия, нефропатия, ретинопатия. Более 90% пациентов получают аналоги человеческого инсулина в режиме многократных инъекций или с помощью ИД.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** сахарный диабет 1 типа; База данных клинко-эпидемиологического мониторинга сахарного диабета на территории Российской Федерации.

## COMPARISON OF EPIDEMIOLOGICAL INDICATORS IN TYPE 1 DIABETES MELLITUS IN MOSCOW FOR 2018 AND 2025

© Nikolay A. Demidov<sup>1</sup>, Mariia A. Kantemirova<sup>2\*</sup>, Mikhail B. Antsiferov<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Shcherbinsk clinic, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Botkin Hospital, Moscow, Russia

<sup>3</sup>Endocrinology dispensary, Moscow, Russia

**BACKGROUND:** Diabetes mellitus is a socially significant disease with a high prevalence. To improve the quality of medical care, disease registries are used all over the world, which allow us to analyze various indicators and assess their dynamics.

**AIM:** Analysis of epidemiological indicators of adult patients with type 1 diabetes mellitus (DM1) in Moscow in 2025 compared with similar indicators in 2018 according to the State Register of Diabetes Mellitus (SRDM)

**MATERIALS AND METHODS:** The study was conducted on the basis of the database of the Moscow segment of the State Register of Diabetes Mellitus (SRDM) as of 31.12.2025, in which 21 296 adult patients with DM1 were registered at the time of the study. The study is a full-design retrospective cohort analytical epidemiological study.

**RESULTS:** From 2018 to 2025, the number of patients with DM1 increased by 19.4%. At the same time, there was no significant dynamics in the level of HbA<sub>1c</sub> and the proportion of patients who reached the HbA<sub>1c</sub> level of less than 7.0%. The reported prevalence of diabetes complications increased from 55.1% to 63.1% during the study period. The most common complications, as in 2018, are: diabetic neuropathy (50.2%), diabetic retinopathy (31.4%) and diabetic nephropathy (24.9%) (Fig. 7). Most often, patients with DM1 receive basic insulin therapy using insulin analogues. At the same time, the proportion of patients using only an ultra-short insulin analog with an insulin dispenser (pump) increased from 4.2% to 11.9%.

**CONCLUSION:** According to the State Register of Diabetes Mellitus (SRDM) there has been an increase in the number of patients with DM1, as well as the reported incidence of its complications. Diabetic polyneuropathy, nephropathy, and retinopathy are most often detected. More than 90% of patients receive human insulin analogues in multiple injection regimens or using insulin dispensers.

**KEYWORDS:** type 1 diabetes mellitus; the system for clinical and epidemiological monitoring of diabetes mellitus in the Russian Federation.



## ОБОСНОВАНИЕ

Сахарный диабет (СД) относится к социально значимым неинфекционным заболеваниям. Его распространенность с каждым годом растет [1]. Во всем мире для оценки и улучшения качества медицинской помощи используются регистры заболеваний. В Российской Федерации основным эпидемиологическим инструментом мониторинга СД является База данных клинико-эпидемиологического мониторинга сахарного диабета на территории Российской Федерации (БД СД). Подобные информационные системы позволяют проанализировать большое количество различных показателей больных СД, а также оценить их динамику. Анализ данных БД СД позволяет принимать организационные решения, направленные на улучшение качества медицинской помощи пациентам с СД 1 типа (СД1) [2, 3].

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

На основании данных Московского сегмента БД СД проанализировать основные клинико-эпидемиологические показатели пациентов с СД1 за 2025 г. и сравнить с аналогичными данными за 2018 г.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Место и время проведения исследования

В исследовании использованы данные Московского сегмента БД СД, в котором на 31.12.2025 г. было зарегистрировано 21 296 взрослых пациентов с СД1. Проведено их сравнение с аналогичными показателями на 01.09.2018 г.

### Изучаемые популяции

*Критерии включения:* пациенты с СД1 в возрасте 18 лет и старше

*Критерии исключения:* пациенты с СД1 моложе 18 лет, пациенты, у которых в базе отсутствовали анализируемые данные.

### Способ формирования выборки из изучаемой популяции

Для исследования использовалась сплошная выборка. Все данные для проведения анализа были обезличены.

### Дизайн исследования

Исследование является наблюдательным ретроспективным анализом данных Московского сегмента БД СД за 2025 г. по сравнению с аналогичными показателями за 2018 г.

### Методы

На основании данных пациентов с СД1, полученных из Московского сегмента БД СД за 2025 г., был проведен анализ основных показателей: распределение по возрастным группам, по длительности заболевания, по уровню гликированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ). Также была оценена распространенность и структура наиболее часто регистрируемых осложнений и структура терапии СД1. Полученные данные сравнивались с аналогичными показателями за 2018 г.

## Статистический анализ

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием Microsoft Excel 2019, программы StatTech v. 4.0.6 (разработчик — ООО «Статтех», Россия). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и долей в %.

## Этическая экспертиза

Данное исследование является наблюдательным, ретроспективным. Данные пациентов представлены в обезличенной форме. В этом случае этическая экспертиза представленных материалов не требуется.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Основные эпидемиологические показатели

По состоянию на 31.12.2025 г. по данным Московского сегмента БД СД на учете состояло 21 296 пациентов с СД1 старше 18 лет (11 272 мужчины (52,9%), 10 024 женщины (47,1%)), что на 19,4% больше, чем на 01.09.2018 г. (17 839 чел., из них 9704 мужчины (54,4%) и 8135 женщин (45,6%)). Таким образом, наблюдается неуклонный ежегодный прирост распространенности СД1 (рис. 1).

Заболеваемость СД1 на протяжении исследуемого периода остается стабильной. При этом существенное снижение заболеваемости в 2025 г. (рис. 2) связано с тем, что часть данных о пациентах с СД1, заболевших в конце 2025 г., будет введена в 2026 г., что, скорее всего, приведет к стабилизации показателей заболеваемости.

Распределение по полу и возрасту за изучаемый период осталось практически неизменным: в 2025 г. мужчины составляли 52,9%, а женщины — 47,1%, что сопоставимо с показателями 2018 г. (54,4% и 45,6% соответственно). Средний возраст пациентов в 2025 г. составил  $42,0 \pm 15,0$  года, а средняя длительность заболевания —  $17,5 \pm 12,0$  года. Аналогичные данные за 2018 г. составили  $42,1 \pm 14,4$  года и  $16,7 \pm 11,7$  года соответственно [4].

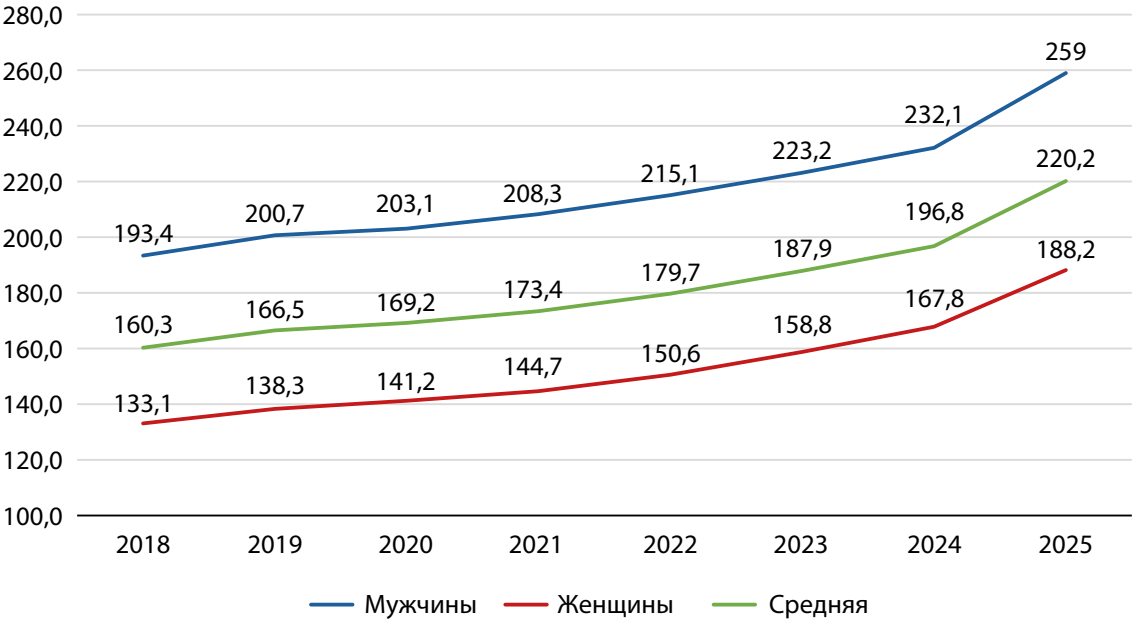
Средние показатели индекса массы тела (ИМТ) и  $HbA_{1c}$  в 2018 и 2025 гг. значимо не различались (табл. 1).

При анализе распределения пациентов по возрастным группам в 2025 г., как и в 2018 г., большинство пациентов находилось в возрастных группах 31–40 лет, 41–50 лет и 21–30 лет (рис. 3). При этом, отмечается рост доли пациентов в возрастной группе 18–20 лет на 34% (с 4,7 до 6,3%).

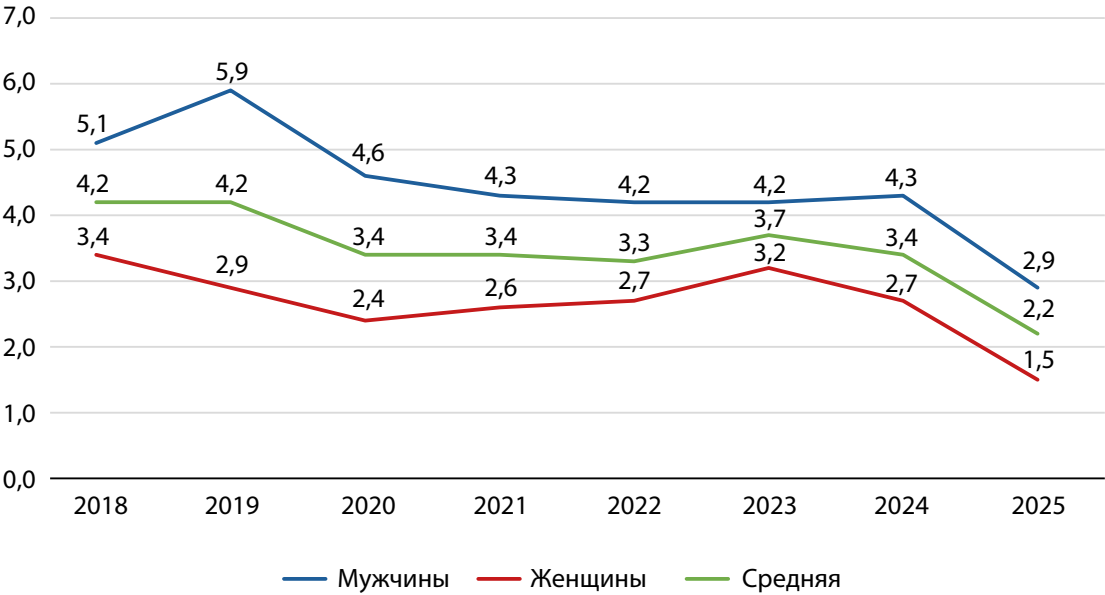
В 2025 г., как и в 2018 г., длительность заболевания у большинства пациентов находилась в пределах 5–10 лет (19,9%) и 11–15 лет (17,1%) (рис. 4).

За изучаемый период не отмечено существенной динамики показателей гликемического контроля. Средний уровень  $HbA_{1c}$  в 2025 г. составил  $7,7 \pm 1,3\%$ , а в 2018 г. —  $7,7 \pm 1,5\%$ . Уровень  $HbA_{1c}$  был известен у 93,4% пациентов, целевой уровень  $HbA_{1c}$  ( $<7\%$ ) был достигнут у 28,5% в 2018 г. и у 30,5% пациентов в 2025 г. (рис. 5).

Уровень  $HbA_{1c}$  у пациентов, использующих инсулиновый дозатор (ИД), составил 7,5%, а у пациентов, использующих инсулин в режиме многократных инъекций (МИИ), — 7,7% ( $p > 0,05$ ).



**Рисунок 1.** Анализ распространенности сахарного диабета 1 типа у взрослых ( $\geq 18$  лет) пациентов на 100 тыс. населения с 2018 по 2025 гг. по данным Московского сегмента Базы данных клинико-эпидемиологического мониторинга сахарного диабета на территории Российской Федерации.



**Рисунок 2.** Анализ заболеваемости сахарного диабета 1 типа у взрослых ( $\geq 18$  лет) пациентов на 100 тыс. населения с 2018 по 2025 гг. по данным Московского сегмента Базы данных клинико-эпидемиологического мониторинга сахарного диабета на территории Российской Федерации.

**Таблица 1.** Основные показатели у взрослых ( $\geq 18$  лет) пациентов с сахарным диабетом 1 типа за 2018 и 2025 гг. по данным Московского сегмента Базы данных клинико-эпидемиологического мониторинга сахарного диабета на территории Российской Федерации

| Показатели              | 2018 г.         | 2025 г.         | P-значение |
|-------------------------|-----------------|-----------------|------------|
| Количество пациентов, n | 17 839          | 21 296          | -          |
| Возраст, лет            | 42,1 $\pm$ 14,4 | 42,0 $\pm$ 15,0 | НД*        |
| Длительность СД, лет    | 16,7 $\pm$ 11,7 | 17,5 $\pm$ 12,0 | НД*        |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>  | 25,0 $\pm$ 4,4  | 25,1 $\pm$ 4,7  | НД*        |
| HbA <sub>1c</sub> , %   | 7,7 $\pm$ 1,5   | 7,7 $\pm$ 1,3   | НД*        |

**Примечание.** \* — статистически незначимо. СД — сахарный диабет; ИМТ — индекс массы тела; HbA<sub>1c</sub> — гликированный гемоглобин.

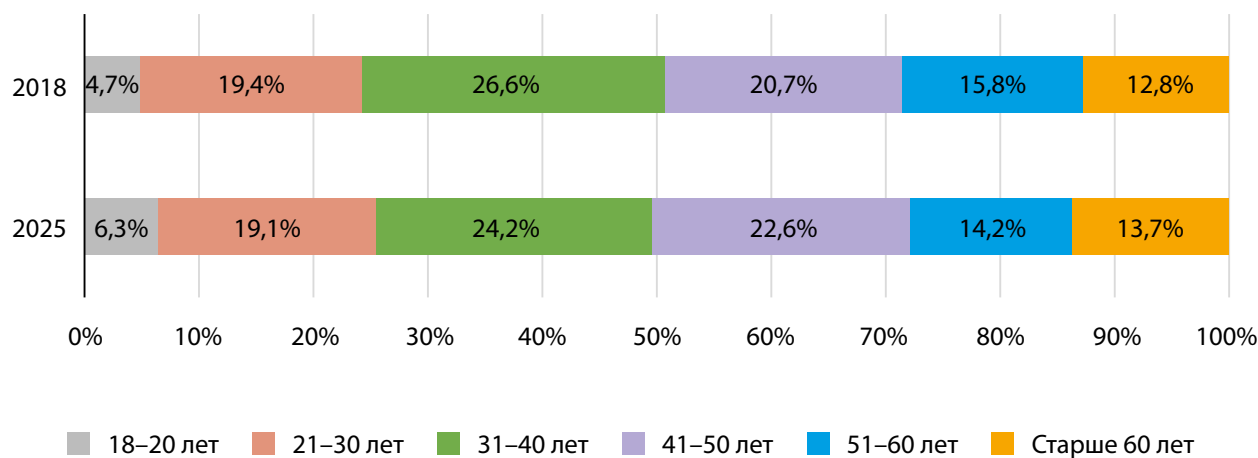


Рисунок 3. Сравнительный анализ распределения по возрастным группам у взрослых ( $\geq 18$  лет) пациентов с сахарным диабетом 1 типа за 2018 и 2025 гг. по данным Московского сегмента Базы данных клинико-эпидемиологического мониторинга сахарного диабета на территории Российской Федерации.

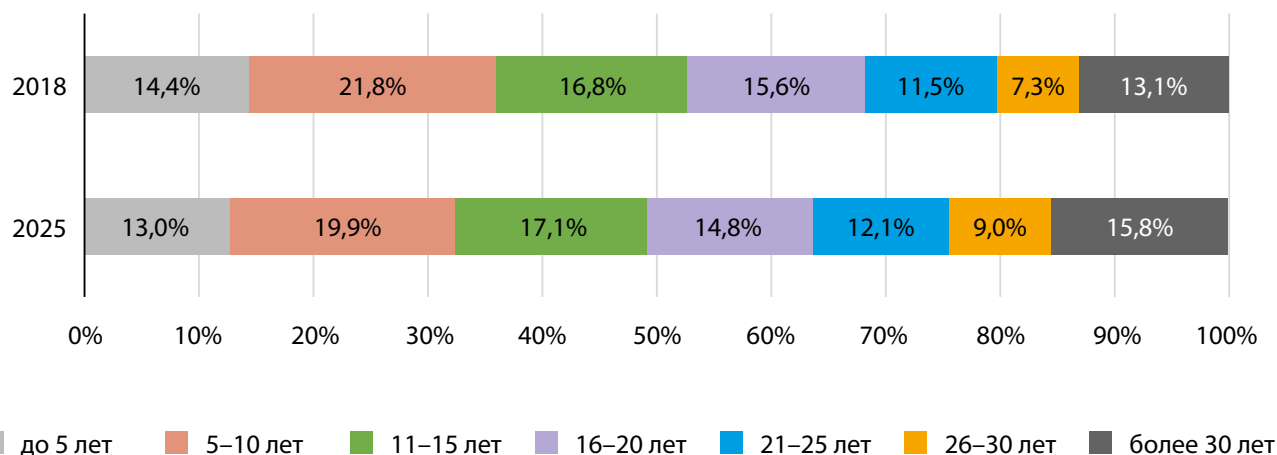


Рисунок 4. Сравнительный анализ распределения по длительности заболевания у взрослых ( $\geq 18$  лет) пациентов с сахарным диабетом 1 типа за 2018 и 2025 гг. по данным Московского сегмента Базы данных клинико-эпидемиологического мониторинга сахарного диабета на территории Российской Федерации.

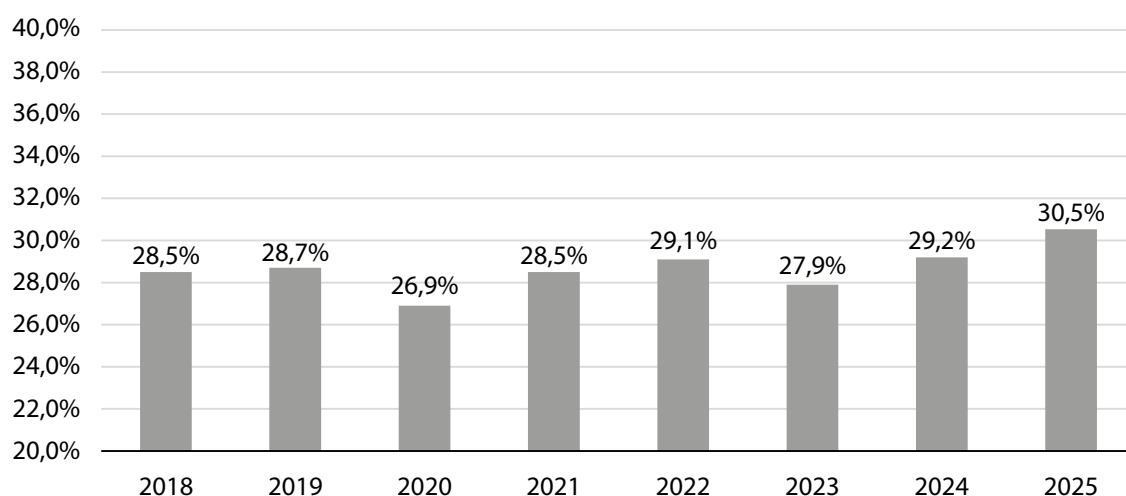
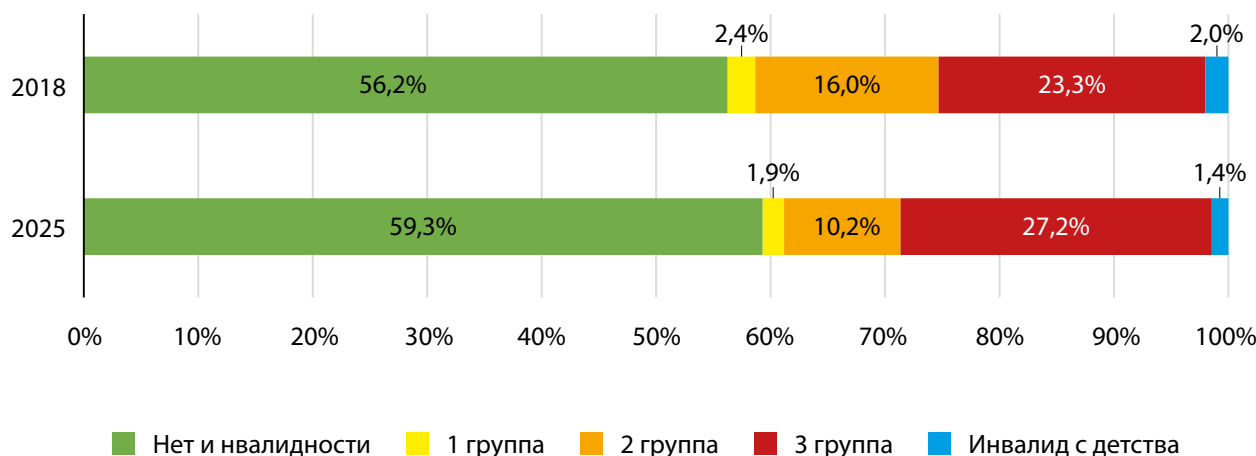


Рисунок 5. Динамика доли взрослых ( $\geq 18$  лет) пациентов с сахарным диабетом 1 типа с уровнем HbA<sub>1c</sub> менее 7,0% за период с 2018 по 2025 гг. по данным Московского сегмента Базы данных клинико-эпидемиологического мониторинга сахарного диабета на территории Российской Федерации.



**Рисунок 6.** Сравнительный анализ структуры инвалидности у взрослых ( $\geq 18$  лет) пациентов с сахарным диабетом 1 типа за 2018 и 2025 гг. по данным Московского сегмента Базы данных клинико-эпидемиологического мониторинга сахарного диабета на территории Российской Федерации.

### Осложнения и инвалидность

Инвалидность в 2018 г. имели 43,4% пациентов. В 2025 г. их доля составила 40,7%. Чаще всего пациенты имели инвалидность 3-й группы (23,3% в 2018 г., 27,2% в 2025 г.). Отмечается тенденция к снижению доли пациентов с инвалидностью 1-й и 2-й групп при увеличении доли больных СД1 с инвалидностью 3-й группы (рис. 6).

В 2025 г. осложнения СД1 были зарегистрированы у 62,9% пациентов (13 392 чел.), в то время как в 2018 г. — у 55,1% пациентов (9824 чел.) [4]. Это может быть связано как с улучшением диагностики, так и с повышением качества ввода данных в БД СД. При этом у 40,6% пациентов ( $n=5440$ ) имелось только одно осложнение СД, у 31,7% ( $n=4247$ ) — 2 осложнения, у 17,5% человек ( $n=2340$ ) — 3 осложнения. Более 3 осложнений имели 10,2% пациентов ( $n=1365$ ). У пациентов, получающих инсулинотерапию с помощью ИД, осложнения были зарегистрированы в 69,5% случаев, на режиме МИИ — у 62,0%. Самыми распространенными осложнениями у пациентов с СД1 стали диабетическая нейропатия (10 691 чел., 50,2%), диабетическая ретинопатия (ДР) (6687 чел., 31,4%) и диабетическая нефропатия (5303 чел., 24,9%) (рис. 7). Наибольшая динамика прироста частоты осложнений была отмечена для атеросклероза (более чем в 4 раза — с 0,7 до 3,6%), хронической сердечной недостаточности (ХСН) (прирост более чем в 2,5 раза — с 0,5 до 1,2%). Следует отметить снижение в 2 раза частоты диабетической комы (с 0,6 до 0,3%) (рис. 7).

Данные о стадии хронической болезни почек (ХБП) в 2025 г. были представлены у 82,9% пациентов с ХБП (всего с ХБП — 5535 чел., из них стадия известна у 4587 чел.) об уровне альбуминурии — у 69,9% (3227 из 5535 чел.). При этом у большинства пациентов была выявлена ХБП С2. Структура ХБП представлена на рисунке 8.

По данным 2025 г. отмечается тенденция к росту доли пациентов с ХБП С3а и С5 и снижению доли больных с ХБП С1.

Среди больных с ДР стадия данного осложнения в 2025 г. была указана у 81,3% пациентов. Структура ДР значительно не изменилась по сравнению с 2018 г. Отмечается снижение с 22,2 до 17,3% доли пациентов с отсутствием данных о стадии ДР (рис. 9).

### Инсулинотерапия

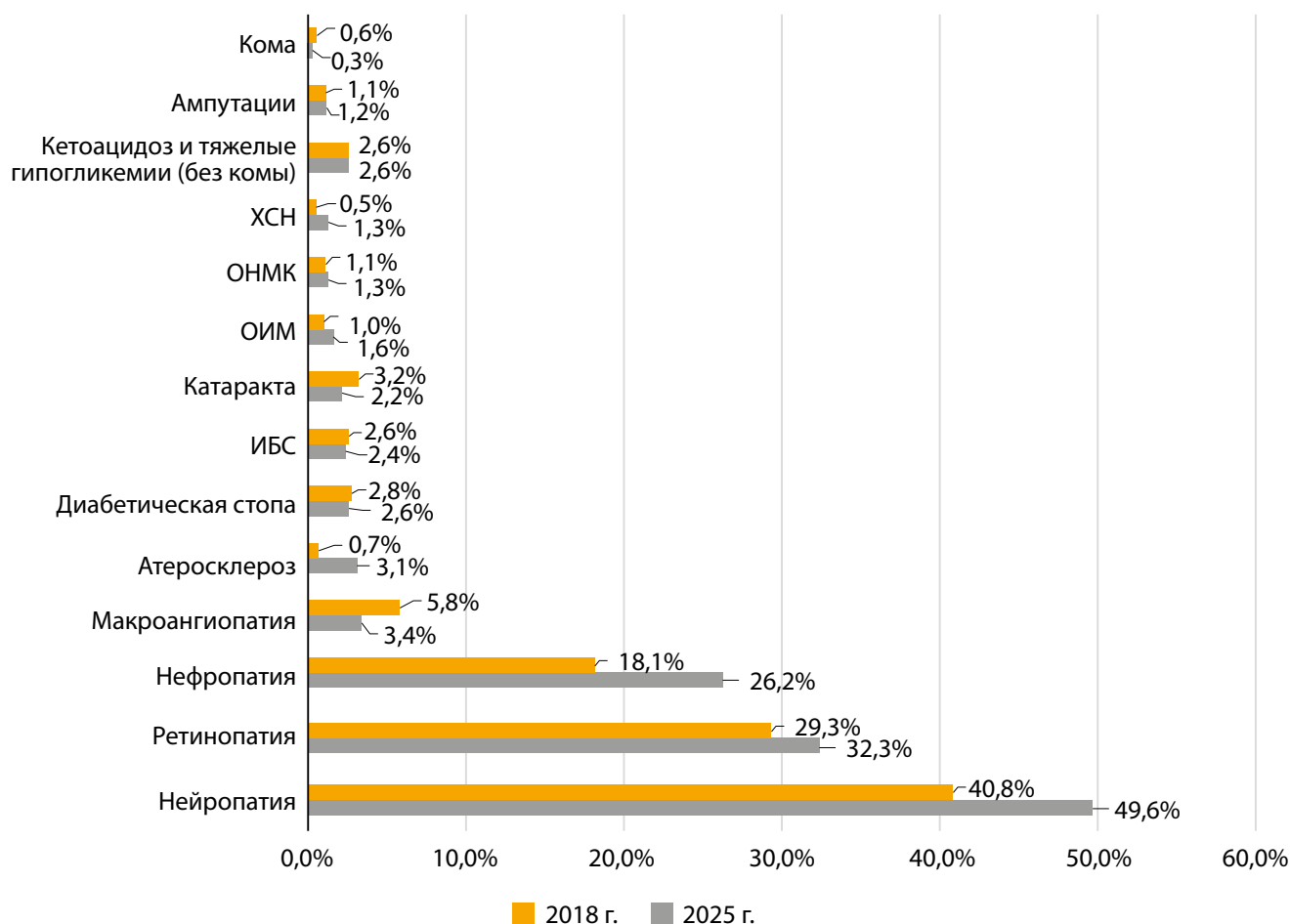
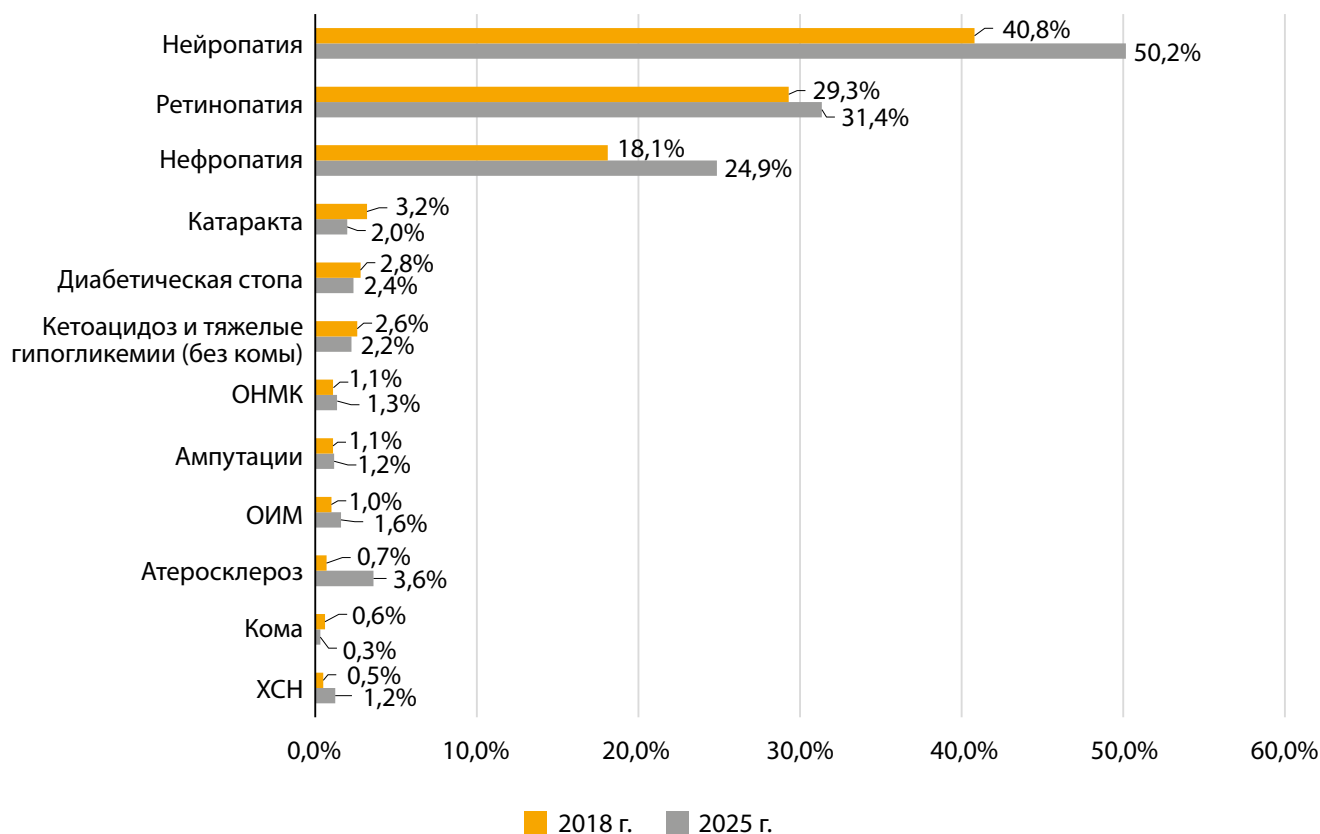
В 2018 г. 95,8% больных СД1 (17 096 чел.) находились на МИИ, 4,2% пациентов (743 чел.), находившихся на ИД, использовали в лечении только аналоги инсулина ультракороткого действия. Более 90% получаемого инсулина (как базального, так и прандиального) было представлено инсулиновыми аналогами, около 10% — генно-инженерными инсулинами человека.

Данные о получаемой в 2025 г. терапии имелись у 21 228 чел. Большая часть пациентов (90,0%) находилась на МИИ. Только инсулин ультракороткого действия получали 2763 чел. (13,0%). Большинство пациентов (95,7%) получали аналоги инсулина ультракороткого, длительного/сверхдлительного действия. Применение нерациональных схем терапии отмечено менее чем у 0,8% пациентов (173 чел.).

Таким образом, за 6-летний период в 2 раза увеличилась доля пациентов, использующих в терапии только инсулины ультракороткого действия, что свидетельствует о росте использования ИД в терапии СД1.

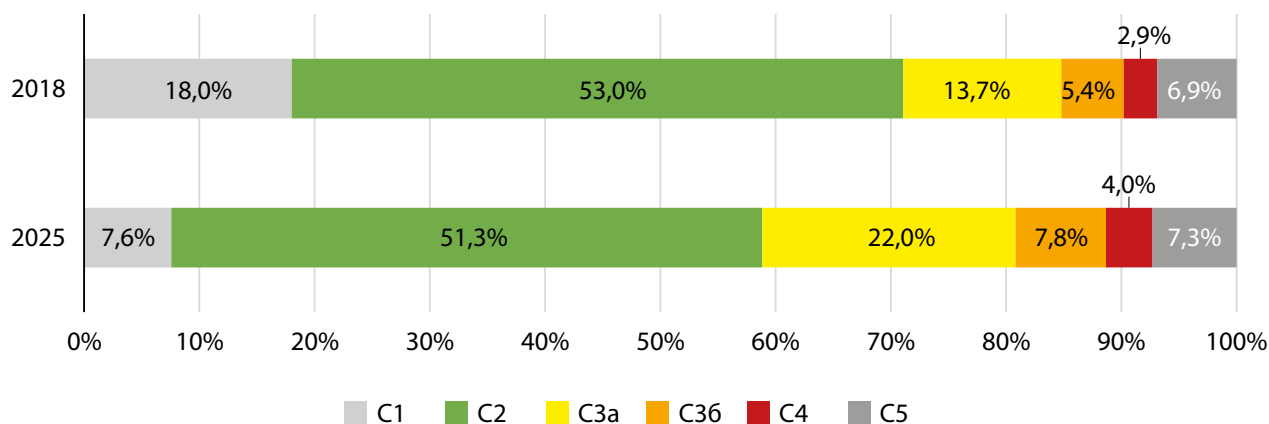
### ОБСУЖДЕНИЕ

За период 2018–2025 гг. отмечается рост числа пациентов с СД1, а также регистрируемых осложнений данного заболевания. Большинство эпидемиологических исследований проводится среди детей и подростков, у которых за последнее десятилетие также наблюдается рост заболеваемости и распространенности СД1 [5]. В целом, в мире наблюдается подобная тенденция роста распространенности СД1 как среди детей, так и среди взрослых, однако, данные отличаются в зависимости от популяции [6]. Стоит учитывать влияние на заболеваемость СД1 и других медико-социальных факторов, таких как увеличение числа людей с избыточной массой тела, стрессы, миграцию населения [7]. Особо стоит отметить влияние вирусов, способных инициировать аутоиммунный процесс. Нельзя исключить и факты некорректного типирования СД1 у взрослых, что может влиять на оценку его истинной распространенности. Более широкое внедрение в клиническую практику современных методов диагностики маркеров аутоиммунного процесса,

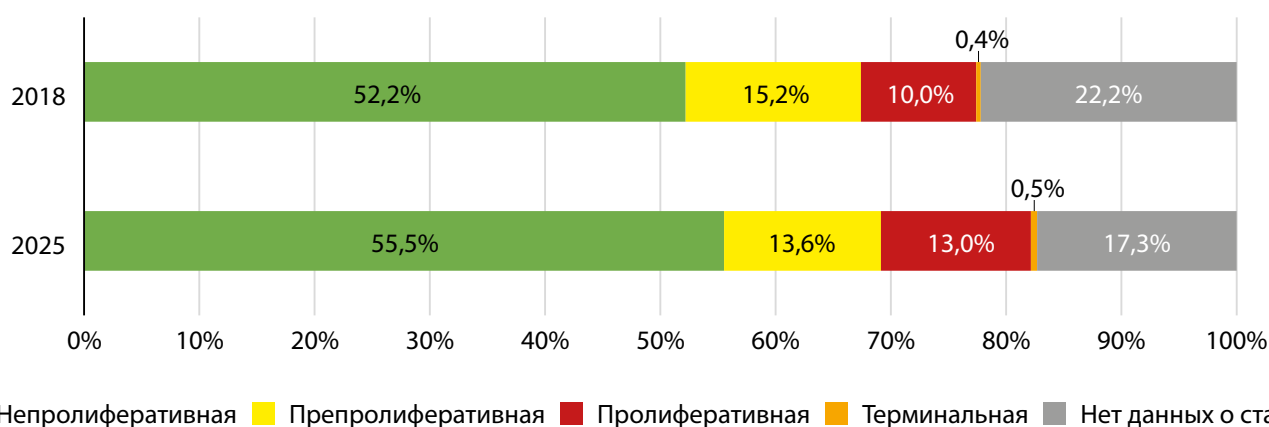


**Рисунок 7.** Сравнительный анализ частоты осложнений у взрослых ( $\geq 18$  лет) пациентов с сахарным диабетом 1 типа за 2018 и 2025 гг. по данным Московского сегмента Базы данных клинико-эпидемиологического мониторинга сахарного диабета на территории Российской Федерации.

**Примечание.** ИБС — ишемическая болезнь сердца; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ОИМ — острый инфаркт миокарда; ХСН — хроническая сердечная недостаточность.



**Рисунок 8.** Сравнительный анализ структуры хронической болезни почек у взрослых ( $\geq 18$  лет) пациентов с сахарным диабетом 1 типа за 2018 и 2025 гг. по данным Московского сегмента базы данных клинико-эпидемиологического мониторинга сахарного диабета на территории Российской Федерации.



**Рисунок 9.** Сравнительный анализ диабетической ретинопатии у взрослых ( $\geq 18$  лет) пациентов с сахарным диабетом 1 типа за 2018 и 2025 гг. по данным Московского сегмента Базы данных клинико-эпидемиологического мониторинга сахарного диабета на территории Российской Федерации.

приводящего к СД1, будет способствовать точной и своевременной диагностике заболевания [7, 8, 9]. В 2025 г. отмечен рост доли пациентов в возрастной группе 18–20 лет на 34%, что может свидетельствовать об улучшении диагностики СД1 [10].

Систематические обзоры проведенных эпидемиологических исследований распространенности СД1 у взрослых в различных странах сталкиваются с определенными трудностями в оценке динамики распространенности данного заболевания, которые могут быть связаны с популяционными особенностями, а также особенностями диагностики, типирования и учета пациентов. Необходимы дальнейшие эпидемиологические исследования, учитывающие данные факторы [9, 11].

С появлением современных методов, позволяющих отсрочить манифестацию СД1 при своевременном его выявлении на доклинической стадии, все чаще поднимаются вопросы о необходимости проведения скрининга пациентов из групп риска [12].

Основные задачи терапии СД1 связаны с достижением целей гликемического контроля, профилактикой осложнений и повышением качества жизни пациентов. При этом достижение целевого показателя гликемического контроля помогает предотвратить развитие поздних осложнений. Согласно «Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом»

(12-е издание, 2025 г.) одним из основных показателей достижения целевых значений гликемического контроля является уровень  $HbA_{1c}$ , причем для большинства взрослых пациентов с СД целевым является показатель менее 7,0% [13]. Стоит отметить, что в этом диапазоне находится менее 30% пациентов, что требует выявления факторов, влияющих на данный показатель и разработки комплекса мер по улучшению гликемического контроля у пациентов с СД1.

Пандемия COVID-19, вероятно, также внесла свой вклад в рост заболеваемости СД1, а также числа его осложнений [5]. Недавние исследования показали, что люди с СД1 подвержены более высокому риску заболеваемости и смертности от COVID-19 [14]. По нашим данным [15], полученным в разгар пандемии (2020 г.), COVID-19 при СД1 увеличивает летальность мужчин в 7,5 раза, женщин — в 5 раз по сравнению с общей популяцией больных СД1. При этом данные Московского сегмента БД СД не позволяют в полной мере оценить вклад пандемии COVID-19 в рост частоты распространенности тех или иных осложнений СД1.

Согласно проведенному нами анализу данных, у пациентов на терапии с использованием ИД отмечается более низкий уровень  $HbA_{1c}$ , чем у пациентов на инсулинотерапии в режиме МПИ (различия статистически незначимы). В настоящее время в Москве ИД используют

11,9% больных СД1. Большинство исследований указывало на улучшение гликемического контроля при использовании инсулиновых помп по сравнению с режимом МИИ. Однако почти в 40% исследований не было выявлено существенной разницы в достижении целей гликемического контроля между двумя этими методами [16]. При этом в ряде исследований продемонстрировано снижение риска тяжелых гипогликемий и распространенности осложнений СД1 на фоне использования данного режима терапии [17, 18].

Рост количества регистрируемых осложнений по данным Московского сегмента БД СД может быть связан как с улучшением их диагностики, так и с более качественным заполнением базы данных. Наибольший прирост по числу пациентов был отмечен в отношении диабетической нефропатии. Вероятнее всего, это связано с повышением частоты исследования креатинина крови с последующим введением данных БД СД. Косвенно это подтверждается тем, что у больных СД 2 типа (СД2) регистрация ХБП также выросла за период с 2015 по 2025 гг. почти в 10 раз. Если сравнивать аналогичные показатели с данными эпидемиологических исследований по стране, то они будут сопоставимы. Данные эпидемиологических исследований в России и в Москве в частности также указывают на неуклонный рост распространенности СД1 [19]. По стране так же, как и в Москве, самыми распространенными осложнениями являются диабетическая нейропатия, нефропатия и ДР. Также отмечено, что уровень  $HbA_{1c}$  был известен у 93,4% пациентов по данным Московского сегмента БД СД, в то время как по России данный показатель известен менее чем у 50% пациентов. Такое расхождение может быть связано как с более качественным заполнением базы данных, так и с недостаточной лабораторной диагностикой в регионах. Целевой уровень  $HbA_{1c}$  (<7%) достигается у 29% пациентов с СД1 по стране (данные БД СД на середину 2024 г.), в Москве аналогичный показатель за 2025 г. составил 30,5% [10, 19].

По России аналогами инсулина при СД1 обеспечены только 84,8% пациентов [10], в то время как в Москве данный показатель составляет 95%.

#### Ограничения исследования

Как и любые исследования, основанные на анализе баз данных, настоящее исследование имеет ряд ограничений, связанных с дефектами заполнения и возможностями БД СД. Результаты лабораторного обследования пациентов, данные по наличию осложнений и терапии указаны не у всех пациентов, соответственно, анализ проводился на основании имеющихся показателей (указаны более чем у 80% пациентов).

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сахарный диабет 1 типа является социально-значимым заболеванием, распространенность которого неуклонно растет с каждым годом. По данным Московского сегмента БД СД наблюдается постоянный рост числа больных СД1, а также зарегистрированных осложнений данного заболевания. За период с 2018 по 2025 гг. отмечается рост зарегистрированных осложнений заболевания, что может быть связано как с улучшением диагностики, так и с более качественным ведением регистра.

Наиболее часто регистрируются такие осложнения СД1, как полинейропатия, нефропатия, ДР. Структура данных осложнений сопоставима. Наибольшая динамика прироста частоты осложнений была отмечена для атеросклероза и ХСН, также следует отметить двукратное снижение частоты диабетической комы. При этом средний уровень  $HbA_{1c}$  значительно не изменился, что свидетельствует о значительном влиянии других факторов на риск развития осложнений СД, требующих дальнейшего изучения и наблюдения. Подавляющее большинство пациентов используют в терапии инсулиновые аналоги. При этом почти в 2 раза выросла доля пациентов, использующих для введения инсулина ИД (помпы).

Только 30,5% пациентов достигают целей гликемического контроля, что требует разработки и внедрения дополнительных подходов для повышения качества терапии больных СД1.

Данные Московского сегмента БД СД и аналогичные показатели по РФ сопоставимы.

#### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источники финансирования.** Исследование выполнено на базе Эндокринологического диспансера ДЗМ с использованием ресурсов данного учреждения.

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

**Участие авторов.** Анциферов М.Б. — формирование концепции и дизайна исследования, сбор, анализ и интерпретация данных, внесение в рукопись существенных правок; Демидов Н.А. — формирование концепции и дизайна исследования, сбор, анализ и интерпретация данных, внесение в рукопись существенных правок; Кантемирова М.А. — сбор, анализ и интерпретация данных, внесение в рукопись существенных правок.

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. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas, 10th ed.* Brussels: Belgium; 2021. Available at: <https://www.diabetesatlas.org>
2. Magliano DJ, Chen L, Islam RM, et al. Trends in the incidence of diagnosed diabetes: a multicountry analysis of aggregate data from 22 million diagnoses in high-income and middle-income settings. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(4):203-211. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30402-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30402-2)
3. Анциферов М.Б., Демидов Н.А. Регистр больных сахарным диабетом в Москве: возможности анализа и контроля клинко-эпидемиологических параметров // *Здоровье мегаполиса*. — 2020. — Т. 1. — №2. — С. 8–19. [Antsiferov MB, Demidov NA. Register of patients with diabetes mellitus in Moscow: possibilities of analysis and control of clinical and epidemiological parameters. *City Healthcare.* 2020;1(2):8-19. (In Russ.)) doi: <https://doi.org/10.47619/2713-2617.zm.2020.v1i2>

4. Демидов Н.А., Мишра О.А., Анциферов М.Б. Сахарный диабет 1 типа в Москве - 2018 г. (по данным Московского сегмента Федерального регистра сахарного диабета) // *Фарматека*. — 2018. — №11(364). — С. 74–79. [Demidov NA, Mishra OA, Antsiferov MB. Type 1 diabetes mellitus in Moscow - 2018 (according to the Moscow segment of the Federal Diabetes Register). *Farmateka*. 2018;(11(364));74–79. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2018.11.74-78>
5. 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, Bezlepikina OV, 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>
6. Vanderniet JA, Jenkins AJ, Donaghue KC. Epidemiology of Type 1 Diabetes. *Curr Cardiol Rep*. 2022;24(10):1455–1465. doi: <https://doi.org/10.1007/s11886-022-01762-w>
7. Rewers M, Ludvigsson J. Environmental risk factors for type 1 diabetes. *Lancet*. 2016;387(10035):2340–2348. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30507-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30507-4)
8. Felton JL, Redondo MJ, Oram RA, et al. Islet autoantibodies as precision diagnostic tools to characterize heterogeneity in type 1 diabetes: a systematic review. *Commun Med (Lond)*. 2024;4(1):66. doi: <https://doi.org/10.1038/s43856-024-00478-y>
9. Harding JL, Wander PL, Zhang X, et al. The Incidence of Adult-Onset Type 1 Diabetes: A Systematic Review From 32 Countries and Regions. *Diabetes Care*. 2022;45(4):994–1006. doi: <https://doi.org/10.2337/dc21-1752>
10. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Эпидемиология и ключевые клинико-терапевтические показатели сахарного диабета в Российской Федерации в разрезе стратегических целей Всемирной организации здравоохранения // *Сахарный диабет*. — 2025. — Т. 28. — №1. — С. 4–17. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Epidemiology and key clinical and therapeutic indicators of diabetes mellitus in Russian Federation according to the World Health Organization's strategy goals. *Diabetes mellitus*. 2025;28(1):4–17. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM13292>
11. Leslie RD, Evans-Molina C, Freund-Brown J, et al. Adult-Onset Type 1 Diabetes: Current Understanding and Challenges. *Diabetes Care*. 2021;44(11):2449–2456. doi: <https://doi.org/10.2337/dc21-0770>
12. 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>
13. Дедов И.И., Шестакова М.В., Сухарева О.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, О.Ю. Сухаревой. 12-й выпуск // *Сахарный диабет*. — 2025. — Т. 28. — №55. — С. 1–175. [Dedov I, Shestakova M, Sukhareva O, et al. Standards of Specialized Diabetes Care / Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V., Sukhareva O.Yu. 12th Edition. *Diabetes mellitus*. 2025;28(55):1–175. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM202555>
14. Chahal S, Raj RG, Kumar R. Risk of Type 1 Diabetes Mellitus in SARS-CoV-2 Patients. *Curr Diabetes Rev*. 2025;21(5):e240524230298. doi: <https://doi.org/10.2174/0115733998290807240522045553>
15. Демидов Н.А., Андреева А.В., Анциферов М.Б. Сахарный диабет и COVID-19 в Москве: статус 2020 г. // *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2021. Т. 10, № 2. С. 32–40. doi: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2021-10-2-32-40>
16. Calderon Martinez E, Castillo JL, Zachariah Saji S, et al. Insulin Pump Therapy vs Multiple Daily Insulin Injections for Glycemic Control in Children With Type 1 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis [retracted in: *Cureus*. 2024 Dec 19;16(12):r154. doi: 10.7759/cureus.r154]. *Cureus*. 2024;16(1):e52054. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.52054>
17. Neves JC, Neves JS, Neves C, Carvalho D. Predictors of the effectiveness of insulin pumps in patients with type 1 diabetes mellitus. *Endocrine*. 2022;75(1):119–128. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-021-02837-4>
18. McAuley SA, Vogrin S, Lee MH, et al. Less Nocturnal Hypoglycemia but Equivalent Time in Range Among Adults with Type 1 Diabetes Using Insulin Pumps Versus Multiple Daily Injections. *Diabetes Technol Ther*. 2021;23(6):460–466. doi: <https://doi.org/10.1089/dia.2020.0589>
19. 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>

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

**\*Кантемирова Мария Алексеевна [Mariia K. Kantemirova, MD];** адрес: Россия, 125284, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 5 [address: 5 2nd Botkinsky drive, 125284 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7425-8918>; eLibrary SPIN: 1617-2644; e-mail: maria.kant@mail.ru

**Анциферов Михаил Борисович, д.м.н., профессор [Mikhail B. Antsiferov, MD, PhD, Professor];**  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9944-2997>; eLibrary SPIN: 1035-4773; e-mail: antsiferov@rambler.ru  
**Демидов Николай Александрович, к.м.н. [Nikolay A. Demidov, MD, PhD];**  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8289-0032>; eLibrary SPIN: 7715-4508; e-mail: Nicolay13@mail.ru

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

## ЦИТИРОВАТЬ:

Демидов Н.А., Кантемирова М.А., Анциферов М.Б. Сравнение эпидемиологических показателей сахарного диабета 1 типа в Москве в 2018 и 2025 гг. // *Сахарный диабет*. — 2026. — Т. 29. — №3. — С. 204–212. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13303>

## TO CITE THIS ARTICLE:

Demidov NA, Kantemirova MA, Antsiferov MB. Comparison of epidemiological indicators in type 1 diabetes mellitus in Moscow for 2018 and 2025. *Diabetes Mellitus*. 2026;29(3):204–212. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13303>

## ИММУНОГЕНЕТИКО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПРОФИЛИ У ЗДОРОВЫХ СИБСОВ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА



© К.Г. Корнева<sup>1\*</sup>, О.Б. Безлепкина<sup>2</sup>, Л.Г. Стронгин<sup>1</sup>, Е.В. Колбасина<sup>3</sup>, М.В. Будылина<sup>4,5</sup>, Н.В. Макеева<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород

<sup>2</sup>ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии имени академика И.И. Дедова», Москва

<sup>3</sup>Нижегородская областная детская клиническая больница, Нижний Новгород

<sup>4</sup>Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова, Чебоксары

<sup>5</sup>Республиканская детская клиническая больница, Чебоксары

<sup>6</sup>Детская республиканская клиническая больница, Йошкар-Ола

**ОБОСНОВАНИЕ.** Клинически здоровые сибсы пациентов с сахарным диабетом 1 типа (СД1) характеризуются иммуногенетической и метаболической гетерогенностью, что ограничивает точность оценки индивидуального риска при использовании отдельных маркеров. Комплексная оценка HLA-риска, статуса аутоантител (ААТ) и метаболических показателей может улучшить выявление доклинических стадий заболевания.

**ЦЕЛЬ.** Выявить иммуногенетико-метаболические профили среди клинически здоровых сибсов пациентов с СД1 на основе интеграции HLA-риска, статуса ААТ и метаболических показателей, а также оценить их потенциальное значение в характеристике доклинической стадии заболевания.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** В многоцентровое проспективное когортное исследование включены 420 участников: 254 пациента с впервые выявленным СД1 (0–17 лет) и 166 их здоровых сибсов. Определяли ААТ (IAA, GADA, IA-2A, ZnT8A, ICA), гликированный гемоглобин (HbA<sub>1c</sub>) и С-пептид, выполняли HLA-типирование аллелей локусов II класса HLA-DR и HLA-DQ. Для выделения профилей использовали двухэтапный кластерный анализ. Применяли непараметрические методы,  $\chi^2$ , логистическую регрессию, ROC-анализ и анализ бессобытийной выживаемости ( $p < 0,05$ ).

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** Среди 166 сибсов двухэтапный кластерный анализ (силуэтная мера 0,49) выделил четыре иммуногенетико-метаболических профиля: изолированный генетический (21%) — высокий HLA-риск без ААТ и метаболических нарушений; ранний аутоиммунный (22%) —  $\geq 1$  ААТ и высокий HLA-риск без выраженных метаболических изменений; метаболический (27%) — отсутствие ААТ, снижение С-пептида и преобладание низкого/промежуточного HLA-риска; комбинированный (31%) —  $\geq 1$  ААТ, HbA<sub>1c</sub>  $\geq 5,4\%$  у 100%, сниженный С-пептид  $< 0,54$  нг/мл у 24% и высокий HLA-риск у 59%. За 7,1 года СД1 развился у 4,2% сибсов, чаще в комбинированном профиле (7,8%) при отсутствии статистически значимых различий. ZnT8A были ассоциированы с принадлежностью к комбинированному профилю. Медиана числа ААТ была выше при дебюте СД1 (3 против 0;  $p = 0,006$ ). Включение сниженного С-пептида сопровождалось увеличением дискриминантной способности модели ( $AUC = 0,857$ ).

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Среди клинически здоровых сибсов пациентов с СД1 выявлены различные иммуногенетико-метаболические профили, определяемые сочетанием HLA-риска, статуса ААТ и метаболических показателей. Профиль, сочетающий аутоиммунную активность и признаки снижения функционального резерва  $\beta$ -клеток, характеризовался более высокой частотой манифестации СД1.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** сахарный диабет 1 типа; сибсы; островковые аутоантитела; HLA-риск; иммуногенетико-метаболические профили; кластерный анализ.

## IMMUNOGENETIC-METABOLIC PROFILES IN CLINICALLY HEALTHY SIBLINGS OF PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES

© Kseniya G. Korneva<sup>1\*</sup>, Olga B. Bezlepkina<sup>2</sup>, Leonid G. Strongin<sup>1</sup>, Elena V. Kolbasina<sup>3</sup>, Marina V. Budylna<sup>4,5</sup>, Nataliya V. Makeeva<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

<sup>2</sup>Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

<sup>3</sup>Nizhny Novgorod Regional Children's Hospital, Nizhny Novgorod, Russia

<sup>4</sup>I.N. Ulianov Chuvash State University, Cheboksary, Russia

<sup>5</sup>Republican Children's Clinical Hospital, Cheboksary, Russia

<sup>6</sup>Republican Children's Clinical Hospital, Yoshkar-Ola, Russia

**BACKGROUND:** Clinically healthy siblings of patients with type 1 diabetes (T1D) exhibit immunogenetic and metabolic heterogeneity, which limits the accuracy of individual risk assessment when single markers are used. Integration of HLA risk, islet autoantibody (AAb) status, and metabolic parameters may improve identification of the preclinical stages of T1D.



**AIM:** To identify immunogenetic-metabolic profiles among clinically healthy siblings of patients with T1D based on the integration of HLA risk, AAb status, and metabolic parameters, and to assess their potential role in characterizing the preclinical stage of the disease.

**MATERIALS AND METHODS:** This multicenter prospective cohort study included 420 participants: 254 patients with newly diagnosed T1D (aged 0–17 years) and 166 of their healthy siblings. AAb (IAA, GADA, IA-2A, ZnT8A, ICA), glycated hemoglobin ( $HbA_{1c}$ ), and C-peptide were measured, and HLA typing of class II loci (HLA-DR and HLA-DQ) was performed. Immunogenetic-metabolic profiles were identified using two-step cluster analysis. Statistical analyses included nonparametric tests,  $\chi^2$  test, logistic regression, ROC analysis, and event-free survival analysis ( $p < 0.05$ ).

**RESULTS:** Among the 166 siblings, two-step cluster analysis (silhouette measure 0.49) identified four immunogenetic-metabolic profiles: isolated genetic (21%) — high HLA risk without autoantibodies or metabolic abnormalities; early autoimmune (22%) —  $\geq 1$  autoantibody and high HLA risk without significant metabolic changes; metabolic (27%) — absence of autoantibodies, reduced C-peptide, and predominance of low/intermediate HLA risk; and combined (31%) —  $\geq 1$  autoantibody,  $HbA_{1c} \geq 5.4\%$  in 100%, reduced C-peptide  $< 0.54$  ng/mL in 24%, and high HLA risk in 59%. During 7.1 years of follow-up, T1D developed in 4.2% of siblings and was numerically more frequent in the combined profile (7.8%) without statistically significant differences. A significant linear trend was observed for increasing frequencies of IA-2A, ZnT8A, and GADA toward T1D onset ( $p < 0.001$ ). ZnT8A were an independent predictor of belonging to the combined profile. The median number of autoantibody types was higher at T1D onset (3 vs 0;  $p = 0.006$ ). Inclusion of reduced C-peptide was associated with improved discriminative performance of the model ( $AUC = 0.857$ ).

**CONCLUSION:** Distinct immunogenetic-metabolic profiles were identified in clinically healthy siblings of patients with T1D based on the combination of HLA risk, AAb status, and metabolic parameters. The profile characterized by concurrent autoimmune activity and reduced  $\beta$ -cell functional reserve was characterized by a higher frequency of T1D onset.

**KEYWORDS:** type 1 diabetes; siblings; islet autoantibodies; HLA risk; immunogenetic-metabolic profile; cluster analysis.

## ОБОСНОВАНИЕ

Сахарный диабет 1 типа (СД1) — аутоиммунное заболевание, при котором происходит постепенная утрата функции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, приводящая к развитию абсолютной инсулиновой недостаточности. Согласно современным представлениям, СД1 развивается постепенно и до клинической манифестации проходит доклинические стадии, характеризующиеся бессимптомной аутоиммунной активностью [1]. Наличие островковых аутоантител (ААТ) рассматривается как ранний маркер аутоиммунного процесса, а появление  $\geq 2$  ААТ ассоциируется с высоким риском последующего развития заболевания [2].

Родственники первой степени родства пациентов с СД1 относятся к группе повышенного риска вследствие генетической предрасположенности, прежде всего ассоциированной с определенными HLA-гаплотипами (HLA-антигены главного комплекса гистосовместимости человека). Однако высокий генетический риск сам по себе недостаточен для развития клинического СД1. Переход к заболеванию определяется взаимодействием генетических, средовых, иммунологических и метаболических факторов [3–4]. Современные исследования подчеркивают гетерогенность доклинического процесса и необходимость комплексной оценки лиц из групп риска с учетом совокупности биомаркеров, а не только факта наличия ААТ.

Несмотря на накопленные данные о роли отдельных ААТ и генетических маркеров, иммуногенетико-метаболическая неоднородность среди клинически здоровых сибсов пациентов с СД1 изучена недостаточно.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявить иммуногенетико-метаболические профили среди клинически здоровых сибсов пациентов с СД1 на основе интеграции HLA-риска, статуса ААТ и метабо-

лических показателей, а также оценить их потенциальное значение в характеристике доклинической стадии заболевания.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Место и время проведения исследования

**Место проведения.** Набор пациентов проводился в эндокринологических отделениях ГБУЗ Нижегородской области «Нижегородская областная детская клиническая больница» (г. Нижний Новгород), бюджетного учреждения «Республиканская детская клиническая больница» Министерства здравоохранения Чувашии (г. Чебоксары), ГБУ Республики Марий Эл «Детская республиканская клиническая больница» (г. Йошкар-Ола).

**Время исследования.** Набор участников проводился в период с октября 2017 г. по ноябрь 2020 г. Срок окончания периода наблюдения — февраль 2026 г.

### Изучаемые популяции

В исследовании изучались две популяции: пациенты с впервые выявленным СД1 и их здоровые братья/сестры (сибсы).

**Критерии включения для популяции пациентов с СД1:** возраст 0–17 лет включительно; диагноз СД1, установленный согласно диагностическим критериям (ВОЗ, 1999–2013 гг.).

**Критерии включения для популяции здоровых сибсов:** братья и сестры пациентов с СД1 (потомки одних родителей); отсутствие лабораторных критериев СД1 на момент включения (уровень глюкозы крови и гликированный гемоглобин ( $HbA_{1c}$ ) ниже диагностических порогов СД1).

### Способ формирования выборки из изучаемой популяции

В обеих популяциях применялся сплошной способ формирования выборки. Пациенты с впервые выявленным СД1 включались последовательно при

госпитализации в участвующие центры в период набора. Для формирования группы клинически здоровых sibсов приглашались братья и сестры включенных пациентов с СД1. При наличии в семье нескольких здоровых sibсов в исследование включались все лица, соответствующие критериям отбора.

#### Дизайн исследования

Многоцентровое проспективное наблюдательное когортное исследование.

#### Методы

Забор образцов крови у пациентов с СД1 осуществлялся в течение 1–2 дней с момента госпитализации, у здоровых sibсов — амбулаторно в течение 1–2 недель. Образцы крови доставлялись в централизованную сертифицированную лабораторию ООО «Централизованная лаборатория АВК-Мед» с соблюдением всех необходимых правил транспортировки. Концентрацию ААТ в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с использованием микропланшетного спектрофотометра Tecan Sunrise (Tecan Austria GmbH, Австрия). Определялись антитела IgG к инсулину — IAA (Orgentec, Германия), тирозинфосфатазе — IA-2A (Medipan, Германия), транспортеру цинка 8 — ZnT8A (Medipan), антитела к островковым клеткам — ICA (Biomerica, США), глутамат-декарбоксилазе — GADA (Euroimmun AG, Германия). Пороговые значения положительных ААТ соответствовали рекомендациям производителей: GADA >4 МЕ/мл, IA-2A >10 МЕ/мл, ZnT8A >15 Ед/мл, IAA >10 Ед/мл. Для ICA результат оценивался по индексу, значения >0 интерпретировались как положительные. HbA<sub>1c</sub> оценивали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на анализаторе VARIANT IV TURBO (Bio-RAD, США/Франция). Референсный интервал 4–6,2%. Уровень С-пептида оценивали методом твердофазного хемилюминесцентного иммуноанализа на анализаторе IMMULITE 2000XPI (Siemens Healthcare Diagnostics, США). Референсный интервал 0,9–7,1 нг/мл.

HLA-типирование аллелей II класса проводилось с использованием амплификации целевых участков генов *HLA-DRB1*, *HLA-DQA1* и *HLA-DQB1* с последующим секвенированием нового поколения (NGS). Геномную ДНК выделяли из венозной крови стандартным методом. Амплификацию выполняли с использованием локус-специфических праймеров, направленных на полиморфные участки генов *HLA-DRB1*, *HLA-DQA1* и *HLA-DQB1* (преимущественно экзон 2); праймеры обеспечивали селективную амплификацию целевых локусов и минимизировали коамплификацию паралогичных последовательностей (в частности, *HLA-DRB3/4/5* для локуса *DRB1*). Индексирование библиотек проводили в соответствии с протоколом производителя. Парноконцевое секвенирование (2×300 нт) выполняли на платформе Illumina MiSeq (Illumina, США). Выравнивание прочтений и определение аллелей осуществляли с использованием базы данных IMGT/HLA Database (версия 3.58). В случаях, когда прочтения соответствовали нескольким референсным аллелям, выбор финального варианта осуществлялся на основании глубины покрытия, процента совпадения нуклеотидной последовательности и согласованности прочтений в полиморфных позициях в соответствии

с рекомендациями производителя и используемого программного обеспечения. Неоднозначными считались случаи, при которых наблюдались несколько равновероятных аллельных вариантов, недостаточное покрытие целевых участков или противоречивые результаты выравнивания. В таких случаях проводили дополнительное HLA-типирование методом ДНК-анализа с использованием набора «HLA-Эксперт» (Россия), основанного на аллель-специфической амплификации.

#### Статистический анализ

Статистическая обработка выполнена с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics (версия 26). Количественные данные представлены в виде медианы (Me) и межквартильного интервала (25-й и 75-й процентиля) [Q1; Q3]. Нормальность распределения оценивалась с использованием критерия Шапиро-Уилка. Для выявления иммуногенетико-метаболических фенотипов применялся двухэтапный кластерный анализ (TwoStep) с автоматическим определением оптимального числа кластеров на основании критерия качества модели и силуэтной меры. Категориальные переменные сравнивались с использованием критерия  $\chi^2$  Пирсона. Для количественных показателей применялись непараметрические методы (критерий Манна-Уитни, Краскела-Уоллиса). Для оценки независимых предикторов использовалась бинарная логистическая регрессия с расчетом отношения шансов (ОШ) и 95% доверительных интервалов (ДИ). Дискриминационная способность моделей оценивалась методом ROC-анализа с расчетом площади под кривой (AUC), калибровка — по критерию Хосмера-Лемешоу. Анализ бессобытийной выживаемости проводился методом Каплана-Майера с использованием критерия log-rank. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

#### Этическая экспертиза

Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования первоначально одобрен локальным комитетом по этике ГБУЗ НО «Нижегородская областная детская клиническая больница» (выписка из протокола № 30 от 06.10.2017). Дополнительное одобрение на проведение исследования и анализ данных было получено в локальном этическом комитете ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России (протокол № 1 от 23.01.2026), являвшегося координирующим центром исследования. Участвующие медицинские организации в регионах предоставили официальные разрешения на использование обезличенных данных пациентов. До включения в исследование родители всех участников подписали добровольное информированное согласие.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включено 420 участников, из них 254 пациента с впервые выявленным СД1 и 166 их здоровых sibсов. У части пациентов с СД1 ( $n=119$ ) отсутствовали братья или сестры. В ряде семей в исследование было включено несколько sibсов одного пробанда. Так, в 17 семьях были обследованы два sibса и в 4 семьях — три sibса. Пациенты с впервые выявленным СД1 и здоровые

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 1 типа и здоровых сибсов

| Параметр                               | СД1 (n=254)       | Сибсы (n=166)     | p       |
|----------------------------------------|-------------------|-------------------|---------|
| Возраст, лет                           | 8 [5; 11]         | 8 [4; 14,3]       | >0,05   |
| Пол мужской, n (%)                     | 148 (58,3)        | 97 (58,4)         | >0,05   |
| HbA <sub>1c</sub> , %                  | 10,1 [8,2; 11,6]  | 5,2 [5; 5,4]      | <0,001  |
| С-пептид, нг/мл                        | 0,30 [0,18; 0,56] | 0,84 [0,54; 1,33] | <0,001  |
| AAT=0, n (%)                           | 9 (3,6)           | 102 (61,4)        | <0,001* |
| AAT=1, n (%)                           | 36 (14,2)         | 45 (27,1)         |         |
| AAT≥2, n (%)                           | 208 (82,2)        | 19 (11,4)         |         |
| GADA, n (%)                            | 228 (89,8)        | 31 (18,7)         | <0,001  |
| IA-2A, n (%)                           | 187 (73,6)        | 27 (16,3)         | <0,001  |
| IAA, n (%)                             | 21 (8,3)          | 3 (1,8)           | 0,005   |
| ZnT8A, n (%)                           | 179 (70,5)        | 11 (6,6)          | <0,001  |
| ICA, n (%)                             | 33 (13)           | 20 (12)           | >0,05   |
| Генетический риск низкий, n (%)        | 33 (13)           | 53 (31,9)         | <0,001* |
| Генетический риск промежуточный, n (%) | 27 (10,6)         | 19 (11,4)         |         |
| Генетический риск высокий, n (%)       | 194 (76,4)        | 94 (56,6)         |         |
| Родственники с СД1, n (%)              | 13 (5,1)          | 7 (4,2)           | >0,05   |

**Примечание.** Для количественных признаков использован U-критерий Манна-Уитни. Данные представлены в виде медианы [Q1; Q3]. Для качественных признаков применялся критерий  $\chi^2$  Пирсона. Данные представлены в виде абсолютных и относительных частот (%). Значение p рассчитано при сравнении группы пациентов с впервые выявленным СД1 и группы здоровых сибсов.

\*Для многокатегориальных признаков значение p приведено для сравнения распределения переменной в целом между группами.

HbA<sub>1c</sub> — гликированный гемоглобин; GADA — антитела к глутаматдекарбоксилазе; IA-2A — антитела к тирозинфосфатазе; IAA — антитела к инсулину; ZnT8A — антитела к транспортеру цинка 8; ICA — антитела к островковым клеткам; HLA — антигены главного комплекса гистосовместимости человека; AAT — аутоантитела; СД1 — сахарный диабет 1 типа.

сибсы не различались по возрасту и полу. У больных СД1 ожидаемо отмечались значительно более высокие показатели HbA<sub>1c</sub> и более низкий уровень С-пептида по сравнению с сибсами. Наличие AAT≥2, а также частота выявления отдельных AAT (GADA, IA-2A, ZnT8A, IAA) были существенно выше в группе СД1 ( $p<0,001$ ), тогда как различий по частоте выявления ICA не отмечено. Небольшая доля пациентов с клиническим дебютом СД1 не имела положительных AAT, что может отражать серонегативный вариант заболевания либо ограничения стандартной панели тестирования. Генетический риск расценивался как высокий при наличии DR3-DQ2 и/или DR4-DQ8, как промежуточный — при наличии DR3 и/или DR4 без DQ2/DQ8, низкий — при отсутствии DR3-DQ2/DR4-DQ8. Распределение категорий генетического риска также значимо различалось между группами, при этом высокий HLA-риск чаще наблюдался у пациентов с СД1. Частота наличия двух и более родственников первой степени родства с СД1 в семьях статистически значимо не различалась (табл. 1).

#### Стратификация здоровых сибсов по кластерам

На основании двухэтапного кластерного анализа здоровых сибсов, выполненного с использованием четырех категориальных переменных — количества AAT (0/1/≥2), генетического риска HLA (низкий/промежуточный/высокий), уровня HbA<sub>1c</sub> (≥5,4% или <5,4%) и уровня С-пептида (<0,54 нг/мл или ≥0,54 нг/мл) — выделены четыре иммуногенетико-метаболических профиля (кластера). Кластерный анализ носил исследовательский характер. Пороговые значения HbA<sub>1c</sub> и С-пептида были

определены на основании распределения показателей в исследуемой когорте и соответствовали верхнему и нижнему квартилям соответственно. Данные значения использовались исключительно для целей кластерного разделения внутри выборки и не рассматривались как универсальные клинические пороговые значения. Четырехкластерная модель продемонстрировала оптимальное качество разделения (силуэтная мера 0,49) и была выбрана для дальнейшего анализа.

Кластер 1 составили 35 участников (21,1%), кластер 2 — 36 (21,7%), кластер 3 — 44 (26,5%), кластер 4 — 51 участник (30,7%) (табл. 2). Поскольку количество AAT, HLA-риск, уровень HbA<sub>1c</sub> ≥5,4% и уровень С-пептида <0,54 нг/мл использовались в качестве переменных кластеризации, различия между кластерами по данным показателям являлись следствием алгоритма кластеризации, отражали структуру сформированных профилей и не рассматривались как независимое подтверждение их значимости. В связи с этим статистическое сравнение по указанным переменным носило описательный характер. Качество кластерного разделения оценивалось по силуэтной мере, составившей 0,49, что соответствует умеренной степени разделимости кластеров. Распределение отдельных AAT между кластерами, представленное в таблице 2, использовалось для дополнительной описательной характеристики иммунологического профиля выделенных групп. Наблюдаемые различия отражают многокомпонентную (иммунную, генетическую и метаболическую) неоднородность в рамках полученных кластеров (табл. 2).

Кластер 1 представлял изолированную генетическую предрасположенность: отсутствие ААТ и метаболических нарушений при 100% высоком HLA-риске. Данный профиль отражает генетическую уязвимость без признаков иммунной или метаболической активации.

Кластер 2 соответствовал аутоиммунному фенотипу ранней стадии. У 80,6% участников регистрировалось одно ААТ, у 19,4% —  $\geq 2$  ААТ при отсутствии признаков дисгликемии ( $HbA_{1c} < 5,4\%$ ) и в целом сохраненной секреции инсулина. Высокий HLA-риск отмечен у 58,3% обследованных, что отражает сочетание выраженной генетической предрасположенности с дебютом островкового аутоиммунитета.

Кластер 3 отличался минимальной аутоиммунной активностью при снижении функционального резерва  $\beta$ -клеток (С-пептид  $< 0,54$  нг/мл у 50%). В этой группе преобладал низкий и промежуточный HLA-риск (у 81,8% участников), что отражает метаболический профиль при относительно умеренной генетической предрасположенности.

Кластер 4 представлял комбинированный иммуногенетико-метаболический профиль с преобладанием метаболического компонента. У 49% участников зарегистрированы  $\geq 1$  ААТ, у всех участников  $HbA_{1c}$  составил  $\geq 5,4\%$ . Высокий HLA-риск зарегистрирован у 58,8% участников, что подчеркивает синергизм генетических, иммунных и метаболических факторов.

Участники не различались по возрасту, что указывает на отсутствие статистически значимых возрастных различий между профилями в данной выборке.

### Прогрессирование к клиническому СД1 у сибсов

Время наблюдения составило 7,1 [6,6; 7,8] лет. За период наблюдения СД1 развился у 7 из 166 участников (4,2%), тогда как 159 наблюдений были цензурированы (у данных участников не произошло развитие СД1 в течение периода наблюдения). Частота дебюта составила 2,9% в кластере 1, 2,8% — в кластере 2, 2,3% — в кластере 3 и 7,8% — в кластере 4 ( $\chi^2$ ,  $p=0,490$ ). Статистически значимых различий между кластерами по частоте дебюта СД1 выявлено не было. В кластере 4 наблюдалась более высокая частота дебюта. Анализ времени до манифестации заболевания также не выявил статистически значимых различий (лог-ранговый критерий,  $p=0,387$ ). Отсутствие статистически значимых различий может быть обусловлено малым числом зарегистрированных случаев заболевания.

### Ассоциации отдельных ААТ с принадлежностью к кластеру 4 и клиническим дебютом СД1

Для оценки независимой ассоциации ААТ с принадлежностью к кластеру комбинированного иммуногенетико-метаболического профиля (кластер 4) и с клиническим дебютом СД1 были построены две многофакторные бинарные логистические модели (табл. 3).

В первой модели зависимой переменной являлась принадлежность к кластеру 4 в группе сибсов. В качестве независимых переменных в модель одновременно включали показатели наличия отдельных положительных ААТ. В данной модели статистически значимым независимым предиктором принадлежности к кластеру

Таблица 2. Описательная характеристика иммуногенетико-метаболических профилей у сибсов ( $n=166$ )

| Показатель                     | Кластер 1<br>( $n=35$ ) | Кластер 2<br>( $n=36$ ) | Кластер 3<br>( $n=44$ ) | Кластер 4<br>( $n=51$ ) | p          |
|--------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|------------|
| Возраст, лет                   | 8 [5; 15]               | 9,5 [2,3; 16,8]         | 5 [2,3; 9,8]            | 10 [6; 14]              | $>0,05$    |
| AAT=0, n (%)                   | 35 (100)                | 0                       | 41 (93,2)               | 26 (51,0)               | $<0,001^*$ |
| AAT=1, n (%)                   | 0                       | 29 (80,6)               | 3 (6,8)                 | 13 (25,5)               |            |
| AAT $\geq 2$ , n (%)           | 0                       | 7 (19,4)                | 0                       | 12 (23,5)               |            |
| GADA, n (%)                    | 0                       | 14 (38,9)               | 2 (4,5)                 | 15 (29,4)               | $<0,001$   |
| IA-2A, n (%)                   | 0                       | 15 (41,7)               | 0                       | 12 (23,5)               | $<0,001$   |
| ZnT8A, n (%)                   | 0                       | 2 (5,6)                 | 0                       | 9 (17,6)                | $<0,001$   |
| ICA, n (%)                     | 0                       | 12 (33,3)               | 1 (2,3)                 | 7 (13,7)                | $<0,001$   |
| IAA, n (%)                     | 0                       | 1 (2,8)                 | 0                       | 2 (3,9)                 | 0,403      |
| $HbA_{1c} \geq 5,4\%$ , n (%)  | 0                       | 0                       | 0                       | 51 (100)                | $<0,001^*$ |
| С-пептид $< 0,54$ нг/мл, n (%) | 0                       | 6 (16,7)                | 22 (50,0)               | 12 (23,5)               | $<0,001^*$ |
| Низкий HLA-риск, n (%)         | 0                       | 15 (41,7)               | 23 (52,3)               | 15 (29,4)               | $<0,001^*$ |
| Промежуточный HLA-риск, n (%)  | 0                       | 0                       | 13 (29,5)               | 6 (11,8)                |            |
| Высокий HLA-риск, n (%)        | 35 (100)                | 21 (58,3)               | 8 (18,2)                | 30 (58,8)               |            |

**Примечание.** Количественные данные представлены в виде медианы [Q1; Q3], сравнение выполнено с использованием критерия Краскела-Уоллиса; категориальные данные — в виде n (%), сравнение выполнено с использованием критерием  $\chi^2$  Пирсона. Значение p отражает различия между четырьмя кластерами для переменных, не использованных в кластерном анализе. \* — статистическое сравнение между кластерами по переменным, использованным для кластеризации (количество ААТ, HLA-риск,  $HbA_{1c} \geq 5,4\%$ , С-пептид  $< 0,54$  нг/мл), не проводилось, поскольку различия по ним являются следствием алгоритма кластерного разделения. Эти показатели приведены для описания структуры кластеров. ААТ — аутоантитела; GADA — антитела к глутаматдекарбоксилазе; IA-2A — антитела к тирозинфосфатазе; IAA — антитела к инсулину; ZnT8A — антитела к транспортеру цинка 8; ICA — антитела к островковым клеткам;  $HbA_{1c}$  — гликированный гемоглобин; HLA — антигены главного комплекса гистосовместимости человека.

Таблица 3. Независимые иммунологические предикторы принадлежности к кластеру 4 и клинического дебюта сахарного диабета 1 типа

| Переменная | Кластер 4 vs 1–3<br>(ОШ; 95% ДИ) | р     | Дебют СД1<br>(ОШ; 95% ДИ) | р     |
|------------|----------------------------------|-------|---------------------------|-------|
| ZnT8A      | 11,77 (1,58–87,90)               | 0,016 | 9,32 (1,68–51,65)         | 0,011 |
| IA-2A      | 5,24 (0,68–40,24)                | 0,112 | 1,38 (0,53–3,65)          | 0,511 |
| GADA       | 1,31 (0,14–12,35)                | 0,814 | 1,36 (0,52–3,55)          | 0,531 |
| ICA        | 2,74 (0,35–21,59)                | 0,339 | 0,93 (0,30–2,87)          | 0,903 |
| IAA        | —*                               | —*    | 5,65 (0,49–65,51)         | 0,166 |

**Примечание.** Данные приведены в виде отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). В первой модели зависимой переменной являлась принадлежность к кластеру 4 (по сравнению с кластерами 1–3), во второй — клинический дебют СД1.

\*Модель для IAA характеризовалась статистической нестабильностью и не позволила получить корректные оценки коэффициентов.

IAA — антитела к инсулину; IA-2A — антитела к тирозинфосфатазе; GADA — антитела к глутаматдекарбоксилазе; ZnT8A — антитела к транспортеру цинка 8; ICA — антитела к островковым клеткам; СД1 — сахарный диабет 1 типа; ОШ — отношение шансов; 95% ДИ — 95% доверительный интервал.

4 являлись только ZnT8A. Остальные ААТ не продемонстрировали самостоятельной ассоциации после учета других ААТ в модели. Для IAA отмечалась статистическая нестабильность оценок, что указывает на ограниченную информативность переменной в условиях данной выборки.

Во второй модели в качестве зависимой переменной рассматривался клинический дебют СД1. Группу сравнения составили сибсы без развития СД1 за период наблюдения при включении в модель того же набора иммунологических показателей. Статистически значимая ассоциация в модели наблюдалась только для ZnT8A, тогда как остальные ААТ значимого вклада не продемонстрировали.

#### Накопление ААТ и риск прогрессирования СД1

Следующим этапом проведена оценка связи суммарной аутоиммунной нагрузки с клинической манифестацией заболевания. Медиана количества положительных ААТ у здоровых сибсов составила 0 [0; 1], тогда как у лиц с дебютом СД1 — 3 [1; 3] ( $p=0,006$ ). Таким образом, увеличение числа типов ААТ сопровождалось более высокой вероятностью клинического дебюта СД1. ROC-анализ для количества типов ААТ продемонстрировал умеренную дискриминационную способность показателя ( $AUC=0,765$ ; 95% ДИ 0,533–0,998;  $p=0,018$ ). Следует учитывать, что широкий доверительный интервал обусловлен малым числом зарегистрированных случаев заболевания, что ограничивает устойчивость полученных оценок. В связи с этим результаты ROC-анализа следует интерпретировать с осторожностью.

#### Дополнительная ценность метаболического компонента

В базовой логистической модели, включавшей только число типов ААТ, данный показатель демонстрировал независимую ассоциацию с клиническим дебютом СД1 (ОШ 3,69; 95% ДИ 1,82–7,50;  $p<0,001$ ). Модель характеризовалась умеренной объясняющей способностью (псевдо- $R^2$  Нагелкерке=0,278; -2 логарифм правдоподобия=43,810) и хорошей дискриминационной способностью ( $AUC\ ROC=0,765$ ; 95% ДИ 0,533–0,998;  $p=0,018$ ). Калибровка модели была удовлетворительной (критерий Хосмера-Лемешоу,  $p=0,268$ ). Добавление метаболических параметров ( $HbA_{1c} \geq 5,4\%$  и С-пептид  $<0,54$  нг/мл) повышало объясняющую способность модели (псевдо- $R^2$

Нагелкерке=0,355; -2 логарифм правдоподобия=39,675) и увеличивало ее дискриминационную способность до  $AUC=0,857$  (95% ДИ 0,681–1,000;  $p=0,001$ ).

В расширенной модели число типов ААТ сохраняло независимую ассоциацию с дебютом СД1 (ОШ 4,53; 95% ДИ 1,71–11,97;  $p=0,002$ ); снижение С-пептида также демонстрировало независимую ассоциацию (ОШ 6,59; 95% ДИ 1,01–43,10;  $p=0,049$ ) (рис. 1). Повышение  $HbA_{1c} \geq 5,4\%$  независимого вклада не выявило ( $p=0,389$ ). Калибровка расширенной модели оставалась удовлетворительной (критерий Хосмера-Лемешоу,  $p=0,466$ ). Следует учитывать, что малое число зарегистрированных случаев заболевания ограничивает стабильность оценок многофакторной модели. При включении HLA-риска в модель оценки коэффициентов оказались нестабильными, что не позволило получить устойчивые результаты и ограничило интерпретацию вклада данного показателя.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании продемонстрирована выраженная иммуногенетико-метаболическая неоднородность среди клинически здоровых сибсов пациентов с СД1. На основе интеграции HLA-риска, статуса по ААТ и метаболических показателей ( $HbA_{1c}$ , С-пептид) методом двухэтапной кластеризации выделены четыре профиля, различающиеся по конфигурации ключевых патогенетических осей «генетика–иммунитет–метаболизм». В отличие от большинства работ, где анализ проводился преимущественно среди родственников с наличием ААТ либо с учетом последующего развития клинического дебюта СД1 [5–6], в настоящем исследовании разделение на кластеры выполнено внутри когорты клинически здоровых сибсов и не опиралось на данные о последующем дебюте СД1. Это позволяет рассматривать выявленные профили как исходные иммуногенетико-метаболические варианты, требующие дальнейшей оценки в отношении их клинического и прогностического значения, применимые на этапе первичного семейного скрининга.

Выделенные иммуногенетико-метаболические профили являются результатом исследовательского кластерного анализа и не представляют собой ранее описанную классификацию, однако концептуально соответствуют современному представлению о доклиническом СД1 как континууме состояний с различным сочетанием генетических, иммунологических

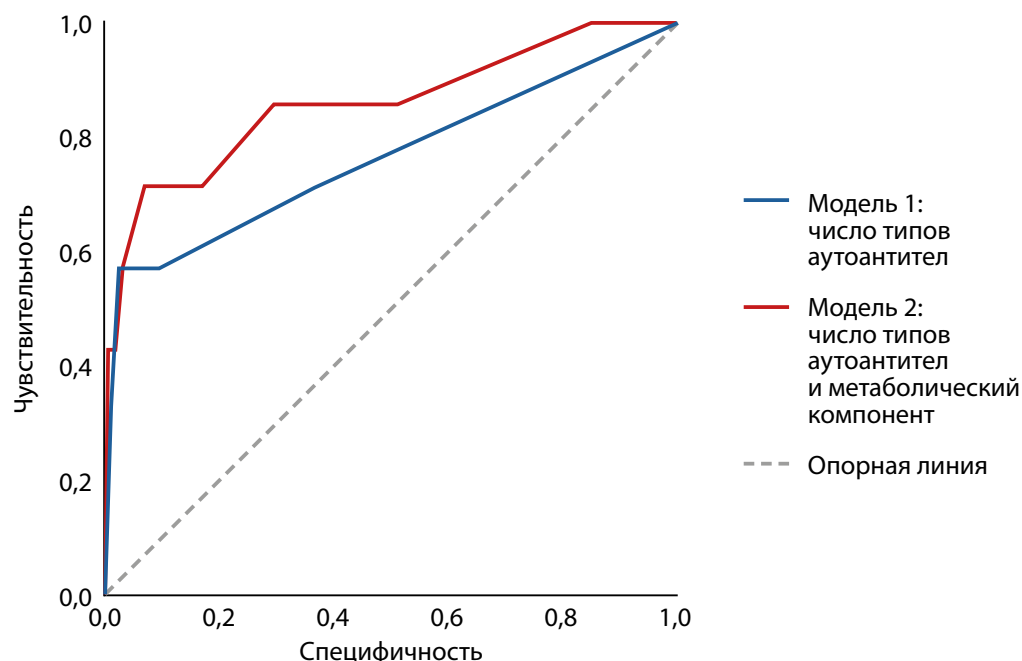


Рисунок 1. ROC-кривые логистических моделей прогноза клинического дебюта сахарного диабета 1 типа.

**Примечание.** Добавление метаболических параметров (гликированный гемоглобин ( $HbA_{1c}$ )  $\geq 5,4\%$  и снижение С-пептида  $< 0,54$  нг/мл) повышало дискриминационную способность модели по сравнению с моделью, включающей только число типов аутоантител (AUC 0,857 против 0,765).

и метаболических признаков [7–8]. В исследовании TrialNet показано, что кластерный анализ родственников позволяет выделять группы с различным риском прогрессирования заболевания и частично соотносится со стадиями 1–2 СД1 [9]. Однако в этих работах основное внимание уделяется лицам с уже имеющимися положительными ААТ. Настоящее исследование расширяет данный подход, демонстрируя, что уже в популяции клинически здоровых сибсов формируются различные иммуногенетико-метаболические профили, которые могут соответствовать различным вариантам клинического течения СД1.

Профиль 1 характеризовался изолированной генетической предрасположенностью (100% высокий HLA-риск при отсутствии ААТ и метаболических нарушений). Современные данные подтверждают, что HLA-генетические варианты определяют предрасположенность, но не позволяют прогнозировать ближайший риск манифестации СД1 без учета иммунных и метаболических маркеров [10]. Выделение такого профиля подчеркивает необходимость дифференцированной интерпретации генетического риска в клинической практике.

Профиль 2 соответствовал ранней аутоиммунной фазе при отсутствии метаболических нарушений. Многочисленные проспективные исследования показали, что наличие  $\geq 2$  ААТ ассоциируется с существенно более высоким риском прогрессирования по сравнению с присутствием одиночных ААТ [2, 5, 11]. Наши результаты подтверждают формирование группы с активным аутоиммунным процессом при сохраненном метаболическом статусе, что соответствует ранней доклинической стадии заболевания.

Профиль 3 представлял профиль с минимальной аутоиммунной активностью и снижением С-пептида. Следует учитывать, что уровень С-пептида может зависеть от возраста обследуемых. Однако в настоящем исследовании

статистически значимых различий по возрасту между кластерами выявлено не было. Несмотря на тенденцию к более младшему возрасту в кластере 3, она не достигала статистической значимости, что позволяет рассматривать снижение С-пептида как одну из характеристик данного профиля, а не следствие возрастных различий. Такое несоответствие между иммунными и метаболическими показателями подчеркивает неоднородность ранних этапов развития заболевания. По данным современных исследований, изменения функции  $\beta$ -клеток могут формироваться постепенно и не всегда строго синхронно с расширением спектра ААТ [12–13]. Наличие подобного профиля в семейной когорте подчеркивает клиническую значимость оценки функционального резерва  $\beta$ -клеток даже при низкой серологической активности.

Профиль 4 характеризовался сочетанием аутоиммунной активации, признаков метаболического напряжения и высокого генетического риска более чем у половины обследованных. В данной группе наблюдалась наиболее высокая частота манифестации СД1, однако различия между кластерами не достигали статистической значимости. В связи с этим полученные данные не позволяют рассматривать данный профиль как подтвержденный профиль повышенного риска и требуют дальнейшей проверки в более крупных независимых выборках. Вместе с тем наблюдаемая численная тенденция согласуется с данными международных когорт, где сочетание аутоиммунной активности и ранних метаболических изменений ассоциируется с более поздними доклиническими стадиями заболевания [9, 11]. В исследовании TEDDY показано, что повышение  $HbA_{1c}$  в недиабетическом диапазоне может предшествовать клиническому дебюту [14–15].

Распределение отдельных ААТ между кластерами использовалось для дополнительной описательной характеристики иммунологического профиля выделенных

групп. В многофакторном анализе ZnT8A был единственным ААТ, продемонстрировавшим значимую ассоциацию как с принадлежностью к кластеру 4, так и с клиническим дебютом СД1. Интерпретация этих результатов требует осторожности с учетом малого числа событий, широких доверительных интервалов и исследовательского характера анализа. Ранее показано, что появление IA-2A связано с ускорением прогрессирования заболевания [16].

Показана значимость интегральной оценки аутоиммунной нагрузки. Так, число типов ААТ позволило различить лиц с последующим клиническим дебютом СД1 и без него, что соответствует фундаментальным представлениям о ключевой роли наличия множественных ААТ [2, 11]. Включение метаболических параметров усиливало прогностические характеристики модели. В расширенной модели снижение С-пептида  $<0,54$  нг/мл сохраняло независимую ассоциацию с дебютом СД1. Эти результаты поддерживают концепцию иммуногенетико-метаболического перехода, согласно которой клиническая манифестация определяется не только интенсивностью аутоиммунного ответа, но и снижением функционального резерва  $\beta$ -клеток. Следует отметить, что генетический компонент был учтен на этапе формирования профилей и, вероятно, может оказывать свое влияние опосредованно — через формирование аутоиммунной активности. В многофакторной модели непосредственный вклад в развитие клинической стадии определяли преимущественно иммунные и метаболические показатели, что подчеркивает переход от генетической предрасположенности к иммунометаболическим механизмам как ключевому этапу доклинической негативной динамики в отношении риска развития СД1. Повышение  $\text{HbA}_{1c} \geq 5,4\%$  также указывало на вклад ранних метаболических изменений в формирование риска. Использованный порог  $\text{HbA}_{1c} \geq 5,4\%$  может быть рассмотрен как индикатор ранних метаболических изменений внутри когорты, а не как диагностический критерий дисгликемии. Подобные данные о прогностической значимости  $\text{HbA}_{1c}$  в недиабетическом диапазоне представлены в исследовании TEDDY [14]. Следует подчеркнуть, что пороговые значения С-пептида и  $\text{HbA}_{1c}$  были определены на основании распределения показателя внутри данной выборки и не являются универсальными клиническими критериями, что требует осторожной интерпретации и внешней валидации.

#### Клиническая значимость результатов

Полученные данные подтверждают наличие иммуногенетико-метаболической неоднородности среди клинически здоровых сибсов пациентов с СД1.

В данной выборке профиль сочетания аутоиммунной активности с признаками снижения функционального резерва  $\beta$ -клеток характеризовался более высокой частотой манифестации СД1. Несмотря на отсутствие статистически значимых различий, данное наблюдение может указывать на целесообразность комплексного мониторинга ААТ,  $\text{HbA}_{1c}$  и С-пептида у клинически здоровых сибсов. Полученные результаты подчеркивают значение комплексной оценки генетических, иммунологических и метаболических показателей и могут служить основой для более дифференцированного подхода к динамиче-

скому наблюдению клинически здоровых сибсов пациентов с СД1.

#### Ограничения исследования

К ограничениям исследования относится небольшое число зарегистрированных случаев манифестации, что ограничивает статистическую мощность анализа и устойчивость многофакторных моделей. Использование пороговых значений  $\text{HbA}_{1c}$  и С-пептида, сформированных внутри данной когорты, требует подтверждения в независимых выборках. К ограничениям исследования также относится исследовательский характер кластерного анализа без внешнего подтверждения полученных профилей. Включение в отдельных семьях нескольких сибсов одного пробанда могло приводить к внутрисемейной корреляции наблюдений.

#### Направления дальнейших исследований

Перспективными направлениями дальнейших исследований являются валидация выявленных иммуногенетико-метаболических профилей в более крупных независимых выборках, продольное изучение переходов между ними, расширение генетического, иммунологического и метаболического мониторинга для уточнения доклинической динамики СД1, а также внешняя валидация прогностических моделей, включающих генетические, иммунологические и метаболические показатели.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В исследовании показано существование различных иммуногенетико-метаболических профилей среди клинически здоровых сибсов пациентов с СД1. Интеграция HLA-риска, статуса ААТ и метаболических показателей позволила выявить неоднородные сочетания признаков, отражающие вариабельность доклинического этапа заболевания. Профиль, сочетающий аутоиммунную активность и признаки снижения функционального резерва  $\beta$ -клеток, в данной выборке характеризовался более высокой частотой манифестации СД1. Полученные результаты подтверждают неоднородность раннего иммуногенетико-метаболического этапа СД1.

#### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источники финансирования.** Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

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

**Участие авторов.** Корнева К.Г. — разработка концепции и дизайна исследования, получение, анализ данных, интерпретация результатов, написание статьи; Безлепкина О.Б., Стронгин Л.Г. — участие в разработке концепции исследования, внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи; Колбасина Е.В., Будылина М.В., Макеева Н.В. — получение, анализ данных, интерпретация результатов, внесение существенных правок в текст статьи.

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

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. 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>
2. Ziegler AG, Rewers M, Simell O, et al. Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. *JAMA*. 2013;309(23):2473–2479. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2013.6285>
3. Stene LC, Norris JM, Rewers MJ. *Risk factors for type 1 diabetes. Diabetes in America* [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK); 2023 [cited 2026 Mar 1]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36998057>
4. Redondo MJ, Onengut-Gumuscu S, Gaulton KJ. *Genetics of type 1 diabetes*. In: Lawrence JM, Casagrande SS, Herman WH, Wexler DJ, Cefalu WT, editors. *Diabetes in America* [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK); 2023 [cited 2026 Mar 1]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38117927>
5. Urrutia I, Martinez R, Calvo B, et al. Collaborative Working Group. Risk for progression to type 1 diabetes in first-degree relatives under 50 years of age. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1411686. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1411686>
6. Ziegler AG, Pflueger M, Winkler C, et al. Accelerated progression from islet autoimmunity to diabetes is causing the escalating incidence of type 1 diabetes in young children. *J Autoimmun*. 2011;37(1):3–7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2011.02.004>
7. Felton JL, Redondo MJ, Oram RA, et al. ADA/EASD PMDI. Islet autoantibodies as precision diagnostic tools to characterize heterogeneity in type 1 diabetes: a systematic review. *Commun Med (Lond)*. 2024;4(1):66. doi: <https://doi.org/10.1038/s43856-024-00478-y>
8. Evans-Molina C, Dor Y, Lernmark Å, et al. The heterogeneity of type 1 diabetes: implications for pathogenesis, prevention, and treatment — 2024 Diabetes, Diabetes Care, and Diabetologia Expert Forum. *Diabetologia*. 2025;68(9):1859–1878. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-025-06462-y>
9. You L, Ferrat LA, Oram RA, et al. Type 1 Diabetes TrialNet Study Group. Identification of type 1 diabetes risk phenotypes using an outcome-guided clustering analysis. *Diabetologia*. 2024;67(11):2507–2517. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-024-06246-w>
10. Joglekar MV, Kaur S, Pociot F, Hardikar AA. Prediction of progression to type 1 diabetes with dynamic biomarkers and risk scores. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2024;12(7):483–492. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(24\)00103-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(24)00103-7)
11. Bonifacio E, Ziegler AG. Type 1 diabetes risk factors, risk prediction and presymptomatic detection: evidence and guidance for screening. *Diabetes Obes Metab*. 2025;27(Suppl 6):28–39. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.16354>
12. Galderisi A, Bonet J, Ismail HM, et al. Metabolic phenotype of stage 1 and stage 2 type 1 diabetes using modeling of  $\beta$ -cell function. *J Clin Endocrinol Metab*. 2025;110(11):3168–3178. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaf086>
13. 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 autoantibodies and residual beta-cell function in children with type 1 diabetes depending on age of manifestation. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(3):204–212. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12955> (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM12955>
14. Vehik K, Boulware D, Killian M, et al. TEDDY Study Group. Rising hemoglobin A1c in the nondiabetic range predicts progression of type 1 diabetes as well as oral glucose tolerance tests. *Diabetes Care*. 2022;45(10):2342–2349. doi: <https://doi.org/10.2337/dc22-0828>
15. Salami F, Tamura R, You L, et al. TEDDY Study Group. HbA1c as a time predictive biomarker for an additional islet autoantibody and type 1 diabetes in seroconverted TEDDY children. *Pediatr Diabetes*. 2022;23(8):1586–1593. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.13413>
16. 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>

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

**\*Корнева Ксения Георгиевна**, к.м.н., доцент [Kseniya G. Korneva, MD, PhD, Associate Professor]; адрес: Россия, 603000, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1 [address: 10/1 Minin and Pozharsky Square, 603000 Nizhny Novgorod, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3293-4636>; eLibrary SPIN: 5945-3266; e-mail: ksenkor@mail.ru

**Безлепкина Ольга Борисовна**, д.м.н., профессор [Olga B. Bezlepkina, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9621-5732>; eLibrary SPIN: 3884-0945; e-mail: olga.bezlepkina@endocrincentr.ru

**Стронгин Леонид Григорьевич**, д.м.н., профессор [Leonid G. Strongin, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2645-2729>; eLibrary SPIN: 9641-8130; e-mail: malstrong@mail.ru

**Колбасина Елена Владимировна** [Elena V. Kolbasina, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-7589-7558>; e-mail: gele-04@mail.ru

**Будылина Марина Валерьевна**, к.м.н., доцент [Marina V. Budylyna, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-6904-1284>; eLibrary SPIN: 5239-3039; e-mail: m-budylyna2007@yandex.ru

**Макеева Наталья Валерьевна** [Nataiya V. Makeeva, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-7142-5080>; e-mail: makeevanat@mail.ru

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

## ЦИТИРОВАТЬ:

Корнева К.Г., Безлепкина О.Б., Стронгин Л.Г., Колбасина Е.В., Будылина М.В., Макеева Н.В. Иммуногенетико-метаболические профили у здоровых сибсов пациентов с сахарным диабетом 1 типа // *Сахарный диабет*. — 2026. — Т. 29. — №3. — С. 213–221. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13469>

## TO CITE THIS ARTICLE:

Korneva KG, Bezlepkina OB, Strongin LG, Kolbasina EV, Budylyna MV, Makeeva MV. Immunogenetic–metabolic profiles in clinically healthy siblings of patients with type 1 diabetes. *Diabetes Mellitus*. 2026;29(3):213–221. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13469>

## ОСОБЕННОСТИ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА С ПСИХООРГАНИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ



© Е.Г. Старостина, Т.С. Котова\*

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

**ОБОСНОВАНИЕ.** Термин диабетическая энцефалопатия (или психоорганический синдром (ПОС) диабетического генеза) отсутствует в современных классификациях осложнений сахарного диабета (СД), но периодически применяется исследователями и врачами, между тем, доказательства его существования неубедительны и противоречивы.

**ЦЕЛЬ.** Выявить эпидемиологические, анамнестические, клиничко-лабораторные и психологические характеристики молодых больных СД1 с ПОС и оценить его связь с факторами, специфическими и неспецифическими для СД.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** В одноцентровое поперечное исследование последовательно включали стационарных пациентов с СД1 18–45 лет с длительностью заболевания >1 года, не имеющих критериев исключения (беременность, состояния, препятствующие тестированию или заболевания, приводящие к органическому поражению головного мозга (ГМ)). Помимо клиничко-лабораторного обследования оценивали когнитивные функции (шкалы MMSE, Рощин-Балашовой-Корсаковой, Векслера, корректурная проба, методика расстановки цифр) и эмоционально-личностные характеристики (опросник многостороннего исследования личности ММИЛ, шкала депрессии CES-D). Клинический диагноз ПОС ставил психиатр. В однофакторном анализе различия между пациентами с ПОС и без него тестированы методом Манна-Уитни и  $\chi^2$ . Для поиска характеристик, независимо ассоциированных с ПОС, выполнили многофакторный регрессионный анализ.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** Включено 122 пациента (из них 60 мужчин) 18–40 лет с длительностью заболевания 1–27 лет, возрастом манифестации 1–32 года, уровнем гликированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ )  $9,5 \pm 2,5\%$  (5,1–20,6%). ПОС клинически диагностирован у 30 пациентов (24,6%). В однофакторном анализе пациенты с ПОС, в сравнении с пациентами без ПОС, были старше, чаще имели диабетическую ретинопатию, тяжелые гипогликемии в анамнезе, артериальную гипертензию (АГ), текущую депрессию и более выраженное снижение когнитивных функций за счет рабочей памяти, внимательности, зрительно-пространственной ориентации, анализа и синтеза, обобщения, скорости выполнения заданий. Различий по полу, возрасту манифестации, длительности СД, уровню  $HbA_{1c}$ , частоте диабетического кетоацидоза не было. Среди возможных этиологических факторов в группе ПОС чаще встречались тяжелые инфекции (13,3% и 0%,  $p=0,003$ ), перинатальные вредности (60,7% и 43%,  $p=0,006$ ), контролируемая АГ (33,3% и 13%,  $p=0,012$ ), но наибольшая разница между группами отмечалась для комбинации недиабетических факторов (63,3 и 28,3%,  $p=0,001$ ), особенно черепно-мозговых травм, злоупотребления алкоголем, перинатальных повреждений, тяжелых инфекций, АГ. Многофакторный анализ подтвердил значимость именно комбинации недиабетических повреждающих факторов в генезе ПОС (отношение шансов [ОШ] 1,8, 95%ДИ 1,0–3,1,  $p=0,043$ ), а также установил независимую прямую ассоциацию ПОС с депрессией, диастолическим артериальным давлением и обратную ассоциацию с интеллектуальной сложностью выполняемой профессии. Многофакторная регрессия не подтвердила независимой ассоциации ПОС ни с одним из потенциальных диабетических факторов повреждения ГМ.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Результаты не подтверждают специфический диабетический генез ПОС при СД1 и, вероятно, позволяют расценивать ПОС (энцефалопатию) у больных СД1 как полиэтиологическое коморбидное состояние преимущественно экзогенного происхождения.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** сахарный диабет 1 типа; психоорганический синдром; диабетическая энцефалопатия; когнитивные нарушения; депрессия; осложнения диабета.

## CHARACTERISTICS OF TYPE 1 DIABETIC PATIENTS WITH PSYCHOORGANIC SYNDROME

© Elena G. Starostina, Tatyana S. Kotova\*

Moscow Regional Clinical and Research Institute, Moscow, Russia

**BACKGROUND:** The term “diabetic encephalopathy” or psychoorganic syndrome (POS) of diabetic origin) does not appear in current classifications of diabetic complications but is eventually used by researchers and physicians. However, evidence for its existence has been scarce and contradictory.

**AIM:** To identify epidemiological, anamnestic, clinical and psychological characteristics of POS in young patients with T1DM and to assess its possible association with factors specific and non-specific for diabetes.

**METHODS:** This single center, cross-sectional study consecutively enrolled T1DM in-patients aged 18 to 45 years with >1 year diabetes curation, without exclusion criteria (pregnancy, conditions hindering testing, and comorbidities that could cause organic brain damage). The clinical diagnosis of POS was made by a psychiatrist. In addition to clinical and laboratory examinations, cognitive functions (MMSE, Roshchina-Balashova-Korsakova scales, Wechsler, proofreading, and digit span tests) and



emotional/personality characteristics (Multiple Minnesota Personality Inventory [MMPI] and CES-D depression scale) were assessed. In the univariate analysis, differences between patients with and without POS were tested with Mann-Whitney and  $\chi^2$  tests. Multivariate regression analysis was performed to identify characteristics independently associated with POS.

**RESULTS:** The study consecutively recruited 122 patients with T1DM (60 men) aged 18 to 40 years with diabetes duration of 1 to 27 years, age of onset 1 to 32 years, and glycated hemoglobin ( $HbA_{1c}$ ) level of  $9.5 \pm 2.5\%$  (range, 5.1 to 20.6%). POS was clinically diagnosed in 30 patients (24.6%). In the univariate analysis, patients with POS, compared to those without POS, were older, had higher prevalence of diabetic retinopathy, past history of severe hypoglycemia, arterial hypertension (AH), current depression, and a more pronounced decline in cognitive functions (mainly working memory, attention, visospatial skills, analysis and synthesis, generalization, and speed of task completion). There were no differences in sex ratio, age of onset and duration of diabetes,  $HbA_{1c}$  levels, and past history of diabetic ketoacidosis. Among the possible etiologies in the POS group compared to the non-POS group, severe infections (13.3 and 0%,  $p=0.003$ ), prenatal injuries (60.7 and 43%,  $p=0.006$ ), and controlled AH (33.3 and 13%,  $p=0.012$ ) were more common. The biggest difference between-group was found for a combination of factors unrelated to diabetes (63.3 and 28.3%,  $p=0.001$ ), especially brain trauma, alcohol abuse, perinatal injuries, severe infections, and AH. The multivariate analysis confirmed the significance of the combination of non-diabetic brain damaging factors in POS etiology (odds ratio [OR] 1.8, 95%CI 1.0–3.1,  $p=0.043$ ), and revealed independent associations of POS with depression, diastolic blood pressure, and an inverse association with occupational mental complexity (OR 0.7, 95%CI 0.4–1.0,  $p=0.076$ ). The multivariate regression did not confirm an independent association of POS with any of the potential diabetes-related factors of brain damage.

**CONCLUSION:** The results obtained do not confirm the specific diabetic etiology of POS in T1DM and probably allow considering POS (encephalopathy) in patients with T1DM to be rather a multicausative comorbid condition of mostly exogenous origin.

**KEYWORDS:** type 1 diabetes mellitus; psychoorganic syndrome; organic brain syndrome; diabetic encephalopathy; cognitive impairment; depression; diabetic complications.

## ОБОСНОВАНИЕ

В практической деятельности некоторые врачи связывают неудовлетворительные результаты лечения сахарного диабета (СД) с повреждением головного мозга (ГМ) диабетического генеза как одной из причин. Известно, что органическое поражение ГМ (энцефалопатия, психоорганический синдром (ПОС)) может развиваться под действием множества повреждающих центральную нервную систему (ГМ) экзогенных и эндогенных факторов и заболеваний [1, 2], поэтому термин «ПОС», как и «энцефалопатия», неоднозначен. Термин «диабетическая энцефалопатия» периодически продолжает использоваться в отечественной и зарубежной литературе и клинической практике [3–10]. Однако доказательства его существования сомнительны, многие аспекты не изучены, научные данные о возможном влиянии контроля гликемии, острых и хронических осложнений СД на ГМ крайне противоречивы, что мы подробно проанализировали ранее [11]. Ни в одной из современных классификаций осложнений СД энцефалопатии нет [12, 13]. Среди возможных эндокринных и метаболических причин органических психических расстройств в МКБ10 СД прямо не указан [2]. В работах говорят о диабетической энцефалопатии, ссылаясь на неспецифические для СД находки [3, 9, 10] или данные по больным СД 2 типа (СД2) [5, 9, 10], а также на основании когнитивных нарушений, астенической симптоматики и изменения настроения без анализа сопутствующей патологии и осмотра психиатра [4].

ПОС проявляется сочетанием трех основных компонентов — когнитивными, эмоциональными и астеническими симптомами (под последними имеется в виду умственная/психическая астения). Исследования с одновременной оценкой этих трех компонентов, а также всего возможного спектра этиологических факторов ПОС, включая недиабетические, при СД 1 типа (СД1) отсутствуют.

Влияние связанных с СД факторов на развитие ПОС изучалось в основном у больных СД2 среднего и пожилого возраста [14]. Результаты этих исследований затруднительно интерпретировать, поскольку включенные в них пациенты имели возраст-ассоциированные заболевания, такие как коморбидные артериальная гипертензия (АГ) и атеросклероз церебральных сосудов, которые сами по себе могут вызвать органическое поражение ГМ. Следовательно, возможную связь ПОС с характеристиками именно СД было бы методологически верно исследовать у молодых пациентов с СД1 без других заболеваний, потенциально ведущих к ПОС. Именно в этой группе больных целесообразно изучить распространенность ПОС, его возможные экзогенные этиологические причины недиабетического характера и связь с диабетическими факторами — хронической гипергликемией, возрастом начала и длительностью СД, перенесенными эпизодами диабетического кетоацидоза (ДКА) и тяжелыми гипогликемиями (ТГ), диабетической ретинопатией (ДР) как предположительным маркером микроангиопатии ГМ.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявить эпидемиологические, анамнестические, клинико-лабораторные и психологические характеристики у молодых больных СД1 с ПОС и оценить его возможную связь с факторами, специфическими и не специфическими для СД.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Одноцентровое поисковое исследование поперечного типа проводилось в отделении терапевтической эндокринологии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» в течение двух лет. Для набора

репрезентативной выборки в исследование были последовательно включены все поступающие в отделение мужчины и женщины с СД1 длительностью более 1 года, в возрасте 18–45 лет, давшие информированное согласие на участие. В исследование не включали беременных, больных с состояниями, препятствующими тестированию (например, выраженное снижение остроты зрения, недостаточное знание русского языка) и сопутствующими метаболическими или сосудистыми нарушениями, которые могут вызвать органическое поражение ГМ (декомпенсированный гипотиреоз, уремия, диагноз атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний и т.д.).

Все больные, соответствующие критериям включения/исключения, прошли стандартное клинико-лабораторное обследование согласно алгоритмам медицинской помощи при СД1 [15] с тщательным сбором анамнеза, включая все возможные повреждающие ГМ факторы как диабетического, так и недиабетического генеза. Уровень гликированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ) определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (анализатор Capillarys 2 Flex Piercing, SEBIA, Франция, норма 4,3–6,0%). Осложнения СД диагностировали в соответствии с общепринятыми подходами, включая консультации специалистов [15]. Терапия СД и его осложнений также осуществлялась в соответствии со стандартами [15].

Злоупотребление алкоголем оценивал психиатр клинически и с помощью метода, принятого Всемирной организацией здравоохранения [16, 17], который рассчитывает риск для здоровья с учетом недельного потребления алкоголя; низкий риск для мужчин соответствовал  $\leq 21$  дозы/неделю, для женщин  $\leq 14$  доз/неделю при не менее 2 дней/неделю полного воздержания. При превышении вышеупомянутых показателей констатируется средний и высокий риск для здоровья.

Батарея тестов включала краткое исследование психического состояния (шкала MMSE, Mini-Mental State Examination); экспресс-методику оценки мнестико-интеллектуальной сферы Рощиной-Балашовой; шкалу интеллекта Векслера для взрослых; оценку устойчивости внимания в корректурной пробе; исследование объема, распределения и переключения произвольного внимания с оценкой скорости выполнения задания и частоты допущения ошибок с помощью методики расстановки цифр; эмоционально-личностные характеристики с помощью методики многостороннего исследования личности (ММИЛ); уровень депрессии с помощью теста CES-D (Center of Epidemiological Studies — Depression).

В связи с отсутствием специальных валидированных опросников для оценки астенического синдрома данный компонент ПОС косвенно оценивали по скоростным параметрам шкалы Векслера, корректурной пробы и методики расстановки цифр, а также по числу ошибок в методике расстановки цифр, а также клинически.

Диагноз ПОС ставил психиатр (Е.Г.С.), который оценивал клинические критерии ПОС (эмоциональные, когнитивные, астенические) в соответствии с отечественной классификацией [1].

Комплаентность (приверженность терапии) оценивали по суммарному баллу комплаентности (частота

самоконтроля, ведение дневника, самостоятельная коррекция доз инсулина, обращения к врачу, прохождение школы СД) [18].

Сердечно-сосудистый риск количественно выражали в виде суммы модифицируемых факторов сердечно-сосудистого риска (ССФР), к которым относили ожирение, курение, АГ, дислипидемию и частоту сердечных сокращений (ЧСС).

Больные были разделены на две группы в зависимости от наличия или отсутствия ПОС (30 и 92 человека соответственно).

#### Статистический анализ

Количественные переменные обработаны методами описательной статистики и представлены в виде средних арифметических, стандартного отклонения и диапазона для данных с нормальным распределением и медианой и межквартильными интервалами для других типов распределения. Нормальность распределения проверяли критерием Шапиро-Уилка; гомогенность дисперсий — тестом Левена. Качественные признаки (номинальные, порядковые и дихотомические переменные) описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей (частот).

#### Однофакторный анализ

Количественные переменные в двух независимых группах (пациенты с ПОС и без ПОС) при нормальном типе распределения сравнивали параметрическим методом (t-критерий Стьюдента для несвязанных выборок), в случае других типов распределения — непараметрическим методом (критерий Манна-Уитни). Частоты событий сравнивали по методам  $\chi^2$  и точного теста Фишера при количестве наблюдений  $\leq 5$ . За уровень статистической значимости в однофакторном анализе была принята  $\alpha=0,05$  ( $p<0,05$ ).

Так как исследование являлось поисковым и аналогичные работы отсутствуют, нулевая гипотеза в нем не выдвигалась. Сравнения многочисленных параметров в двух группах больных (с ПОС и без него) проводились без жесткой иерархии и без намерения на их основании принимать ключевые решения, поэтому поправка Бонферрони не применялась [19]. Анализ корреляций между количественными переменными проводили по методу Спирмена (ранговая корреляция), так как распределение большинства отличалось от нормального типа.

#### Многофакторный анализ

Для выявления клинических, лабораторных, психологических и социально-демографических факторов, независимо ассоциированных с ПОС у больных СД1, применялась множественная регрессия. В нее включали переменные, имевшие значимые различия в однофакторном анализе, с последующим расчетом чувствительности, специфичности, отрицательной и положительной прогностической значимости и ошибок классификации модели. Качество модели оценивали также по показателям подгонки ( $Pseudo R^2$ , теста Хосмера-Лемешоу, информационного критерия Акаике и Байесовского информационного критерия и других видов регрессии — последние из указанных в публикации не приводятся во избежание перегруженности). По данным

регрессионной модели строили графики вероятностей переменной интереса (т.е. ПОС) для каждого значимого фактора. За уровень статистической значимости в многофакторном анализе брали  $\alpha=0,1$  ( $p<0,1$ ).

Все виды анализа выполнены в программной среде StataNow 18.5 Basic Edition.

#### Этические аспекты

Протокол исследования №11 от 11.12.2014 года был одобрен Независимым комитетом по этике ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. Все пациенты подписали информированное согласие.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование было включено 122 больных СД1 (60 [или 49,2%] мужчин) в возрасте  $25,1 \pm 5,0$  лет (18–40), с длительностью СД1  $10,4 \pm 6,0$  года (1–27) и возрастом манифестации СД1 —  $14,7 \pm 7,2$  года (1–32). 94,3% (115/122 человек) составили лица до 35 лет. 86/122 (70,5%) пациентов имели в анамнезе ДКА, 48/122 (39,3%) ТГ и 35/122 (28,7%) — и ДКА, и ТГ. Распространенность ДР составила 55/122 (45,1%), дистальной полинейропатии — 71/122 (58,2%), диабетической нефропатии (ДН) — 48/122 (39,3%).

Клинически значимые сопутствующие заболевания имели 96 больных (78,7%), из них контролируемую АГ — 22 (18,0%), дислипидемию — 14 (11,5%), ишемическую болезнь сердца — 2 (1,6%), другие заболевания почек (кроме ДН) — 17 (13,9%); печени — 23 (18,9%), щитовидной железы 16 (13,1%), железodefицитную анемию легкой степени 13 (10,7%), другие сопутствующие заболевания — 4 (4,2%).

#### Сравнение групп больных сахарным диабетом 1 типа с психоорганическим синдромом и без него: однофакторный анализ

#### Эпидемиологические и этиологические характеристики психоорганического синдрома

Согласно заключению психиатра, ПОС был выявлен у 30/122 больных СД1 (24,6%). Его распространенность

не зависела от пола (50% мужчин), но увеличивалась с возрастом (рис. 1).

В общей сложности, в анамнезе у 116/122 (95,1%) больных были выявлены разнообразные факторы повреждения ГМ — как связанные, так и не связанные с СД. У пациентов с ПОС они встречались в 100% случаев, у больных без ПОС — в 93,5% ( $p=0,344$ ). У 4,9% больных в анамнезе не было никаких недиабетических этиологических факторов, и у всех ПОС отсутствовал (табл. 1).

Возможные недиабетические потенциальные причины развития ПОС среди всех больных были выявлены в анамнезе у 88/122 пациентов (72,1%), причем у пациентов с ПОС они обнаруживались значительно чаще, чем у пациентов без ПОС, особенно перинатальные вредности, контролируемая АГ и тяжелые инфекции (табл. 1). Частота выявления таких факторов, как недостаточность питания, тепло-, баро- и электротравмы, объемные образования ГМ, черепно-мозговые травмы (ЧМТ), острые нарушения мозгового кровообращения, эпилепсия у больных с ПОС и без него не различалась. Однако у больных с ПОС в анамнезе чаще обнаруживались комбинации двух и более этиологических факторов, т.е. множественные недиабетические. В типичных случаях это были комбинации ЧМТ, злоупотребления алкоголем, перинатальных повреждений, тяжелых инфекций и контролируемой АГ. Комбинация диабетических и недиабетических факторов повреждения ГМ имела место в анамнезе у 58,2% больных, при этом ПОС развился только у трети из них (табл. 1).

Интересно, что у пациентов без ПОС чаще, чем у пациентов с ПОС, встречались больные, имевшие в анамнезе исключительно связанные с СД факторы повреждения ГМ (рис. 2).

Разницы в частоте ДКА, включая комы, в двух группах не было. Из 86 пациентов с ДКА в анамнезе ПОС был обнаружен лишь у 22 (34,7%), а у 8 больных с ПОС (22,2%) ДКА в анамнезе отсутствовал ( $p=0,442$ ,  $\chi^2$  с поправкой на непрерывность Йейтса) (рис. 3).

ТГ в анамнезе у больных с ПОС присутствовали чаще, чем у пациентов без ПОС (56,7% и 34,8%,  $p=0,034$ , тест  $\chi^2$ ). Среди 49 больных, имевших ТГ в анамнезе, ПОС выявлялся чаще, чем у пациентов без ТГ: 17 (34,6%) и 13 (17,8%) соответственно ( $p=0,003$ , тест  $\chi^2$ ) (рис. 3).

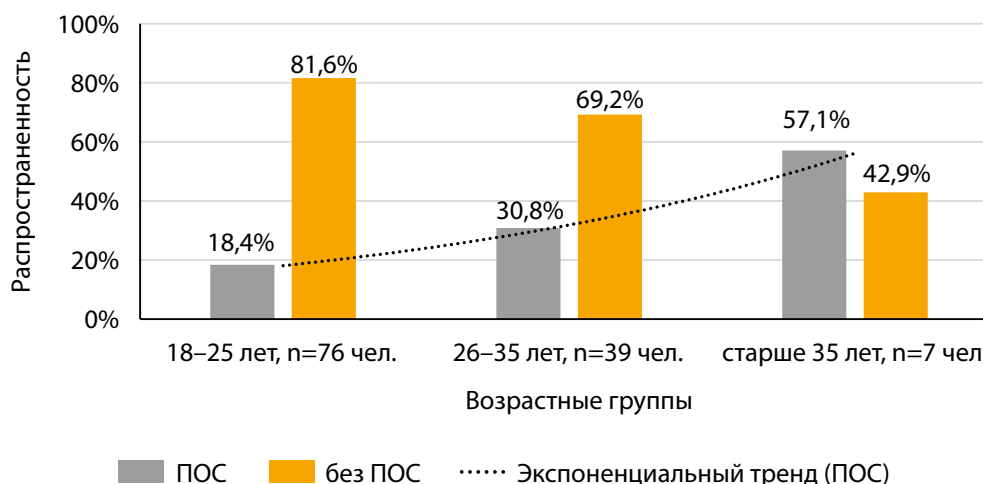


Рисунок 1. Распространенность психоорганического синдрома в разных возрастных группах пациентов с сахарным диабетом 1 типа.

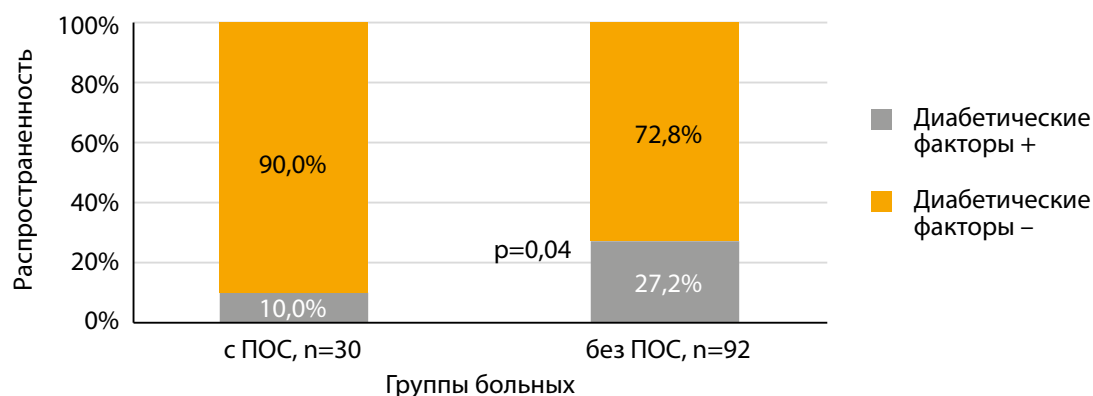
Примечание. ПОС — психоорганический синдром.

**Таблица 1.** Выявленные факторы анамнеза, потенциально повреждающие головной мозг, у больных сахарным диабетом 1 типа с психоорганическим синдромом и без него

| Факторы, потенциально повреждающие головной мозг (этиологические факторы ПОС) | Пациенты с ПОС n=30 | Пациенты без ПОС n=92 | p                   |
|-------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-----------------------|---------------------|
| Любые повреждающие факторы, n (%)                                             | 30 (100)            | 86 (93,5)             | 0,344 <sup>‡</sup>  |
| Без повреждающих факторов, n (%)                                              | 0 (0)               | 6 (6,5)               | 0,344 <sup>‡</sup>  |
| Недиабетические факторы, в том числе, n (%):                                  | 27 (90)             | 61 (66,3)             | 0,011 <sup>‡</sup>  |
| - перинатальные                                                               | 17 (56,7)           | 37 (40,2)             | 0,006 <sup>#</sup>  |
| - контролируемая АГ                                                           | 10 (33,3)           | 12 (13,0)             | 0,013 <sup>#</sup>  |
| - тяжелые инфекции в анамнезе                                                 | 4 (13,3)            | 0 (0)                 | 0,003 <sup>‡</sup>  |
| ТГ, n (%)                                                                     | 17 (56,7)           | 32 (34,8)             | 0,034 <sup>#</sup>  |
| ДКА, n (%)                                                                    | 22 (73,3)           | 64 (69,6)             | 0,819 <sup>†</sup>  |
| Только диабетические, n (%)                                                   | 3 (10,0)            | 25 (27,2)             | 0,040 <sup>‡</sup>  |
| Только недиабетические, n (%)                                                 | 4 (13,3)            | 13 (14,1)             | 0,591 <sup>‡</sup>  |
| ТГ+ДКА, n (%)                                                                 | 13 (43,3)           | 23 (25)               | 0,028 <sup>#</sup>  |
| Комбинация недиабетических, n (%)                                             | 19 (63,3)           | 26 (28,3)             | <0,001 <sup>#</sup> |
| Комбинация диабетических и недиабетических, n (%)                             | 23 (76,7)           | 48 (52,2)             | 0.016 <sup>†</sup>  |

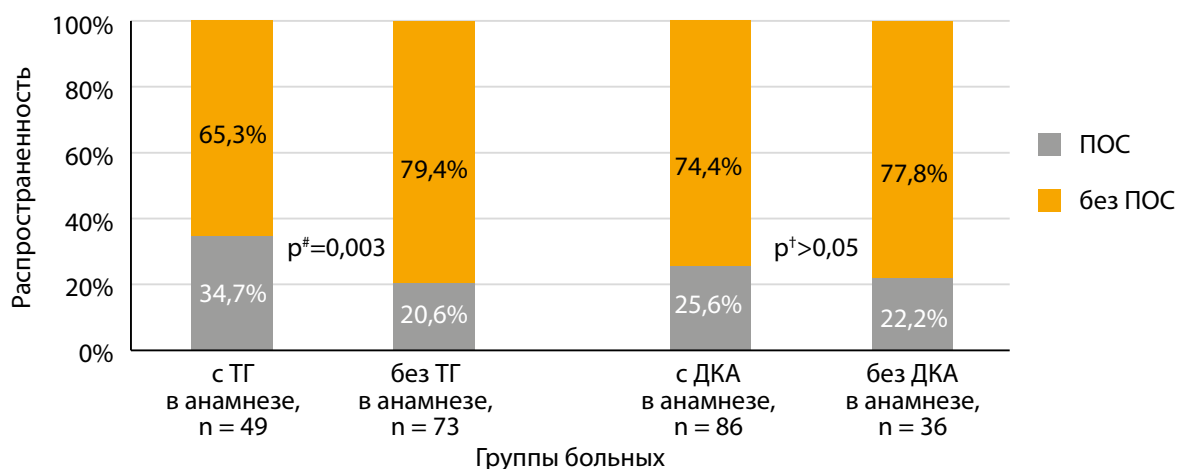
**Примечание.** # — критерий  $\chi^2$ , † — критерий  $\chi^2$  с поправкой на непрерывность Йейтса, ‡ — точный критерий Фишера.

ДКА — диабетический кетоацидоз; ПОС — психоорганический синдром; ТГ — тяжелые гипогликемии; АГ — артериальная гипертензия.



**Рисунок 2.** Встречаемость диабетических факторов как единственной причины повреждения головного мозга у больных сахарным диабетом 1 типа с психоорганическим синдромом и без него.

**Примечание.** ПОС — психоорганический синдром; p — точный критерий Фишера.



**Рисунок 3.** Наличие психоорганического синдрома у больных сахарным диабетом 1 типа с тяжелыми гипогликемиями и диабетическим кетоацидозом в анамнезе.

**Примечание.** ДКА — диабетический кетоацидоз; ПОС — психоорганический синдром; ТГ — тяжелые гипогликемии; p<sup>#</sup> — критерий  $\chi^2$ ; † — критерий  $\chi^2$  с поправкой на непрерывность Йейтса.

**Таблица 2.** Основные различия клинико-лабораторных характеристик у больных сахарным диабетом 1 типа с психоорганическим синдромом и без него

| Параметры                                                                                         | Пациенты<br>с ПОС<br>n=30 | Пациенты<br>без ПОС<br>n=92 | p                  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-----------------------------|--------------------|
| <b>Социально-демографические</b>                                                                  |                           |                             |                    |
| Возраст, лет                                                                                      | 27,5±6,3                  | 24,3±5,4                    | 0,016*             |
| Высшее образование, % больных                                                                     | 16,7                      | 38                          | 0,043 <sup>‡</sup> |
| Доход на 1 человека в семье ниже среднего по региону проживания на момент исследования, % больных | 83,3                      | 55                          | 0,005 <sup>‡</sup> |
| <b>Клинические и лабораторные</b>                                                                 |                           |                             |                    |
| Дислипидемия, % больных                                                                           | 23,3                      | 7,6                         | 0,042 <sup>†</sup> |
| Артериальная гипертензия, %                                                                       | 33,3                      | 13,04                       | 0,025 <sup>†</sup> |
| САД на момент осмотра, мм рт.ст.                                                                  | 121,3±12,6                | 115,1±11,0                  | 0,02*              |
| ДАД на момент осмотра, мм рт.ст.                                                                  | 78,5±9,5                  | 73,0±8,1                    | 0,006*             |
| рСКФ по CKD-EPI, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>                                                       | 96,7±31,2                 | 109,7±19,5                  | 0,038*             |
| ТГ в анамнезе, n (%)                                                                              | 17/56,7                   | 32/34,8                     | 0,034 <sup>#</sup> |
| Гипогликемическая кома в анамнезе, число эпизодов/1 пациента                                      | 2,3±4,1                   | 0,9±3,0                     | 0,046*             |
| Диабетическая ретинопатия, % больных                                                              | 63,3                      | 39,1                        | 0,021 <sup>#</sup> |

**Примечание.** \* — критерий Манна-Уитни, # — критерий  $\chi^2$ , † — точный критерий Фишера.

ДАД — диастолическое артериальное давление; САД — систолическое артериальное давление; рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации; ТГ — тяжелые гипогликемии.

#### Социально-демографические и клинико-лабораторные характеристики

Больные СД1 с ПОС не отличались от больных без ПОС по полу, возрасту манифестации и длительности СД, индексу массы тела, ЧСС, частоте дистальной полинейропатии, ДН и степени тяжести хронической болезни почек, перенесенным ДКА, суммарному баллу комплаентности и проценту курящих или злоупотребляющих алкоголем. Следует подчеркнуть, что они не различались и по главному параметру течения СД — уровню HbA<sub>1c</sub> (9,8±3,3 и 9,4±2,2%, p=0,582, тест  $\chi^2$ ).

Пациенты с ПОС были значимо старше, реже имели высшее образование, характеризовались меньшим уровнем дохода, у них чаще имелись дислипидемия, контролируемая АГ, более высокие показатели систолического и диастолического артериального давления (ДАД) (табл. 2). Как уже упоминалось, у большего числа пациентов с ПОС были ТГ в анамнезе, включая гипогликемические комы, при отсутствии разницы в частоте ДКА и кетоацидотических ком. При ПОС отмечались формально более низкие средние значения расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ), хотя и не выходявшие за пределы нормы.

Среди больных с ПОС чаще выявлялась ДР, чем в группе без ПОС (63,3 и 39,1%, p=0,021), а распространенность пролиферативной ДР имела незначимую тенденцию к большей распространенности (26,7 и 12,0%, p=0,051), и наоборот, у больных с любой стадией ДР ПОС встречался чаще, чем у пациентов без ДР (34,5 и 16,4%, p=0,021, тест  $\chi^2$ ). Они имели схожие значения HbA<sub>1c</sub> (9,8±2,8 и 9,7±4,2%, p=0,479). У больных с ПОС+ДР закономерно была более ранняя манифестация СД (12,1±6,0 и 20,5±5,6 лет, p=0,001) и большая длительность СД (16,3±5,5 и 5,5±3,8 лет, p<0,001).

По когнитивным параметрам пациенты с ДР не отличались от пациентов без нее, а по уровню внимания (в корректурной пробе) даже превосходили. В то время как по эмоционально-личностным характеристикам (ММИЛ) и депрессии (CES-D) имели ожидаемо худшие показатели, возможно, вследствие эмоционального ответа на наличие серьезного осложнения. По остальным когнитивным и эмоциональным характеристикам различий между группами не было.

#### Когнитивные функции

Больные с ПОС имели худшие когнитивные показатели закономерно, так как когнитивная дисфункция по определению входит в критерии диагноза ПОС. Различия когнитивных показателей у пациентов с ПОС и без него, были выявлены в следующих тестах (табл. 3):

- по шкале MMSE: ниже (т.е. хуже) суммарный балл и выше частота мягкого когнитивного расстройства (МКР) (суммарный балл 24–27);
- по шкале Рощиной-Балашовой: выше (т.е. хуже) суммарный балл, особенно по пунктам краткосрочной памяти и пространственной ориентации (2, 5 и 8), и более частое наличие деменции (суммарный балл  $\geq 22$ );
- ниже коэффициент интеллекта (intelligence quotient, IQ) по шкале Векслера: общего, вербального (в т. ч. по субтестам счета, сходства и повтора цифр), невербального (по всем субтестам);
- Методика расстановки чисел: больше ошибок и времени на выполнение задания;
- Корректурная проба: ниже скорость выполнения задания на всем его протяжении.

Различий по уровню внимательности и переключаемости внимания в корректурной пробе, субшкалах

Таблица 3. Сравнение когнитивных функций у больных сахарным диабетом 1 типа с психоорганическим синдромом и без него

| Параметры                                                      | Пациенты<br>с ПОС<br>n=30 | Пациенты<br>без ПОС<br>n=92 | P       |
|----------------------------------------------------------------|---------------------------|-----------------------------|---------|
| MMSE, суммарный балл                                           | 26,7±2,2                  | 28,4±1,6                    | 0,002*  |
| 28–30 норма, % больных                                         | 42,9                      | 82,1                        | 0,001†  |
| 24–27 мягкое когнитивное расстройство, % больных               | 47,6                      | 15,4                        | 0,001†  |
| ≤23 деменция, % больных                                        | 9,5                       | 2,6                         | 0,197‡  |
| Шкала Рощиной-Балашовой, суммарный балл                        | 15,5±7,1                  | 10,4±4,5                    | 0,001*  |
| ≤11 норма, % больных                                           | 33,3                      | 59,8                        | 0,021†  |
| 12–21 мягкое когнитивное расстройство, % больных               | 53,4                      | 38,0                        | 0,140‡  |
| ≥22 деменция, % больных                                        | 13,3                      | 2,2                         | 0,032‡  |
| Шкала интеллекта Векслера:<br>IQ суммарный, баллы              | 95,1±12,3                 | 104,4±9,6                   | <0,001* |
| IQ вербальный, баллы, в т. ч.:                                 | 97,9±14,2                 | 105,6±12,2                  | 0,011*  |
| - арифметический                                               | 8,3±2,3                   | 10,0±2,9                    | 0,002*  |
| - сходства                                                     | 10,7±3,1                  | 12,2±2,3                    | 0,019*  |
| - повтор цифр                                                  | 8,1±3,2                   | 9,6±2,3                     | 0,030*  |
| IQ невербальный, баллы, в т. ч.:                               | 92,9±11,0                 | 103,0±8,8                   | <0,001* |
| - набор символов                                               | 7,2±2,0                   | 9,2±2,2                     | <0,001* |
| - недостающие детали                                           | 8,8±1,9                   | 10,6±1,7                    | <0,001* |
| - кубики Косса                                                 | 10,4±2,6                  | 12,0±2,4                    | 0,003*  |
| - последовательные картинки                                    | 9,1±2,9                   | 10,4±2,2                    | 0,027*  |
| - сложение фигур                                               | 8,0±2,3                   | 9,4±2,6                     | 0,007*  |
| Методика расстановки чисел, кол-во ошибок                      | 4,7±3,5                   | 3,0±2,3                     | 0,024*  |
| Методика расстановки чисел, время тестирования, сек            | 235,3±78,3                | 184,1±54,2                  | 0,003*  |
| Корректирующая проба, скорость выполнения задания, знаков/мин: |                           |                             |         |
| - 1-я минута                                                   | 150,4±34,6                | 170,3±37,3                  | 0,015*  |
| - 2-я минута                                                   | 221,4±53,4                | 250,7±57,7                  | 0,020*  |
| - 3-я минута                                                   | 186±41,8                  | 210,6±46,3                  | 0,013*  |

**Примечание.** \* — критерий Манна-Уитни, # — критерий  $\chi^2$ , † — критерий  $\chi^2$  с поправкой на непрерывность Йейтса, ‡ — точный критерий Фишера. MMSE — краткая шкала оценки психического статуса; IQ — уровень интеллекта по шкале Векслера.

осведомленности, понятливости и объема словарного запаса вербального IQ не было.

ПОС был выявлен у 16/51 (31,4%) и 4/6 (66,7%) больных с суммарным баллом, указывающим на МКР и деменцию, соответственно, по шкале Рощиной-Балашовой и у 10/22 (45,5%) и 2/4 (50,0%) — по шкале MMSE.

У больных с ПОС уровень HbA<sub>1c</sub> находился в умеренной обратной корреляции с баллом общего IQ по Векслеру ( $r=-0,363$ ), скоростью выполнения корректирующей пробы ( $r=-0,403$ ) и в прямой — с временем выполнения расстановки чисел ( $r=0,399$ , все  $p<0,05$ ). У больных СД1 без ПОС эти корреляции отсутствовали. С другими когнитивными параметрами уровни HbA<sub>1c</sub> ни в одной из групп не коррелировали.

#### Эмоционально-личностная сфера

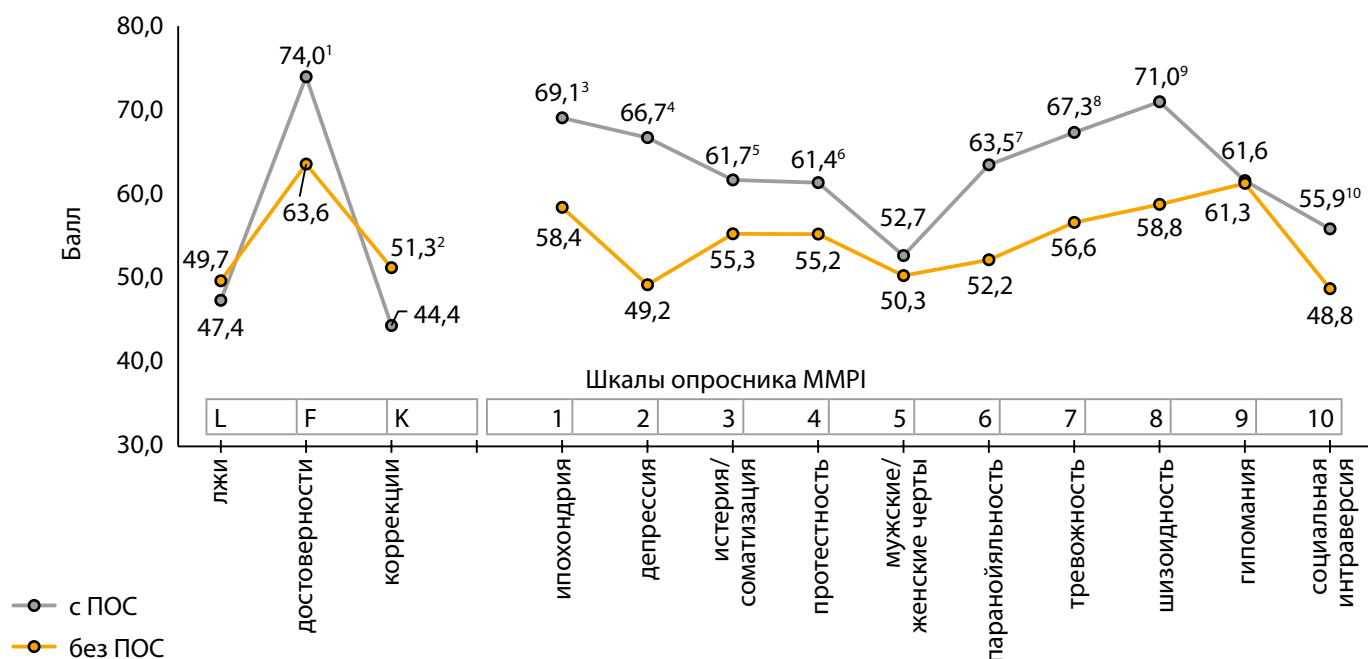
Больные с ПОС вдвое чаще имели клинически значимую депрессию, чем пациенты без ПОС: суммарный балл шкалы CES-D  $\geq 18$  был выявлен у 58,6 и 21,3% соответственно. И наоборот, среди больных с депрессией чаще встречались больные с ПОС, чем среди боль-

ных без депрессии (47,2 и 14,6% соответственно, все  $p<0,001$ ).

Оценка эмоционально-личностных характеристик (опросник ММИЛ) показала у больных с ПОС большую потребность в поддержке и понимании (шкала F), большую честность в ответах (шкала лжи), а также более выраженные замкнутость и склонность к своеобразным переживаниям (шкала шизоидности/аутизации), тревогу в отношении здоровья (шкала ипохондрии), депрессию, более высокую склонность к соматизации симптомов (шкала истерии), протестному поведению (шкала 4), подозрительности/ригидности мышления (шкала паранойяльности), а также шкалам тревоги и социальной изоляции (рис. 4).

#### Астенический компонент ПОС

В связи с отсутствием валидированных опросников для оценки астенического компонента ПОС его наличие устанавливали клинически, косвенно — по скоростным параметрам шкалы Векслера, корректирующей пробы и методики расстановки цифр, а также по числу ошибок в методике расстановки цифр. Больные с ПОС в сравнении



**Рисунок 4.** Сравнение эмоционально-личностных характеристик больных сахарным диабетом 1 типа с психоорганическим синдромом и без него (опросник многостороннего многоаспектного исследования личности, ММИЛ).

**Примечание.** ПОС — психоорганический синдром;  $p^{1-10}$  — 0,004, 0,003, 0,014, <0,001, 0,026, 0,045, 0,001, 0,001, 0,003, 0,005 соответственно; везде критерий Манна-Уитни.

с больными без ПОС имели хуже значения в субтестах шкалы Векслера (вербального IQ — счет, невербального IQ — все субтесты), корректурной пробе и методике расстановки цифр, в которых оценивается скорость выполнения задания, а также допустили больше ошибок в последней методике (табл. 3).

#### Факторы, независимо ассоциированные с психоорганическим синдромом у больных сахарным диабетом 1 типа: множественный регрессионный анализ

Далеко не все различия, выявленные в однофакторном анализе между больными с ПОС и без него, подтвердились в многофакторном регрессионном анализе, в который вошли 118 пациентов с СД1 с полными данными по всем аспектам обследования. Он позволил выявить всего пять таких факторов, независимо ассоциированных с клиническим диагнозом ПОС (табл. 4). Более вы-

раженные когнитивные нарушения (суммарный балл по шкале Рощиной-Балашовой) и депрессивная симптоматика (суммарный балл CES-D), более высокие значения ДАД ассоциировались с более высоким риском наличия ПОС, но самая сильная ассоциация, отражающая повышение риска ПОС, была выявлена для суммы экзогенных повреждающих ГМ факторов недиабетического генеза.

Фактор «профессия» был представлен 5 категориями: от профессий, требующих минимального объема знаний и сложных навыков, до профессий, требующих, соответственно, их максимального объема. Несмотря на то, что его 95% ДИ несколько превышал 1, значение  $p$  удовлетворяло допустимому в многофакторном регрессионном анализе (<0,1), т.е. чем выше был профессиональный статус, тем ниже риск наличия ПОС.

Итоговая регрессионная модель была статистически значима (отношение правдоподобия  $LR \chi^2(5)=49,7$ ,  $p<0,001$ ) и объясняла 36,6% вариативности переменной

**Таблица 4.** Характеристики пациентов с сахарным диабетом 1 типа, независимо ассоциированные с психоорганическим синдромом

| Переменная                                                           | ОШ (95% ДИ)      | Ст. ош. | z     | p*    |
|----------------------------------------------------------------------|------------------|---------|-------|-------|
| Суммарное число этиологических факторов ПОС, не связанных с диабетом | 1,78 (1,02–3,11) | 0,51    | 2,02  | 0,043 |
| Суммарный балл когнитивной дисфункции (шкала Рощиной-Балашовой)      | 1,21 (1,07–1,37) | 0,08    | 3,09  | 0,002 |
| Суммарный балл депрессии (шкала CES-D)                               | 1,10 (1,04–1,18) | 0,036   | 3,01  | 0,003 |
| Диастолическое артериальное давление                                 | 1,09 (1,01–1,17) | 0,042   | 2,21  | 0,027 |
| Профессия                                                            | 0,67 (0,43–1,04) | 0,152   | -1,70 | 0,076 |

**Примечание.** \*за уровень значимости для многофакторного анализа принимали значение  $\alpha=0,1$ .

ОШ — отношение шансов; ПОС — психоорганический синдром; ст. ош. — стандартная ошибка; z — статистика z-теста; 95% ДИ — 95% доверительный интервал.

интереса ( $Pseudo R^2=0,366$ ). На рис. 5–9 продемонстрированы вероятности ПОС, предсказанные данной моделью для каждого из факторов риска органического поражения ГМ.

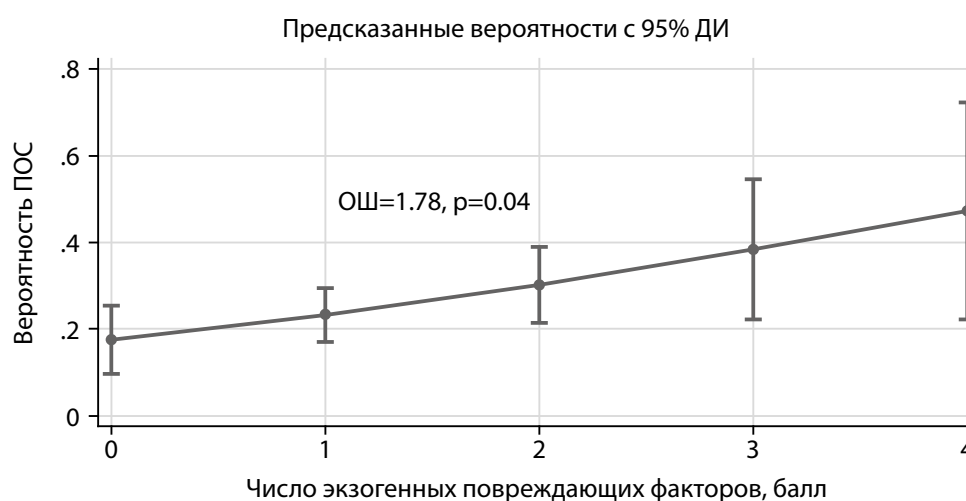
В описанной модели ни один из возможных специфических диабетических факторов повреждения ГМ (уровень  $HbA_{1c}$ , ДКА, микрососудистые осложнения СД, длительность и возраст манифестации СД) не продемонстрировал независимой ассоциации с наличием ПОС. Большее число ТГ у больных с ПОС, выявленное в однофакторном анализе, не подтвердилось независимой ассоциацией с ПОС в многофакторной регрессии.

*Характеристики точности классификации многофакторной модели:*

- чувствительность (частота истинно положительных исходов) — 51,7%;

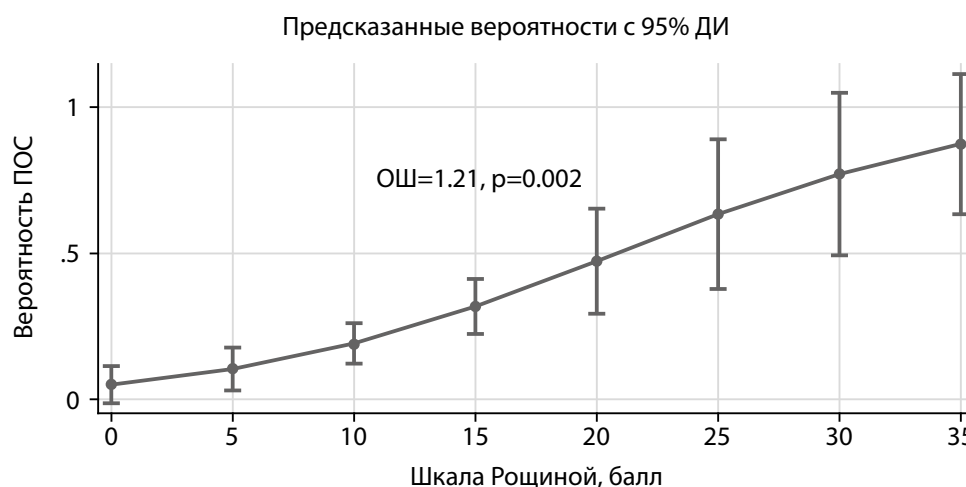
- специфичность (частота истинно отрицательных исходов) — 94,4%;
- положительная прогностическая ценность (доля истинно положительных случаев среди всех предсказанных положительных случаев) — 75,0%;
- отрицательная прогностическая ценность (доля истинно отрицательных случаев среди всех предсказанных отрицательных случаев) — 85,7%;
- доля ложноположительных случаев среди всех реальных отрицательных случаев — 5,6%;
- доля ложноотрицательных случаев среди всех реальных положительных случаев — 48,3%;
- доля ложноположительных предсказаний — 25,0%;
- доля ложноотрицательных предсказаний — 14,3%.

Общий процент правильно классифицированных наблюдений составил 83,9%, что указывает на приемлемую точность и правильность модели, построенной для ПОС у больных СД1.



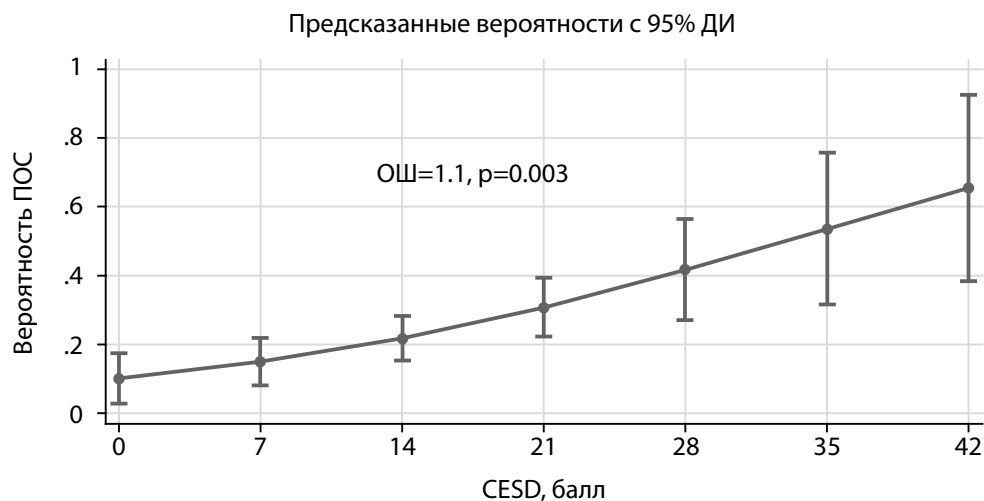
**Рисунок 5.** Повышение вероятности наличия психоорганического синдрома у больных сахарным диабетом 1 типа с ростом числа экзогенных повреждающих факторов.

**Примечание.** ОШ — отношение шансов; ПОС — психоорганический синдром; 95% ДИ — 95% доверительный интервал.



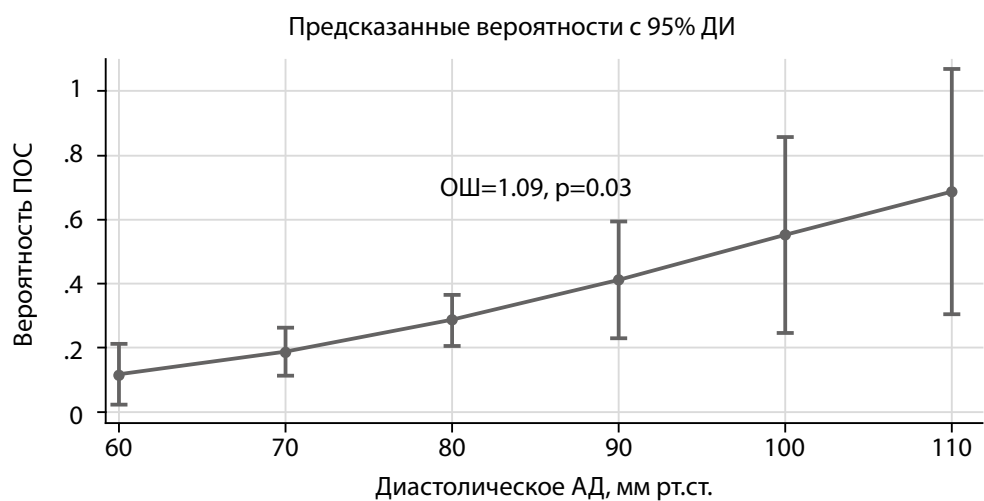
**Рисунок 6.** Повышение вероятности наличия психоорганического синдрома у больных сахарным диабетом 1 типа с увеличением суммарного балла когнитивных нарушений по шкале Рощиной-Балашовой.

**Примечание.** ОШ — отношение шансов; ПОС — психоорганический синдром; 95% ДИ — 95% доверительный интервал.



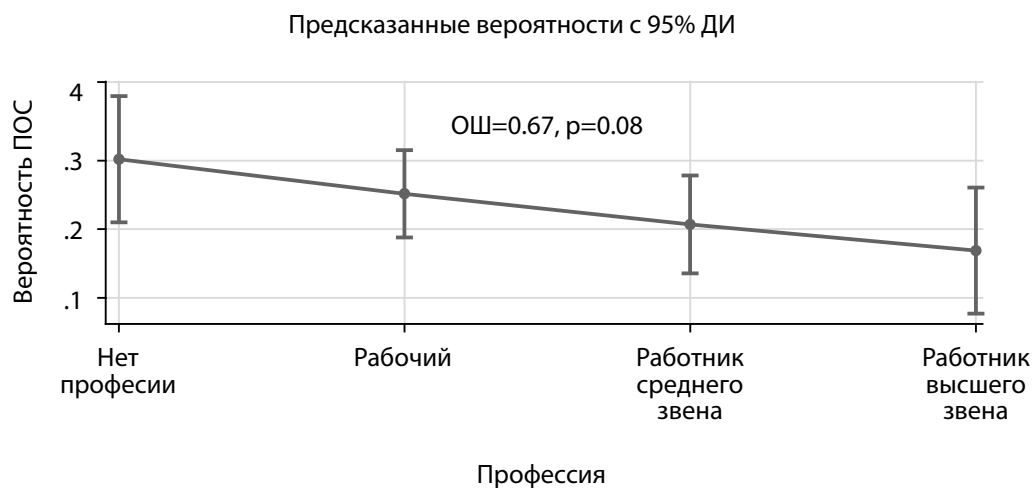
**Рисунок 7.** Повышение вероятности наличия психоорганического синдрома у больных сахарным диабетом 1 типа с усилением выраженности депрессии (суммарный балл по шкале CES-D).

**Примечание.** ОШ — отношение шансов; ПОС — психоорганический синдром; 95% ДИ — 95% доверительный интервал; CES-D — суммарный балл по шкале депрессии.



**Рисунок 8.** Повышение вероятности наличия психоорганического синдрома у больных сахарным диабетом 1 типа с увеличением диастолического артериального давления.

**Примечание.** АД — артериальное давление; ОШ — отношение шансов; ПОС — психоорганический синдром; 95% ДИ — 95% доверительный интервал.



**Рисунок 9.** Понижение вероятности психоорганического синдрома у больных сахарным диабетом 1 типа с усложнением категории профессии.

**Примечание.** ОШ — отношение шансов; ПОС — психоорганический синдром; 95% ДИ — 95% доверительный интервал.

Таблица 5. Факторы, независимо ассоциированные с контролем гликемии у пациентов с сахарным диабетом 1 типа: результаты линейной регрессии

| Переменная                | ОШ     | 95% ДИ         | Ст. ош. | t     | p*     | Бета   |
|---------------------------|--------|----------------|---------|-------|--------|--------|
| Злоупотребление алкоголем | -1,377 | -2,225; -0,528 | 0,428   | -3,22 | 0,002  | -0,197 |
| Тяжелые гипогликемии      | -0,143 | -0,227; -0,059 | 0,043   | -3,37 | 0,001  | -0,194 |
| Возраст                   | -0,116 | -0,185; -0,047 | 0,035   | -3,35 | 0,001  | -0,268 |
| IQ общий                  | -0,093 | -0,166; -0,021 | 0,037   | -2,55 | 0,012  | -0,41  |
| Сумма ССФР                | 0,713  | 0,348; 1,078   | 0,184   | 3,87  | <0,001 | 0,399  |

Примечание. \*за уровень значимости для многофакторного анализа принимали значение  $\alpha = 0,1$ .

ОШ — отношение шансов; ст.ош. — стандартная ошибка; t — t-критерий Стьюдента; 95% ДИ — 95% доверительный интервал; ССФР — сердечно-сосудистые факторы риска; IQ — уровень интеллекта.

#### Факторы, независимо ассоциированные с контролем гликемии у больных сахарным диабетом 1 типа

Поскольку независимые ассоциации между какими-либо факторами, относящимися к СД, и ПОС обнаружены не были, было целесообразно перепроверить гипотетическую связь между ПОС и степенью гипергликемии, построив многофакторную регрессию для уровня  $HbA_{1c}$  (табл. 5). При фиксированных значениях остальных факторов значимая ассоциация со снижением  $HbA_{1c}$  была ожидаема для употребления алкоголя с вредом для здоровья по шкале ВОЗ и с числом ТГ ( $p < 0,01$ ), как и повышение уровня  $HbA_{1c}$  — с увеличением количества ССФР ( $p < 0,001$ ). Отрицательная ассоциация показателей  $HbA_{1c}$  также была определена для возраста больных ( $p = 0,001$ ) и уровня общего IQ (по тесту Векслера,  $p = 0,012$ ).

Коэффициент детерминации  $R^2 = 0,298$  (29,8% дисперсии  $HbA_{1c}$  объясняется данной моделью). Статистика Фишера  $F(7,1) = 7,4$ ,  $p < 0,001$ .

Чтобы учесть возможную нелинейность зависимой переменной ( $HbA_{1c}$ ), была дополнительно выполнена гамма-регрессия, которая количественно и качественно подтвердила выявленные ассоциации (данные не представлены).

Объясняемая моделью вариация  $HbA_{1c}$  составила ~30%.

## ОБСУЖДЕНИЕ

#### Репрезентативность выборки

Объем выборки (122 больных СД1), сформированной при сплошном последовательном обследовании стационарных больных с минимальным числом критериев исключения, позволяет считать полученные данные репрезентативными в отношении популяции больных СД1 молодого возраста. В исследование намеренно не включались здоровые сверстники, так как его целью было определить роль именно потенциальных диабетических факторов наравне с недиабетическими в развитии ПОС.

#### Сопоставление с другими публикациями

Данное исследование было запланировано с учетом противоречивых мнений ученых и клиницистов о существовании диабетического поражения ГМ («диабетической энцефалопатии») [11]. В других работах этого направления не проводилось комплексного изучения клинического симптомокомплекса повреждения ГМ в виде ПОС (эквивалент «энцефалопатии») у больных СД1 с изучением не только характеристик пациентов с ПОС

в целом, но и отдельных его компонентов — эмоционального, когнитивного и астенического.

Эпидемиологические показатели распространенности ПОС (24,6%), впервые полученные нами в результате комплексного клинического и нейропсихологического обследования молодых стационарных больных СД1, принципиально отличаются от данных о наличии «диабетической энцефалопатии» у 100% пациентов с СД1 [5]. В упомянутой работе не приводятся данные о комплексной оценке всех аспектов поражения ГМ, не изучалась связь с целым спектром связанных и не связанных с СД факторов, потенциально способных вызвать это поражение. Более того, показатель распространенности ПОС в нашей работе примерно соответствуют данным о распространенности этого синдрома среди учащихся старших классов и колледжей, не страдавших СД1; у последних она была чуть ниже (20,5%), вероятно, за счет их более молодого возраста [20]. С другой стороны, выявленная нами распространенность ПОС меньше, чем среди стационарных больных с другими соматическими заболеваниями (35%) [21], что, вероятно, связано с более старшим возрастом пациентов в последних работах и с наличием у них «вмешивающихся факторов», в частности гипертонической и атеросклеротической церебральной коморбидности. В нашем исследовании у молодых пациентов частота ПОС тоже увеличивалась с возрастом, отражая неблагоприятное влияние накапливающихся экзогенных и эндогенных факторов органического поражения ГМ.

Когнитивная дисфункция у больных СД с ПОС выражалась в сниженной рабочей памяти (особенно зрительной), внимательности, зрительно-пространственной ориентации, устных математических способностей, способности к обобщению, анализу и синтезу, а также скорости выполнения заданий. Эти данные в целом сопоставимы с результатами сравнения молодых больных СД1 с когнитивными нарушениями и без них [22], но в исследование Самойловой Ю.Г. и соавт. включали пациентов без органических заболеваний ГМ и психических расстройств (хотя о консультации психиатра в их публикации не упоминается, а из когнитивных тестов применялась только Монреальская шкала оценки когнитивных функций). Можно было бы предположить, что полученные Самойловой Ю.Г. и соавт. когнитивные изменения были связаны с диабетическими факторами, так как в группе с когнитивными расстройствами чаще встречалась ДР, косвенно отражающая длительность гипергликемии. Однако уровень  $HbA_{1c}$  в группах не различался. Поскольку уровень депрессии среди больных СД1

в исследовании Самойловой Ю.Г. не изучался, выявленные когнитивные нарушения могли развиться не вследствие СД, а, например, депрессивных расстройств, имеющих высокую распространенность при СД1 [23, 24].

Более низкие скоростные (временные) показатели в тесте интеллекта Векслера, корректурной пробе и методике расстановки цифр у больных с ПОС, в сравнении с больными без него, косвенно подтверждают клиническое наличие психической (умственной) астении как одного из компонентов ПОС.

В связи с общеизвестной ассоциацией когнитивной дисфункции с пожилым и старческим возрастом, исследования МКР и деменции проводят в основном в популяции старше 65 лет. Мы впервые оценили распространенность МКР и деменции у молодых больных СД1, при этом более высокие показатели распространенности этих нарушений были обнаружены с помощью шкалы Рощин-Балашовой, в то время как шкала MMSE была в этом отношении менее чувствительна. Однако клинический диагноз ПОС был поставлен 34,1 и 66,7% с МКР и деменцией, соответственно, т.е. наличие когнитивных нарушений не тождественно органическому повреждению ГМ.

Особенность нашего исследования заключалась также в идентификации и сопоставительном анализе связанных и не связанных с СД потенциальных этиопатогенетических факторов ПОС. Этиологические факторы ПОС присутствовали в анамнезе у большинства обследованных, но они далеко не всегда сопровождалась клинической картиной ПОС. Наибольшую значимость для его развития показала комбинация недиабетических повреждающих ГМ факторов, но не какой-то один конкретный, что подтвердилось в многофакторной регрессии. Наиболее «травматичным» оказалось сочетание злоупотребления алкоголем, ЧМТ, перинатального повреждения ГМ, тяжелых инфекций в анамнезе и контролируемой АГ. Роль алкоголя в развитии тяжелых когнитивных нарушений была также показана в исследовании Schwarzingger M и соавт. (2018), где более половины новых случаев деменции в смешанной группе населения 20–40 лет (с СД и без него) развивалось на фоне избыточного употребления алкоголя [25].

Следует подчеркнуть, что такие факторы, связанные с СД, как перенесенные ДКА и ТГ, недостаточны для формирования ПОС: у большинства пациентов их наличие в анамнезе не сопровождалось развитием ПОС. Выявленная в однофакторном анализе разница в частоте ТГ между больными с ПОС и без него не подтвердилась в многофакторной регрессии. Таким образом, ТГ не имеют независимой ассоциации с ПОС, и разница в их частоте у пациентов с ПОС и без него, обнаруженная при простом сравнении, возможно, опосредована другими причинами, в частности, экзогенными. Они были обнаружены у всех больных с ПОС, перенесших ТГ, кроме одного пациента, у которого в анамнезе присутствовали только ТГ, но именно у него данные по экзогенным факторам были собраны не полностью. В проспективном исследовании DCCT/EDIC [26] также не было получено данных по влиянию ТГ на когнитивные функции при СД1.

В связи с эмбриональной общностью сосудов сетчатки и ГМ часто обсуждается возможность косвенной оценки состояния сосудов ГМ по состоянию ретинальной микроциркуляции; предполагается, что ДР может коррелировать с накопительным эффектом гипергликемии на ми-

крососуды ГМ. Однако исследования по «диабетической» энцефалопатии у больных СД1 с ДР и без нее противоречивы [11]. У обследованных нами больных СД1, несмотря на более высокую частоту ДР при наличии ПОС и более частую встречаемость ПОС у больных с ДР, ассоциация ДР с когнитивной дисфункцией отсутствовала, что согласуется с данными ряда авторов [27, 28]. И ДР, и ПОС в нашем исследовании коррелировали с возрастом, что может объяснять параллельное увеличение распространенности этих состояний, но не доказывает существование диабетической микроангиопатии ГМ как причины развития ПОС. Многофакторный анализ подтвердил отсутствие независимой ассоциации между наличием ДР и ПОС.

Таким образом, у наших пациентов с СД1 ни один из факторов, связанных с СД (длительность и возраст манифестации, уровень  $HbA_{1c}$ , микрососудистые осложнения), не продемонстрировали независимой ассоциации с ПОС. Это перекликается с данными других авторов [27–30], не нашедших связи когнитивных нарушений с вышеперечисленными параметрами, хотя они изучали когнитивные нарушения изолированно от других компонентов ПОС.

Кроме того, многофакторная регрессия показала ассоциацию меньшего риска ПОС с более «сложной» профессией. В связи с одномоментным характером исследования эту ассоциацию можно трактовать двояко: большая сложность умственной работы может оказывать протективный эффект в плане развития ПОС, но представляется более вероятным тот факт, что пациенты с ПОС в силу связанных с синдромом когнитивных и эмоциональных нарушений реже достигают высокого уровня квалификации в умственной работе.

Как однофакторный, так и многофакторный анализ показали более высокий риск ПОС у пациентов с депрессией. Она встречалась почти у половины больных с ПОС, то есть значимо чаще, чем в группе без ПОС, и именно на группу ПОС приходились практически все случаи тяжелой депрессии. В эмоционально-личностной сфере по тесту ММИЛ уровень депрессивной симптоматики также был значимо выше у больных с ПОС, чем без него. Однако, как и в исследовании Silveira MSVM и соавт. [31], баллы депрессии не коррелировали с уровнем  $HbA_{1c}$  ни в однофакторном, ни в многофакторном анализе. Можно предположить, что депрессивная симптоматика у большинства больных СД1 с ПОС (т.е. так называемая органическая депрессия) не связана с контролем гликемии, но, вероятно, имеет иную органическую природу, обусловленную недиабетическим повреждением ГМ. Остальные личностные характеристики (тест ММИЛ), различавшиеся у больных с ПОС и без него в однофакторном анализе, потеряли свое значение в многофакторном.

Благодаря высокой специфичности (94,4%), но относительно низкой чувствительности (51,7%) построенная в многофакторном анализе модель хорошо «отсекает» пациентов без ПОС, но пропускает около половины пациентов с ПОС, давая существенное количество ложно-отрицательных классификаций (48,3%). Тем не менее, модель имеет хорошую точность (83,9%) и надежно подтверждает значимую роль комбинации повреждающих ГМ факторов недиабетического генеза в развитии ПОС у больных СД1.

Другая модель многофакторной регрессии, построенная нами в повторной попытке выявить влияние хронической гипергликемии на ГМ, также не подтвердила ассоциацию уровня  $HbA_{1c}$  с ПОС. Эта модель объясняла около 30% вариации уровня  $HbA_{1c}$ , что говорит о существовании многочисленных иных факторов, ассоциированных с контролем гликемии, не регистрировавшихся в нашем исследовании (например: взаимодействие врача и пациента, вариабельность гликемии и т.д.). Выявленные ассоциации более низкого уровня  $HbA_{1c}$  со злоупотреблением алкоголем и с ТГ можно объяснить, соответственно, гипогликемизирующим эффектом этанола (подавление глюконеогенеза в печени) и повышением риска ТГ при строгом контроле гликемии. Благоприятная ассоциация  $HbA_{1c}$  с возрастом пациентов может объясняться некоторым улучшением контроля заболевания у более взрослых больных и «эффектом выживших» — более старшего возраста достигают пациенты с лучшим контролем гликемии.

Однофакторный анализ выявил обратную корреляцию показателей  $HbA_{1c}$  с общим IQ, скоростью выполнения задания и внимательностью, но только у больных с ПОС. В дополнительной многофакторной регрессии нами выявлена хоть и слабая, но значимая обратная корреляция  $HbA_{1c}$  только с уровнем общего IQ, но уже в общей группе пациентов. Так как многофакторный анализ более точен в идентификации взаимосвязи между переменными, то можно полагать, что уровень IQ действительно слабо ассоциирован с контролем гликемии. Однако направление этой связи в исследовании поперечного типа установить невозможно: нельзя с уверенностью утверждать, что длительная гипергликемия ведет к ухудшению интеллектуальных способностей или же изначально более низкий IQ препятствует достижению целевых уровней  $HbA_{1c}$ .

Отсутствие различий в контроле гликемии между пациентами с ПОС и без него (несмотря на более низкий уровень IQ при ПОС) косвенно говорит об неэффективности существующего формата обучения больных СД1 (в основном, индивидуальное на приеме или в стационаре). По этой же причине, скорее всего, ни в однофакторном, ни в многофакторном анализе мы не получили ожидаемой ассоциации  $HbA_{1c}$  с суммарным баллом комплаентности и ее компонентами, что объясняется отсутствием у недостаточно обученных пациентов знаний и навыков по коррекции доз инсулина. Следовательно, наши результаты не подтвердили мнение ряда авторов о низкой комплаентности больных СД1 вследствие «энцефалопатии» [32–36].

Таким образом, результаты исследования выявили связи ПОС не с параметрами течения СД и его осложнений, а лишь с не специфическими для СД факторами. Это не позволяет считать ПОС осложнением СД1 и говорит в пользу коморбидности этих двух состояний. С учетом поискового характера исследования нельзя исключить дополнительную роль ТГ в развитии ПОС, но лишь у пациентов со скомпрометированным другими факторами ГМ. Высокая распространенность ПОС, сопоставимая с имеющимися эпидемиологическими данными среди других групп больных [20, 21], указывает на важность скрининга на когнитивные и эмоциональные нарушения у больных СД1 для поддержания психоэмоционального здоровья пациентов.

### Ограничения исследования

Несмотря на сплошной последовательный характер набора пациентов с минимумом критериев исключения, изучаемая когорта была представлена больными стационара и набрана в одном центре, имеющем, однако, большую зону обслуживания (Московская область, около 10 000 молодых пациентов с СД1 [37]). Исследование поперечного типа не позволяет расценивать выявленные ассоциации ПОС как причинно-следственные связи, хотя в большинстве случаев воздействие факторов развития ПОС анамнестически обнаруживалось еще до появления ПОС.

### Направления дальнейших исследований

Поисковый характер исследования в связи с отсутствием подобных работ в мире не позволяет делать окончательные выводы, но дает ориентиры для проведения дальнейших исследований. Они могут быть направлены на более детальное изучение этиологических факторов ПОС путем сравнения молодых больных СД1 со здоровыми сверстниками и проспективного изучения динамики развития ПОС, а также на уточнение роли индивидуальной нейропластичности и разработку персонализированных стратегий профилактики когнитивных и эмоциональных нарушений у пациентов с СД1.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало высокую распространенность ПОС, т.е. органического поражения ГМ (энцефалопатии) у молодых стационарных больных СД1, но не позволило получить убедительные доказательства именно специфического «диабетического» его генеза. Среди этиологических причин наибольшее значение имеет комбинация факторов, не связанных с СД, особенно ЧМТ, перинатальных повреждений ГМ, тяжелых инфекций и злоупотребления алкоголем. Наши результаты говорят в пользу коморбидности ПОС при СД1, но не их патогенетической связи, хотя и не исключают полностью возможное влияние ТГ на ГМ, уже скомпрометированный воздействием других — недиабетических — повреждающих факторов. Это требует проведения более масштабных исследований в данном направлении с целью сохранения психоэмоционального здоровья пациентов с СД1.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источники финансирования.** Работа выполнена без привлечения дополнительных источников финансирования по инициативе авторов.

**Конфликт интересов:** авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

**Участие авторов:** Е.Г. Старостина — концепция и дизайн исследования, анализ данных и интерпретация результатов, редактирование текста, утверждение итоговой версии рукописи; Т.С. Котова — сбор и анализ данных, статистический анализ, интерпретация результатов, написание текста. Все авторы одобрили итоговую версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающее надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

**Благодарности.** Авторы выражают благодарность Старостину Ивану Васильевичу, специалисту по биомедицинской статистике, за помощь в проведении регрессионного анализа.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Тиганов АС. Психиатрия: руководство для врачей. В двух томах. — М.: Медицина; 2012. [Tiganov AS. *Psixiatriya: rukovodstvo dlya vrachej. V dvuh tomah*. Moscow: Medicina; 2012. (In Russ.)]
2. Классификация болезней в психиатрии и наркологии. Пособие для врачей. Под редакцией М. М. Милевского. — М.: «Триада-Х»; 2024. [Klassifikatsiya boleznej v psixiatrii i narkologii. *Posobie dlya vrachej*. Ed. by M. M. Milevskii. Moscow: «Triada-H»; 2024. (In Russ.)]
3. МедВедомости [интернет]. Моргунов Л.Ю. Диабетическая энцефалопатия: как правильно поставить диагноз? [доступ от 20.04.2026]. Доступ по ссылке: [https://www.medvedomosti.media/articles/diabeticheskaya-entsefalopatiya-kak-pravilno-postavit-diagnoz/?phrase\\_id=261705](https://www.medvedomosti.media/articles/diabeticheskaya-entsefalopatiya-kak-pravilno-postavit-diagnoz/?phrase_id=261705) [MedVedomosti [Internet]. Morgunov LY. Diabeticheskaya entsefalopatiya: kak pravil'no postavit' diagnoz? [cited 2026 Apr 20]. (In Russ.)]
4. Калинин А.П., Котов С.В., Рудакова И.Г. Неврологические расстройства при эндокринных заболеваниях. — М.: МИА; 2009. С. 296–298. [Kalinin AP, Kotov SV, Rudakova IG. *Nevrologicheskie rasstrojstva pri endokrinnih zabolevaniyah*. Moscow: MIA; 2009. p. 296–298. (In Russ.)]
5. Котов С.В., Рудакова И.Г., Исакова Е.В. Энцефалопатия у больных сахарным диабетом II типа. Клиника и лечение // *Неврологический журнал*. — 2001. — №3. — С. 35–37. [Kotov SV, Rudakova IG, Isakova EV. Encefalopatiya u bol'nyh saharnym diabetom II tipa. *Klinika i lechenie. Nevrologicheskij zhurnal*. 2001;3:35–37. (In Russ.)]
6. Сивцова А.А., Симонова В.Г. Диабетическая энцефалопатия как причина развития когнитивных нарушений // *Международный студенческий научный вестник*. — 2023. — №2. [Sivcova AA, Simonova VG. Diabeticheskaya entsefalopatiya kak prichina razvitiya kognitivnyh narushenij. *Mezhdunarodnyj studencheskij nauchnyj vestnik*. 2023;(2). (In Russ.)]
7. Строков И.А., Захаров В.В., Строков К.И. Диабетическая энцефалопатия. Современное состояние проблемы // *Доктор.ру*. — 2013. — Т. 85. — №7. — С. 29–35. [Strokov IA, Zaharov VV, Strokov KI. Diabeticheskaya entsefalopatiya. *Sovremennoe sostoyanie problemy. Doktor.ru*. 2013;85(7):29–35. (In Russ.)]
8. Левин О.С., Бабкина О.В. Cerebrum diabeticum: существует ли диабетическая энцефалопатия? // *Эффективная фармакотерапия. Эндокринология*. — 2016. — №3. — С. 29. [Levin OS, Babkina OV. Cerebrum diabeticum: sushchestvuet li diabeticheskaya entsefalopatiya? *Effektivnaya farmakoterapiya. Endokrinologiya*. 2016;(3):29. (In Russ.)]
9. Ryan CM. Why is cognitive dysfunction associated with the development of diabetes early in life? The diathesis hypothesis. *Pediatr Diabetes*. 2006;7(5):289–297. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2006.00206.x>
10. Mijnhout GS, Scheltens P, Diamant M, et al. Diabetic encephalopathy: A concept in need of a definition. *Diabetologia*. 2006;49(6):1447–1448. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-006-0221-8>
11. Старостина Е.Г., Котова Т.С. Психоорганический синдром при сахарном диабете 1 типа: осложнение диабета или сопутствующая патология? Обзор литературы // *Сахарный диабет*. — 2025. — Т. 28. — №3. — С. 274–283. [Starostina EG, Kotova TS. Psychoorganic syndrome in type 1 diabetes mellitus: a concomitant disease or a complication of diabetes? (Review). *Diabetes mellitus*. 2025;28(3):274–283. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM13294>
12. Дедов И.И., Шестакова М.В., Сухарева О.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, О.Ю. Сухаревой. 12-й выпуск // *Сахарный диабет*. — 2025. — Т. 28. — №55. — С. 1–175. [Dedov I, Shestakova M, Sukhareva O, et al. Standards of Specialized Diabetes Care / Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V., Sukhareva O.Yu. 12th Edition. *Diabetes mellitus*. 2025;28(55):1–175. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM202555>
13. American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes\*. 12. Retinopathy, Neuropathy, and Foot Care: Standards of Care in Diabetes-2026. *Diabetes Care*. 2026;49(Supplement\_1):S261–S276. doi: <https://doi.org/10.2337/dc26-S012>
14. Biessels GJ, Despa F. Cognitive decline and dementia in diabetes mellitus: mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(10):591–604. doi: <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0048-7>
15. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой (7-й выпуск). *Сахарный диабет*. 2015;18(15):1–112. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Galstyan G.R., et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V. (7th edition). *Diabetes mellitus*. 2015;18(15):1–112.] doi: <https://doi.org/10.14341/DM7078>
16. WHO International guide for monitoring of alcohol consumption and related harm // <http://who.int/publication/en>.
17. Anderson P, O'Donnell A, Kaner E. Managing Alcohol Use Disorder in Primary Health Care. *Curr Psychiatry Rep*. 2017;19(11):79. doi: <https://doi.org/10.1007/s11920-017-0837-z>
18. Старостина Е.Г. Биомедицинские и психосоциальные аспекты сахарного диабета и ожирения: взаимодействие врача и пациента и пути его оптимизации: автореферат дис. ... докт.мед. наук. — Москва; 2003. [Starostina EG. *Biomedicinskie i psichosotsial'nye aspekty saharnogo diabeta i ozhireniya: vzaimodejstvie vracha i pacienta i puti ego optimizacii*. [dissertation abstract] Moscow; 2003. (In Russ.)]
19. Perneger TV. What's wrong with Bonferroni adjustments. *BMJ*. 1998;316(7139):1236–1238. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.316.7139.1236>
20. Пивень Б.Н., Шереметьева И.И., Лещенко Л.В., и др. Некоторые итоги изучения экзогенно-органических заболеваний головного мозга // *Социальная и клиническая психиатрия*. — 2011. — №21. — С. 94–99. [Piven' BN, Sheremet'eva II, Leshchenko LV, et al. Nekotorye itogi izucheniya ekzogenno-organicheskikh zabolevanij golovnogo mozga. *Sotsial'naya i klinicheskaya psixiatriya*. 2011;(21):94–99. (In Russ.)]
21. Прокудин В.Н. 12-летний опыт организации психотерапевтической и психологической помощи соматическим больным с пограничными психическими расстройствами в многопрофильной больнице // *Независимый психиатрический журнал*. — 2011. — №1. — С. 68–74. [Prokudin VN. 12-letnij opyt organizacii psixoterapevticheskoy i psihologicheskoy pomoshchi somaticheskim bol'nym s pogranychnymi psichicheskimi rasstrojstvami v mnogoprofil'noj bol'nice. *Nezavisimyj psixiatricheskij zhurnal*. 2011;(1):68–74. (In Russ.)]
22. Samoilova YG, Matveeva MV, Tonkih OS, et al. Interhemispheric asymmetry of the brain in patients with type 1 diabetes mellitus and cognitive impairment. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:961254. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.961254>
23. Fritzen TM, Weinert LS, Denk IB, et al. Psychiatric illness, emotional distress, glycemic control and chronic complications in type 1 diabetes subjects. *Arch Endocrinol Metab*. 2021;65(6):684–694. doi: <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000386>
24. Старостина Е.Г., Мошняга Е.Н., Володина М.Н., Малахова Т.С. Эпидемиология наиболее частых психических расстройств у больных сахарным диабетом // *Альманах клинической медицины*. — 2014. — №32. — С. 17–23. [Starostina EG, Moshnyaga EN, Volodina MN, Malakhova TS. Epidemiology of the most common mental disorders in patients with diabetes mellitus. *Almanac of Clinical Medicine*. 2014;(32):17–23. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2014-32-17-23>
25. Schwarzingen M, Pollock BG, Hasan OSM, Dufouil C, Rehm J; QalyDays Study Group. Contribution of alcohol use disorders to the burden of dementia in France 2008–13: a nationwide retrospective cohort study. *Lancet Public Health*. 2018;3(3):e124–e132. doi: [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(18\)30022-7](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(18)30022-7)
26. van Duinkerken E, Snoek FJ, de Wit M. The cognitive and psychological effects of living with type 1 diabetes: a narrative review. *Diabet Med*. 2020;37(4):555–563. doi: <https://doi.org/10.1111/dme.14216>
27. Lobnig BM, Krömeke O, Optenhostert-Porst C, Wolf OT. Hippocampal volume and cognitive performance in long-standing Type 1 diabetic patients without macrovascular complications. *Diabet Med*. 2006;23(1):32–39. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2005.01716.x>
28. Weinger K, Jacobson AM, Musen G, et al. The effects of type 1 diabetes on cerebral white matter. *Diabetologia*. 2008;51(3):417–425. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-007-0904-9>

29. Schoenle EJ, Schoenle D, Molinari L, Largo RH. Impaired intellectual development in children with Type I diabetes: association with HbA1c, age at diagnosis and sex. *Diabetologia*. 2002;45(1):108–114. doi: <https://doi.org/10.1007/s125-002-8250-6>
30. Brands AM, Biessels GJ, de Haan EH, et al. The effects of type 1 diabetes on cognitive performance: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2005;28(3):726–735. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.28.3.726>
31. Silveira MSVM, Moura Neto A, Sposito AC, et al. Low empowerment and diabetes regimen distress are related to HbA1c in low income type 1 diabetes patients in a Brazilian tertiary public hospital. *Diabetol Metab Syndr*. 2019;11:6. doi: <https://doi.org/10.1186/s13098-019-0404-3>
32. Camargo-Plazas P, Robertson M, Alvarado B, et al. Diabetes self-management education (DSME) for older persons in Western countries: A scoping review. *PLoS One*. 2023;18(8):e0288797. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0288797>
33. Каргина Л.В., Дорогойкин Д.Л., Родионова Т.И., Утц И.А. Инсулинотерапия как медико-социальное явление и качество жизни больных сахарным диабетом 1-го типа // *Саратовский научно-медицинский журнал*. — 2010. — Т. 6. — №4. — С. 863–866. [Kargina LV, Dorogojkin DL, Rodionova TI, Utc IA. Insulinotherapy as a medico-social phenomenon and quality of life of patients with type 1 diabetes mellitus. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2010;6(4):863–866. (In Russ.)]
34. Мотовилин О.Г., Шишкова Ю.А., Дивисенко С.И., и др. Психологические эффекты достижения компенсации сахарного диабета 1 типа у пациентов молодого возраста // *Сахарный диабет*. — 2010. — Т. 13. — №1. — С. 66–76. [Motovilin OG, Shishkova YA, Divisenko SI, et al. Psychological aspects of glycemic control in young patients with type 1 diabetes. *Diabetes mellitus*. 2010;13(1):66–76. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-6019>
35. Мотовилин О.Г., Шишкова Ю.А., Суркова Е.В. Рациональный и эмоциональный компоненты отношения к болезни пациентов с сахарным диабетом 1 типа: взаимосвязь с психологическим благополучием // *Сахарный диабет*. — 2014. — Т. 17. — №3. — С. 60–69. [Motovilin OG, Shishkova YA, Surkova EV. Rational and emotional components of attitude to the disease in patients with type 1 diabetes: relationship with psychological well-being. *Diabetes mellitus*. 2014;3(3):60–69. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM2014360-69>
36. Шишкова Ю.А., Мотовилин О.Г., Суркова Е.В., и др. Качество жизни больных сахарным диабетом 1 типа молодого возраста // *Сахарный диабет*. — 2010. — Т. 13. — №4. — С. 43–47. [Shishkova YA, Motovilin OG, Surkova EV, et al. Quality of life in young patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2010;13(4):43–47. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-6056>
37. sd.diaregistry.ru [интернет]. База данных клинико-эпидемиологического мониторинга сахарного диабета на территории Российской Федерации [доступ от 20.04.2026]. Доступ по ссылке: <https://sd.diaregistry.ru/>

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

**\*Котова Татьяна Сергеевна**, аспирант [Tatyana S. Kotova, PhD student]; адрес: Россия, 129110, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2 [address: 61/2 Shchepkina street, 129110 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-8873-5301>; eLibrary SPIN: 4746-9517; e-mail: [dr.tanya@inbox.ru](mailto:dr.tanya@inbox.ru)

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

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

#### ЦИТИРОВАТЬ:

Старостина Е.Г., Котова Т.С. Особенности больных сахарным диабетом 1 типа с психоорганическим синдромом // *Сахарный диабет*. — 2026. — Т. 29. — №3. — С. 222–236. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13488>

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Starostina EG, Kotova TS. Characteristics of type 1 diabetic patients with psychoorganic syndrome. *Diabetes Mellitus*. 2026;29(3):222–236. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13488>

## АНАЛИЗ СТРАТИФИКАЦИИ РИСКА САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА У ЛИЦ С КЛИНИЧЕСКИМИ ПРИЗНАКАМИ ДЕСИНХРОНОЗА



© Ю.В. Нелаева, А.А. Нелаева, С.А. Ведерникова\*, М.С. Архипова, Е.А. Лихачева

Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень

**ОБОСНОВАНИЕ.** В условиях устойчивого роста распространенности ожирения и связанных с ним кардиометаболических осложнений возрастает значимость выявления дополнительных факторов риска, среди которых особое место занимают нарушения сна и сокращение его продолжительности, способствующие формированию и прогрессированию метаболических нарушений.

**ЦЕЛЬ.** Оценка выраженности нарушения цикла «сон-бодрствование» у пациентов с избыточной массой тела и ожирением I степени и разными категориями риска нарушений углеводного обмена по шкале FINDRISC.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** В исследование включены 1500 пациентов европеоидной расы обоего пола в возрасте 45–70 лет с ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>. Проводилось анкетирование с использованием опросников FINDRISC (для расчета риска развития сахарного диабета), PSQI («Питтсбургский индекс качества сна за последний месяц») и ИТИ («Индекс тяжести инсомнии»).

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** Ретроспективный анализ показал, что у 96,6% пациентов в возрасте 45–64 лет имелись избыточная масса тела или ожирение I степени. На втором этапе исследования из 782 пациентов с умеренным и высоким десятилетним риском развития СД2 по шкале FINDRISC у 696 (89,0%) зарегистрировано нарушение сна.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** У пациентов с избыточной массой тела и ожирением I степени с умеренным и высоким десятилетним риском СД2 по шкале FINDRISC, целесообразно дополнительно учитывать нарушение цикла «сон-бодрствование» как модифицируемый предиктор метаболических нарушений.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ожирение; предиабет; сахарный диабет 2 типа; шкала FINDRISC; десинхроноз.

## ANALYSIS OF THE RISK STRATIFICATION OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS IN INDIVIDUALS WITH CLINICAL SIGNS OF DESYNCHRONOSIS

© Yulia V. Nelaeva, Alsu A. Nelaeva, Sofya A. Vedernikova\*, Marina A. Arkhipova, Elizaveta A. Likhacheva

Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

**BACKGROUND:** In the context of a sustained increase in the prevalence of obesity and its associated cardiometabolic complications, the importance of identifying additional risk factors is growing, with particular emphasis on sleep disturbances and reduced sleep duration, which contribute to the development and progression of metabolic disorders.

**AIM:** To assess the severity of disturbances in the sleep–wake cycle in patients with overweight and class I obesity across different categories of risk for disorders of carbohydrate metabolism according to the FINDRISC scale.

**MATERIALS AND METHODS:** The study included 1,500 Caucasian patients of both sexes, aged 45–70 years, with a BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>. All participants completed questionnaires: FINDRISC (to estimate the risk of developing diabetes mellitus), PSQI (Pittsburgh Sleep Quality Index, last month), and ISI (Insomnia Severity Index).

**RESULTS:** Retrospective analysis showed that 96.6% of patients aged 45–64 years were overweight or had class I obesity. At the second stage of the study, among 782 patients with moderate and high 10-year risk of type 2 diabetes according to the FINDRISC, sleep disturbances were documented in 696 (89.0 %) individuals.

**CONCLUSION:** In patients with overweight and class I obesity who have a moderate or high 10-year risk of type 2 diabetes according to the FINDRISC, disturbances of the sleep–wake cycle should be additionally considered as a modifiable predictor of metabolic disorders.

**KEYWORDS:** obesity; prediabetes; type 2 diabetes mellitus, FINDRISC; desynchronosis.

### ОБОСНОВАНИЕ

В мире около 2,5 млрд взрослого населения имеют избыточную массу тела, и более миллиарда человек страдают ожирением. Ожирение ассоциируется с уменьшением ожидаемой продолжительности жизни за счет повышения риска сердечно-сосудистой патологии, злокачественных новообразований, депрессии

и нарушения сна [1]. Ожирение чаще всего сопровождается не только избытком, но и дисфункцией жировой ткани. Висцеральная жировая ткань продуцирует провоспалительные и прооксидантные вещества, вызывающие повреждение артериальных, сердечных и почечных структур, что приводит к повышению инсулинорезистентности (ИР) и нарушению толерантности к глюкозе (НТГ) [2]. Установлено, что ИР увеличивает

риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) наряду с воспалительными процессами и генетическими факторами, связанными с ожирением. Эти механизмы рассматриваются как ключевые звенья патогенеза метаболического синдрома (МС), способствующие увеличению вероятности развития ССЗ. К основным проявлениям МС относят артериальную гипертензию (АГ), дислипидемию (повышение уровня триглицеридов (ТГ) и снижение концентрации липопротеинов высокой плотности, ЛПНП), нарушения углеводного обмена (НУО) и центральное ожирение [3].

В условиях непрерывного роста заболеваемости сахарным диабетом 2 типа (СД2) и потребности в ранней идентификации лиц с высоким риском его развития особую актуальность приобретает использование неинвазивных скрининговых методов. Финская шкала оценки риска диабета (FINDRISC) рассматривается как перспективный инструмент для раннего выявления таких пациентов на уровне первичной медико-социальной помощи [4]. Этот опросник позволяет всесторонне оценить факторы риска, связанные с предиабетом и СД2, включая избыточную массу тела, ожирение, АГ, семейную предрасположенность, рацион питания и уровень физической активности. Исследование продемонстрировало, что шкала FINDRISC обладает высокой прогностической ценностью для оценки 10-летнего риска развития СД2, обеспечивая чувствительность 78–81% и специфичность 76–77%. При этом данный опросник представляет собой простой, безопасный, быстрый и экономически выгодный скрининговый метод, который может рассматриваться как альтернатива инвазивным диагностическим процедурам [5].

Современный образ жизни характеризуется не только неблагоприятными факторами, такими как нерациональное питание и недостаточная физическая активность, но и нарушением цикла «сон-бодрствование», который может играть непосредственную роль в формировании НУО. В настоящее время идет поиск дополнительных факторов, способных значительно увеличить риск развития ССЗ, которые следует учитывать при оценке риска у пациентов с метаболическими нарушениями. Учеными разных стран накапливаются данные, указывающие на тесную связь между кардиометаболическими факторами риска и циркадианными ритмами организма, частые нарушения которых могут иметь общую этиологию с компонентами МС [6]. Циркадианная система тесно связана с физиологией и поведением человека, а также играет важную роль в метаболизме, включая активацию генов, секрецию гормонов, регуляцию температуры тела, уровень активности, энергопотребление и другие важные функции, что диктует актуальность и значимость исследования влияния циркадианных ритмов на регуляцию физиологических функций организма [7]. Увеличивающийся объем научных данных показывает, что длительность и качество сна рассматриваются как новый независимый фактор риска развития ожирения, поскольку сон выполняет ключевую роль в нейроэндокринной регуляции и метаболизме глюкозы. В 2019 г. группа ученых предложила ввести термин «циркадианный синдром», акцентируя роль нарушений циркадианных ритмов как ведущего этиологического фактора «метаболического синдрома» [8].

В исследовании, проведенном на выборке из китайской популяции, показано, что «циркадианный синдром» может служить предиктором ССЗ [9]. Исследования указывают на то, что в основе метаболических нарушений, ассоциированных с ожирением и современным образом жизни, нельзя не учитывать значимость расстройства циркадианных ритмов, которые в совокупности могут усугублять развитие и прогрессирование кардиометаболических нарушений. Таким образом, нарушение цикла «сон-бодрствование» должно рассматриваться в комплексе с показателями метаболического статуса, принимая во внимание его влияние на обмен веществ и общее состояние здоровья.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка выраженности нарушения цикла «сон-бодрствование» у пациентов с избыточной массой тела и ожирением I степени и разными категориями риска НУО по шкале FINDRISC.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Место и время проведения исследования

Исследование выполнено на базе отделения межрайонного эндокринологического центра ГАУЗ ТО «Многопрофильный консультативно-диагностический центр» и университетской многопрофильной клиники ФГБОУ ВО Тюменского ГМУ Минздрава России с декабря 2023 г. по сентябрь 2024 г.

### Исследуемые популяции

Проведен анализ электронных амбулаторных карт пациентов ( $n=1500$ ) с  $ИМТ \geq 25,0$  и  $< 35$  кг/м<sup>2</sup> европеоидной расы, в возрасте 45–70 лет.

**Критерии исключения:**  $ИМТ < 25,0$  и  $\geq 35$  кг/м<sup>2</sup>, наличие хронических заболеваний, СД 1 типа, нарушение функции щитовидной железы, беременность, употребление психоактивных веществ и психические заболевания, синдром обструктивного апноэ сна, работа в ночные смены и вахтовый режим труда.

### Дизайн исследования

Обсервационное одномоментное исследование.

### Методы

На первом этапе исследования (рис. 1) ретроспективно оценивали десятилетний риск развития НУО (опросник FINDRISC (Finnish Diabetes Risk Score)). Полученные результаты интерпретировались по суммарному баллу в соответствии с градацией категорий риска: низкий ( $< 7$  баллов), незначительно повышенный (7–11 баллов), умеренный (12–14 баллов), высокий (15–20 баллов) и очень высокий ( $> 20$  баллов).

На втором этапе исследования 782 пациента с  $ИМТ \geq 25$  и  $< 35$  кг/м<sup>2</sup>, у которых по данным опросника FINDRISC выявлен умеренный и высокий десятилетний риск развития СД2, были приглашены на очный прием к эндокринологу для проведения анкетирования с целью выявления клинических признаков десинхроноза. Для оценки цикла «сон-бодрствование» использовали опросник «Питтсбургский индекс качества сна за последний

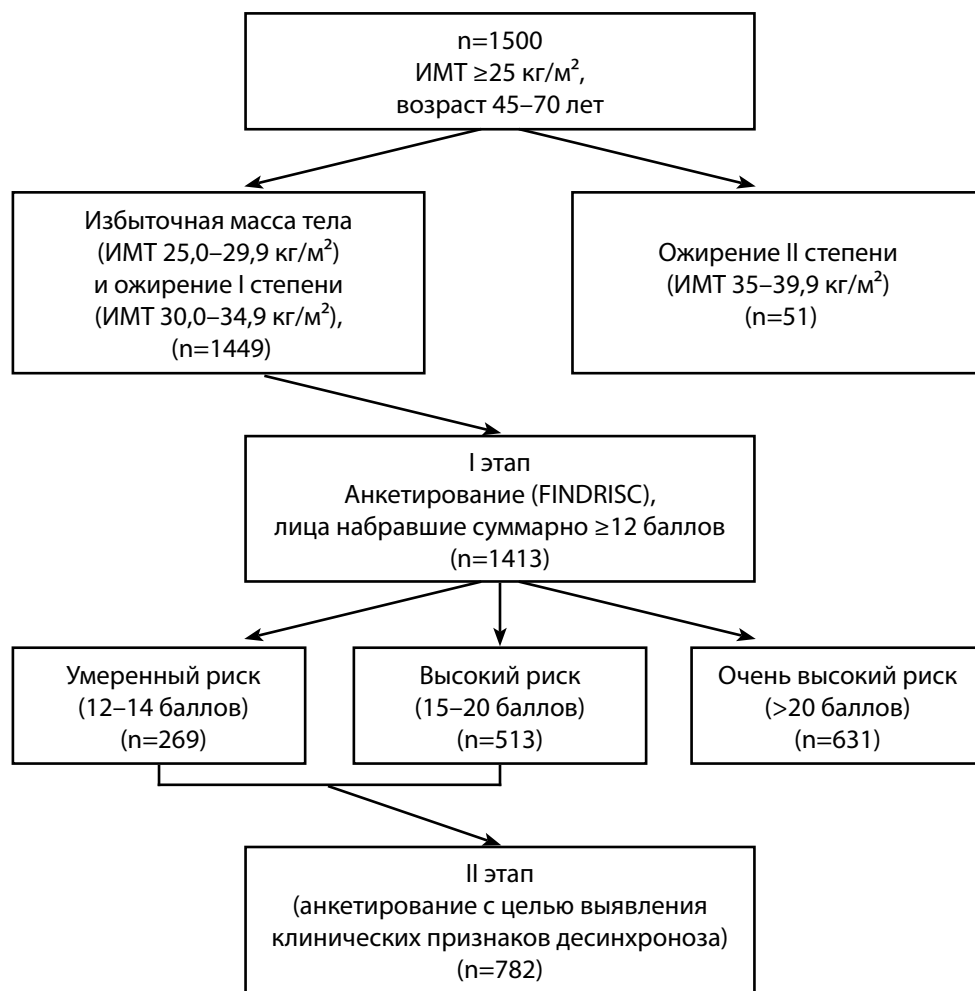


Рисунок 1. Дизайн исследования.

месяц» (PSQI) [10], позволяющий оценить субъективную характеристику качества сна. По PSQI суммарное значение  $\leq 5$  расценивали как показатель удовлетворительного качества сна, тогда как балл  $> 5$  интерпретировали как низкое качество сна.

Для оценки симптомов нарушений сна за предшествующие 14 дней использовали опросник «Индекс тяжести инсомнии» (ИТИ), основанный на 5-балльной шкале Ликерта, где 0 баллов соответствует варианту «отсутствует», а 4 балла — «очень тяжелая». Суммарный балл более 7 расценивали как свидетельство наличия нарушения сна [11].

#### Статистический анализ

Статистическая обработка данных выполнена с помощью программ Excel Microsoft, статистическое программное обеспечение «Statistical Package for the Social Sciences» (SPSS, версия IBM SPSS Statistics 17.0). Описательные статистические показатели (процентное распределение, распределение частот, средние значения) использовались для общего описания данных, относящихся к результатам исследования.

#### Этическая экспертиза

На проведение исследования получено разрешение Этического комитета ФГБОУ ВО Тюменского ГМУ Минздрава России 21 ноября 2023 г. (протокол №117). Все пациенты подписали письменное информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ электронных амбулаторных карт показал, что в выборке ( $n=1500$ ) доминировали пациенты с избыточной массой тела (ИМТ 25,0–29,9 кг/м²) и ожирением I степени (ИМТ 30,0–34,9 кг/м²), в основном среднего трудоспособного возраста 45–64 лет ( $n=1449$ ; 96,6%). Среди них преимущественно женщины — 945 человек (63,0%). По данным анкетирования с использованием шкалы FINDRISC установлено: 867 пациентов (57,8%) имели ожирение I степени, 582 (38,8%) — избыточную массу тела, 51 (3,4%) — ожирение II степени. У женщин окружность талии (ОТ) 80–88 см выявлена у 709 (75,0%), более 88 см — у 161 (17,0%); у мужчин значения ОТ 94–102 см отмечены у 439 (79,1%), более 102 см — у 100 (18,0%) человек.

Гиподинамия установлена у 90% участников, при этом половина из них продемонстрировали недостаточное потребление овощей и фруктов. АГ была выявлена у 747 пациентов (49,8%). Из них 284 человека (38,0%) получали препараты для снижения артериального давления. Повышение уровня ТГ было зарегистрировано у 210 участников (14,0%), а наличие сердечно-сосудистой патологии — у 690 человек (46,0%).

Повышение уровня глюкозы крови зафиксировано у 150 человек (10,0%), отягощенный наследственный анамнез по СД — у 495 (33,0%) участников. Особое внимание заслуживает факт, что у 235 (24,8%) женщин в анамнезе был гестационный СД и рождение крупного плода, у 57 (6%) — синдром поликистозных яичников.

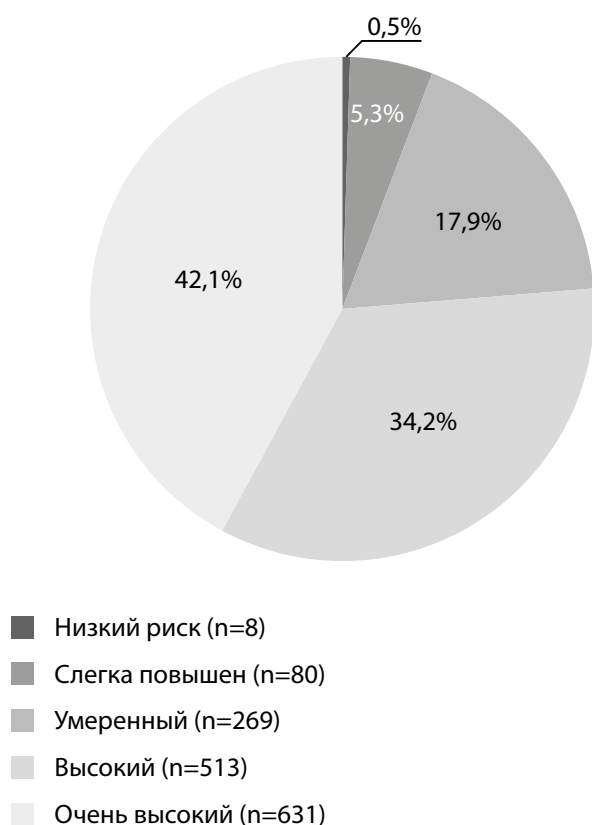


Рисунок 2. Структура выборки в соответствии с суммарно набранными баллами (FINDRISC) (n=1500).

Структура выборки в соответствии с суммарно набранными баллами (FINDRISC) представлена на рисунке 2. Среди 1500 участников умеренный десятилетний риск развития СД2 зарегистрирован у 269 человек (17,9%), высокий риск — у 513 человек (34,2 %), очень высокий — у 631 (42,1 %), что в совокупности составляет 94,2% (n=1413) выборки.

В таблице 1 представлены результаты анкетирования (FINDRISC), отражающие наиболее значимые факторы десятилетнего риска развития НУО (предиабета и СД2).

По данным электронных амбулаторных карт (n=1500) НУО были диагностированы у 528 пациентов (35,2%), а именно, доля лиц с НТГ составила 290 (19,3%), что примерно вдвое превышало число пациентов с нарушенной гликемией натощак — 158 (10,5%). СД2 был выявлен у 81 пациента (5,4%).

По данным анкетирования (FINDRISC), установлено, что среди 1500 пациентов 45–70 лет с ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup> и  $< 35$  кг/м<sup>2</sup>, 1413 человек (94,2%) набрали  $\geq 12$  баллов: 782 пациента (52,1%) имели умеренный и высокий риск, 631 (42,1%) — очень высокий десятилетний риск развития СД2, что в 2,7 раза выше фактической выявляемости НУО (35,2%).

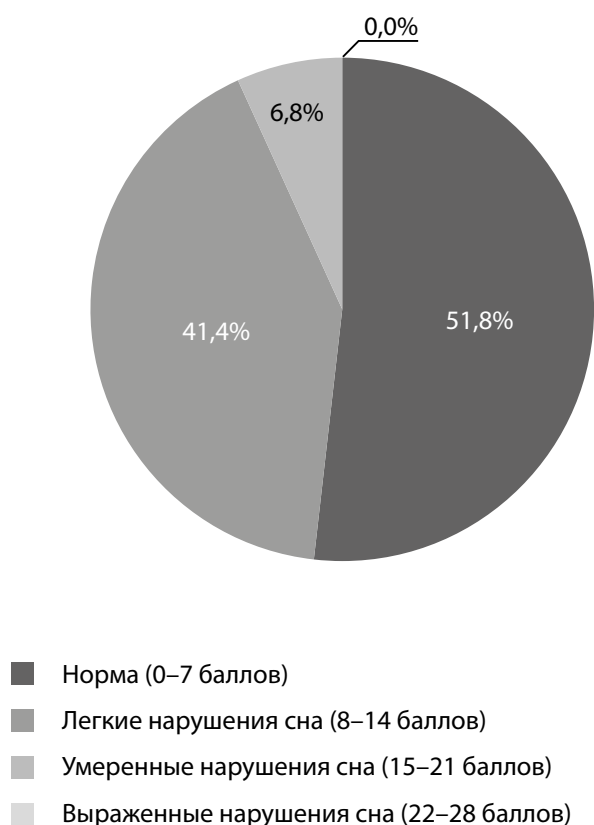
В ходе исследования у 782 пациентов с избыточной массой тела и ожирением I степени (ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup> и  $< 35$  кг/м<sup>2</sup>) с умеренным и высоким десятилетним риском развития СД2 проведена оценка цикла «сон-бодрствование» с использованием PSQI. По результатам анкетирования у 696 (89,0%) пациентов выявлено низкое качество сна, в том числе у 232 (29,7%) человек в группе умеренного риска по шкале FINDRISC и у 464 (59,3%) человек в группе высокого риска, у остальных 86 (11,0%) обследованных качество сна расценено как удовлетворительное.

Таблица 1. Анализ основных факторов риска развития нарушений углеводного обмена (по данным FINDRISC, n=1500)

| Фактор риска                                                                         | Баллы                     | Выборка (n=1500) |
|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|------------------|
| Пол                                                                                  | 3 балла (мужской)         | 37,0% (n=555)    |
|                                                                                      | 4 балла (женский)         | 63,0% (n=945)    |
| Возраст                                                                              | 2 балла (45-54 лет)       | 53,0% (n=795)    |
|                                                                                      | 3 балла (от 55 до 64 лет) | 43,1% (n=646)    |
|                                                                                      | 4 балла (старше 65 лет)   | 3,9% (n=59)      |
| Избыточная масса тела (ИМТ 25-30 кг/м <sup>2</sup> )                                 | 1 балл                    | 38,8 % (n=582)   |
| Ожирение I степени (ИМТ 30,0–34,9 кг/м <sup>2</sup> ), (более 30 кг/м <sup>2</sup> ) | 3 балла                   | 57,8% (n=867)    |
| ОТ у женщин (>80 см)                                                                 | 3 балла (ОТ 80-88 см)     | 75,0% (n=709)    |
|                                                                                      | 4 балла (ОТ >88 см)       | 17,0% (n=161)    |
| ОТ у мужчин (>94 см)                                                                 | 3 балла (ОТ 94–102 см)    | 79,1% (n=439)    |
|                                                                                      | 4 балла (ОТ >102 см)      | 18,0% (n=100)    |
| Низкое количество употребления в пищу овощей, фруктов, ягод, пищевых волокон         | 1 балл                    | 52,0% (n=780)    |
| Низкий уровень физической активности                                                 | 2 балла                   | 90,0% (n=1350)   |
| Прием лекарств для снижения АД                                                       | 2 балла                   | 38,0% (n=284)    |
| Повышение уровня глюкозы крови в анамнезе                                            | 5 баллов                  | 10% (n=150)      |
| Отягощенный наследственный анамнез по СД                                             | 3 балла                   | 24,9% (n=373)    |
|                                                                                      | 5 баллов                  | 8,1% (n=122)     |

Примечание: данные представлены в форме абсолютных и относительных (%) частот.

ИМТ — индекс массы тела, ОТ — объем талии, АД — артериальное давление, СД — сахарный диабет.



**Рисунок 3.** Структура нарушений сна у пациентов с избыточной массой тела и ожирением I степени с умеренным и высоким риском (FINDRISC) по данным опросника «Индекс тяжести инсомнии» (n=782).

Согласно данным опросника ИТИ (рис. 3), у 405 участников (51,8%) признаки нарушений сна отсутствовали, у 324 (41,4%) отмечались легкие нарушения сна, у 53 (6,8%) — умеренные нарушения сна, при этом выраженная инсомния у обследованных не регистрировалась. Наиболее часто пациенты предъявляли жалобы на затрудненное засыпание, ранние пробуждения и фрагментированный (прерывистый) сон.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Социально-экономическое развитие и урбанизация, сопровождающиеся переходом к высококалорийному питанию, снижением физической активности и формированием ожирения, в значительной степени обуславливают ускоренный рост распространенности СД2. В совокупности основными предрасполагающими факторами СД2 являются метаболически нездоровое ожирение, поведенческие характеристики (нерациональное питание, гиподинамия, депривация сна), а также отягощенный семейный анамнез по СД, АГ, дислипидемия и более старший возраст [12].

В рамках данного исследования оценку десятилетней вероятности развития СД2 осуществляли с использованием шкалы FINDRISC, представляющей собой неинвазивный инструмент прогностической стратификации риска. Согласно данным зарубежных и отечественных исследований, шкала FINDRISC отличается простотой применения

и интерпретации, что делает ее особенно удобной для использования в практике первичного звена здравоохранения [13]. Учитывая, что компоненты шкалы FINDRISC охватывают ключевые факторы риска, связанные с метаболическими, гликемическими нарушениями и сосудистой дисфункцией, в рамках данного исследования была проведена оценка ее способности прогнозировать наличие и вероятность развития СД2 у жителей г. Тюмени. Согласно результатам анкетирования с использованием шкалы FINDRISC, 94,2% пациентов были отнесены к группе высокого и очень высокого риска развития СД2, что указывает на необходимость усиленного наблюдения и мониторинга подавляющего большинства обследованных. В то же время фактическая распространенность НУО, подтвержденная лабораторными и клиническими данными, составила лишь 35,2%. Несовпадение между прогнозируемыми и реальными показателями НУО в данной выборке является существенным. Доля пациентов с высоким и очень высоким риском по шкале FINDRISC почти в 2,7 раза превышает реальную распространенность лабораторно подтвержденных НУО, что свидетельствует о высокой чувствительности, но недостаточной специфичности шкалы FINDRISC в данной популяции. Опросник эффективно выявляет лиц с потенциально повышенным риском развития СД2, однако значительная часть пациентов с высокими суммарными баллами не имеет объективных признаков НУО на момент обследования. Полученные нами данные анализа результатов опросника FINDRISC о наличии высокого риска развития НУО у трети обследованных пациентов в изучаемой выборке согласуются с ранее проведенными исследованиями в России [14–16].

Опираясь на ранее проведенные исследования, для изучения клинических признаков десинхроноза были отобраны пациенты с избыточной массой тела и ожирением I степени. Данные категории характеризуются умеренным увеличением массы тела и, как правило, меньшей выраженностью коморбидной патологии, что способствует более эффективной коррекции за счет модификации образа жизни и диетотерапии. Такой уровень ожирения считается относительно обратимым и ассоциирован с более низким риском метаболических осложнений по сравнению с более тяжелыми формами [17]. Однако, согласно исследованию Стрижелецкого В. В. (2024 г.), ожирение I степени ассоциировано с высоким 10-летним риском развития хронических неинфекционных заболеваний. Также отмечается, что при медиане возраста включенных в исследование пациентов от 33 до 46 лет каждый третий уже страдал АГ, а каждый пятый — СД2 [18]. Раннее начало СД2, особенно у лиц моложе 40 лет, часто характеризуется более агрессивными проявлениями, такими как повышенная ИР и тяжелая недостаточность бета-клеток. Молодые пациенты подвержены повышенному риску более ранних сердечно-сосудистых осложнений и смертности, обусловленных длительным воздействием заболевания и недостаточным контролем уровня глюкозы в крови, что ведет к ухудшению долгосрочных прогнозов [19]. Поэтому при наличии избыточной массы тела и ожирения I степени необходимо учитывать все факторы риска, включая нарушение сна, для своевременного начала профилактических мер и снижения вероятности развития осложнений.

Отличительной характеристикой данной выборки являлось наличие нарушений цикла «сон-бодрствование» у пациентов с избыточной массой тела и ожирением I степени, что отмечено у 696 (89,0%) обследованных с умеренным и высоким риском по FINDRISC. Метаболический синдром и нарушения сна демонстрируют сходные патофизиологические особенности и общие факторы риска. В литературных источниках описывается U-образная связь между продолжительностью сна и показателями метаболического статуса: у людей с коротким (менее 7 часов) или длинным сном (более 9 часов) выявлен более высокий риск развития метаболического синдрома, чем у людей с нормальной длительностью сна (7–8 часов) [20, 21].

Циркадианные ритмы играют важную роль в регуляции сердечно-сосудистой системы и заболеваний, влияя на функцию миокарда как напрямую через кардиомиоциты, так и косвенно — через воздействие центральных и периферических часов на поведение и нейрогуморальную среду [22]. Взаимодействие социально-поведенческих факторов риска с циркадианными ритмами играет ключевую роль в развитии хронических неинфекционных заболеваний, таких как СД2 и ССЗ, что подчеркивает важность их учета в профилактике и терапии.

#### Клиническая значимость результатов

Наряду с основными факторами риска развития СД2 важное место занимает цикл «сон-бодрствование» как модулятор гомеостаза, что создает новые перспективы для профилактической работы в различных сферах жизни, таких как световой режим, физическая активность, питание, медикаментозное лечение, режим и гигиена сна. В будущем это может способствовать более эффективному поддержанию здоровья как на индивидуальном уровне, так и на уровне населения в целом.

#### Ограничения исследования

В настоящем исследовании проанализированы данные обследования выборки мужчин и женщин в возрасте 45–70 лет, выполненного на базе двух медицинских центров. Такой подход обуславливает ряд ограничений, которые могут повлиять на обобщаемость и интерпретацию полученных результатов. Однородность выборки, сформированной в рамках двух учреждений, может привести к систематическому смещению данных, связанного с особенностями региона (широта), социально-экономического статуса и уровня медицинского обслуживания, что ограничивает возможность распространения выводов на более широкие популяции. Ограничения также связаны с использованием только одного метода оценки риска и отсутствием контрольных групп, что может снизить точность и увеличить риск ошибок. Размер выборки может быть недостаточным для выявления менее распространенных факторов риска. В результате, полученные данные могут переоценивать прогностическую способность шкалы FINDRISC и распространенность нарушений, что следует учитывать при интерпретации и применении результатов.

#### Направления дальнейших исследований

Дальнейшие исследования в данном направлении могут предусматривать создание диспансерных групп и динамическое проспективное наблюдение за пациентами на уровне первичной медико-социальной помощи (в центрах здоровья, центрах лечения ожирения) с целью снижения риска метаболических и сердечно-сосудистых осложнений.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ данных показал, что избыточная масса тела и ожирение I степени являются одними из ведущих факторов риска в изучаемой выборке среди жителей г. Тюмени, что требует более активных стратегий скрининговых мероприятий, ранней диагностики и профилактики для снижения распространенности заболевания и его осложнений. По данным опросника FINDRISC 94,2% пациентов имели суммарный балл  $\geq 12$ , при этом доля лиц с умеренным, высоким и очень высоким десятилетним риском развития СД2 почти в 2,7 раза превышала фактическую распространенность лабораторно подтвержденных НУО (35,2%). Это указывает на высокую чувствительность, но ограниченную специфичность шкалы FINDRISC в изучаемой популяции и подчеркивает необходимость обязательного лабораторного подтверждения НУО при использовании данного инструмента в скрининговых программах.

Полученные результаты демонстрируют, что у 89% обследованных с избыточной массой тела и ожирением I степени выявлены нарушения цикла «сон-бодрствование». В связи с этим снижение качества сна следует рассматривать как потенциально модифицируемый компонент метаболического риска у данной категории пациентов, особенно при значениях FINDRISC  $\geq 12$  баллов. Комплексный подход, включающий неинвазивную стратификацию риска по шкале FINDRISC, лабораторную верификацию НУО и оценку клинических признаков десинхроноза (нарушение цикла «сон-бодрствование»), представляется наиболее обоснованной стратегией ранней профилактики СД2 и связанных с ним кардиометаболических осложнений.

#### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источники финансирования.** Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

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

**Участие авторов.** Нелаева Ю.В. — дизайн исследования, концепция, получение данных, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Нелаева А.А. — концепция, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Ведерникова С.А. — интерпретация результатов, написание статьи; Архипова М.С. — интерпретация результатов, написание статьи; Лихачева Е.А. — интерпретация результатов, написание статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Zhang X, Ha S, Lau HC, Yu J. Excess body weight: Novel insights into its roles in obesity comorbidities. *Semin Cancer Biol.* 2023;92:16–27. doi: <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2023.03.008>
- Каде А.Х., Чабанец Е.А., Занин С.А., и др. Дисфункция жировой ткани (адипозопатия) как основной механизм метаболического синдрома // *Вопросы питания.* — 2022. — Т. 91. — №1. — С. 27–36. [Kade AK, Chabanets EA, Zanin SA, et al. Sick fat (adiposopathy) as the main contributor to metabolic syndrome. *Voprosy pitaniia.* 2022;91(1):27–36. (in Russ.)] doi: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2022-91-1-27-36>
- Fahed G, Aoun L, Bou Zerdan M, et al. Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021. *Int J Mol Sci.* 2022;23(2):786. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms23020786>
- Lim HM, Chia YC, Koay ZL. Performance of the Finnish Diabetes Risk Score (FINDRISC) and Modified Asian FINDRISC (ModAsian FINDRISC) for screening of undiagnosed type 2 diabetes mellitus and dysglycaemia in primary care. *Prim Care Diabetes.* 2020;14(5):494–500. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2020.02.008>
- Saaristo T, Peltonen M, Lindström J, et al. Cross-sectional evaluation of the Finnish Diabetes Risk Score: a tool to identify undetected type 2 diabetes, abnormal glucose tolerance and metabolic syndrome. *Diab Vasc Dis Res.* 2005;2(2):67–72. doi: <https://doi.org/10.3132/dvdr.2005.011>
- Chaudhry BA, Brian MS, Morrell JS. The Relationship between Sleep Duration and Metabolic Syndrome Severity Scores in Emerging Adults. *Nutrients.* 2023;15(4):1046. doi: <https://doi.org/10.3390/nu15041046>
- Ai S, Zhang J, Zhao G, et al. Causal associations of short and long sleep durations with 12 cardiovascular diseases: linear and nonlinear Mendelian randomization analyses in UK Biobank. *Eur Heart J.* 2021;42(34):3349–3357. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab170>
- Zimmer P, Alberti KGM, Stern N, et al. The Circadian Syndrome: is the Metabolic Syndrome and much more!. *J Intern Med.* 2019;286(2):181–191. doi: <https://doi.org/10.1111/joim.12924>
- Shi Z, Tuomilehto J, Kronfeld-Schor N, et al. The circadian syndrome predicts cardiovascular disease better than metabolic syndrome in Chinese adults. *J Intern Med.* 2021;289(6):851–860. doi: <https://doi.org/10.1111/joim.13204>
- Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Эбзеева Е.Ю., Переверзев А.П. Инсомния и полиморбидность: учебное пособие. — М.: ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; 2021. [Ostroumova OD, Kochetkov AI, Ebzeeva EYu, Pereverzev AP. Insomnia and polymorbidity: a study guide. Moscow: Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia; 2021. (In Russ.)]
- Morin CM, Belleville G, Bélanger L, Ivers H. The Insomnia Severity Index: psychometric indicators to detect insomnia cases and evaluate treatment response. *Sleep.* 2011;34(5):601–8. doi: <https://doi.org/10.1093/sleep/34.5.601>
- Желябина О.В., Елисеев М.С., Глухова С.И., и др. Факторы риска развития сахарного диабета 2-го типа у пациентов с подагрой: результаты проспективного исследования // *Современная ревматология.* — 2022. — Т. 16. — №1. — С. 52–59. [Zhelyabina OV, Eliseev MS, Glukhova SI, et al. Risk factors for type 2 diabetes mellitus in patients with gout: results from a prospective study. *Sovremennaya Revmatologiya.* 2022;16(1):52–59 (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2022-1-52-59>
- Riise HKR, Graue M, Igland J, et al. Prevalence of increased risk of type 2 diabetes in general practice: a cross-sectional study in Norway. *BMC Prim Care.* 2023;24(1):151. doi: <https://doi.org/10.1186/s12875-023-02100-x>
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021 // *Сахарный диабет.* — 2021. — Т. 24. — №3. — С. 204–221. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal diabetes register data of 01.01.2021. *Diabetes mellitus.* 2021;24(3):204–221. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM12759>
- Суплотова Л.А., Бельчикова Л.Н., Рожнова Н.А., Судницкая А.С. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета 2 типа в Тюменской области за период 2012–2022 гг. // *Медицинская наука и образование Урала.* — 2023. — Т. 24. — №3. — С. 79–83. [Suplotova LA, Belchikova LN, Rozhnova NA, Sudnitsyna AS. Epidemiological characteristics of diabetes type 2 in Tyumen region for over 10-year period (2012–2022). *Medical science and education of Ural.* 2023;24(3):79–83. (In Russ.)] doi: [https://doi.org/10.36361/18148999\\_2023\\_24\\_3\\_79](https://doi.org/10.36361/18148999_2023_24_3_79)
- Драпкина О.М., Котова М.Б., Максимов С.А., и др. Приверженность здоровому образу жизни в России по данным исследования ЭССЕ-РФ: есть ли «ковидный след»? // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* — 2023. — Т. 22. — №85. — С. 8–19. [Drapkina OM, Kotova MB, Maksimov SA, et al. Adherence to a healthy lifestyle in Russia according to the ESSE-RF study: is there a COVID-19 trace? *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2023;22(85):8–19. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3788>
- Rohm TV, Meier DT, Olefsky JM, et al. Inflammation in obesity, diabetes, and related disorders. *Immunity.* 2022;55(1):31–55. doi: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.12.013>
- Стрижелецкий В.В., Гомон Ю.М., Спичакова Е.А., и др. Ожирение I степени: исследование реальной клинической практики в Российской Федерации // *Медицинские технологии. Оценка и выбор.* — 2024. — Т. 46. — №1. — С. 83–90. [Strizheletskiy VV, Gomon YM, Spichakova EA, et al. Obesity grade I: a study of real clinical practice in the Russian Federation. *Medical Technologies. Assessment and Choice.* 2024;46(1):83–90. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17116/medtech20244601183>
- Dhadse R, Yadav D, Thakur L, et al. Clinical Profile, Risk Factors, and Complications in Young-Onset Type 2 Diabetes Mellitus. *Cureus.* 2024;16(9):e68497. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.68497>
- Chasens ER, Imes CC, Kariuki JK, et al. Sleep and Metabolic Syndrome. *Nurs Clin North Am.* 2021;56(2):203–217. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cnur.2020.10.012>
- Smiley A, King D, Bidulescu A. The Association between Sleep Duration and Metabolic Syndrome: The NHANES 2013/2014. *Nutrients.* 2019;11(11):2582. doi: <https://doi.org/10.3390/nu11112582>
- Che Y, Shimizu Y, Hayashi T, et al. Chronic circadian rhythm disorder induces heart failure with preserved ejection fraction-like phenotype through the Clock-sGC-cGMP-PKG1 signaling pathway. *Sci Rep.* 2024;14(1):10777. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-024-61710-2>

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

**\*Ведерникова Софья Андреевна [Sofya A. Vedernikova, MD];** адрес: Россия, 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54 [address: 54 Odesskaya street, 625023 Tyumen, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-3201-382X>; eLibrary SPIN: 8324-5336; e-mail: [sofiagnedina@gmail.com](mailto:sofiagnedina@gmail.com)

**Нелаева Юлия Валерьевна, д.м.н. [Yulia V. Nelaeva, MD, PhD];** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9885-8029>; Scopus Author ID: 660841; eLibrary SPIN-код: 1243-2550; e-mail: [khasanova76@mail.ru](mailto:khasanova76@mail.ru)

**Нелаева Алсу Асатовна, д.м.н., профессор [Alsu A. Nelaeva, MD, PhD, Professor];** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0823-2538>; Scopus Author ID: 726697; eLibrary SPIN-код: 3005-6200; e-mail: [alsu.nelayeva@mail.ru](mailto:alsu.nelayeva@mail.ru)

**Архипова Марина Сергеевна** [Marina S. Arkhipova, MD]; ORCID: <http://orcid.org/0009-0008-6344-9207>;

eLibrary SPIN: 7809-2222; e-mail: [kartoshka-1990@list.ru](mailto:kartoshka-1990@list.ru)

**Лихачева Елизавета Александровна** [Elizaveta A. Likhacheva, MD]; ORCID: <http://orcid.org/0009-0007-0231-3616>;

eLibrary SPIN: 2327-7723; e-mail: [elshbetta-86@mail.ru](mailto:elshbetta-86@mail.ru)

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

#### ЦИТИРОВАТЬ:

Нелаева Ю.В., Нелаева А.А., Ведерникова С.А., Архипова М.С., Лихачева Е.А. Анализ стратификации риска сахарного диабета 2 типа у лиц с клиническими признаками десинхроноза // *Сахарный диабет*. — 2026. — Т. 29. — №3. — С. 237–244. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13435>

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Nelaeva YV, Nelaeva AA, Vedernikova SA, Arkhipova MS, Likhacheva EA. Analysis of the risk stratification of type 2 diabetes mellitus in individuals with clinical signs of desynchronosis. *Diabetes Mellitus*. 2026;29(3):237–244. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13435>

## САРКОПЕНИЯ У ПАЦИЕНТОК С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА В ПОСТМЕНОПАУЗЕ: ХАРАКТЕРИСТИКА ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ, ЛАБОРАТОРНЫХ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ



© А.С. Жданова\*, Ж.Е. Белая, М.Ш. Шамхалова, Н.В. Русяева, А.А. Жданова, Н.П. Трубицына, О.Ю. Сухарева, Д.Е. Мироненков, Л.И. Ибрагимова, О.Г. Мельникова, О.М. Шмидт, Л.В. Никанкина, А.И. Слепцова, В.В. Гунькина, Г.А. Мельниченко

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

**ОБОСНОВАНИЕ.** Пациенты с сахарным диабетом 1 типа (СД1) подвержены более раннему развитию саркопении под влиянием дефицита инсулина, гипергликемии, оксидативного стресса и митохондриальной дисфункции. Актуальной задачей в ведении таких пациентов является поиск стандартизированных диагностических инструментов для своевременного выявления и мониторинга саркопении.

**ЦЕЛЬ.** Сравнительная оценка лабораторных уровней миокинов сыворотки крови в сопоставлении с показателями мышечной массы, силы и функции у пациенток с СД1 и лиц контрольной группы без СД в постменопаузе.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Проведено одноцентровое одномоментное сравнительное исследование женщин с СД1 ( $n=40$ ) и группы контроля ( $n=40$ ) в возрасте 50–75 лет. Оценивались результаты анкетирования по SARC-F, лабораторные показатели (миостатин, фоллистатин, цистатин С, липокалин 2, ИФР-1, гликированный гемоглобин ( $HbA_{1c}$ )), мышечная масса (денситометрия iDXA), сила (кистевая динамометрия) и функция (краткая физическая батарея). Статистическая обработка выполнена в программах Statistica 14.0.0.15, IBM SPSS Statistics 23 с использованием критериев Манна-Уитни, Фишера, корреляции Спирмена.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** Возраст пациенток составил 60 [56; 64] лет в группе СД1 и 64 [60; 66] года в группе контроля ( $p=0,029$ ).  $HbA_{1c}$  в группе СД1 составил 8,0% [7,6; 9,3] при длительности диабета 26 [13; 42] лет. Уровень миостатина был значимо выше при СД1 52,73 [46,45; 58,26] мг/мл против 21,46 [19,07; 24,74] в контроле ( $p<0,001$ ) и положительно коррелировал с  $HbA_{1c}$  ( $r=0,544$ ,  $p<0,001$ ), но не с показателями мышечной силы и массы.  $HbA_{1c}$  отрицательно коррелировал со временем 5-кратного вставания со стула. По уровню фоллистатина, липокалина 2, цистатина С различий не выявлено. Сила кистевой динамометрии и скорость ходьбы с тенденцией к статистической значимости были ниже в группе СД1. Медиана ИФР-1 была ниже при СД1 (92,7 vs 114,1 нг/мл,  $p=0,014$ ) и положительно коррелировала с мышечной силой ( $r=0,472$ ,  $p<0,001$ ). Индекс саркопении отрицательно коррелировал с мышечной силой ( $r=-0,402$ ,  $p=0,021$ ) и положительно с  $HbA_{1c}$  ( $r=0,514$ ,  $p=0,035$ ). Тяжелая саркопения (по EWGSOP2) диагностирована только у одной пациентки с СД1, уровень миостатина у которой не отличался от диапазона пациентов без саркопении.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Пациенты с СД1 имеют более высокие значения миостатина, что коррелирует с уровнем  $HbA_{1c}$ . Низкие функциональные возможности пациентов с СД1 связаны с показателем  $HbA_{1c}$ , но не имеют прямой связи с уровнем миостатина.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** саркопения; мышечная сила; сахарный диабет 1 типа; миостатин; фоллистатин; липокалин 2.

## SARCOPENIA IN POSTMENOPAUSAL PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS: CHARACTERISTICS OF FUNCTIONAL, LABORATORY, AND INSTRUMENTAL INDICATORS

© Anastasiia S. Zhdanova\*, Zhanna E. Belaya, Minara S. Shamkhalova, Nadezhda V. Rusyaeva, Anastasiia A. Zhdanova, Nataliia P. Trubitsyna, Olga Y. Sukhareva, Dmitriy E. Mironenkov, Liudmila I. Ibragimova, Olga G. Melnikova, Olga M. Schmidt, Larisa V. Nikankina, Arina I. Sleptsova, Victoria V. Gunkina, Galina A. Melnichenko

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

**BACKGROUND.** Patients with type 1 diabetes mellitus (T1DM) are prone to earlier development of sarcopenia due to insulin deficiency, hyperglycemia, oxidative stress, and mitochondrial dysfunction. A pressing challenge in the management of these patients is the search for standardized diagnostic tools for the timely detection and monitoring of sarcopenia.

**OBJECTIVE.** Comparative assessment of laboratory serum myokine levels in relation to muscle mass, strength, and function in postmenopausal women with type 1 diabetes and controls without diabetes.

**MATERIALS AND METHODS.** A single-center, cross-sectional comparative study was conducted in women with type 1 diabetes (n=40) and a control group (n=40) aged 50–75 years. The SARC-F questionnaire, laboratory parameters (myostatin, follistatin, cystatin C, lipocalin 2, IGF-1), muscle mass (iDXA densitometry), strength (wrist dynamometry), and function (short-form exercise battery) were assessed. Statistical processing was performed in Statistica 14.0.0.15, IBM SPSS Statistics 23 using the Mann-Whitney, Fisher, and Spearman correlation tests.

**RESULTS.** The age of the patients was 60 [56;64] years in the T1DM group and 64 [60;66] years in the control group ( $p=0.029$ ). Glycated hemoglobin ( $HbA_{1c}$ ) in the T1DM group was 8.0% [7.6;9.3] with a diabetes duration of 26 [13;42] years. The myostatin level was significantly higher in T1DM 52.73 [46.45;58.26] mg/ml versus 21.46 [19.07;24.74] in the control ( $p<0.001$ ) and positively correlated with  $HbA_{1c}$  ( $r=0.544$ ,  $p<0.001$ ), but not with muscle strength and mass.  $HbA_{1c}$  negatively correlated with the time it took to get up from a chair 5 times. No differences were found in the levels of follistatin, lipocalin 2, cystatin C. Wrist dynamometry strength and walking speed were lower in the T1DM group with a tendency to statistical significance. The median IGF-1 was lower in diabetes (92.7 vs. 114.1 ng/ml,  $p=0.014$ ) and positively correlated with muscle strength ( $r=0.472$ ,  $p<0.001$ ). The sarcopenia index negatively correlated with muscle strength ( $r=-0.402$ ,  $p=0.021$ ) and positively with  $HbA_{1c}$  ( $r=0.514$ ,  $p=0.035$ ). Severe sarcopenia (according to EWGSOP2) was diagnosed in only one patient with T1DM, whose myostatin level did not differ from the range of patients without sarcopenia.

**CONCLUSION.** Thus, patients with type 1 diabetes have higher myostatin levels, which correlates with the level of  $HbA_{1c}$ . Low functional capacity in patients with type 1 diabetes is associated with  $HbA_{1c}$  levels, but is not directly related to myostatin levels.

**KEYWORDS:** sarcopenia; muscle strength; type 1 diabetes mellitus; myostatin; follistatin; lipocalin 2.

## ОБОСНОВАНИЕ

Возрастная потеря мышечной массы и функциональных способностей скелетной мускулатуры затрагивает порядка 5–13% взрослых людей старше 60 лет, достигая 50% населения к возрасту 80 лет. Однако для пациентов с сахарным диабетом (СД) 1 типа (СД1) характерна манифестация изменений мышечной ткани в более молодом возрасте с нарастанием пропорционально продолжительности заболевания, что способствует развитию саркопении раньше, чем в общей популяции [1].

Для пациентов с СД характерно развитие вторичной саркопении, связанной не только с возрастными изменениями, но и с непосредственным влиянием длительной гипергликемии.

Среди основных патогенетических механизмов нарушения метаболизма мышечной ткани при СД1 выделяют: дефицит инсулина, накопление конечных продуктов гликирования, подавление гипергликемией сателлитных клеток, хроническое воспаление, оксидативный стресс и осложнения диабета (микроангиопатия, полинейропатия) [2]. Отдельное внимание уделяется изменению энергообмена: хроническая гипергликемия снижает количество митохондрий, что ведет к уменьшению окислительного фосфорилирования и выработки АТФ [3].

На данный момент представлены 3 основных алгоритма диагностики саркопении: EWGSOP 2 (European Working Group on Sarcopenia in Older People), AWGS 2 (Asian Working Group for Sarcopenia), SDOC (Sarcopenia Definition and Outcomes Consortium) [4–6], но не определен единый метод диагностики саркопении, который удовлетворял бы по своей чувствительности все категории населения. Кроме того, в дополнение к визуализирующим методикам оценки мышечной массы, подающим надежды становится поиск панели лабораторных маркеров, которые могут быть использованы для диагностики саркопении, а также оценки эффективности проводимых лечебных мероприятий [7].

Среди биохимических параметров по результатам консенсуса 2023 г. рабочей группой Европейского общества клинических и экономических аспектов остеопороза, остеоартрита и заболеваний опорно-двигательного аппарата (ESCEO) для лабораторной оценки вероятности саркопении были рекомендованы следующие показатели: миостатин, фоллистатин, нейротрофический фактор головного мозга, N-концевой проколлаген III типа (PIIINP), отношение сывороточного креатинина к сывороточному цистатину С или «индекс саркопении», инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1), дегидроэпиандростерона сульфат, тестостерон, кортизол, С-реактивный белок, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли- $\alpha$  [8].

Особенности энергообмена клеток у пациентов с СД1, ранняя манифестация и быстрое прогрессирование потери мышечной массы, сопровождающееся повышенным риском падений пациентов, становятся актуальной задачей для поиска инструмента, упрощающего и ускоряющего диагностику саркопении в данной категории пациентов.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнительная оценка лабораторных уровней миокинов сыворотки крови в сопоставлении с показателями мышечной массы, силы и функции у пациенток с СД1 и лиц контрольной группы без СД в постменопаузе.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Место проведения

Исследование проведено на базе ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России.

### Продолжительность исследования

Исследование проводилось в период с сентября 2024 г. по сентябрь 2025 г.

### Исследуемые популяции

В работе изучались 2 популяции: пациенты с СД1 и группа контроля. Все пациенты подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

*Общие критерии включения для обеих популяций:* женский пол, возраст старше 50 лет, постменопауза.

*Общие критерии исключения:* прием менопаузальной гормональной терапии, хроническая болезнь почек (ХБП) С4-С5 стадии (расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) по CKD EPI  $\leq 29$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), индекс массы тела более 40 кг/м<sup>2</sup>, функционально-зависимые пациенты (наличие ампутаций, необходимость посторонней помощи для передвижения), наличие заболеваний, приводящих к развитию вторичной саркопении (хроническая печеночная недостаточность, острые инфекционные и обострение хронических воспалительных ревматических заболеваний, злокачественные новообразования в активной стадии, установленные дегенеративные нейромышечные заболевания, сопровождающиеся парезами и параличами, состояния после оперативных вмешательств на органах желудочно-кишечного тракта, приводящие к мальабсорбции, недостаточность питания).

*Критерии исключения для группы контроля:* наличие нарушений углеводного обмена (гликированный гемоглобин (HbA<sub>1c</sub>)  $\geq 6,1\%$ ).

*Критерии исключения для группы СД:* наличие заболеваний, способных приводить к развитию вторичных нарушений углеводного обмена (тиреотоксикоз, акромегалия, гиперкортицизм, феохромоцитома/параганглиома, опухоли или травмы поджелудочной железы, операции на поджелудочной железе) или прием препаратов (глюкокортикоиды).

Группа контроля формировалась из сотрудников лечебного учреждения. Пациентки группы контроля имели избыточную массу тела, ожирение, гипертоническую болезнь.

### Способ формирования выборки

Способ формирования выборки для обеих популяций сплошной.

### Дизайн исследования

Активное, одномоментное, сравнительное, одноцентровое исследование.

### Методы

Для сбора социально-демографических данных и выявления критериев исключения использовались анкеты для опроса и проводился анализ данных медицинской документации с использованием медицинской информационной системы ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России.

Каждый пациент заполнял стандартную анкету в качестве скрининга возможной саркопении SARC-F (Strength, Assistance with walking, Rise from a chair, Climb stairs and Falls — сила, необходимость в помощи при ходьбе, подъем со стула, подъем по лестнице и падения), которая состояла из 5 вопросов, касающихся субъективной оценки

собственной силы, оценки необходимости в помощи при ходьбе, подъемов со стула, подъемов по лестнице и частоты падений [9]. Вероятная саркопения диагностировалась при наличии 4 баллов и более.

Валидация анкеты SARC-F для скрининга возможной саркопении в России была проведена в работе Навменовой Я.Л., где подтверждена отрицательная корреляция между количеством баллов SARC-F и мышечной силой у пациентов с СД1 и СД2 типа [10].

Дополнительно каждый пациент отвечал на вопросы касательно частоты потери равновесия, частоты падений, наличия/отсутствия переломов, наличия/отсутствия вредных привычек (курение, употребление алкоголя), уровня физической активности (отсутствие активности, минимальная (<150 минут в неделю), умеренная ( $\geq 150$  минут в неделю)).

Для измерения мышечной силы трехкратно оценивалась сила хвата обеих рук при помощи кистевой динамометрии (динамометр МЕГЕОН-34090) с выбором наибольшего результата в килограммах. Снижение мышечной силы регистрировалось при значении менее 16 кг.

Для определения показателей висцеральной жировой массы, соотношения аппендикулярной мышечной массы к росту в м<sup>2</sup> использовался метод двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии TOTAL BODY (DXA, денситометр iDXA).

С целью определения степени физического функционирования использовалась шкала краткой физической батареи, которая включала оценку равновесия человека в положении стоя со сдвинутыми вместе стопами, полутандемном и тандемном положении стоп по 10 секунд, оценку скорости 5-кратного вставания со стула, а также скорости ходьбы на 4 метра. Снижением физического функционирования считался результат менее 8 баллов [11].

Для диагностики саркопении использовался алгоритм EWGSOP 2019 г. [4], согласно которому критерии диагностики саркопении включают: снижение мышечной силы по данным кистевой динамометрии менее 16 кг, снижение соотношения аппендикулярной мышечной массы к росту в м<sup>2</sup> менее 5,5 кг/м<sup>2</sup>. При условии сочетания сниженной мышечной силы, мышечной массы и снижения физического функционирования по результатам краткой физической батареи, регистрировалась тяжелая саркопения.

Лабораторные показатели миокинов в сыворотке крови пациентов определены с применением коммерческих наборов, не предназначенных для клинического использования. Анализ крови проводился методом иммуноферментного анализа на анализаторе PerkinElmer 1420 Multilabel Counter (Victor 2): на фоллистатин — с помощью набора Immunoassay (R&D Systems, средняя минимальная определяемая концентрация — 29 пг/мл), миостатин — ELISA Kit (Immundiagnostik AG, аналитическая чувствительность (лимит бланка) — 0,37 нг/мл), цистатин С — ELISA Kit (AssayPro, диапазон концентраций стандартов — 0,469–30 нг/мл, минимальная определяемая концентрация — 0,32 нг/мл), липокалин 2 — Quantikine ELISA/ NGAL Immunoassay (R&D Systems, диапазон концентраций стандартов — 0,156–10 нг/мл, средняя минимальная определяемая концентрация — 0,012 нг/мл),

N-терминальный пропептид проколлагена III — Cloud Clone Corp. (минимальная определяемая концентрация — 0,241 нг/мл, диапазон концентраций стандартов — 0,625–40 нг/мл).

Определение показателей кальция общего (референсный интервал (РИ) 2,15–2,55 ммоль/л), альбумина (РИ 35,0–50,0 г/л), фосфора (РИ 0,74–1,52 ммоль/л), щелочной фосфатазы (ЩФ) (РИ 40,0–150,0 Ед/л), креатинина (РИ 50,0–98,0 мкмоль/л) проводилось из сыворотки пациентов на оборудовании Architect c8000; HbA<sub>1c</sub> (РИ 4,0–6,0%) — на оборудовании D10 BioRad; паратгормона (ПТГ) (РИ 15,0–65,0 пг/мл), 25-ОН витамина D (РИ 30,0–100,0 нг/мл), ИФР-1 (РИ 65,9–198,0 нг/мл) — методом электрохемилюминисцентного анализа на лабораторном оборудовании Cobas 6000+Cobas e 601, Liaison XL.

Индекс саркопении рассчитывался согласно формуле: «(креатинин в сыворотке (мг/дл) / цистатин С в сыворотке (мг/л)) × 100» [11].

Значение альбумин-скорректированного кальция рассчитывалось по формуле: «альбумин-скорректированный кальций (ммоль/л) = измеренное значение общего кальция (ммоль/л) + 0,02 × (40 – уровень альбумина (г/л))».

Уровень рСКФ рассчитывался на основании уровня сывороточного креатинина с учетом возраста, пола и расовой принадлежности пациента по уравнению CKD-EPI (2009 г.).

#### Статистический анализ

Объем выборки предварительно не рассчитывался. Статистическая обработка данных осуществлялась при помощи пакета статистических программ Statistica 14.0.0.15, IBM SPSS Statistics 23. Учитывая малые размеры выборок, было принято, что распределение количественных показателей не соответствует нормальному, в связи с чем применялись непараметрические методы анализа. Для представления количественных данных использована медиана (Me) с указанием интерквартильного диапазона [Q1; Q3]. Для межгрупповых сравнений использовался двусторонний критерий Манна-Уитни (M-W), для сравнения качественных переменных использовался точный двусторонний критерий Фишера-Фримана-Холтона для таблиц 2×3 и 2×4, двусторонний точный критерий Фишера для таблиц 2×2. Для преодоления проблемы множественных сравнений применена поправка Бонферрони. Результат  $p < 0,05$ , но превышающий  $P_0$  с поправкой Бонферрони, был принят в качестве тенденции к статистической значимости. Для оценки корреляционной взаимосвязи рассчитан коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Сильной считали корреляционную взаимосвязь при  $r \geq 0,7$ . На основе корреляционного анализа для оценки степени влияния признаков проведен статистический анализ методом линейной регрессии.

#### Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России, выписка из протокола №18 от 09.10.2024.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследовании приняли участие 80 женщин в возрасте от 50 до 75 лет, среди которых 40 женщин имели СД1, 40 женщин входили в группу контроля с исключением нарушений углеводного обмена. Возраст пациентов в группе СД1 составил 60 [56; 64] лет, в группе контроля — 64 [60; 66] года ( $p = 0,029$ ). Характеристики включенных в исследование пациентов представлены в таблице 1.

Продолжительность СД1 на момент исследования составила 26 лет [13; 42] при уровне HbA<sub>1c</sub> у пациентов с СД1 — 8,0% [7,6; 9,3].

Среди пациенток с СД1 29 женщин находились на базис-болюсной инсулинотерапии и 11 — на помповой. Средняя суточная потребность в инсулине длительного действия составила 16 Ед [11; 21], в инсулине ультракороткого действия — 24 Ед [18; 30].

Продолжительность менопаузы на момент обследования среди пациенток с СД1 составила 12 [6; 17] лет против 10 [6,5; 14] лет в группе контроля ( $p = 0,214$ ).

Из поздних осложнений СД 92,7% пациенток имели дистальную диабетическую полинейропатию. Среди микроангиопатий 65% пациенток имели диабетическую ретинопатию (непролиферативная 34,5%, пролиферативная 5,5%, пролиферативная 25%), 90% имели диабетическую нефропатию (ХБП С2 — 71%, С3а — 16%, С3б — 3%). Среди макроангиопатий 45,5% женщин имели атеросклероз артерий нижних конечностей, 14,5% имели ишемическую болезнь сердца.

По результатам анкетирования частота потери равновесия с последующим падением, количество переломов, уровень физической активности значимо не отличались между группами.

Среди пациенток с СД1 20 женщин имели низкотравматический перелом (позвонка(ов), лучевой кости, плечевой кости, малоберцовой кости), при этом 8 женщин имели множественные переломы. В группе контроля 14 человек имели низкотравматический перелом (лучевой кости, плечевой кости). Травматические переломы не учитывались в обеих группах.

Медиана ИФР-1 с тенденцией к статистической значимости была ниже среди пациентов с СД1 (92,7 нг/мл против 114,1 нг/мл,  $p = 0,014$ ).

По данным сканирования всего тела рентгеновской денситометрией разницы в показателях мышечной массы (соотношение аппендикулярной мышечной массы к росту в м<sup>2</sup> (кг/м<sup>2</sup>)) между группами выявлено не было ( $p = 0,308$ ) (табл. 2).

При оценке прохождения тестов краткой физической батареи различий между группами выявлено не было. Однако скорость ходьбы на расстояние 4 метров с тенденцией к статистической значимости была выше в группе контроля ( $p = 0,032$ ) и составила 0,93 м/сек [0,81; 1,03].

Мышечная сила по данным кистевой динамометрии с тенденцией к статистической значимости была выше в группе контроля (25,4 кг и 23,8 кг vs 22,3 кг и 20,75 кг соответственно,  $p = 0,017$  и 0,049).

Среди показателей мышечного статуса в группах различия были получены только по уровню миостатина, который был статистически значимо выше у пациентов с СД1 52,73 [46,45; 58,26] мг/мл ( $p < 0,001$ ).

Таблица 1. Характеристика включенных пациентов

| Признак                                         |                                           | Сахарный диабет<br>1 типа (n=40) | Контроль<br>(n=40)  | p                   |
|-------------------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------|---------------------|---------------------|
|                                                 |                                           | Me [Q1; Q3] / n (%)              | Me [Q1; Q3] / n (%) |                     |
| Возраст, лет                                    |                                           | 60 [56; 64]                      | 64 [60; 66]         | 0,029 <sup>3</sup>  |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>                          |                                           | 27,7 [23,1; 31,5]                | 27,9 [24,8; 31,6]   | 0,433 <sup>3</sup>  |
| Возраст наступления менопаузы, лет              |                                           | 50 [48; 51]                      | 50 [49; 53]         | 0,024 <sup>3</sup>  |
| Курение                                         |                                           | 1 (2)                            | 2 (5)               | 1,000 <sup>1</sup>  |
| Алкоголь                                        | Не употребляет                            | 14 (35)                          | 14 (35)             | 0,081 <sup>2</sup>  |
|                                                 | 1 единица в день                          | 26 (65)                          | 21 (53)             |                     |
|                                                 | 2 и более единиц в день                   | 0 (0)                            | 5 (12)              |                     |
| Падения                                         | Да                                        | 10 (25)                          | 7 (17)              | 0,586 <sup>1</sup>  |
| Переломы низкотравматические                    | да                                        | 20 (50)                          | 14 (35)             | 0,258 <sup>1</sup>  |
| Частота падений                                 | Не падают                                 | 30 (75)                          | 33 (82)             | 0,286 <sup>2</sup>  |
|                                                 | 1 раз в год                               | 7 (17)                           | 6 (15)              |                     |
|                                                 | 1 раз в 6 месяцев                         | 3 (7)                            | 0 (0)               |                     |
|                                                 | 1 раз в 3 месяца                          | 0 (0)                            | 1 (2)               |                     |
|                                                 | 1 раз в неделю                            | 0 (0)                            | 0 (0)               |                     |
|                                                 | 1 раз в день                              | 0 (0)                            | 0 (0)               |                     |
| Физическая активность                           | Отсутствует<br>(только бытовая)           | 13 (32)                          | 10 (25)             | 0,722 <sup>2</sup>  |
|                                                 | Минимальная<br>(менее 150 минут в неделю) | 13 (32)                          | 13 (32)             |                     |
|                                                 | Умеренная<br>(150 мин в неделю и более)   | 14 (35)                          | 17 (42)             |                     |
| HbA <sub>1c</sub> , %                           |                                           | 8,0 [7,6; 9,3]                   | 5,6 [5,4; 5,8]      | <0,001 <sup>3</sup> |
| Креатинин, мкмоль/л                             |                                           | 71,8 [68,7; 83,6]                | 70,5 [65,9; 76,6]   | 0,208 <sup>3</sup>  |
| pСКФ по CKD EPI, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>     |                                           | 78,0 [60,0; 85,0]                | 80,0 [73,0; 92,5]   | 0,018 <sup>3</sup>  |
| Альбумин/креатинин, мг/ммоль                    |                                           | 0,55 [0,4; 1,33]                 | -                   | -                   |
| 25 (ОН) витамин D, нг/мл                        |                                           | 30,7 [25,0; 44,5]                | 29,3 [23,4; 38,5]   | 0,361 <sup>3</sup>  |
| Паратгормон, пг/мл                              |                                           | 36,7 [29,7; 46,6]                | 46,9 [34,1; 57,6]   | 0,009 <sup>3</sup>  |
| Кальций, скорректированный на альбумин, ммоль/л |                                           | 2,32 [2,27; 2,39]                | 2,27 [2,24; 2,34]   | 0,042 <sup>3</sup>  |
| Фосфор, ммоль/л                                 |                                           | 1,19 [1,13; 1,27]                | 1,15 [1,04; 1,27]   | 0,157 <sup>3</sup>  |
| Щелочная фосфатаза, Ед/л                        |                                           | 72,5 [61,0; 85,5]                | 74,5 [59,0; 93,0]   | 0,962 <sup>3</sup>  |
| ИФР-1, нг/мл                                    |                                           | 92,7 [68,6; 119,7]               | 114,1 [90,8; 153,9] | 0,014 <sup>3</sup>  |

**Примечание.** Под одной единицей алкоголя подразумевалось 10 граммов этанола. <sup>1</sup> — точный двусторонний критерий Фишера; <sup>2</sup> — точный двусторонний критерий Фишера-Фримана-Холтона; <sup>3</sup> — двусторонний критерий Манна-Уитни. Поправка Бонферрони:  $p_0=0,05/33=0,002$ . ИМТ — индекс массы тела; HbA<sub>1c</sub> — гликированный гемоглобин; ИФР-1 — инсулиноподобный фактор роста 1; pСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации.

Таблица 2. Характеристика мышечной массы, силы и физического функционирования включенных пациентов

| Признак                                                         | Сахарный диабет<br>1 типа (n=40) | Контроль<br>(n=40)   | p, M-W |
|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------------|--------|
|                                                                 | Me [Q1; Q3] / n (%)              | Me [Q1; Q3] / n (%)  |        |
| Соотношение АММ/рост <sup>2</sup> TOTAL BODY, кг/м <sup>2</sup> | 6,96 [6,42; 7,41]                | 6,82 [6,28; 7,19]    | 0,308  |
| Висцеральная жировая ткань TOTAL BODY, %                        | 2,96 [1,91; 4,09]                | 3,55 [2,98; 4,57]    | 0,040  |
| Баллы по шкале краткой батареи                                  | 9 [8; 11]                        | 11 [9; 12]           | 0,004  |
| Динамометрия справа, кг                                         | 22,3 [18,6; 27,1]                | 25,4 [21,8; 28,1]    | 0,049  |
| Динамометрия слева, кг                                          | 20,8 [17,2; 24,3]                | 23,8 [20,2; 28,4]    | 0,027  |
| Равновесие: тандем, сек                                         | 10 [10; 10]                      | 10 [10; 10]          | 0,115  |
| Ходьба на 4 метра, сек                                          | 4,74 [4,48; 5,45]                | 4,33 [3,87; 4,94]    | 0,016  |
| Скорость ходьбы, м/сек                                          | 0,85 [0,75; 0,92]                | 0,93 [0,81; 1,03]    | 0,032  |
| Вставание со стула 5 раз, сек                                   | 15,07 [12,48; 18,43]             | 13,12 [10,82; 16,26] | 0,052  |

**Примечание.** TOTAL BODY — сканирование всего тела методом рентгеновской денситометрии; АММ/рост<sup>2</sup> — соотношение аппендикулярной мышечной массы к росту кг/м<sup>2</sup>. Поправка Бонферрони:  $p_0=0,05/33=0,002$ .

Таблица 3. Лабораторные параметры мышечного статуса включенных пациентов

| Признак            | Сахарный диабет 1 типа<br>(n=40) | Контроль<br>(n=40)      | p, M-W |
|--------------------|----------------------------------|-------------------------|--------|
|                    | Me [Q1; Q3] / n (%)              | Me [Q1; Q3] / n (%)     |        |
| Фоллистатин, пг/мл | 528,81 [374,27; 733,89]          | 592,29 [415,65; 725,46] | 0,403  |
| Миостатин, нг/мл   | 52,73 [46,45; 58,26]             | 21,46 [19,07; 24,74]    | <0,001 |
| Липокалин 2, нг/мл | 108,79 [83,89; 131,99]           | 97,34 [76,49; 114,96]   | 0,192  |
| Цистатин С, нг/мл  | 2602,0 [1530,0; 3644,0]          | 2738,0 [831,0; 7398,0]  | 0,928  |
| Индекс саркопении  | 37,26 [20,86; 55,30]             | 29,58 [11,36; 94,02]    | 0,787  |
| PIIINP, нг/мл      | 9,78 [8,95; 10,96]               | 9,81 [8,36; 10,40]      | 0,525  |

**Примечание.** PIIINP — N-концевой проколлаген III типа; индекс саркопении — отношение сывороточного креатинина к сывороточному цистатину С. Поправка Бонферрони:  $p_0=0,05/33=0,002$ .

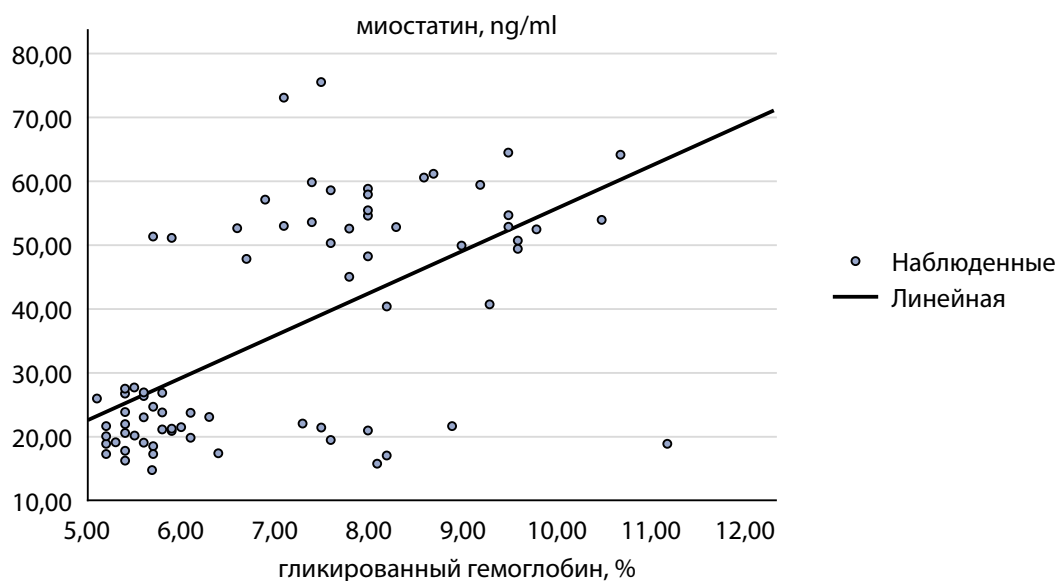
Результаты значений фоллистатина, цистатина С, индекса саркопении, PIIINP, липокалина 2 в группах статистически значимо не различались (табл. 3).

При проверке корреляционных взаимосвязей была выявлена положительная корреляция между уровнем миостатина и показателем  $HbA_{1c}$  ( $p<0,001$ ,  $r=0,544$ ). По результатам работы не выявлено влияние уровня миостатина на частоту падений, переломов, скорость ходьбы на 4 метра, способность удерживать равновесие, скорость 5-кратного вставания со стула, силу хвата по динамометрии, а также мышечную массу по данным DXA.

Взаимосвязей между уровнем  $HbA_{1c}$  и скоростью ходьбы на 4 метра, временем удержания равновесия, силой хвата по динамометрии выявлено не было. Одна-

ко, была выявлена корреляционная взаимосвязь между показателем  $HbA_{1c}$  и временем 5-кратного вставания со стула как среди всех пациентов ( $p=0,009$ ,  $r=0,297$ ), так и в группе СД 1 ( $p=0,019$ ,  $r=0,367$ ). Значимых взаимосвязей между уровнем  $HbA_{1c}$  и мышечной массой не выявлено.

На основе корреляционного анализа для оценки степени влияния  $HbA_{1c}$  на миостатин проведен статистический анализ методом линейной регрессии. Согласно результатам анализа, уровень  $HbA_{1c}$  является статистически значимым предиктором уровня миостатина ( $p<0,001$ ). Повышение  $HbA_{1c}$  на одно стандартное отклонение ассоциировано с повышением миостатина на 0,602 стандартных отклонений (табл. 4, рис. 1).

Рисунок 1. Линейная регрессия влияния  $HbA_{1c}$  на миостатин.Таблица 4. Влияние  $HbA_{1c}$  на уровень миостатина

| Показатель                | Регрессионный коэффициент                                               | p      |
|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------|--------|
| $HbA_{1c}$ , %            | 0,602                                                                   | <0,001 |
| Уровень значимости модели | $R=0,602$ , $R^2=0,362$ , скоррект. $R^2=0,354$ ; $F=42,56$ ; $p<0,001$ |        |

**Примечание.** Независимая переменная — гликированный гемоглобин, %.

У пациенток с наличием или отсутствием падений в анамнезе, с наличием и отсутствием переломов показатели миостатина значимо не отличались ( $p=0,644$  и  $0,118$  соответственно).

При оценке фильтрационной способности почек пациентов не было выявлено различий в уровне миостатина, результатах функциональных тестов, а также количестве мышечной и жировой ткани у пациентов с рСКФ по СКД-ЕР1 более и менее  $60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ , что могло быть связано с наличием сниженной фильтрационной способности почек у меньшей части выборки ( $n=8$ ).

В ходе анализа каждого биомаркера в исследуемых группах были рассчитаны взаимосвязи показателей с возрастом, индексом массы тела, уровнем  $\text{HbA}_{1c}$ , показателями мышечной силы, мышечной массы и количеством баллов по шкале краткой физической батареи.

Была получена отрицательная корреляция между фоллистатином и показателем ИФР-1 без связи с возрастом пациентов ( $p<0,001$ ,  $r=-0,398$ ). В свою очередь, уровень ИФР-1 положительно коррелировал с показателями мышечной силы по данным динамометрии ( $p<0,001$ ,  $r=0,472$ ), в частности корреляция была подтверждена в группе контроля ( $p<0,001$ ,  $r=0,561$ ), где показатель ИФР-1 был значимо выше.

Несмотря на отсутствие статистически значимых различий в уровне «индекса саркопении» между группами, была выявлена отрицательная корреляция показателя с мышечной силой ( $p=0,021$ ,  $r=-0,402$ ) и количеством баллов краткой шкалы физической батареи ( $p=0,003$ ,  $r=-0,498$ ). Однако, не было получено взаимосвязей между показателем мышечной массы и уровнем «индекса саркопении». Кроме того, в группе СД1 индекс саркопении положительно коррелировал с уровнем  $\text{HbA}_{1c}$  ( $p=0,035$ ,  $r=0,514$ ).

По результатам анкетирования SARC-F возможная саркопения была выявлена у двух пациенток с СД1 и одной пациентки из группы контроля.

В ходе оценки мышечной силы среди всех пациентов снижение силы хвата  $<16 \text{ кг}$  было зафиксировано у 4 пациенток с СД1 и у одной пациентки из группы контроля. При этом снижение соотношения аппендикулярной мышечной массы (АММ) к росту в  $\text{м}^2$  по данным сканирования тела DXA  $<5,5 \text{ кг/м}^2$  было выявлено только у одной пациентки с СД1. У этой же пациентки было выявлено снижение физического функционирования по тестам краткой физической батареи. Таким образом, у одной пациентки из 80 была диагностирована тяжелая саркопения (EWGSOP 2019 г.).

Выявленная пациентка с саркопенией была в возрасте 59 лет с ИМТ  $19,7 \text{ кг/м}^2$  и длительностью СД1 55 лет. Из осложнений СД имела диабетическую полинейропатию, пролиферативную ретинопатию, диабетическую нефропатию ХБП С3аА1 (рСКФ по СКД-ЕР1  $47 \text{ мл/мин/м}^2$ ). Показатель миостатина ( $55,5 \text{ нг/мл}$ ) пациентки входил в интерквартильный диапазон пациентов без саркопении. По результатам динамометрии показатели мышечной силы составляли  $15,0 \text{ кг}$  справа,  $15,3 \text{ кг}$  слева, показатель мышечной массы -  $5,02 \text{ кг/м}^2$ . Потерю равновесия пациентка отмечала 1 раз в 6 месяцев, имела в анамнезе перелом лучевой кости при падении с высоты собственного роста.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Данная работа представляет собой исследование, посвященное поиску специфических показателей, отражающих состояние мышечной ткани у пациентов с СД1. При анализе ряда биологических маркеров (миостатин, фоллистатин, цистатин С, липокалин 2, PIIINP) согласно консенсусу экспертной группы [8], мы выявили различия в уровне миостатина в сыворотке крови, который был выше в группе пациентов с СД1, и его содержание было связано с уровнем  $\text{HbA}_{1c}$ .

Миостатин представляет собой белок, экспрессирующийся преимущественно в скелетной мускулатуре и жировой ткани. Его ключевая роль заключается в ингибировании синтеза мышечных белков посредством подавления сигнального пути мишени рапамицина у млекопитающих (mTOR). Благодаря высокой тканеспецифичной концентрации и функции миокина, миостатин рассматривается в качестве перспективного биомаркера для диагностики атрофии мышц, а также в качестве мишени для фармакологической коррекции саркопении [8].

В литературе представлены противоречивые данные об изменении уровня миостатина с возрастом [12, 13]. В нашей работе мы не выявили абсолютную взаимосвязь концентрации миостатина с возрастом пациентов в обеих группах ввиду возможного ограничения объема выборки пациентов, а также смещения выборки в сторону более молодых пациентов. По результатам представленных М. Hofmann и соавт. [14] данных миостатин не отражал наличие саркопении у пожилых женщин ( $n=81$ , у 11,1% диагностирована саркопения согласно EWGSOP) и не коррелировал с диагностическими критериями саркопении (мышечной силой, мышечной массой, тестом вставания со стула). Ю. В. Дыдышко в своей работе описал изменения состояния мышечного компонента у пациентов с СД1 в молодом возрасте [15]. В исследование были включены 95 мужчин и женщин с СД1 и 55 условно здоровых участников группы контроля в возрасте до 45 лет. Не было выявлено статистически значимых различий в уровне миостатина между группами ( $589 \text{ пг/мл}$  ( $457,26-826$ ) и  $675,38 \text{ пг/мл}$  ( $491,94-750,34$ ) соответственно,  $p=0,98$ ), а также значимых различий в скелетной мышечной массе по данным рентгеновской денситометрии, что может быть обусловлено молодым возрастом участников исследования, а также отсутствием тяжелых диабетических осложнений. А.Г. Дял и соавт. опубликовали исследование по изучению миостатина в сыворотке крови и в мышцах у пациентов с СД1 (10 мужчин и 21 женщина) и у здоровых добровольцев (15 женщин и 9 мужчин) в возрасте от 18 до 72 лет [16]. Миостатин в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа (R&D Systems, DGF80). По результатам работы уровень миостатина был выше у пациентов с СД1, но не был связан со значением  $\text{HbA}_{1c}$  или длительностью заболевания. Авторами была описана положительная корреляция среди всех пациентов между уровнем миостатина в сыворотке крови с мышечной массой и силой. В нашей работе мы также выявили более высокий уровень миостатина в группе СД1, но не получили связи миостатина с количеством мышечной массы и мышечной силой. А.Г. Дял и соавт. продемонстрировали, что в отличие от циркулирующего миостатина, уровень миостатина

в скелетных мышцах не зависел от наличия СД или пола [16]. Миостатин в мышцах значимо и отрицательно был связан с мышечной массой среди участников контрольной группы ( $R=-0,6$ ;  $p=0,03$ ), что не подтвердилось у пациентов с СД1. Повышенная экспрессия миостатина также была связана со снижением мышечной силы у всех участников ( $R=-0,46$ ;  $p=0,04$ ).

Другие исследуемые биомаркеры в нашей работе (фоллистатин, цистатин С, липокалин 2, ИФР-1) значимо не отличались у пациентов с СД1 и группой контроля.

Фоллистатин представляет собой гликозилированный белок семейства TGF $\beta$ , который препятствует связыванию миостатина с активином типа II B, тем самым нейтрализуя его в кровотоке. В исследовании E. Fife и соавт. была выявлена отрицательная связь фоллистатина с мышечной функцией у пожилых женщин. Авторы проводили оценку уровня фоллистатина в плазме крови у 101 пациента от 61 до 89 лет (из них 56 женщин), среди которых 18 человек имели СД2 [17]. Уровень фоллистатина в плазме крови измеряли с помощью твердофазного иммуноферментного анализа Quantikine (R&D Systems, Миннеаполис, Миннесота, США). Уровень фоллистатина положительно коррелировал с результатами теста «Встань и иди» ( $p<0,01$ ,  $r=0,366$ ) и отрицательно коррелировал с результатами измерения мышечной силы (жим ногами по оценке пневматическим тренажером Keiser) ( $p<0,05$ ,  $r=-0,279$ ). В нашей работе мы не получили значимых корреляций фоллистатина в сыворотке крови с мышечной массой и мышечной функцией. В опубликованных работах в исследование не были включены пациенты с СД1, таким образом, мы впервые провели оценку фоллистатина в данной когорте пациентов.

PIIINP является компонентом коллагена гладких мышц и эндомизия скелетных мышц, который попадает в кровоток при разрушении коллагена и способен отражать ремоделирование мышечной ткани [18]. В исследовании R. Pellegrino и соавт. [18] PIIINP измеряли в сыворотке крови с помощью радиоиммуноанализа (PIIINP RIA, Immunodiagnostic Systems, Фаунтин-Хиллс, Аризона, США) и по результатам разделили участников на 2 группы (с высоким и низким уровнем PIIINP). Оценка мышечной ткани проводили с использованием периферической количественной компьютерной томографии большеберцовой кости с оценкой плотности мышц. Пациенты с более низким уровнем PIIINP ( $3,17\pm0,63$  мкг/л vs  $5,32\pm1,68$  мкг/л) были моложе, имели более высокую мышечную плотность ( $p<0,001$ ) и лучшие результаты в тестах краткой физической батареи ( $p=0,001$ ) по сравнению с группой высокой концентрации PIIINP. Однако, авторы подчеркивают, что взаимосвязь между PIIINP и плотностью мышц может указывать как на про-фибротическое действие, так и на ремоделирование мышц, поскольку коллаген входит в состав внутримышечной соединительной ткани.

В нашей работе мы не выявили взаимосвязей PIIINP с результатами оценки мышечной массы, силы и физической работоспособностью. В литературе не представлены работы с определением PIIINP у пациентов с СД1. В нашей работе не были получены взаимосвязи PIIINP с параметрами саркопении.

Креатинин — продукт мышечного метаболизма, подверженный влиянию питания человека, гидратации и почечной функции. Цистатин С в меньшей степени

подвержен влиянию этих факторов и позволяет более точно оценить рСКФ. Несмотря на растущее количество данных, подтверждающих эффективность этих индексов, результаты остаются противоречивыми. Описаны достаточное количество работ об изучении цистатина С у пациентов с СД1, в том числе при кетоацидозе и ХБП [19, 20], однако не представлены работы по оценке цистатина С в отношении показателей мышечной массы, силы и функции у пациентов с СД1. В нашей работе выявлена взаимосвязь отрицательной силы между «индексом саркопении» и мышечной силой по данным динамометрии ( $p=0,021$ ,  $r=-0,402$ ). «Индекс саркопении» коррелировал с уровнем HbA $_1c$  в группе пациентов с СД1 ( $p=0,035$ ,  $r=0,514$ ). Таким образом, «индекс саркопении» может являться потенциальным биомаркером оценки мышечной силы, но требуются данные, подтверждающие его применимость для оценки мышечной массы.

Липокалин 2 является плейотропным медиатором различных физиологических и патологических процессов (воспаление, миокардит, нефропатия; ключевая роль в врожденном иммунитете, удерживая бактериальные железо-сидерофоры, контроль дифференцировки клеток, энергозатрат, гибели клеток, хемотаксиса, миграции клеток). Ранее Rebalka и соавт. [21] описали различную экспрессию липокалина 2 в интактных и регенерирующих скелетных мышцах. Авторы выявили снижение пролиферации сателлитных клеток мышечной ткани мышей при выключении гена липокалина 2, что снижало восстановление мышц после острого повреждения кардиотоксином. M. Ponzetti и соавт. [22] продемонстрировали значимое увеличение липокалина 2 в ответ на интенсивную физическую нагрузку у 15 мужчин-бегунов после забега по уклону 29,5% на протяжении 3,6 км и корреляцию липокалина 2 с показателями Wnt, DKK1 (антагонист сигнального пути Wnt/ $\beta$ -катенина), интерлейкином-6, что подтверждает активное участие этого адипонектина в регуляции мышечной ткани. Нами не было найдено опубликованных работ, посвященных изучению липокалина 2 у пациентов с СД1. В нашей работе не было получено различий в липокалине 2 в группах с СД и без, также не было выявлено значимого влияния уровня липокалина 2 на мышечную массу, мышечную силу и показатели физической работоспособности.

Предполагается, что снижение уровня ИФР-1 способно приводить к развитию саркопении через уменьшение аутокринной и паракринной активации клеток-сателлитов мышечной ткани [7]. L. Тау с соавт. проанализировали данные 200 пациентов (68,5% женщин, средний возраст  $67,9\pm7,9$  лет). По критериям AWGS саркопении диагностирована у 50 пациентов. Уровень ИФР-1 был значимо ниже у женщин с саркопенией ( $100,1$  vs  $117,6$  нг/мл,  $p=0,007$ ), в мужской популяции различий не выявлено. Среди 34 женщин с саркопенией 5 (14,7%) имели СД. По данным множественной регрессии, каждое увеличение ИФР-1 на 1 нг/мл снижало вероятность саркопении у женщин на 1% [23]. В нашей работе получена положительная корреляция между ИФР-1 и показателями мышечной силы, но не выявлено влияния ИФР-1 на мышечную массу и функциональные тесты. Показатель ИФР-1 у пациентки с выявленной тяжелой саркопенией был ниже интерквартильного диапазона пациентов без саркопении, что согласуется с результатами исследования L. Тау и соавт. [23].

Среди пациентов с СД1, используя критерии саркопении EWGSOP 2019 г., у одной пациентки была выявлена тяжелая саркопения, особенности этой пациентки представлены в результатах. Среди пациентов контрольной группы без нарушений углеводного обмена, подобранных по полу и возрасту пациентам с СД1, ни одна не соответствовала критериям саркопении.

#### Клиническая значимость результатов

Связь уровня миостатина с  $HbA_{1c}$  и статистически значимое повышение уровня данного миокина у пациентов с СД1 создает предпосылки для использования этого биомаркера среди других, рекомендованных ESCEO. Однако ввиду отсутствия прямой связи уровня миостатина с мышечной массой и функциональными возможностями представляется сложным соотнести снижение этих показателей именно с содержанием миостатина как первопричины этих изменений. Ввиду зависимости «индекса саркопении» от уровня  $HbA_{1c}$  потенциально применимым представляется определение цистатина С с расчетом «индекса саркопении» для оценки мышечной силы и физической работоспособности в данной категории пациентов.

#### Ограничения исследования

Настоящее исследование имеет ряд ограничений, влияющих на интерпретацию результатов. Объем выборки был ограничен и набор пациентов осуществлялся среди планово госпитализированных пациентов. Саркопения была диагностирована только у одной пациентки, что не позволяет провести статистические расчеты по оценке взаимосвязи лабораторных показателей с результатами ее мышечной силы и функции. Некоторые лабораторные показатели определялись с использованием экспериментальных наборов, не валидированных для применения в медицинской практике.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациентки в постменопаузе с СД1 имели значимо более высокий уровень миостатина по сравнению с группой контроля, при этом по другим биомаркерам (фоллиостатин, липокалин 2, цистатин С, PIIINP), показателям мышечной массы и большинству функциональных тестов группы не различались (за исключением снижения скорости ходьбы и тенденции к более низкой мышечной

силе у пациенток с СД1). Ключевым предиктором повышения миостатина оказался уровень  $HbA_{1c}$ , в то время как возраст и рСКФ по СКД-EPI не оказывали влияния на уровень миостатина. Уровень ИФР-1 с тенденцией к статистической значимости был выше в группе контроля и имел положительную корреляцию с показателями мышечной силы. Единичный случай тяжелой саркопении (1,25% от общего числа пациентов) был ассоциирован с длительным анамнезом СД и наличием множественных осложнений, но не отличался по уровню миостатина от пациентов без саркопении. Полученные данные указывают на то, что гипергликемия при СД1 может специфически влиять на регуляторный миокиновый профиль, не приводя при этом к развитию клинически выраженной саркопении, что требует продолжения исследования с поиском альтернативных маркеров состояния мышечной ткани у пациентов с СД.

#### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источники финансирования.** Работа выполнена в рамках государственного задания №124020700097-8. Работа выполнена с использованием материалов Уникальной научной установки «Коллекция биологического материала пациентов с эндокринными патологиями» ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России (Москва, Россия).  
**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

**Участие авторов.** Жданова А.С. — анализ литературы, набор пациентов, написание статьи; Белая Ж.Е. — концепция и дизайн исследования, внесение существенных правок, повышающих научную ценность статьи; Шамхалова М.Ш., Ибрагимова Л.И. — участие в разработке концепции, внесение существенных правок, повышающих научную ценность статьи; Русяева Н.В., Жданова А.А., Трубицына Н.П., Сухарева О.Ю., МIRONENKOV Д.Е., ШМИДТ О.М., МЕЛЬНИКОВА О.Г. — набор пациентов участие в написании статьи; НИКАНКИНА Л.В. — проведение иммунохемилюминисцентного анализа, участие в написании статьи; СЛЕПЦОВА А.И. — проведение иммуноферментного анализа, участие в написании статьи; ГУНЬКИНА В.В. — проведение рентгеновской денситометрии, участие в написании статьи; МЕЛЬНИЧЕНКО Г.А. — внесение правок, концепция и дизайн статьи, внесение существенных правок в текст статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Шацкая О.А., Бондаренко И.З., Кухаренко С.С. Изменения скелетных мышц при сахарном диабете // *Медицинский Совет*. — 2024. — №16. — С. 148–153. [Shatskaya OA, Bondarenko IZ, Kushnarenko SS. Changes in skeletal muscle in diabetes mellitus. *Medical Council*. 2024;(16):148–153. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.21518/ms2024-376>
2. D'Souza DM, Al-Sajee D, Hawke TJ. Diabetic myopathy: impact of diabetes mellitus on skeletal muscle progenitor cells. *Front Physiol*. 2013;4:379. doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2013.00379>
3. Alway SE. Mitochondrial Dysfunction: Linking Type 1 Diabetes and Sarcopenia. *Exerc Sport Sci Rev*. 2019;47(2):63. doi: <https://doi.org/10.1249/JES.0000000000000186>
4. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(1):16–31. doi: <https://doi.org/10.1093/ageing/afy169>
5. Chen LK, Woo J, Assantachai P, et al. Asian Working Group for Sarcopenia: 2019 Consensus Update on Sarcopenia Diagnosis and Treatment. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2020;21(3):300–307. e2. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2019.12.012>
6. Bhasin S, Travison TG, Manini TM, et al. Sarcopenia Definition: The Position Statements of the Sarcopenia Definition and Outcomes Consortium. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2020;68(7):1410–1418. doi: <https://doi.org/10.1111/jgs.16372>

7. Жданова А.С., Белая Ж.Е., Омельченко К.А., и др. Возможности диагностики саркопении: клинические, лабораторные, инструментальные // *Остеопороз и остеопатии*. — 2025. — Т. 28. — №3. — С. 12–23. [Zhdanova AS, Belaya ZE, Omelchenko KA, et al. Clinical, laboratory and instrumental aspects of sarcopenia diagnostics. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2025;28(3):12–23 (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/osteo13206>
8. Ladang A, Beaudart C, Reginster JY, et al. Biochemical Markers of Musculoskeletal Health and Aging to be Assessed in Clinical Trials of Drugs Aiming at the Treatment of Sarcopenia: Consensus Paper from an Expert Group Meeting Organized by the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) and the Centre Académique de Recherche et d'Expérimentation en Santé (CARES SPRL), Under the Auspices of the World Health Organization Collaborating Center for the Epidemiology of Musculoskeletal Conditions and Aging. *Calcif Tissue Int*. 2023 ;112(2):197–217. doi: <https://doi.org/10.1007/s00223-022-01054-z>.
9. Дистанционная абилитация реабилитации [интернет]. [доступ от 09.06.2026]. Доступ по ссылке: [https://telereabilitacia.ru/docs/info/тесты\\_шкалы\\_опросники\\_10.pdf](https://telereabilitacia.ru/docs/info/тесты_шкалы_опросники_10.pdf)
10. Навменова ЯЛ., Махлина Е.С., Гавриленко Д.И., и др. Саркопения: особенности проявления у пациентов с сахарным диабетом // *Проблемы здоровья и экологии*. — 2023. — Т. 20. — №4. — С. 26–34. [Naumenava YL, Makhlina AS, Haurylenska DI, et al. Sarcopenia: features of manifestation in patients with diabetes mellitus. *Health and Ecology Issues*. 2023;20(4):26–34. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-4-03>
11. Российская Ассоциация геронтологов и гериатров. *Проект клинических рекомендаций по саркопении*. 2025.
12. Moriwaki, K, Matsumoto, H, Tanishima, S, et al. Association of serum bone- and muscle-derived factors with age, sex, body composition, and physical function in community-dwelling middle-aged and elderly adults: a cross-sectional study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2019;20(1):276. doi: <https://doi.org/10.1186/s12891-019-2650-9>
13. Bergen HR, Farr JN, Vanderboom PM, et al. Myostatin as a mediator of sarcopenia versus homeostatic regulator of muscle mass: insights using a new mass spectrometry-based assay. *Skeletal Muscle*. 2015;5:21. doi: <https://doi.org/10.1186/s13395-015-0047-5>
14. Hofmann M, Halper B, Oesen S, et al. Serum concentrations of insulin-like growth factor-1, members of the TGF-beta superfamily and follistatin do not reflect different stages of dynapenia and sarcopenia in elderly women. *Exp Gerontol*. 2015;64:35–45. doi: <https://doi.org/10.1016/j.exger.2015.02.008>
15. Дыдышко Ю.В. Изменения состояния мышечного компонента у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа // *Медицинский журнал*. — 2016. — № 1. — С. 101–106 [Dydyshko YV. Changes in the condition of the muscle component in patients with type 1 diabetes mellitus. *Medical Journal*. 2016;1:101–106 (In Russ.)]
16. Dial AG, Monaco CMF, Grafham GK, et al. Muscle and serum myostatin expression in type 1 diabetes. *Physiol Rep*. 2020;8(13):e14500. doi: <https://doi.org/10.14814/phy2.14500>
17. Fife E, Kostka J, Kroc Ł, et al. Relationship of muscle function to circulating myostatin, follistatin and GDF11 in older women and men. *BMC Geriatrics*. 2018;18(1):200. doi: <https://doi.org/10.1186/s12877-018-0888-y>
18. Pellegrino R, Paganelli R, Di Iorio A, et al. Muscle quality, physical performance, and comorbidity are predicted by circulating procollagen type III N-terminal peptide (P3NP): the InCHIANTI follow-up study. *GeroScience*. 2024;46:1259–1369. doi: <https://doi.org/10.1007/s11357-023-00894-3>
19. Cheng Y, Xu C, Wang S, et al. Serum cystatin C levels are decreased in type 1 diabetes mellitus patients with diabetic ketoacidosis. *Minerva Endocrinol*. 2020;45(2):106–116. doi: <https://doi.org/10.23736/S0391-1977.20.03147-8>
20. Gkiourtzis N, Stoimeni A, Michou P, et al. The role of cystatin C in kidney injury in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: a systematic review. *J Bras Nefrol*. 2025;47(4):e20240236. doi: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2024-0236en>
21. Ponzetti M, Aielli F, Ucci A, et al. Lipocalin 2 increases after high-intensity exercise in humans and influences muscle gene expression and differentiation in mice. *J Cell Physiol*. 2022 ;237(1):551–565. doi: <https://doi.org/10.1002/jcp.30501>
22. Rebalka IA, Monaco C, Varah NE, et al. Loss of the adipokine lipocalin-2 impairs satellite cell activation and skeletal muscle regeneration. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 2018;315(5):C714–C721. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00195.2017>
23. Tay L, Ding YY, Leung BP, et al. Sex-specific differences in risk factors for sarcopenia amongst community-dwelling older adults. *Age (Dordr)*. 2015;37(6):121. doi: <https://doi.org/10.1007/s11357-015-9860-3>

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

**\*Жданова Анастасия Станиславовна**, аспирант [Anastasiia S. Zhdanova, PhD student]; адрес: 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: 11 Dmitria Uljanova street, 117292 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2948-5019>; eLibrary SPIN: 1996-5308; e-mail: [zhdanova.a.doc@mail.ru](mailto:zhdanova.a.doc@mail.ru)

**Белая Жанна Евгеньевна**, д.м.н., профессор [Zhanna E. Belaya, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6674-6441>; eLibrary SPIN: 4746-7173; e-mail: [jannabelaya@gmail.com](mailto:jannabelaya@gmail.com)

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

**Слепцова Арина Игоревна** [Arina I. Sleptsova]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-3273-6930>; eLibrary SPIN: 6331-2066; e-mail: [sleptsova.arina@endocrincentr.ru](mailto:sleptsova.arina@endocrincentr.ru)

**Шамхалова Минара Шамхаловна**, д.м.н. [Minara S. Shamkhalova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3433-0142>; eLibrary SPIN: 4942-5481; e-mail: [shamkhalova@mail.ru](mailto:shamkhalova@mail.ru)

**Трубицына Наталья Петровна**, к.м.н., в.н.с. [Natalia P. Trubitsyna MD, PhD, leading research associate]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3838-8285>; e-mail: [trubicina@mail.ru](mailto:trubicina@mail.ru)

**Сухарева Ольга Юрьевна**, к.м.н., доцент [Olga Y. Sukhareva, MD, PhD, Associate Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3443-7206>; eLibrary SPIN: 5650-4416; e-mail: [olgasukhareva@mail.ru](mailto:olgasukhareva@mail.ru)

**Русыева Надежда Владимировна**, к.м.н. [Nadezhda V. Rusyaeva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3628-2102>; Researcher ID: AAY-6365-2021; Scopus Author ID: 57220024968; eLibrary SPIN: 7256-6090; e-mail: [nadshul@gmail.com](mailto:nadshul@gmail.com)

**Жданова Анастасия Андреевна** [Anastasia A. Zhdanova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-6670-5671>; e-mail: [anastasia.zhdanova@list.ru](mailto:anastasia.zhdanova@list.ru)

**Шмидт Ольга Марковна** [Olga M. Schmidt, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5033-2412>; eLibrary SPIN: 6118-3196; e-mail: [olga\\_shm@rambler.ru](mailto:olga_shm@rambler.ru)

**Мельникова Ольга Георгиевна**, к.м.н., в.н.с. [Olga G. Melnikova, MD, PhD, leading research associate]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0394-6913>; eLibrary SPIN: 9908-3301; e-mail: [melnikova.olga@endocrincentr.ru](mailto:melnikova.olga@endocrincentr.ru)

**Гулькина Виктория Викторовна** [Victoria V. Gunkina, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-5158-7149>;

e-mail: vikou@yandex.ru

**Мироненков Дмитрий Евгеньевич** [Dmitrii E. Mironenkov, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-8284-9072>;

e-mail: dmitrii.mironenkov@gmail.com

**Ибрагимова Людмила Ибрагимовна**, к.м.н. [Liudmila I. Ibragimova, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3535-520X>; eLibrary SPIN: 5013-8222; e-mail: ibragimovaludmila@gmail.com

**Мельниченко Галина Афанасьевна** д.м.н., профессор, академик РАН [Galina A. Melnichenko, MD, PhD, Academician of the RAS]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5634-7877>; eLibrary SPIN: 8615-0038; e-mail: teofrast2000@mail.ru

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

#### ЦИТИРОВАТЬ:

Жданова А.С., Белая Ж.Е., Шамхалова М.Ш., Русяева Н.В., Жданова А.А., Трубицына Н.П., Сухарева О.Ю., Мироненков Д.Е., Ибрагимова Л.И., Мельникова О.Г., Шмидт О.М., Никанкина Л.В., Слепцова А.И., Гулькина В.В., Мельниченко Г.А. Саркопения у пациенток с сахарным диабетом 1 типа в постменопаузе: характеристика функциональных, лабораторных и инструментальных показателей // *Сахарный диабет*. — 2026. — Т. 29. — №3. — С. 245–255. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13462>

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Zhdanova AS, Belaya ZE, Shamkhalova MS, Rusyaeva NV, Zhdanova AA, Trubitsyna NP, Sukhareva OY, Mironenkov DE, Ibragimova LI, Melnikova OG, Schmidt OM, Nikankina LV, Sleptsova AI, Gunkina VV, Melnichenko GA. Sarcopenia in postmenopausal patients with type 1 diabetes mellitus: characteristics of functional, laboratory, and instrumental indicators. *Diabetes Mellitus*. 2026;29(3):245–255. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13462>

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

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



## Отдел эпидемиологии эндокринопатий

- 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

- Витрэктомия
- 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](http://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 гипопифиза, надпочечников, половых желез) и др.

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

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

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

# РЕЗУЛЬТАТЫ ПОСТРЕГИСТРАЦИОННОГО КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ИНСУЛИНОВОЙ ПОМПЫ TRUCARE III У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА



© Е.С. Демина\*, М.А. Барская, А.С. Комбарова, И.Д. Матвеева, А.В. Доброва, Е.Е. Петрайкина

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

**ОБОСНОВАНИЕ.** Рост заболеваемости сахарным диабетом, включая диабет 1 типа (СД1) у детей, является приоритетной проблемой национальной системы здравоохранения. В настоящее время, благодаря развитию медицинских технологий, наблюдается существенное увеличение числа доступных для пациентов помповых дозаторов инсулина. Важной задачей медицинского сообщества является проведение исследований, направленных на оценку эффективности и безопасности данных медицинских изделий.

**ЦЕЛЬ.** Анализ использования инсулиновой помпы TruCare III (Wuxi Apex Medical Co., Ltd., Китай), зарегистрированной для применения у пациентов с СД1 в возрасте от 4 лет до 17 лет по четырем основным критериям: эффективность, безопасность, переносимость применения и удобство использования.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** В открытом сравнительном исследовании участвовали 30 детей в возрасте от 8 до 17 лет включительно с диагнозом СД1, получающие инсулинотерапию с помощью инсулиновой помпы не менее 3 месяцев на момент исследования. Исследование проводилось в Российской детской клинической больнице — филиале ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский университет).

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** Инсулиновая помпа TruCare III, производства от Wuxi Apex Medical Co., Ltd. (Китай), полностью соответствует современным стандартам медицинских технологий. Она продемонстрировала высокую эффективность, безопасность, хорошую переносимость и удобство в использовании.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** При отсутствии противопоказаний к помповой инсулинотерапии, инсулиновая помпа TruCare III может быть рекомендована как альтернатива другим зарегистрированным в РФ моделям инсулиновых помп для пациентов с СД1, включая детей и подростков в возрасте от 4 до 17 лет.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** сахарный диабет; дети; подростки; помповая инсулинотерапия.

## RESULTS OF A POST-REGISTRATION CLINICAL STUDY OF THE TRUCARE III INSULIN PUMP IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS

© Elena S. Demina\*, Maria A. Barskaya, Angelina S. Kombarova, Izabella D. Matveeva, Anna V. Dobrova, Elena E. Petryaykina

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

**BACKGROUND:** The increase in the incidence of diabetes mellitus, including type 1 diabetes in children, is a priority issue for the national healthcare system. Currently, due to the development of medical technologies, there has been a significant increase in the number of insulin pump dispensers available to patients. It is an important task for the medical community to conduct research aimed at evaluating the effectiveness and safety of these medical devices.

**AIM:** Analysis of the use of the TruCare III insulin pump (Wuxi Apex Medical Co., Ltd., China) which is registered for use in patients with type 1 diabetes mellitus aged 4 to 17 years, based on four main criteria: effectiveness, safety, tolerability, and ease of use.

**MATERIALS AND METHODS:** The open-label comparative study involved 30 children aged 8 to 17 years with a diagnosis of type 1 diabetes mellitus who had been receiving insulin therapy with an insulin pump for at least 3 months at the time of the study. The study was conducted at the Russian Children's Clinical Hospital, a branch of the Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Pirogov University).

**RESULTS:** The TruCare III insulin pump, manufactured by Wuxi Apex Medical Co., Ltd. (China), fully complies with modern medical technology standards. It has demonstrated high efficiency, safety, good tolerability, and ease of use.

**CONCLUSION:** In the absence of contraindications to pump-based insulin therapy, the TruCare III insulin pump can be recommended as an alternative to other insulin pump models registered in the Russian Federation for patients with type 1 diabetes, including children and adolescents aged 4 to 17 years.

**KEYWORDS:** diabetes mellitus; children; adolescents; insulin pump therapy.

## АКТУАЛЬНОСТЬ И ОБОСНОВАНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

По данным мировой статистики, наблюдается рост заболеваемости сахарным диабетом (СД), в том числе и 1 типа (СД1) в детском возрасте [1]. Данная патология опасна своими осложнениями, которые приводят как к ухудшению качества жизни, так и к сокращению продолжительности жизни пациентов. Предупредить и предотвратить осложнения возможно за счет постоянного самоконтроля гликемии и грамотной инсулинотерапии [2–4].

На сегодняшний день существует два метода инсулинотерапии: путем многократных инъекций и непрерывной инфузии инсулина посредством помпового дозатора (помповая инсулинотерапия). Помповая инсулинотерапия является более современным методом, при котором инсулин вводится физиологичнее — имитируя выработку данного гормона как в организме здорового человека [5].

Преимуществами помповой инсулинотерапии являются улучшение гликемического контроля, уменьшение количества и частоты гипогликемий. Точная дозация инсулина помогает исключить введение ошибочного количества лекарства. Более малый шаг дозирования препарата по сравнению с инсулиновыми инъекторами позволяет учитывать индивидуальные физиологические особенности каждого пациента [6]. Благодаря значительному уменьшению кратности инъекций, а также гибкому персонализированному режиму подачи инсулина, улучшается качество жизни людей с СД1, особенно в детском возрасте [7–8].

Выбор помповых дозаторов инсулина на территории Российской Федерации до недавнего времени был достаточно ограничен: многие модели ранее ввозимых помп устарели, а некоторые производители прекратили поставки в Россию. Однако за счет развития новых технологий и расширения круга производителей, в настоящее время наблюдается рост количества доступных для пациентов дозаторов инсулина. Изучение, а также оценка эффективности и безопасности данных медицинских изделий является основной задачей медицинского сообщества.

## ЦЕЛИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основная цель исследования — оценить эффективность, безопасность, переносимость применения и удобство использования инсулиновой помпы TruCare III (Wuxi Apex Medical Co., Ltd., Китай), которая была зарегистрирована на территории Российской Федерации 15 сентября 2023 года (Регистрационное Удостоверение № РЗН 2023/21066), для применения у пациентов с СД1 в возрасте от 4 лет до 17 лет.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период с 28 октября 2024 г. по 11 февраля 2025 г. в Российской детской клинической больнице — филиале ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский университет) (далее — РДКБ) проведены пострегистрационные клинические испытания — апробация инсулиновой помпы TruCare III производства Wuxi Apex Medical Co., Ltd., Китай (рис. 1).

Проведено открытое сравнительное исследование эффективности, безопасности, переносимости применения и удобства использования инсулиновой помпы TruCare III (Wuxi Apex Medical Co., Ltd., Китай) в реальной клинической практике.

В исследование медицинского изделия «Инсулиновая помпа TruCare III» включены 30 детей (в возрасте от 8 до 17 лет включительно) с диагнозом СД1, получающие инсулинотерапию посредством инсулиновой помпы (помпы Medtronic Paradigm MMT-722, Medtronic MiniMed 720G (Medtronic Minimed, США) или Accu-Chek Spirit Combo (Roche Diabetes Care GmbH, Швейцария)) не менее 3 месяцев на момент включения в исследование. Проанализированы данные всех пациентов, включенных в исследование. Подробная информация о пациентах представлена в таблице 1.

До начала проведения любых процедур и действий, связанных с исследованием, пациентам/законным представителям пациентов была предоставлена исчерпывающая и достоверная информация, касающаяся всех аспектов проводимого исследования.



Рисунок 1. Внешний вид инсулиновой помпы TruCare III производства Wuxi Apex Medical Co., Ltd., Китай.

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование

| Количество пациентов                                                |                                                                                    | 30          |
|---------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| Девочки, n (%)                                                      |                                                                                    | 21 (70%)    |
| Мальчики, n (%)                                                     |                                                                                    | 9 (30%)     |
| Возраст, все пациенты (Me (Min–Max)), лет                           |                                                                                    | 12,5 (8–17) |
| Возраст девочек, лет                                                |                                                                                    | 12,3 (8–16) |
| Возраст мальчиков, лет                                              |                                                                                    | 11,6 (9–17) |
| Инсулинотерапия перед переводом на апробируемое медицинское изделие | Medtronic Paradigm MMT-722, Medtronic MiniMed 720G (Медтроник МиниМед, США), n (%) | 18 (60%)    |
|                                                                     | Accu-Chek Combo (Рош Диабетс Кеа ГмбХ, Швейцария), n (%)                           | 12 (40%)    |

#### Данные о производителе и краткая характеристика медицинского изделия

Компания Wuxi Apex Medical Co., Ltd. была основана в 2006 году и вошла в состав BASS Medical Group. Основная продукция компании — инсулиновые помпы и различные вспомогательные расходные материалы, а также системы непрерывного мониторинга глюкозы. В настоящее время APEX Medical имеет более 20 патентов в Китае и за рубежом, занимая одно из ведущих позиций в местной отрасли. [9]

«Инсулиновая помпа TruCare III» — медицинское электронно-механическое устройство, которое непрерывно подает инсулин из специального резервуара в подкожно-жировую клетчатку, обеспечивая стабильный сахароснижающий эффект. Включает в себя: саму помпу с органами управления, модулем обработки и батарейками, сменный резервуар для инсулина, сменный инфузионный набор, включающий в себя канюлю для подкожного введения и систему трубок для соединения резервуара с канюлей [10, 11].

В инсулиновой помпе находится поршень, который с определенной, запрограммированной пользователем скоростью давит на дно резервуара, заполненного инсулином. От резервуара идет катетер, который соединяется с пластиковой канюлей, установленной с помощью специального устройства в подкожно-жировую клетчатку [10, 11].

В помпе TruCare III существует 2 основных типа введения инсулина — базальный и болюсный. Минимальная базальная скорость подачи инсулина — 0,025 Ед/час, максимальная базальная скорость подачи инсулина — 35 Ед/час. В помпе заложено 8 различных базальных профилей. Временная базальная скорость регулируется в диапазоне 0–200% с шагом программирования 1% и минимальным временным интервалом 30 мин. Болюсное введение заменяет инъекции ультракороткого инсулина. Существует 2 скорости болюсного введения инсулина: стандартная (1,5 Ед/мин) и быстрая (10 Ед/мин). Максимальная болюсная доза инсулина на разовое введение — 25 Ед. Шаг изменения скорости болюсной подачи — 0,025 Ед/час. Помпа оснащена встроенным калькулятором расчета болюсной дозы инсулина с учетом активного инсулина [10, 11].

Данная модель инсулиновой помпы имеет интеллектуальное русифицированное меню; обладает водонепроницаемостью IPX8 по стандарту IEC60529; размером памяти, позволяющим хранить историю помпы 90 дней. Состояние одиночной неисправности<sup>1</sup> данного устройства вызывает остановку введения инсулина помпой. Максимальная инфузия при состоянии одиночной неисправности составляет 0,2 Ед. Также в функционал инсулиновой помпы TruCare III входит возможность беспроводной связи и обмена данными, происходящая с помощью функции присоединения к смарт-устройствам [10, 11].

Инсулиновая помпа TruCare III (Wuxi Apex Medical Co., Ltd., Китай) получила государственную регистрацию на территории Российской Федерации 15 сентября 2023 г. (РЗН 2023/21066) [12]. Технические характеристики инсулиновой помпы TruCare III (Wuxi Apex Medical Co., Ltd., Китай), а также ранее зарегистрированной на территории Российской Федерации помпы MiniMed 720G (Medtronic Minimed, США) представлены в таблице 2.

#### Процедуры исследования и регистрация показателей

В исследование медицинского изделия «Помпа инсулиновая TruCare III» производства Wuxi Apex Medical Co., Ltd., Китай, включены 30 детей с диагнозом «СД1», получающие инсулинотерапию посредством аналогичной инсулиновой помпы не менее 3 месяцев на момент включения в исследование.

Скрининг для оценки соответствия пациента критериям отбора для участия в исследовании начинался с момента подписания информированного согласия. Он включал оценку общего состояния пациента, исследование гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) в крови методом иммунотурбидиметрии, оценку показателей гликемии и анализ проводимой терапии. Также каждому пациенту была проведена установка системы флэш-мониторинга глюкозы (ФМГ) Freestyle Libre II (Abbott Diabetes Care, США) с подключением к платформе LibreView

<sup>1</sup> Состояние, при котором объект, система или устройство не может выполнять хотя бы одну из своих требуемых функций из-за дефекта или отказа. Это означает, что объект не соответствует требованиям технической документации или неспособен выполнять свои функции в полном объеме

Таблица 2. Технические характеристики TruCareIII и MiniMed 720G

| Наименование показателя, ед. изм.                                                                                                                                                            | TruCare III<br>(Wuxi Apex Medical Co.,<br>Ltd., Китай) | MiniMed 720G<br>(Medtronic Minimed,<br>США) |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Интерфейс управления                                                                                                                                                                         | интеллектуальное<br>русифицированное меню              | интеллектуальное<br>русифицированное меню   |
| Диапазон базальной дозы, Ед/час                                                                                                                                                              | 0,025–35                                               | 0,025–35                                    |
| Диапазон временной базальной дозы, %                                                                                                                                                         | 0–200                                                  | 0–200                                       |
| Шаг программирования временной базальной дозы, %                                                                                                                                             | 1                                                      | 5                                           |
| Временная базальная скорость (минимальный<br>временной интервал), мин                                                                                                                        | 30                                                     | 30                                          |
| Максимальная болюсная доза, Ед/час                                                                                                                                                           | 25                                                     | 75                                          |
| Приращение болюсной дозы, Ед                                                                                                                                                                 | 0,025                                                  | 0,025                                       |
| Встроенный калькулятор расчета болюсной дозы<br>инсулина, с учетом активного инсулина, коэффициента<br>чувствительности к инсулину, углеводного<br>коэффициента, целевого диапазона гликемии | есть                                                   | есть                                        |
| Типы подачи сигнала тревоги                                                                                                                                                                  | звуковой, вибрация                                     | звуковой, вибрация                          |
| Степень защиты от действия воды                                                                                                                                                              | IPX8                                                   | IPX8                                        |
| Размеры, мм (длина*ширина*глубина)                                                                                                                                                           | 88*58*20                                               | 96*53,6*24,4                                |
| Состояние одиночной неисправности вызывает<br>остановку введения инсулина помпой                                                                                                             | ≤1 Ед                                                  | ≤1 Ед                                       |
| Максимальная инфузия при состоянии одиночной<br>неисправности составляет, Ед                                                                                                                 | 0,2                                                    | 0,2                                         |

врача-исследователя и выданы датчики на весь период исследования. В рамках Визита 1 проходило первое тестирование при помощи опросника Diabetes Treatment Satisfaction Quality (DTSQ)<sup>2</sup>.

Во время Визита 2, проводившегося в клинике, каждому пациенту врачом-исследователем была установлена инсулиновая помпа TruCare III. Также каждый участник апробации был проинструктирован о правилах установки и эксплуатации данной помпы. Каждому пациенту был выдан глюкометр Contour TS и тест-полоски для проведения измерений не менее 2 раз в день с целью более тщательного самоконтроля уровня гликемии и дневник самоконтроля для дальнейшего самостоятельного заполнения.

Следующий очный визит проходил на 3-й день — проводилась замена инфузионного набора инсулиновой

помпы врачом-исследователем с оценкой места установки канюли после ее удаления и повторный тренинг с пациентом/законным представителем по смене инфузионного набора. Также было проведено повторное тестирование при помощи опросника DTSQ.

Далее дистанционно проводились Визиты 4 и 5 — на 7-й и 14-й дни соответственно. В рамках данных визитов оценивались место установки канюли после ее удаления по данным фотофиксации, амбулаторный гликемический профиль (АГП) и показатели гликемического контроля каждого пациента в программе LibreView.

В рамках 6-го визита, проходящего на 21-й день дистанционно, помимо оценки места установки канюли и оценки АГП, проводилось повторное тестирование при помощи опросника DTSQ. Всем пациентам было проведено лабораторное исследование фруктозамина.

Самоконтроль уровня глюкозы крови при помощи ФМГ и глюкометра, а также ведение дневника пациента анализировались с первого визита до завершения исследования.

Для оценки эффективности работы инсулиновой помпы использовались данные выгрузки, полученные из программы LibreView. Был проведен сравнительный анализ отчетов АГП во время Визита 1 (день 0), Визита 4 (день 7), Визита 5 (день 14), Визита 6 (день 21). Также был проведен сравнительный анализ результатов лабораторного исследования HbA<sub>1c</sub> на момент включения в исследование и уровня фруктозамина на момент завершения исследования (связь между уровнем фруктозамина и уровнем HbA<sub>1c</sub> была представлена в виде линейного регрессионного анализа следующим образом: уровень фруктозамина (мкмоль/л) = (HbA<sub>1c</sub> – 1,61) / 0,017).

<sup>2</sup> Это инструмент, разработанный для оценки удовлетворенности лечением СД. Он был создан К. Брэдли в 1994 году и широко используется для оценки качества жизни у пациентов с СД, особенно тех, кто получает интенсивную терапию.

DTSQ состоит из нескольких пунктов, оцениваемых по семибалльной шкале, где более высокие баллы указывают на большую удовлетворенность лечением. Более конкретно, опросник оценивает: общую удовлетворенность лечением:

- удовлетворенность контролем уровня глюкозы;
- удовлетворенность режимом лечения;
- удовлетворенность влиянием лечения на образ жизни;
- удовлетворенность дискомфортом, связанным с лечением;
- удовлетворенность будущим лечением.

DTSQ является валидированным и широко используемым инструментом, одобренным Всемирной организацией здравоохранения и Международной федерацией диабета. Он может быть полезен как для индивидуальной оценки удовлетворенности пациентов, так и для исследований, направленных на изучение влияния различных методов лечения на качество жизни больных диабетом.

**Оцениваемые конечные точки**

Первичные конечные точки:

- Оценка уровня  $HbA_{1c}$ /фруктозамина во время Визитов 1 и 6 (связь между уровнем фруктозамина и уровнем  $HbA_{1c}$  была представлена в виде линейного регрессионного анализа следующим образом: уровень фруктозамина (мкмоль/л) =  $(HbA_{1c} - 1,61) / 0,017$ ).
- Оценка отчета АГП (сравнительный анализ до включения в апробацию (в момент использования ранее установленной инсулиновой помпы пациента — 7 дней) и за период использования исследуемой инсулиновой помпы 21 день — каждые 7 дней (Визиты 4, 5, 6)):
  - доля времени нахождения в целевом диапазоне (ВЦД) (3,9–10,0 ммоль/л);
  - доля времени нахождения в диапазоне выше и времени нахождения в диапазоне ниже целевого значения (ВНД).

Вторичные конечные точки:

- Количественная оценка баллов удовлетворенности лечением диабета при помощи опросника DTSQ (Визиты 1, 3, 6)

**Статистический анализ**

В рамках настоящего исследования были проведены:

- анализ эффективности работы устройства;
- анализ безопасности использования устройства;
- анализ переносимости применения устройства;
- анализ удобства использования устройства.

Обработка и анализ статистических данных проводились с использованием OpenEpi (Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health, Atlanta, GA, USA; <http://www.openepi.com>) по следующим показателям. Количественные данные представлены в виде медианы (или среднего значения) и интерквартильного размаха ( $[Q_1; Q_3]$ ); качественные данные представлены в виде абсолютных значений (n) и/или частот (%). Для определения статистической значимости использовался t-критерий Стьюдента. Значение p менее 0,05 считалось ста-

тистически значимым. При проведении статистического анализа были изучены данные всех пациентов, включенных в исследование.

**Этическая Экспертиза**

Программа исследования, информационный листок для участника исследования, форма информированного согласия для родителей/законных представителей и для пациентов 15 лет и старше, форма опросника для пациента, форма дневника самоконтроля гликемии были одобрены Локальным этическим комитетом РДКБ — филиал ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский университет), протокол № 24 от 22.10.2024.

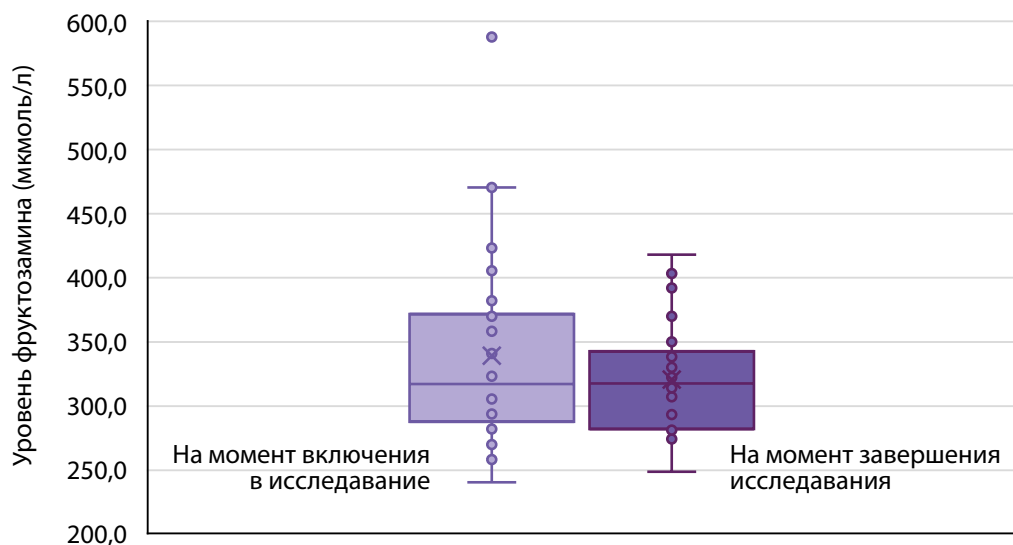
**РЕЗУЛЬТАТЫ****Анализ эффективности работы устройства**

В рамках оценки эффективности работы устройства проанализированы данные лабораторного исследования  $HbA_{1c}$ /фруктозамина — Визиты 1 и 6; данные АГП — Визиты 1, 4, 5, 6.

Гликемический контроль проводился посредством измерения уровня  $HbA_{1c}$  на момент включения в апробацию и уровня фруктозамина на момент завершения исследования. Далее связь между уровнем фруктозамина и уровнем  $HbA_{1c}$  была представлена в виде линейного регрессионного анализа следующим образом: уровень фруктозамина (мкмоль/л) =  $(HbA_{1c} - 1,61) / 0,017$ .

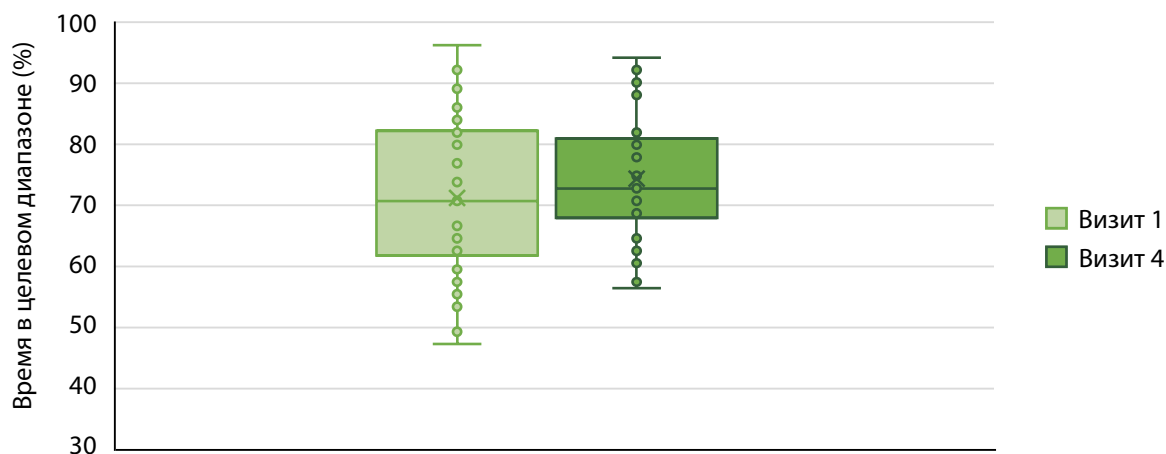
Целевое значение фруктозамина: <317 мкмоль/л, что соответствует уровню  $HbA_{1c}$ : <7%.

При проведении статистического анализа выявлены следующие тенденции: показатели уровня фруктозамина статистически значимо снизились с 339,2 мкмоль/л [289,1; 368,5] до 320,7 мкмоль/л [282,5; 341,3] ( $p=0,035$ ) (данные представлены в виде среднего арифметического (интерквартильного диапазона) и отдельных значений) (рис. 2).



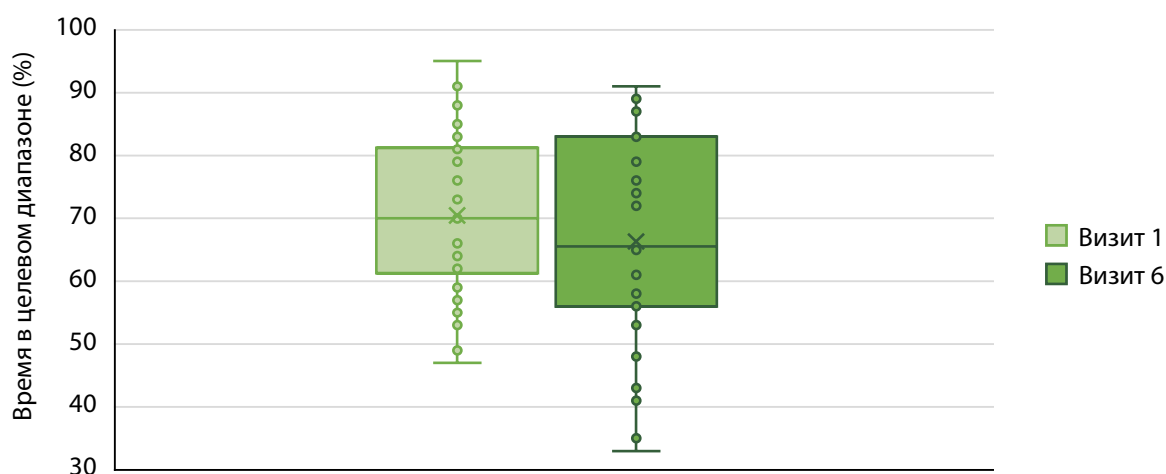
**Рисунок 2.** Уровень фруктозамина на момент включения и на момент завершения исследования.

**Примечание.** Данные представлены в виде среднего арифметического, интерквартильного диапазона и отдельных значений.



**Рисунок 3.** Время в целевом диапазоне на момент включения в исследование и через неделю после установки инсулиновой помпы.

**Примечание.** Данные представлены в виде среднего арифметического, интерквартильного диапазона и отдельных значений.



**Рисунок 4.** Время в целевом диапазоне на момент включения и в день завершения исследования.

**Примечание.** Данные представлены в виде среднего арифметического, интерквартильного диапазона и отдельных значений.

Оценка АГП проводилась 1 раз до включения в исследование для оценки гликемического контроля пациентов, получающих инсулинотерапию при помощи ранее установленной помпы, и 3 раза (еженедельно) в ходе исследования для оценки гликемического контроля пациентов, получающих инсулинотерапию при помощи исследуемой инсулиновой помпы. Каждый отчет формировался в программном обеспечении LibreView на основании показателей системы ФМГ за 7 дней.

При проведении статистического анализа показателя доли ВЦД выявлены следующие тенденции (данные представлены в виде среднего арифметического (интерквартильного диапазона) и отдельных значений):

- Показатель доли ВЦД в период пребывания пациентов в стационаре при сравнении Визита 1 и Визита 4 статистически значительно повысился на 3,1% с 70,5% [62,3; 80,5] до 73,6% [68,3; 79,8] ( $p=0,022$ ) (рис. 3).

- Показатель доли ВЦД в период амбулаторного наблюдения за пациентами при сравнении Визита 1 и Визита 6 статистически значительно снизился на 4,2% с 70,5% [62,3; 80,5] до 66,3% [56,3; 82,3] ( $p=0,045$ ) (рис. 4).

На момент включения в исследование (Визит 1) доля ВЦД у 14 пациентов из 30 (47%) была меньше целевого значения (70%), соответственно у 16 пациентов (53%) — в пределах целевого значения ( $>70\%$ ).

При анализе АГП через 7 дней после включения в исследование и перевода на исследуемую инсулиновую помпу (Визит 4) количество пациентов с долей ВЦД в пределах целевого значения ( $>70\%$ ) увеличилось с 53% до 66% (20 человек из 30):

- у 3 из 14 пациентов с ВЦД  $<70\%$  показатель остался без улучшения;
- у 5 из 14 пациентов с ВЦД  $<70\%$  показатель улучшился, но остался  $<70\%$ ;
- у 6 из 14 пациентов с ВЦД  $<70\%$  показатель улучшился и оказался в пределах целевого значения (стал  $>70\%$ );

- у 14 из 16 пациентов с ВЦД >70% показатель остался в целевом диапазоне;
- у 2 из 16 пациентов с ВЦД >70% показатель ухудшился и стал <70%.

В период исследования, анализируемый в отчете АГП (1–7 день апробации) во время Визита 4, пациенты находились в стационаре под постоянным врачебным контролем.

При анализе АГП через 21 день после включения в исследование и перевода на исследуемую инсулиновую помпу (Визит 6) количество пациентов с долей ВЦД в пределах целевого значения (>70%) уменьшилось с 53% до 47% (14 человек из 30):

- у 7 из 14 пациентов с ВЦД <70% показатель остался без улучшения;
- у 5 из 14 пациентов с ВЦД <70% показатель улучшился, но остался <70%;
- у 2 из 14 пациентов с ВЦД <70% показатель улучшился и оказался в пределах целевого значения (стал >70%);
- у 12 из 16 пациентов с ВЦД >70% показатель остался в целевом диапазоне;
- у 4 из 16 пациентов с ВЦД >70% показатель ухудшился и стал <70%.

В период исследования, анализируемый в отчете АГП

(15–21 день апробации) во время Визита 6, пациенты находились под амбулаторным врачебным контролем (рис. 5).

При проведении статистического анализа показателя ВНД выявлены следующие тенденции:

- Показатель доли ВНД при сравнении Визита 1 и Визита 4 снизился на 0,5% (с 6,5% [3,0; 10,8] до 6,0% [4,0; 8,0]) ( $p=0,20$ ) (рис. 6).
- Показатель доли ВНД при сравнении Визита 1 и Визита 6 снизился на 1,5% (с 6,5% [3,0; 10,8] до 5,0% [3,0; 10,0]) ( $p=0,43$ ) (рис. 6).

#### Анализ безопасности использования устройства

В рамках оценки безопасности использования устройства проанализирована частота возникновения кетотических и кетоацидотических состояний: проанализированы данные в программе LibreView — Визиты 1, 4, 5, 6; данные дневников пациентов (в которых отражены ежедневно показания ФМГ и показания глюкометра) — Визиты 1–6; DTSQs — Визиты 1, 3, 6.

Опрос пациентов посредством опросников DTSQs проводился 3 раза за период исследования: во время Визита 1 (–7–0 день апробации), Визита 3 (2–3 день апробации) и Визита 6 (21 день апробации). Во время Визита 1

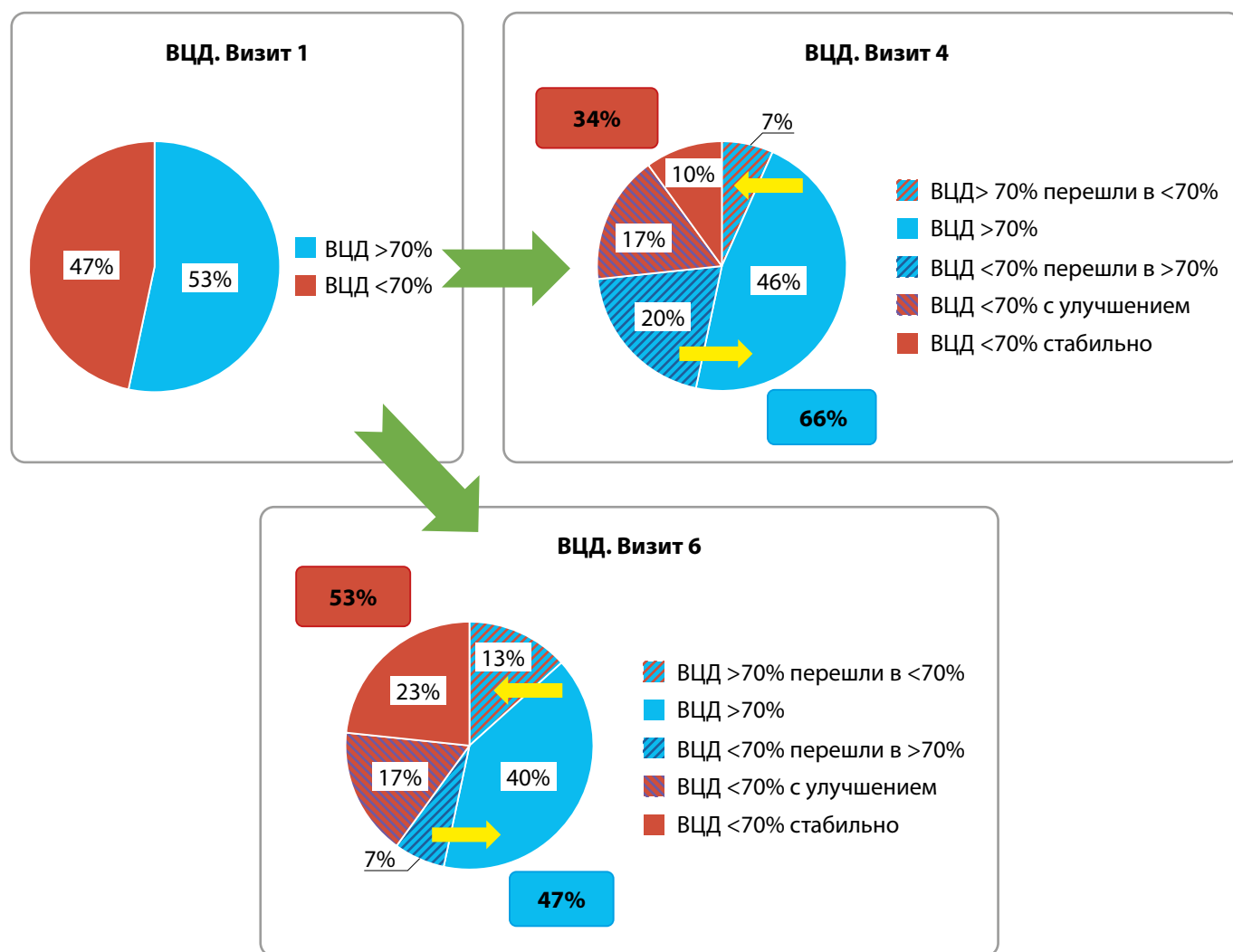


Рисунок 5. Оценка гликемического профиля в стационаре и в амбулаторных условиях.

Примечание. ВЦД — время в целевом диапазоне.

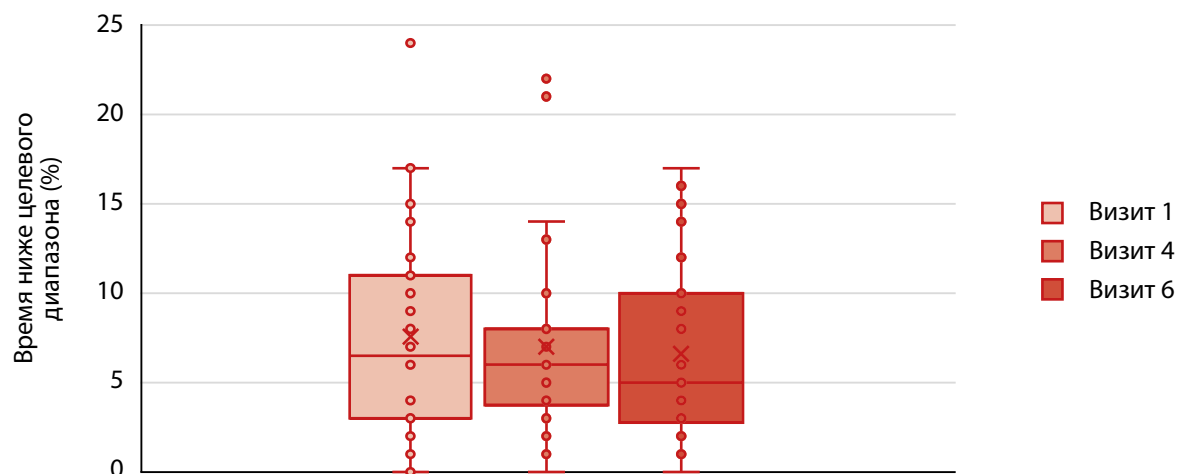


Рисунок 6. Время ниже целевого диапазона на момент включения, через неделю после установки инсулиновой помпы и в день завершения исследования.

Примечание. Данные представлены в виде медианы, интерквартильного диапазона и отдельных значений.

оценивалась удовлетворенность от использования ранее установленного помпового дозатора, а во время Визитов 3 и 6 — от использования исследуемой инсулиновой помпы. На всех этапах заполнялся опросник DTSQs. Данный опросник состоит из 8 вопросов, отражающих степень удовлетворенности пациентами оказываемым им в данный момент лечением. В каждом вопросе ответом является одно из значений шкалы, состоящей

из 7 значений (0, 1, 2, 3, 4, 5, 6), отражающих степень удовлетворенности от высшей к низшей: в вопросах №1, 4, 5, 6, 7, 8 — лучшим вариантом ответа является 6, в вопросах №2, 3 — 0.

При проведении статистического анализа 2 и 3 вопросов опросников пациентов выявлены следующие тенденции. Медиальные значения суммы баллов, полученные на Визите 1 — 6 [4; 7], на Визите 3 — 5 [3; 7],

Таблица 3. Анализ опросников удовлетворенности лечением диабета (DTSQs)

| Пункт опросника                                                                                               | Вариант ответа                      | Визит 1                |          | Визит 3                |          | Визит 6                |          |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|------------------------|----------|------------------------|----------|------------------------|----------|
|                                                                                                               |                                     | Кол-во пациентов (чел) | Доля (%) | Кол-во пациентов (чел) | Доля (%) | Кол-во пациентов (чел) | Доля (%) |
| Вопрос №2. Как часто за последнее время Вам казалось, что содержание сахара у Вас в крови недопустимо высоко? | Подавляющую часть времени, 6 баллов | 1                      | 3,3      | 1                      | 3,3      | 1                      | 3,3      |
|                                                                                                               | 5 баллов                            | 2                      | 6,7      | 4                      | 13,3     | 3                      | 10       |
|                                                                                                               | 4 баллов                            | 10                     | 33,3     | 6                      | 20       | 4                      | 13,3     |
|                                                                                                               | 3 баллов                            | 11                     | 36,7     | 9                      | 30       | 13                     | 43,3     |
|                                                                                                               | 2 баллов                            | 2                      | 6,7      | 5                      | 16,7     | 3                      | 10       |
|                                                                                                               | 1 баллов                            | 3                      | 10       | 2                      | 6,7      | 3                      | 10       |
|                                                                                                               | ни разу, 0 баллов                   | 1                      | 3,3      | 3                      | 10       | 3                      | 10       |
| Вопрос №3. Как часто за последнее время Вам казалось, что содержание сахара у Вас в крови недопустимо низко?  | Подавляющую часть времени, 6 баллов | 0                      | 0        | 0                      | 0        | 0                      | 0        |
|                                                                                                               | 5 баллов                            | 2                      | 6,7      | 5                      | 16,7     | 4                      | 13,3     |
|                                                                                                               | 4 баллов                            | 4                      | 13,3     | 1                      | 3,3      | 2                      | 6,7      |
|                                                                                                               | 3 баллов                            | 11                     | 36,7     | 6                      | 20       | 12                     | 40       |
|                                                                                                               | 2 баллов                            | 5                      | 16,7     | 5                      | 16,7     | 5                      | 16,7     |
|                                                                                                               | 1 баллов                            | 5                      | 16,7     | 8                      | 26,7     | 4                      | 13,3     |
|                                                                                                               | ни разу, 0 баллов                   | 3                      | 10       | 5                      | 16,7     | 3                      | 10       |

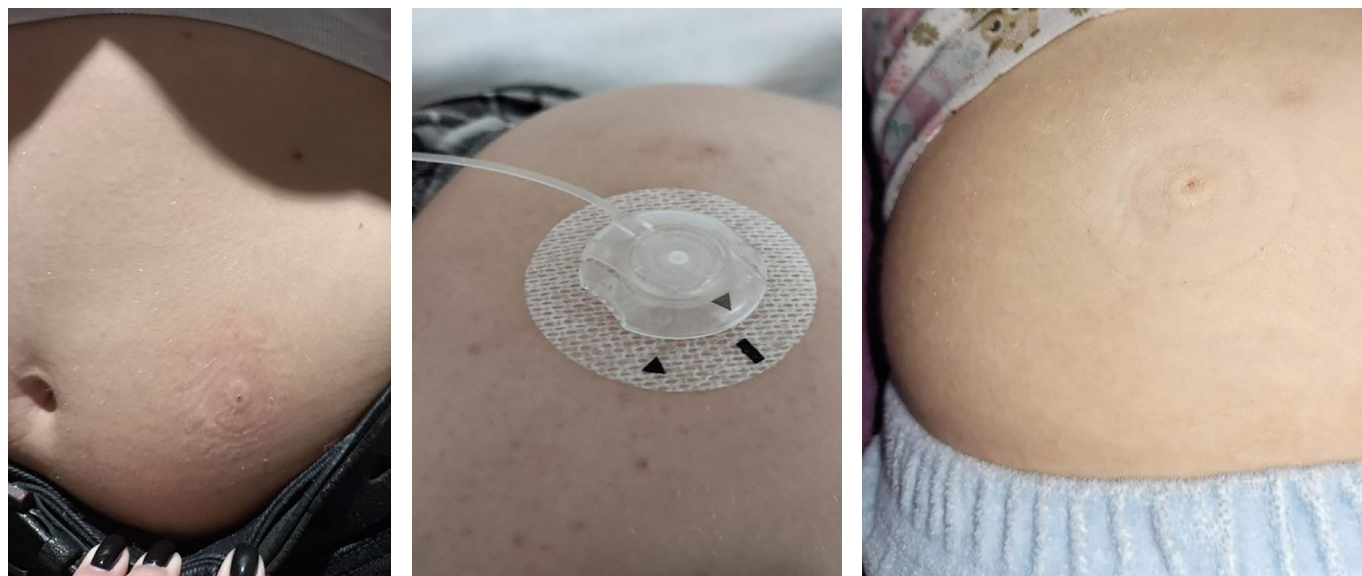


Рисунок 7. Фотографии мест установки канюли после ее снятия.

на Визите 6 — 6 [4; 8] указывают на отсутствие прироста количества гипер- и гипогликемий при переводе пациентов на исследуемую инсулиновую помпу по мнению участников исследования/законных представителей ( $p=0,29$ ) (табл. 3).

На основании статистического анализа опросников DTSQs доказано, что перевод на исследуемую инсулиновую помпу не привел к клинически значимому увеличению количества гипергликемий. На основании анализа данных в программе LibreView, данных дневников пациентов (в которых отражены ежедневно как показания ФМГ, так и показания глюкометра), данных опроса пациентов показано, что на фоне использования исследуемой инсулиновой помпы у пациентов не наблюдалось кетотических и кетоацидотических состояний.

#### Анализ переносимости применения устройства

В рамках оценки переносимости применения устройства проанализированы данные фотофиксации места установки канюли после ее удаления, полученные в сроки, регламентированные условиями исследования — Визиты 2–6.

На основании анализа данных фотофиксации места установки канюли после ее удаления, полученных в сроки, регламентированные условиями исследования, не было выявлено нежелательных явлений (местные кожные изменения в месте установки канюли) (рис. 7).

#### Анализ удобства использования устройства

В рамках оценки удовлетворенности пациентов работой устройства и удобства использования устройства проанализированы данные опросников DTSQ пациентов — Визиты 1, 3, 6.

При проведении статистического анализа вопросов №1, 4, 5, 6, 7, 8 опросников пациентов выявлены следующие тенденции. Удовлетворенность пациентов лечением имеет тенденцию к повышению: медиальные значения суммы баллов, полученные на Визите 1 — 32 [29; 33], на Визите 3 — 32,5 [28,3; 34], на Визите 6 — 33 [30; 34,8] ( $p=0,48$ ) (табл. 4).

## ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний момент заметна тенденция к расширению ассортимента инсулиновых помп, зарегистрированных на территории Российской Федерации. Особой важностью для медицинского сообщества и для пациентов в сложившейся ситуации является изучение новых медицинских изделий для оценки их достоинств и недостатков по сравнению с уже завоевавшими доверие.

Целью пострегистрационного исследования инсулиновой помпы TruCare III у пациентов 4–17 лет с СД1, являющихся на момент включения в исследование активными и опытными пользователями инсулиновой помпы одного из наиболее широко используемых в настоящее время в России производителей — Medtronic Minimed, США или Roche Diabetes Care GmbH, Швейцария, было провести сравнительный анализ нового на российском рынке медицинского изделия с уже давно и широко используемыми в клинической практике изделиями по четырем основным критериям: эффективность, безопасность, переносимость применения и удобство использования.

Анализ эксплуатационной документации на инсулиновую помпу TruCare III указывает на то, что исследуемое медицинское изделие эквивалентно инсулиновым помпам MiniMed Paradigm MMT-715, MMT-722, MiniMed 720G (Medtronic Minimed, США), Accu-Chek Spirit Combo (Roche Diabetes Care GmbH, Швейцария) по своим техническим характеристикам и по таким параметрам, как функциональные возможности, конструктивное исполнение, принцип работы, назначение, сфера применения.

По итогам проведенной 21-дневной апробации инсулиновой помпы TruCare III можно сделать вывод, что медицинское изделие полностью соответствует всем параметрам и техническим характеристикам, заявленным производителем в медицинской документации. В процессе исследования недостатков конструкции и качества медицинского изделия обнаружено не было. Никто из пациентов не завершил участие в исследовании раньше запланированного срока.

Таблица 4. Анализ опросников удовлетворенности лечением диабета (DTSQs)

| Пункт опросника                                                                                   | Вариант ответа                 | Визит 1                |          | Визит 3                |          | Визит 6                |          |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|------------------------|----------|------------------------|----------|------------------------|----------|
|                                                                                                   |                                | Кол-во пациентов (чел) | Доля (%) | Кол-во пациентов (чел) | Доля (%) | Кол-во пациентов (чел) | Доля (%) |
| Вопрос №1. Насколько вы удовлетворены лечением, которое Вы получаете в настоящее время?           | Очень удовлетворен, 6 баллов   | 11                     | 36,7     | 15                     | 50,0     | 16                     | 53,3     |
|                                                                                                   | 5 баллов                       | 16                     | 53,3     | 8                      | 26,7     | 12                     | 40       |
|                                                                                                   | 4 баллов                       | 2                      | 6,7      | 5                      | 16,7     | 1                      | 3,3      |
|                                                                                                   | 3 баллов                       | 1                      | 3,3      | 1                      | 3,3      | 1                      | 3,3      |
|                                                                                                   | 2 баллов                       | 0                      | 0        | 1                      | 3,3      | 0                      | 0        |
|                                                                                                   | 1 баллов                       | 0                      | 0        | 0                      | 0        | 0                      | 0        |
|                                                                                                   | очень неудовлетворен, 0 баллов | 0                      | 0        | 0                      | 0        | 0                      | 0        |
| Вопрос №4. Насколько удобным Вы считали свое лечение в последнее время?                           | Очень удобным, 6 баллов        | 14                     | 46,7     | 14                     | 46,7     | 14                     | 46,7     |
|                                                                                                   | 5 баллов                       | 11                     | 36,7     | 8                      | 26,7     | 13                     | 43,3     |
|                                                                                                   | 4 баллов                       | 5                      | 16,7     | 7                      | 23,3     | 2                      | 6,7      |
|                                                                                                   | 3 баллов                       | 0                      | 0        | 1                      | 3,3      | 1                      | 3,3      |
|                                                                                                   | 2 баллов                       | 0                      | 0        | 0                      | 0        | 0                      | 0        |
|                                                                                                   | 1 баллов                       | 0                      | 0        | 0                      | 0        | 0                      | 0        |
|                                                                                                   | очень неудобным, 0 баллов      | 0                      | 0        | 0                      | 0        | 0                      | 0        |
| Вопрос №5. Насколько гибким Вы считали режим своего лечения в последнее время?                    | Очень гибким, 6 баллов         | 6                      | 20       | 11                     | 36,7     | 12                     | 40       |
|                                                                                                   | 5 баллов                       | 15                     | 50       | 8                      | 26,7     | 14                     | 46,7     |
|                                                                                                   | 4 баллов                       | 5                      | 16,7     | 8                      | 26,7     | 2                      | 6,7      |
|                                                                                                   | 3 баллов                       | 4                      | 13,3     | 3                      | 10       | 2                      | 6,7      |
|                                                                                                   | 2 баллов                       | 0                      | 0        | 0                      | 0        | 0                      | 0        |
|                                                                                                   | 1 баллов                       | 0                      | 0        | 0                      | 0        | 0                      | 0        |
|                                                                                                   | очень жестким, 0 баллов        | 0                      | 0        | 0                      | 0        | 0                      | 0        |
| Вопрос №6. Насколько Вы удовлетворены тем, что Вы знаете и понимаете относительно Вашего диабета? | Очень удовлетворен, 6 баллов   | 7                      | 23,3     | 9                      | 30       | 9                      | 30       |
|                                                                                                   | 5 баллов                       | 13                     | 43,3     | 14                     | 46,7     | 15                     | 50       |
|                                                                                                   | 4 баллов                       | 8                      | 26,7     | 6                      | 20       | 6                      | 20       |
|                                                                                                   | 3 баллов                       | 2                      | 6,7      | 1                      | 3,3      | 0                      | 0        |
|                                                                                                   | 2 баллов                       | 0                      | 0        | 0                      | 0        | 0                      | 0        |
|                                                                                                   | 1 баллов                       | 0                      | 0        | 0                      | 0        | 0                      | 0        |
|                                                                                                   | очень неудовлетворен, 0 баллов | 0                      | 0        | 0                      | 0        | 0                      | 0        |

Продолжение таблицы 4

| Пункт опросника                                                                                                                    | Вариант ответа                        | Визит 1                |          | Визит 3                |          | Визит 6                |          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|------------------------|----------|------------------------|----------|------------------------|----------|
|                                                                                                                                    |                                       | Кол-во пациентов (чел) | Доля (%) | Кол-во пациентов (чел) | Доля (%) | Кол-во пациентов (чел) | Доля (%) |
| Вопрос №7. <b>Посоветовали бы Вы лечение, которое получаете в настоящий момент, кому-то другому с таким же диабетом как у Вас?</b> | Да, посоветовал бы, 6 баллов          | 17                     | 56,7     | 18                     | 60       | 20                     | 66,7     |
|                                                                                                                                    | 5 баллов                              | 12                     | 40       | 8                      | 26,7     | 8                      | 26,7     |
|                                                                                                                                    | 4 баллов                              | 0                      | 0        | 3                      | 10       | 2                      | 6,7      |
|                                                                                                                                    | 3 баллов                              | 1                      | 3,3      | 1                      | 3,3      | 0                      | 0        |
|                                                                                                                                    | 2 баллов                              | 0                      | 0        | 0                      | 0        | 0                      | 0        |
|                                                                                                                                    | 1 баллов                              | 0                      | 0        | 0                      | 0        | 0                      | 0        |
|                                                                                                                                    | нет, не посоветовал бы, 0 баллов      | 0                      | 0        | 0                      | 0        | 0                      | 0        |
| Вопрос №8. <b>Насколько Вы были бы удовлетворены, если бы Вы продолжили то лечение, которое Вы получаете в настоящее время?</b>    | Был бы очень удовлетворен, 6 баллов   | 14                     | 46,7     | 15                     | 50       | 15                     | 50       |
|                                                                                                                                    | 5 баллов                              | 12                     | 40       | 10                     | 33,3     | 14                     | 46,7     |
|                                                                                                                                    | 4 баллов                              | 3                      | 10       | 3                      | 10       | 0                      | 0        |
|                                                                                                                                    | 3 баллов                              | 0                      | 0        | 1                      | 3,3      | 1                      | 3,3      |
|                                                                                                                                    | 2 баллов                              | 1                      | 3,3      | 1                      | 3,3      | 0                      | 0        |
|                                                                                                                                    | 1 баллов                              | 0                      | 0        | 0                      | 0        | 0                      | 0        |
|                                                                                                                                    | был бы очень неудовлетворен, 0 баллов | 0                      | 0        | 0                      | 0        | 0                      | 0        |

Сравнительный анализ эффективности исследуемого медицинского изделия (в течение 21 дней эксплуатации) с аналогичными медицинскими изделиями проводился по двум критериям: уровень фруктозамина/HbA<sub>1c</sub> в перерасчете в значения фруктозамина по формуле: уровень фруктозамина (мкмоль/л) = (HbA<sub>1c</sub> – 1,61) / 0,017 и данные АГП в программе LibreView. Получены следующие результаты:

- Уровень фруктозамина за 21 день статистически значимо снизился на 18,5 мкмоль/л ( $p=0,035$ ), что свидетельствует об улучшении гликемического контроля на фоне использования исследуемой инсулиновой помпы и указывает на аналогичность и взаимозаменяемость исследуемой инсулиновой помпы с дозаторами инсулина, используемыми пациентами до включения в исследование.
- Показатель доли ВЦД в период пребывания пациентов в стационаре статистически значимо повысился на 3,1% ( $p=0,022$ ), а в период амбулаторного наблюдения за пациентами статистически значимо снизился на 4,2% ( $p=0,045$ ). При этом средние значения ВЦД на момент указанных трех этапов исследования (70,5%, 73,6%, 66,3%) не дали значимого отклонения от целевого >70%, что также демонстрирует аналогичность и взаимозаменяемость исследуемой инсулиновой помпы с дозаторами инсулина, используемыми пациентами до включения в исследование.

- Показатель доли ВНД за 21 день снизился на 1,5% (с 6,5% до 5,0%) ( $p=0,43$ ), что свидетельствует о сокращении количества и продолжительности гипогликемических явлений на фоне использования исследуемой инсулиновой помпы, а также указывает на аналогичность и взаимозаменяемость исследуемой инсулиновой помпы с дозаторами инсулина, используемыми пациентами до включения в исследование.

Таким образом, представленные данные показывают, что эффективность исследуемого медицинского изделия в течение 21 дней эксплуатации в краткосрочных результатах сопоставима с широко применяемыми в клинической практике на территории России инсулиновыми помпами компаний Medtronic Minimed, США и Roche Diabetes Care GmbH, Швейцария.

В рамках оценки безопасности использования исследуемого устройства проанализирована частота возникновения кетотических и кетоацидотических состояний: данные в программе LibreView, данные дневников пациентов (в которых отражены ежедневные показания ФМГ и показания глюкометра), а также данные опросников DTSQs. Получены следующие результаты:

- По данным статистического анализа опросников пациентов медиальные значения суммы баллов, полученные на Визите 1, Визите 3 и Визите 6 (6 [4; 7], 5 [3; 7], 6 [4; 8]), указывают на отсутствие прироста

количества гипер- и гипогликемий при переводе пациентов на исследуемую инсулиновую помпу ( $p=0,29$ ).

- Оценка данных в программе LibreView, данных дневников пациентов также указывает на отсутствие тенденции к росту количества гипер- и гипогликемий.

Полученные данные демонстрируют, что безопасность исследуемого медицинского изделия в краткосрочных результатах сопоставима с широко применяемыми в клинической практике на территории России инсулиновыми помпами компаний Medtronic Minimed, США и Roche Diabetes Care GmbH, Швейцария.

Переносимость применения устройства оценивалась на основании данных фотофиксации места установки канюли после ее удаления, полученных в сроки, регламентированные протоколом исследования. В ходе анализа учитывались следующие нежелательные явления: появление изменений на коже в области введения катетера (образование рубцов, липогипертрофии, экземы, нарушение пигментации, липоатрофия, инфекционное воспаление и нагноение, капиллярное кровотечение) и местные проявления, вызванные аллергической реакцией на клеящее вещество пластыря (раздражение, покраснение, зуд кожных покровов вокруг и под пластырем, фиксирующим катетер инсулиновой помпы).

Оценка данных фотофиксации места установки канюли после ее удаления показала, что и общих реакций, и местных кожных изменений в месте установки канюли, а также вокруг и под пластырем, фиксирующим катетер инсулиновой помпы, не было выявлено ни у одного из 30 пациентов, что демонстрирует сопоставимость исследуемого медицинского изделия в краткосрочных результатах с дозаторами инсулина, используемыми пациентами до включения в исследование, по переносимости применения.

С целью оценки удовлетворенности пациентов работой устройства и удобства использования устройства были проанализированы данные опросников DTSQ. Анализ продемонстрировал, что медиальные значения суммы баллов, полученные на Визите 1, Визите 3 и Визите 6 (32 [29; 33], 32,5 [28,3; 34], 33 [30; 34,8]), указывают на тенденцию к повышению удовлетворенности пациентов лечением на фоне использования исследуемой инсулиновой помпы.

На основании полученных результатов можно заключить, что удобство использования исследуемого медицинского изделия (в течение 21 дня эксплуатации) сопоставима с широко применяемыми в клинической практике на территории России инсулиновыми помпами компаний Medtronic Minimed, США и Accu-Chek Spirit Combo.

В процессе пострегистрационного исследования медицинского изделия «Инсулиновая помпа TruCare III» производства Wuxi Apex Medical Co., Ltd., Китай был выявлен ряд эксплуатационных особенностей медицинского изделия, положительно отличающих его от аналогов:

- Форма крышки априорируемой помпы сконструирована в виде шестеренки, что позволяет откручивать ее как руками, так и с помощью ключа. Эта особенность упрощает для пользователя эксплуатацию устройства.
- Остаточное количество инсулина в резервуаре, допускающее использование исследуемого медицинского изделия, должно быть больше 51,2 Ед.

При остатке инсулина в резервуаре в количестве, меньшем данного порога, помпа выдает ошибку и дальнейшая эксплуатация устройства невозможна. Данный технический ход производителя предотвращает возможность введения неправильной (меньшей, чем требуется) дозы лекарства, заведущивание инфузионной системы и другие нежелательные явления, а также дополнительно привлекает внимание пациента к необходимости заправки или замены резервуара с инсулином.

- Помпа рассчитана только на новую батарейку. При установке батареи с неполным зарядом устройство выдает ошибку с требованием ее заменить. Такое техническое решение обеспечивает безопасность пользователя, предотвращая возможность неожиданного выключения инсулиновой помпы.

Все три эксплуатационные особенности инсулиновой помпы TruCare III разработаны с целью обеспечения удобства и безопасности для пользователя — их стоит охарактеризовать как конкурентное преимущество перед аналогами.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследуемое медицинское изделие показало полное соответствие современному уровню медицинских технологий по всем техническим характеристикам, а также по таким параметрам, как эффективность, безопасность, переносимость применения и удобство использования.

Таким образом, использование инсулиновой помпы TruCare III производства Wuxi Apex Medical Co., Ltd., Китай, при условии отсутствия противопоказаний к помповой инсулинотерапии, может быть рекомендовано пациентам с СД1, в том числе и пациентам в возрасте от 4 до 17 лет включительно, в качестве альтернативы иным моделям инсулиновых помп, зарегистрированных на территории Российской Федерации.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Работа выполнена в рамках открытого сравнительного исследования клинической эффективности и безопасности применения медицинского изделия «Инсулиновая помпа TruCare III» производства "Уси Апекс Медикал Ко., Лтд." в реальной клинической практике.

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

**Участие авторов.** Петрайкина Е.Е. — научное руководство, дизайн и планирование исследования, редактирование текста; Демина Е.С. — дизайн и планирование исследования, сбор, анализ и статистическая обработка полученных данных, формирование регистра пациентов, написание и редактирование текста; Барская М.А. — создание регистра пациентов для исследования; Комбарова А.С. — создание регистра пациентов для исследования; Матвеева И.Д. — создание регистра пациентов для исследования; Доброва А.В. — редактирование текста.

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

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas. 11th ed.* Brussels: IDF; 2022. Available from: <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/>
2. Петеркова В.А., Шестакова М.В., Безлепкина О.Б., и др. Сахарный диабет 1 типа у детей // *Сахарный диабет*. — 2020. — Т. 23. — №15. — С. 4–40. [Peterkova VA, Shestakova MV, Bezlepina OB, et al. Diabetes mellitus type 1 in childhood. *Diabetes mellitus*. 2020;23(15):4–40. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM12504>
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 11-й выпуск // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т. 26. — №25. — С. 1–157. [Dedov 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>
4. American Diabetes Association. Diabetes technology: standards of medical care in diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019;42(suppl 1):S71–S80. doi: <https://doi.org/10.2337/dc19-S007>
5. Российская ассоциация эндокринологов. *Клинические рекомендации. Сахарный диабет 1 типа у детей*. — М.: Министерство здравоохранения РФ; 2025. [Rossiiskaya assotsiatsiya ehndokrinologov. *Klinicheskie rekomendatsii. Sakharnyi diabet 1 tipa u detei*. Moscow: Ministerstvo zdravookhraneniya RF; 2025. (In Russ.)]
6. Gandhi K, Ebekozi O, Noor N, et al. Insulin Pump Utilization in 2017–2021 for More Than 22,000 Children and Adults With Type 1 Diabetes: A Multicenter Observational Study. *Clin Diabetes*. 2024;42(1):56–64. doi: <https://doi.org/10.2337/cd23-0055>
7. Лаптев Д.Н., Князева Т.Т., Безлепкина О.Б. Внедрение новых технологий инсулинотерапии и контроля гликемии в клинической практике в период 2016–2023 гг., и их влияние на достижение целевых показателей лечения у детей с сахарным диабетом 1 типа // *Сахарный диабет*. — 2024. — Т. 27. — №5. — С. 461–467. [Laptev DN, Knyazeva TT, Bezlepina OB. The introduction of new technologies for insulin therapy and glycemic control in clinical practice in the period 2016–2023, and their impact on achieving treatment targets in children with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2024;27(5):461–467. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM13129>
8. Пашкова Е.Ю., Анциферова Д.М., Митченко Ю.И. Выбор режима инсулинотерапии: пациентоориентированный подход // *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. — 2023. — Т. 12. — №4. — С. 78–86. [Pashkova EY, Antsiferova DM, Mitchenko YI. Choosing an insulin regimen: a patient-centered approach. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie [Endocrinology: News, Opinions, Training]*. 2023;12(4):78–86. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2023-12-4-78-86>
9. MedicalExpo [Internet]. Apex Medical [cited 15 March 2026]. Available from: <https://www.medicaexpo.com/soc/apex-medical-247922.html>
10. Erwin [Интернет]. Инновации для контроля диабета с TruCare III. Раскройте новые горизонты жизни с диабетом. Компания ЭРВИН. Официальный дистрибьютор Уси Апекс Медикал Ко. Лтд. [доступ от 15.03.2026]. Доступ по ссылке: <http://apexdiabetes.ru/trucareiii> [Erwin [Internet]. Innovatsii dlya kontrolya diabeta s TruCare III. Raskroite novye gorizonty zhizni s diabetom. Kompaniya EHRVIN. Ofitsial'nyi distrib'yutor Usi Apeks Medikal Ko. Ltd. [cited 15 March 2026]. Available from: <http://apexdiabetes.ru/trucareiii> (In Russ.)]
11. Невасерт [Интернет]. РЗН 2023/21066 — сведения и характеристики [доступ от 15.03.2026]. Доступ по ссылке: <https://nevacert.ru/reestr/med-reestr/rzn-202321066-70943.html> [Nevacert [Internet]. RZN 2023/21066 — svedeniya i kharakteristiki [cited 15 March 2026]. Available from: <https://nevacert.ru/reestr/med-reestr/rzn-202321066-70943.html> (In Russ.)]
12. АналитикаМед [Интернет]. Помпа инсулиновая TruCare III, в составе: 1. Помпа инсулиновая TruCare III. 2. Чехол для помпы. 3. Ру... [доступ от 15.03.2026]. Доступ по ссылке: <https://analitikamed.ru/products/1577/RZH-2023-21066/#home> [АналитикаМед [Internet]. Pompa insulinovaya TruCare III, v sostave: 1. Pompa insulinovaya TruCare III. 2. Chekhol dlya pompy. 3. Ru... [cited 15 March 2026]. Available from: <https://analitikamed.ru/products/1577/RZH-2023-21066/#home> (In Russ.)]
13. Барсуков И.А., Демина А.А. Опыт использования инсулиновой помпы TruCare III у пациентов с сахарным диабетом 1 типа // *Проблемы Эндокринологии*. — 2024. — Т. 70. — №5. — С. 70–75. [Barsukov IA, Demina AA. The use of TruCare III insulin pump in patients with type 1 diabetes mellitus. *Problems of Endocrinology*. 2024;70(5):70–75. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl13516>

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

\***Демина Елена Степановна**, к.м.н. [Elena S. Demina, MD, PhD]; адрес: Россия, 119571, г. Москва, Ленинский проспект, д. 117 [address: 117 Leninsky Prospekt, 119571 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4396-1245>; eLibrary SPIN: 8235-4652; WoS ResearcherID: HMP-7312-2023; e-mail: demina\_elena72@mail.ru

**Петряйкина Елена Ефимовна**, д.м.н., профессор [Elena E. Petryaykina, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-2378>; eLibrary SPIN: 5997-7464; WoS ResearcherID: M-3059-2017; Scopus Author ID: 37001794500; Scopus Author ID: 57192194532; e-mail: lepet\_morozko@mail.ru

**Барская Мария Александровна** [Maria A. Barskaya]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-6287-9143>; e-mail: mariya\_barskaya@mail.ru

**Комбарова Ангелина Светославовна** [Angelina S. Kombarova]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-6232-9545>; eLibrary SPIN: 6631-7629; e-mail: angelhiemis@mail.ru

**Матвеева Изабелла Дмитриевна** [Izabella D. Matveeva]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-9943-2518>; e-mail: isabellaspehova@yandex.ru

**Доброва Анна Валерьевна**, к.м.н. [Anna V. Dobrova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-9794-6913>; e-mail: roddom2006@mail.ru

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

## ЦИТИРОВАТЬ:

Демина Е.С., Барская М.А., Комбарова А.С., Матвеева И.Д., Доброва А.В., Петряйкина Е.Е. Результаты пострегистрационного клинического исследования инсулиновой помпы TruCare III у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа // *Сахарный диабет*. — 2026. — Т. 29. — №3. — С. 256–268. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13449>

## TO CITE THIS ARTICLE:

Demina ES, Barskaya MA, Kombarova AS, Matveeva ID, Dobrova AV, Petryaykina EE. Results of a post-registration clinical study of the TruCare III insulin pump in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2026;29(3):256–268. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13449>

## CORRELATION BETWEEN IGF-2 AND IGF-1 LEVELS IN TYPE 1 DIABETIC IRAQI PATIENTS



© Emad Mahmoud Eltayef<sup>1</sup>, Karam Gharb<sup>2</sup>, Lujain A. Ghannawi<sup>2</sup>, Safaa Ehssan Atta<sup>2\*</sup>, Isam Noori Salman<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Mustansiriyah University/College of Science, Baghdad, Iraq

<sup>2</sup>Mustansiriyah University/National Diabetes Center, Baghdad, Iraq

**BACKGROUND:** Type 1 diabetes mellitus (T1D) is an autoimmune disorder characterized by impaired  $\beta$ -cell function and insulin deficiency, with emerging evidence implicating dysregulation of the insulin-like growth factor (IGF) axis in its pathophysiology.

**AIM:** This research aimed to explore the levels of total insulin-like growth factor-2 (IGF-2) in sera of Iraqi adult patients with T1D and correlate these findings with insulin-like growth factor-1 (IGF-1) levels and other biochemical parameters.

**MATERIALS AND METHODS:** A total of 160 participants, including 80 patients with a history of T1D and 80 healthy controls were recruited from the National Diabetes Center, Mustansiriyah University. All Blood samples from both groups were analyzed for IGF-1, Fasting Blood Sugar (FBS), Glycated Hemoglobin ( $HbA_{1c}$ ), Lipid Profile, and Renal Function Markers. At the same time, IGF-2 was assessed via an enzyme-linked immunosorbent assay kit.

**RESULTS:** Statistical analysis shows significant differences in all studied factors between T1D patients and control groups ( $p < 0.001$ ). Notably, IGF-1 levels were significantly lower in T1D patients (median: 147 mg/dl) compared to controls (median: 215 mg/dl). In comparison, IGF-2 levels were markedly elevated in patients (median: 1.15 mg/dl) versus controls (median: 0.37 mg/dl). Strong positive correlations were observed between FBS,  $HbA_{1c}$ , and IGF-2, whereas negative correlations were found between these parameters and IGF-1. Additionally, BMI showed positive associations with FBS,  $HbA_{1c}$ , and IGF-2 but negative associations with IGF-1 and IGF-1/IGF-2 Ratio.

**CONCLUSION:** These findings indicate significant changes in the IGF system in patients with T1D. In particular, changes in IGF-1 and IGF-2 levels are thought to be related to the metabolic disturbances seen in T1D. However, larger, long-term studies are needed to better understand the clinical significance and potential biological mechanisms of these results.

**KEYWORDS:** diabetes mellitus; IGF-1; IGF-2; IGF-1/IGF-2 ratio.

## КОРРЕЛЯЦИЯ МЕЖДУ УРОВНЯМИ ИФР-2 И ИФР-1 У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА В ИРАКЕ

© Emad Mahmoud Eltayef<sup>1</sup>, Karam Gharb<sup>2</sup>, Lujain A. Ghannawi<sup>2</sup>, Safaa Ehssan Atta<sup>2\*</sup>, Isam Noori Salman<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Университет Аль-Мустансирия/ Колледж наук, Багдад, Ирак

<sup>2</sup>Университет Аль-Мустансирия/Национальный центр диабета, Багдад, Ирак

**ОБОСНОВАНИЕ.** Сахарный диабет 1 типа (СД1) — это аутоиммунное заболевание, характеризующееся нарушением функции  $\beta$ -клеток и дефицитом инсулина. Появляются новые данные, указывающие на нарушение регуляции оси инсулиноподобного фактора роста (ИФР) в его патофизиологии.

**ЦЕЛЬ.** Изучить уровни общего ИФР-2 в сыворотке взрослых пациентов с СД1 в Ираке и корреляцию этих результатов с уровнями ИФР-1 и другими биохимическими параметрами.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Всего 160 участников, включая 80 пациентов с историей СД1 и 80 здоровых лиц в возрасте 18–30 лет, были набраны из Национального центра диабета, Университета Мустансирии. Все образцы крови из обеих групп были проанализированы на ИФР-1, уровень гликемии в крови натощак (ГПН), гликированный гемоглобин ( $HbA_{1c}$ ), липидный профиль и маркеры функции почек. В то же время ИФР-2 оценивался с помощью набора для иммуноферментного анализа.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** Статистический анализ выявил значительные различия во всех изученных факторах между пациентами с СД1 и контрольными группами ( $p < 0,001$ ). Примечательно, что уровни ИФР-1 были значительно ниже у пациентов с СД1 (медиана 147 мг/дл) по сравнению с контрольной группой (медиана 215 мг/дл). Для сравнения, уровни ИФР-2 были заметно повышены у пациентов (медиана 1,15 мг/дл) по сравнению с контрольной группой (медиана 0,37 мг/дл). Сильные положительные корреляции наблюдались между ГПН,  $HbA_{1c}$  и ИФР-2, тогда как отрицательные корреляции были обнаружены между этими параметрами и ИФР-1. Кроме того, ИМТ показал положительные ассоциации с ГПН,  $HbA_{1c}$  и ИФР-2, но отрицательные ассоциации с ИФР-1 и соотношением ИФР-1/ИФР-2.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Эти результаты подчеркивают нарушение регуляции системы ИФР при СД1 и предполагают, что ИФР-1 и ИФР-2 могут служить потенциальными биомаркерами прогрессирования заболевания и метаболической дисфункции. Необходимы дальнейшие исследования для выяснения терапевтических последствий воздействия на ось ИФР при СД1.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** сахарный диабет; ИФР-1; ИФР-2; соотношение ИФР-1/ИФР-2.

## BACKGROUND

Diabetes Mellitus (DM) is considered a global epidemic, causing several complications, such as cardiovascular mortality, diabetic retinopathy, diabetic nephropathy, and kidney failure, which is a profound socioeconomic challenge to public health. Lifestyle and rapid ecological shifts have changed risk factors and diabetes epidemiology [1, 2]. Recent studies show that there are More than 240 million individuals with Diabetes, and this may reach 370 million people in 2030. Generally, T1D (Type 1 diabetes mellitus) is a subtype of diabetes observed in young people with an insulin disorder. T1D people account for about 5–10% of cases of total diabetes worldwide [3–5]. While research is ongoing, comprehensive screening for T1D is still evolving. T1D is believed to arise from a combination of impaired immune regulation and reduced  $\beta$ -cell viability or function, which results in hyperglycemia; thus, exogenous insulin replacement is necessary for treatment [6]. The (IGF axis) insulin-like growth factor axis, IGF-1 and IGF-2, has been suggested as a promising approach for addressing these deficiencies, leading to diabetic complications Risk [7, 8]. Dysregulation of IGFs has been observed both prior to and following the diagnosis (clinically) of T1D, suggesting their potential as innovative biomarkers for enhancing disease prediction [9, 10]. Structurally, IGF-1 and IGF-2 share significant similarities with insulin and can exert comparable metabolic effects. However, in T1D, they are incapable of compensating for the loss in insulin production [11, 12].

In type 1 diabetes (T1D), the insulin-like growth factor (IGF) system is profoundly disrupted, characterized by suppressed levels of both IGF-1 and IGF-2 alongside elevated IGF-binding protein-1 (IGFBP-1). This imbalance, reflected in an altered IGF-1/IGF-2 ratio, emerges early in the disease process and persists with long-term duration. The dysregulation is influenced by factors such as pubertal status, glycemic control, and disease duration, contributing to impaired anabolic signaling, growth disturbances in children, and potential links to chronic complications. Insulin deficiency in T1D drives a disproportionate decline in IGF-1 relative to IGF-2, shifting their physiological equilibrium. Consequently, the IGF-1/IGF-2 ratio may offer a more integrated assessment of metabolic derangement than measurement of either factor alone. To capture this broader perspective, the present study evaluated the IGF-1/IGF-2 ratio as a complementary marker of IGF axis disruption in type 1 diabetes. [13, 14]. IGFs are hormones predominantly proven to be produced in the liver that promote cellular proliferation through the broadly expressed IGF-1 receptor. The production of IGFs is temporally regulated, with IGF-2 playing a crucial role primarily during fetal and embryonic development, while IGF1 is essential in postnatal growth [15]. Insulin is a key regulator for hepatic IGF-1 production; in T1D, the deficiency of insulin will directly impact the liver's ability to produce IGF-1. Also, the increasing levels of IGF-binding proteins, particularly IGFBP-1 and IGFBP-3, can bind to IGF-1, limiting its availability and biological activity [16]. Moreover, oxidative stress and chronic inflammation, which are common in T1D, will suppress IGF-1 production [17].

According to recent studies, levels of IGF-1 are linked with the progression of microvascular complications like retinopathy and nephropathy in T1D [18]. Overexpression

of IGF-2 in patients with T1D (overexpression in beta cells in the pancreas) will impair beta cells' function and increase susceptibility to damage, which suggests its role in the progression of T1D disease [19, 20]. Studying IGF-2 in T1D levels gives better biomarkers for diagnosis, prediction, and therapeutic strategies (such as targeting IGF-binding proteins to improve metabolic outcomes) as IGF-2 has been proven to have a pivotal role in growth, development, and metabolism [21]. In the circulation, about 98% of insulin-like growth factors (IGFs) are bound to special proteins known as IGF-binding proteins (IGFBPs), which regulate the transport of IGF-1 into target cells and perform multiple functions [22]. These proteins not only transport IGFs, but also play a regulatory role in the hormonal effects of IGFs by controlling their availability to their receptors. In addition, IGFBPs produced locally within tissues act as autocrine or paracrine regulators of IGF activity [23, 24]. Patients with T1D suffer from low levels of IGF-1, both in its total form and free form, along with disturbances in other components of the IGF axis [25, 26]. In 1984, research was done on the impact of glycemic control on serum IGFs in DM, and it revealed that IGF-2 values were not affected by glycemic control in all subjects [27]. Insulin, IGF-1, and IGF-2 are peptides that have similar structures associated with the same receptors. These receptor-ligand associations induce intracellular signaling cascades, resulting in regulation and metabolic effects that may be linked to hypoglycemia or diabetes complications [18]. In 2020, Claire Greenhill's study demonstrated that serum concentrations of IGF-1 and IGF-2 were significantly lower in individuals testing positive for (T1D)-predictive autoantibodies (AAb+) compared to AAb-relatives of T1D participants. Additionally, the research indicated that IGF-1 levels tended to decline as the duration of the disease progressed [28]. Recently, a study has indicated that IGF-2 can cause hypoglycemia through its interaction with both insulin and IGF receptors. Patients with IGF-2-induced hypoglycemia exhibit a fasting hypoglycemic state, characterized by decreased levels of ketones, IGF-1, endogenous insulin, and growth hormone (GH) [29, 30].

Comprehension of the IGF family in T1D is important for controlling insulin treatment, reducing diabetes complications, and looking at new therapies. The future direction of IGF pathways may improve  $\beta$ -cell regeneration and metabolic control and contribute to better long-term management of T1D [18, 31].

## RESEARCH AIM

The aim of this study is to evaluate serum IGF-2 levels in adult Iraqi patients with type 1 diabetes and to examine the relationship between these levels and IGF-1.

## MATERIALS AND METHODS

### Study design and patients

This cross-sectional study included 160 individuals matched for age and gender (80 patients with type 1 diabetes and 80 healthy controls), age and sex matched, recruited between September and December 2024 at the National diabetes center, Mustansiriyah University. Patients were diagnosed with type 1 diabetes by endocrinology specialists based on American Diabetes Association criteria, including clinical history, the need for continuous insulin therapy, and

documented presence of at least one autoantibody (GAD, IA-2, or ZnT8) and low levels of C-peptide ( $<0.2$  nmol/L). Only patients who had been followed for at least one year and were receiving regular insulin therapy were included in the study.

Exclusion criteria: patients who have hepatic or renal dysfunction, pregnancy, recent infections, use of immunosuppressants, anti-inflammatory drugs, or those receiving corticosteroids, GH therapy, or nutritional supplements that affect IGF levels. At the same time, the healthy group is composed of those who do not have any diabetes or systemic disease.

#### Place and period of the research

##### Place of the research

National diabetes center/Mustansiriyah University.

##### Period of the research

From September 2024 until December 2024.

#### Methods

A total of eight milliliters of blood was collected using a disposable plastic needle, with the sample divided into two parts: one placed in a disposable gel tube and the remaining 2 mL transferred to an Ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) tube. The gel tube samples were centrifuged for 7 minutes at 3000 rpm to separate the serum for laboratory analysis. BMI (Body mass index) was calculated using the following formula:  $BMI = \text{weight (kg)} / \text{height}^2 (\text{m}^2)$ .

IGF-1 levels were measured using a DiaSorin analyzer with the Elecsys IGF-1 kit (Germany). Fasting Blood Sugar (FBS), Blood Urea (B.U), Serum Creatinine (S.C), and Lipid Profile tests were performed using the Cobas C1-11 device with respective kits (Gluc2, UREAL, CREP2, Cholesterol, Triglyceride, Low-density lipoprotein (LDL), and High-density lipoprotein (HDL) kits). Hemoglobin A1c levels were assessed using the A1C-3 Kit on the same Cobas C1-11 device. IGF-2 levels were quantified using the ELISA method with the Human IGF-2 ELISA Kit (ELK Biotechnology, USA).

#### Statistical analysis

This study performed statistical analyses via SPSS version 26.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). The Shapiro-Wilk test was used to assess whether the data followed a parametric (normal) or non-parametric distribution; all parameters were found to exhibit non-parametric distributions. Consequently, to analyze statistical differences between the T1D group and the control group, the Mann-Whitney U

was used. The results are presented as medians, along with the minimum and maximum values. Moreover, to analyze relationships between different variables, the Spearman correlation test was also used. When the p-value was less than 0.05, the results were considered statistically significant.

#### Ethics review

Based on the information in the research report, The Ethics Committee at Mustansiriyah University/National Diabetes Center reviewed the article report we submitted on 05-09-2024. The review process included assessing the research's objectives, informed consent process, participant recruitment procedures, methodology, plans for data management, and confidentiality measures.

#### RESULTS

Eighty patients (diagnosed with T1D) and 80 control subjects were included in our study. The mean age = 30.15 years and SD 9.68. Among patients: 45 males (56.3%) and 35 females (43.7%). Among controls: 43 males (53.8%) and 37 females (46.3%). The gender of the patients was roughly distributed in Figure 1.

The current study investigated levels of IGF-2 in T1D patients and healthy controls. Additionally, this study further explored the variations in the concentrations of IGF-1, FBS,  $HbA_{1c}$ , and IGF1/IGF-2 Ratio (IGF1/2 Ratio) among different cohorts. All the studied parameters have shown significant differences between healthy controls and T1D patients ( $p=0.000$ ), as in Table 1.

Moreover, the current study has measured (TG) Triglyceride, (CH) total cholesterol, (HDL) high-density lipoprotein, (LDL) low-density lipoprotein, (VLDL) very low-density lipoprotein, (B.U) Blood Urea, and (S.C) Serum Creatinine levels to all of the studied groups, and the statistics revealed that there is a difference that is significant between all the biochemical parameters ( $p<0.05$ ) see Table 2.

Also, correlation studies showed a positive correlation between FBS and  $HbA_{1c}$ : ( $r=0.601$ ,  $p=0.000$ ), FBS and IGF-2: ( $r=0.540$ ,  $p=0.000$ ),  $HbA_{1c}$  and IGF-2: ( $r=0.740$ ,  $p=0.000$ ), IGF-1 and IGF-1/2 Ratio: ( $r=0.754$ ,  $p=0.000$ ). while, a negative correlation were observed between FBS and IGF-1: ( $r=-0.694$ ,  $p=0.000$ ), FBS and IGF-1/2 Ratio: ( $r=-0.604$ ,  $p=0.000$ ),  $HbA_{1c}$  and IGF-1: ( $r=-0.702$ ,  $p=0.000$ ),  $HbA_{1c}$  and IGF-1/2 Ratio: ( $r=-0.750$ ,  $p=0.000$ ), IGF-2 and IGF-1: ( $r=-0.648$ ,  $p=0.000$ ), IGF-2 and IGF-1/2 Ratio: ( $r=-0.967$ ,  $p=0.000$ ) see Table 3.

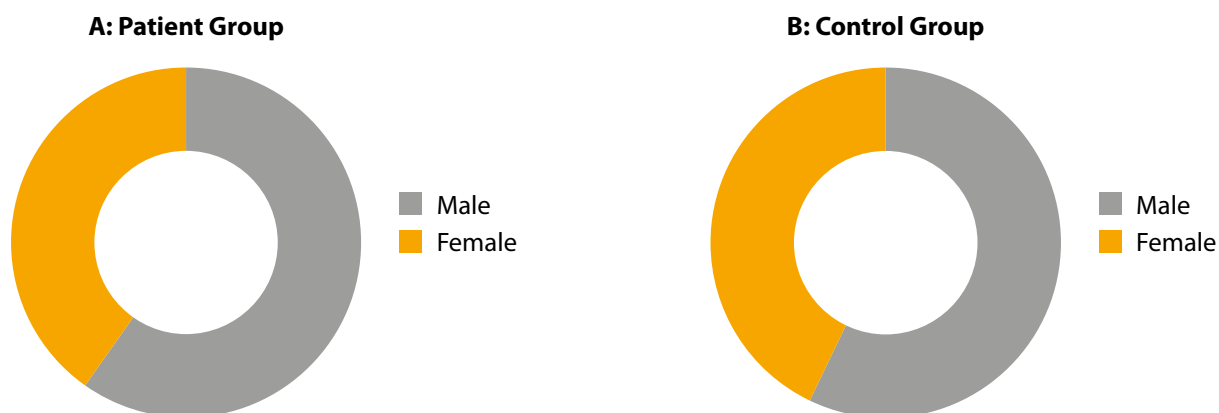


Figure 1. Gender Distribution within study groups.

**Table 1.** Medians, minimum, maximum, and p-values of study parameters between patients and healthy controls

| Parameter             | Patients          | Control           | p Value |
|-----------------------|-------------------|-------------------|---------|
|                       | (Median, Min–Max) | (Median, Min–Max) |         |
| FBS (mg/dl)           | 251 (52–437)      | 89 (80–95)        | p=0.000 |
| HbA <sub>1c</sub> (%) | 9 (6.3–14)        | 5.4 (4.5–5.7)     | p=0.000 |
| IGF-1 (ng/mL)         | 147 (109–211)     | 215 (200–230)     | p=0.000 |
| IGF-2 (ng/mL)         | 1.15 (0.85–1.89)  | 0.37 (0.2–0.47)   | p=0.000 |
| IGF-1/2 Ratio         | 137.67 (72–209)   | 584.33 (438–1061) | p=0.000 |

**Note:** FBS — Fast Blood Sugar; HbA<sub>1c</sub> — Glycated hemoglobin; IGF-1 — Insulin-Like Growth Factor 1; IGF-2 — Insulin-Like Growth Factor 2.  
P≤0.05 is significant.

**Table 2.** Biochemical parameters within the study group

| Parameter    | Patients           | Control           | p Value |
|--------------|--------------------|-------------------|---------|
|              | (Median, Min–Max)  | (Median, Min–Max) |         |
| TG (mg/dl)   | 85 (42–483)        | 120 (110–140)     | p=0.001 |
| CH (mg/dl)   | 164 (100–324)      | 197 (180–210)     | p=0.001 |
| HDL (mg/dl)  | 57 (29.7–91)       | 63 (58–68)        | p=0.018 |
| LDL (mg/dl)  | 101.8 (45.2–215.8) | 110 (95–125)      | p=0.003 |
| VLDL (mg/dl) | 17 (8.4–96.6)      | 25 (22–28)        | p=0.000 |
| B.U (mg/dl)  | 23 (13–53)         | 19 (14–30)        | p=0.025 |
| S.C (mg/dl)  | 0.7 (0.3–1.5)      | 0.9 (0.7–1.1)     | p=0.000 |

**Note:** TG — Triglyceride; CH — Total cholesterol; HDL — high-density lipoprotein; LDL — low-density lipoprotein; VLDL — very low-density lipoprotein;  
B.U — Blood Urea; S.C — Serum Creatinine.  
P≤0.05 is significant.

**Table 3.** Correlation results between fasting blood sugar, HbA<sub>1c</sub>, IGF-2, IGF-1, IGF-1/2 Ratio, and body mass index

| Parameters        |   | FBS    | HbA <sub>1c</sub> | IGF-2  | IGF-1  | IGF-1/2 Ratio | BMI    |
|-------------------|---|--------|-------------------|--------|--------|---------------|--------|
| FBS               | r | 1000   | 0.601             | 0.540  | -0.694 | -0.604        | 0.293  |
|                   | p | -      | 0.000             | 0.000  | 0.000  | 0.000         | 0.018  |
| HbA <sub>1c</sub> | r | 0.601  | 1000              | 0.740  | -0.702 | -0.750        | 0.325  |
|                   | p | 0.000  | -                 | 0.000  | 0.000  | 0.000         | 0.008  |
| IGF-2             | r | 0.540  | 0.740             | 1.000  | -0.648 | -0.967        | 0.339  |
|                   | p | 0.000  | 0.000             | -      | 0.000  | 0.000         | 0.006  |
| IGF-1             | r | -0.694 | -0.702            | -0.648 | 1.000  | 0.754         | -0.280 |
|                   | p | 0.000  | 0.000             | 0.000  | -      | 0.000         | 0.024  |
| IGF-1/2 Ratio     | r | -0.604 | -0.750            | -0.967 | 0.754  | 1.000         | -0.328 |
|                   | p | 0.000  | 0.000             | 0.000  | 0.000  | -             | 0.009  |
| BMI               | r | 0.293  | 0.325             | 0.339  | -0.280 | -0.328        | 1.000  |
|                   | p | 0.018  | 0.008             | 0.006  | 0.024  | 0.008         | -      |

**Note:** r: Spearman's rho correlation coefficient, FBS — Fast Blood Sugar; HbA<sub>1c</sub> — Glycated hemoglobin; IGF-1 — Insulin-Like Growth Factor 1; IGF-2 — Insulin-Like Growth Factor 2; BMI — Body Mass Index.  
P≤0.05 is significant.

While BMI shows a positive correlation with all of the following: FBS ( $r=0.293$ ,  $p=0.018$ ),  $HbA_{1c}$  ( $r=0.325$ ,  $p=0.008$ ), IGF-2 ( $r=0.339$ ,  $p=0.006$ ). And a negative correlation with both IGF-1 ( $r=-0.280$ ,  $p=0.024$ ) and IGF-1/2 Ratio ( $r=-0.328$ ,  $p=0.009$ ), Table 3.

## DISCUSSION

This study compared IGF-1 and IGF-2 levels in patients with type 1 diabetes and healthy individuals, and investigated the relationship between these parameters and glycemic indicators. The results showed that IGF-1 levels were lower and IGF-2 levels were higher in the type 1 diabetes group. IGF-1 production is largely regulated by insulin and growth hormone. Insulin deficiency, seen in type 1 diabetes, may contribute to decreased IGF-1 synthesis in the liver. Chronic hyperglycemia and metabolic stress have also been reported to suppress IGF-1 production. This appears consistent with the negative correlation between IGF-1 and  $HbA_{1c}$  and FBS observed in our study. Correlation analyses were conducted to examine relationships among these variables. Results revealed significant differences in all biochemical parameters between patients and controls ( $p<0.05$ ), as well as notable correlations among FBS,  $HbA_{1c}$ , IGF-1, IGF-2, and other variables. These findings highlight key biochemical alterations in T1D, as Khan et al. studied in 2023 [32].

The observed significant differences between IGF-2 and IGF-1 values in T1D and healthy controls suggest a dysregulation of the IGF system in T1D. Growth hormone (GH) stimulates the synthesis of IGF-1 in the liver and peripheral tissues; later, IGF1 mediates GH's anabolic and metabolic effects, including stimulation of muscle mass, bone growth, and glucose uptake via endocrine, autocrine, and paracrine pathways. IGF-1 is considered the main mediator of GH in both growth and metabolic regulation [33]. It is known to play a critical role in glucose metabolism, insulin sensitivity, and tissue repair. Reduced IGF-1 levels in T1D patients, as indicated by the negative correlations with FBS and  $HbA_{1c}$ , align with previous studies showing that chronic hyperglycemia and insulin deficiency suppress IGF-1 production. Since the liver is the primary organ responsible for producing IGF-1, when the liver is stressed by prolonged high glucose levels, IGF-1 production decreases, as stated by Kubo et al. [34].

On the other side, the elevated IGF-2 concentrations in T1D patients, as evidenced by the positive correlations with FBS and  $HbA_{1c}$ , may reflect compensatory mechanisms or altered metabolic pathways; this aligns with Crowley et al. findings that observed elevated IGF-2 levels in T1D patients and suggest IGF-2's role in glucose regulation (as IGF-2 can function similarly to insulin, causing a reduction in blood sugar levels by binding to insulin receptors and IGF receptors) [28]. IGF-2, which is less dependent on GH regulation than IGF-1, may be upregulated in response to persistent hyperglycemia. However, this increase in IGF-2 does not appear to compensate for the reduced IGF-1 levels, as suggested by the strong negative correlation between IGF-1 and IGF-2 ( $r=-0.648$ ,  $p=0.000$ ). This inverse relationship underscores the complex interplay between these two growth factors in the context of metabolic dysfunction [11, 35].

The strong positive correlations between FBS,  $HbA_{1c}$ , and IGF-2 ( $r=0.540-0.740$ ,  $p=0.000$ ) indicate that higher blood glucose levels are associated with higher IGF-2 concentra-

tions. This finding supports the hypothesis that IGF-2 may be used as an indicator of chronic hyperglycemia in patients with T1D [24]. Conversely, the negative correlations between FBS,  $HbA_{1c}$ , and IGF-1 ( $r=-0.694$  to  $-0.702$ ,  $p=0.000$ ) highlight the detrimental effects of poor glycemic control on IGF-1 synthesis. These results are consistent with prior studies, [24, 36, 37] demonstrating that chronic hyperglycemia impairs the GH/IGF-1 axis and leads to reduced IGF-1 bioavailability, as in Clemmons' study (2007) [38].

In this study, statistically significant differences were observed in lipid profile parameters between patients with type 1 diabetes and a healthy control group ( $p < 0.05$ ). However, contrary to the classic diabetic dyslipidemia pattern, median TG, CH, LDL, and VLDL values were found to be higher in the control group compared to the patient group. This unexpected finding can be explained by various factors such as individuals' dietary habits, use of lipid-lowering therapy, metabolic differences, or characteristics of the sample group. Therefore, the results obtained should be interpreted cautiously and may not directly reflect the typical dyslipidemia profile specific to diabetes.

Furthermore, the higher HDL levels in the control group suggest that this group has a more balanced lipid profile. The observed differences in renal function markers (blood urea and serum creatinine) may be indicative of early metabolic or renal changes in patients with type 1 diabetes. Elevated blood urea and serum creatinine levels suggest early signs of diabetic nephropathy, which is consistent with the known microvascular complications of T1D [24].

Kubo et al. (2022) noted that increased adiposity in obese patients could be a key contributing factor to the heightened prevalence of comorbidities associated with various metabolic disorders [34]. In the present study, the positive correlations between BMI and FBS,  $HbA_{1c}$ , and IGF-2 ( $r=0.293-0.339$ ,  $p<0.05$ ) suggest that increased adiposity exacerbates hyperglycemia and alters IGF-2 levels. Obesity is a known risk factor for insulin resistance, even in T1D patients, and may contribute to the dysregulation of the IGF system [35].

Conversely, the negative correlations between BMI and IGF-1 ( $r=-0.280$ ,  $p=0.024$ ) and the IGF-1/2 Ratio ( $r=-0.328$ ,  $p=0.009$ ) further underscore the adverse effects of excess body weight on the GH/IGF-1 axis [38]. As Hoefflich and Russo noted in their study, Inhibition of IGF-1 production in the liver, resulting from obesity-related growth hormone resistance, may explain the low blood IGF-1 levels associated with increased obesity [39]. However, it remains unclear whether changes in liver IGF-binding protein (IGF-BP) production, caused by hyperinsulinemia, lead to decreased or increased IGF-1 levels, a matter of scientific debate [40].

The results of this study indicate that it is generally in line with previous research that has addressed the role of both IGF-1 and IGF-2 in diabetes. Studies have shown that lower IGF-1 levels are associated with poor blood sugar control, as well as an increased risk of diabetes complications such as nerve, kidney, or eye damage. Similarly, high levels of IGF-2 have been reported in cases of metabolic stress, such as obesity and diabetes, but the exact role of this hormone in these cases remains unclear. That is, despite the observation of its elevation, its direct effect or how it participates in the development of the disease still needs to be further researched and clarified [41, 42]. IGF-2 expression may be influenced

by nutritional status and insulin levels, and as seen in T1D, the body may increase IGF-2 production as a compensatory mechanism to try to compensate for impaired insulin signaling and decreased IGF-1 activity, yet it is insufficient in restoring normal glycemic control [16, 43]. The inverse relationship between IGF-1 and IGF-2 observed in this study adds to the growing body of evidence suggesting a dynamic balance between these two growth factors. Also, in diabetic nephropathy, the weak renal clearance of IGF-2 will lead to its accumulation in circulation [44].

Due to its potential risks, some IGF therapies have shown an improvement in glycemic control and insulin sensitivity in animal models, but not in humans (it may lead to hypoglycemia or promote tumor growth spatially for IGF-2 therapies) [18, 45]. The administration of IGF-1 to healthy people led to a decrease in blood glucose concentrations; however, its effect was equivalent to almost a tenth of the strength of the insulin effect. Recent evidence confirms that IGF-1 administration improves carbohydrate balance and insulin sensitivity. On the other hand, IGF-2 is less studied therapeutically; its modulation has not been explored clinically [46, 47].

Unlike IGF-1, IGF-2's role in T1D is not well established yet. IGF-2 may affect beta-cells and influence their susceptibility to damage, leading to dysfunction of these cells. Also, it may influence autoimmunity and inflammatory signaling [33, 48]. Although the current study does not claim IGF-2 as a standalone diagnostic marker, the observed alterations in IGF-2 levels in T1D patients highlight its potential use as a prognostic indicator, and its measurement may help in future monitoring of therapeutic response, but it will need further validation.

Although this study provides important data on IGF axis disorders in T1D patients, there are a number of determinants that should be taken into account. The first of these determinants is the small size of the sample, which may affect the generalization power of the extracted results. In addition, some potential confusing factors, such as dietary pattern, physical activity level, and co-drugs, which may directly or indirectly affect IGF levels, have not been taken into account. In order to enhance the reliability of the results, it is recommended that future studies with a longitudinal design involving a larger number of participants take these variables into account.

## CONCLUSION

This study reveals significant dysregulation of the IGF system in T1D patients, characterized by reduced IGF-1 and elevated IGF-2 levels, which correlate strongly with poor glycemic control (FBS and HbA<sub>1c</sub>). These alterations are accompanied by systemic metabolic disturbances, including dyslipidemia, early signs of renal dysfunction, and associations with BMI. The inverse levels between IGF-1 and IGF-2 in T1D reflect pathological adaptations to chronic insulin deficiency. The findings underscore the potential of IGF-1 and IGF-2 as biomarkers of disease progression and highlight the need for further research into their therapeutic implications in T1D patients.

## OTHER INFORMATION

**The source of financing.** No external funding was received for this work from any governmental, commercial, or non-profit organizations. The study was conducted using internal resources and the authors' own input.

**Conflicts of interest.** We identify the importance of publishing research findings that contribute to scientific knowledge in diabetes mellitus. However, they affirm their commitment to conducting this study with integrity and transparency, regardless of the potential impact on their academic careers.

The authors confirm that they have disclosed these potential conflicts of interest to the journal editorial team. They are committed to conducting this research with the highest scientific rigor and integrity standards.

**Participation of Authors.** Emad Mahmoud Eltayef — significant contribution to the study design, data collection, analysis, and interpretation; writing and reviewing the manuscript; Karam Gharb — significant contribution to data analysis, interpretation, and manuscript preparation; Lujain A. Ghanawi — contribution to data collection, analysis, and manuscript writing; Safaa Ehsan Atta — significant contribution to the study design, data collection, analysis, and interpretation; writing and reviewing the manuscript; Isam Noori Salman — significant contribution to the study design, data collection, analysis, and interpretation; writing the manuscript. All authors reviewed and approved the final version of the manuscript and collectively agreed to take full responsibility for all aspects of the work, ensuring the accuracy and integrity of the content and addressing any concerns that may arise.

**Acknowledgements.** We thank all the diabetic patients who participated in this research and made this work possible. This study was supported by the Mustansiriyah University/National Diabetes Center.

## REFERENCES

- Jia W, Chan JCN, Wong TY, et al. Diabetes in China: epidemiology, pathophysiology and multi-omics. *Nature Metabolism*. 2025;7(1):16–34. doi: <https://doi.org/10.1038/s42255-024-01190-w>
- Salman IN, Mohammed NUG, Atta SE, et al. serum visfatin in patients with type 2 diabetes mellitus and diabetic retinopathy. *Diabetes Mellitus*. 2024;27(5):480–486. doi: <https://doi.org/10.14341/dm13165>
- Sayin N, Kara N, Pekel G. Ocular complications of diabetes mellitus. *World J Diabetes*. 2015;6(1):92–108. doi: <https://doi.org/10.4239/wjd.v6.i1.92>
- Li W, Huang E, Gao S. Type 1 Diabetes Mellitus and Cognitive Impairments: A Systematic Review. *J Alzheimers Dis*. 2017;57(1):29–36. doi: <https://doi.org/10.3233/jad-161250>
- Dong C, Wu G, Li H, et al. Type 1 and type 2 diabetes mortality burden: Predictions for 2030 based on Bayesian age-period-cohort analysis of China and global mortality burden from 1990 to 2019. *J Diabetes Invest*. 2024;15(5):623–633. doi: <https://doi.org/10.1111/jdi.14146>
- Tomic D, Harding JL, Jenkins AJ, et al. The epidemiology of type 1 diabetes mellitus in older adults. *Nat Rev Endocrinol*. 2025;21(2):92–104. doi: <https://doi.org/10.1038/s41574-024-01046-z>
- Wang M, Pugh SM, Daboul J, et al. IGF-1 Acts through Kiss1-expressing Cells to Influence Metabolism and Reproduction. *bioRxiv*. 2024. doi: <https://doi.org/10.1101/2024.07.02.601722>
- Atta SE, Hadi MA, Shakir OY, et al. Evaluation of asprosin levels in growth hormone-deficient children. *Journal of Krishna Institute of Medical Sciences University*. 2024;13:65–73.
- Shapiro MR, Peters LD, Brown ME, et al. Insulin-like Growth Factor-1 Synergizes with IL-2 to Induce Homeostatic Proliferation of Regulatory T Cells. *J Immunol*. 2023;211(7):1108–1122. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.2200651>
- Shapiro MR, Wasserfall CH, McGrail SM, et al. Insulin-Like Growth Factor Dysregulation Both Preceding and Following Type 1 Diabetes Diagnosis. *Diabetes*. 2020;69(3):413–423. doi: <https://doi.org/10.2337/db19-0942>

11. Szydłowska-Gładysz J, Gorecka AE, Stepień J, et al. IGF-1 and IGF-2 as Molecules Linked to Causes and Consequences of Obesity from Fetal Life to Adulthood: A Systematic Review. *Int J Mol Sci*. 2024;25(7):3966. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms25073966>
12. Pustelny K, Grygier P, Barzowska A, et al. Binding mechanism and biological effects of flavone DYRK1A inhibitors for the design of new antidiabetics. *Sci Rep*. 2023;13(1):18114. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-44810-3>
13. Tekle M, Rassi DM, Donadi EA, et al. Alterations in the IGF-System and Antioxidant Biomarkers in Young Brazilian Adults with Type 1 Diabetes: An Analysis of Cardiovascular Risk Factors. *Antioxidants (Basel)*. 2025;14(12):1514. doi: <https://doi.org/10.3390/antiox14121514>
14. Garla V, Sonani H, Palabindala V, Gomez-Sanchez C, Subauste J, Lien LF. Non-islet Cell Hypoglycemia: Case Series and Review of the Literature. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:316. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00316>
15. Rhyu J, Yu R. Newly discovered endocrine functions of the liver. *World J Hepatol*. 2021;13(11):1611–1628. doi: <https://doi.org/10.4254/wjh.v13.i11.1611>
16. Choi E, Duan C, Bai XC. Regulation and function of insulin and insulin-like growth factor receptor signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2025;26(7):558–580. doi: <https://doi.org/10.1038/s41580-025-00826-3>
17. Sobhi W, Derguine R, Boucheffa S, et al. Type 1 diabetes and oxidative stress markers. *American Heart Journal*. 2021;242:174. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2021.10.070>
18. Biadgo B, Tamir W, Ambachew S. Insulin-like Growth Factor and its Therapeutic Potential for Diabetes Complications - Mechanisms and Metabolic Links: A Review. *Rev Diabet Stud*. 2020;16(1):24–34. doi: <https://doi.org/10.1900/rds.2020.16.24>
19. Casellas A, Mallol C, Salavert A, et al. Insulin-like Growth Factor 2 Overexpression Induces  $\beta$ -Cell Dysfunction and Increases Beta-cell Susceptibility to Damage. *J Biol Chem*. 2015;290(27):16772–16785. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.m115.642041>
20. Zhong T, Li X, Lei K, et al. TGF- $\beta$ -mediated crosstalk between TIGIT+ Tregs and CD226+CD8+ T cells in the progression and remission of type 1 diabetes. *Nat Commun*. 2024;15(1):8894. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-024-53264-8>
21. Greenhill C. IGFs potential biomarkers for type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16(3):130–131. doi: <https://doi.org/10.1038/s41574-020-0317-0>
22. Sharma A, Purohit S, Sharma S, et al. IGF-Binding Proteins in Type-1 Diabetes Are More Severely Altered in the Presence of Complications. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2016;7:2. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2016.00002>
23. Song F, Zhou XX, Hu Y, et al. The Roles of Insulin-Like Growth Factor Binding Protein Family in Development and Diseases. *Adv Ther*. 2021;38:885–903. doi: <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01581-x>
24. LeRoith D, Holly JMP, Forbes BE. Insulin-like growth factors: Ligands, binding proteins, and receptors. *Mol Metab*. 2021;52:101245. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2021.101245>
25. Santi E, Tascini G, Toni G, Berio MG, Esposito S. Linear Growth in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(19):3677. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph16193677>
26. Yuen KCJ, Hjortebjerg R, Ganeshalingam AA, Clemmons DR, Frystyk J. Growth hormone/insulin-like growth factor I axis in health and disease states: an update on the role of intra-portal insulin. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1456195. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1456195>
27. Merimee TJ, Gardner DF, Zapf J, Froesch ER. Effect of glycemic control on serum insulin-like growth factors in diabetes mellitus. *Diabetes*. 1984;33(8):790–793. doi: <https://doi.org/10.2337/diab.33.8.790>
28. Crowley MT, Loneragan E, O'Callaghan P, et al. IGF-2 mediated hypoglycemia and the paradox of an apparently benign lesion: a case report & review of the literature. *BMC Endocr Disord*. 2022;22(1):262. doi: <https://doi.org/10.1186/s12902-022-01175-4>
29. Niedra H, Konrade I, Peculis R, et al. Solitary fibrous tumor with IGF-II-induced non-islet cell tumor hypoglycemia: a case report and molecular characterization by next-generation sequencing. *Front Oncol*. 2023;13:1188579. doi: <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1188579>
30. Koloutsou ME, Soura M, Andreikos D, Spandidos DA, Yavropoulou MP, Georgakopoulou VE. Endocrine paraneoplastic syndromes in lung cancer: A call for clinical vigilance (Review). *Mol Clin Oncol*. 2025;22(4):36. doi: <https://doi.org/10.3892/mco.2025.2831>
31. Carroll PV, Christ ER, Umpleby AM, et al. IGF-I treatment in adults with type 1 diabetes: effects on glucose and protein metabolism in the fasting state and during a hyperinsulinemic-euglycemic amino acid clamp. *Diabetes*. 2000;49(5):789–796. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.49.5.789>
32. Khan MU, Mubeen M, Chohan HK, et al. Correlation of Fasting Blood Sugar and Glycated Hemoglobin (HbA1c) With Thiamine Levels in Diabetic Patients. *Cureus*. 2023;15(9):e46178. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.46178>
33. Shapiro MR, Atkinson MA, Brusko TM. Pleiotropic roles of the insulin-like growth factor axis in type 1 diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2019;26(4):188–194. doi: <https://doi.org/10.1097/med.0000000000000484>
34. Kubo H, Sawada S, Satoh M, et al. Insulin-like growth factor-1 levels are associated with high comorbidity of metabolic disorders in obese subjects; a Japanese single-center, retrospective-study. *Sci Rep*. 2022;12(1):20130. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-23521-1>
35. Dynkevich Y, Rother KI, Whitford I, et al. Tumors, IGF-2, and hypoglycemia: insights from the clinic, the laboratory, and the historical archive. *Endocr Rev*. 2013;34(6):798–826. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2012-1033>
36. Yan N, Yan W, Deng Z, et al. A metabolic-inflammatory burden phenotype associated with urinary glucose in colorectal cancer. *Front Cell Dev Biol*. 2026;14:1797508. doi: <https://doi.org/10.3389/fcell.2026.1797508>
37. Kasprzak A. Insulin-Like Growth Factor 1 (IGF-1) Signaling in Glucose Metabolism in Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci*. 2021;22(12):6434. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22126434>
38. Clemmons DR. Modifying IGF1 activity: an approach to treat endocrine disorders, atherosclerosis and cancer. *Nat Rev Drug Discov*. 2007;6(10):821–833. doi: <https://doi.org/10.1038/nrd2359>
39. Hoeflich A, Russo VC. Physiology and pathophysiology of IGFBP-1 and IGFBP-2 - consensus and dissent on metabolic control and malignant potential. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2015;29(5):685–700. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2015.07.002>
40. Juiz-Valiña P, Pena-Bello L, Cordido M, et al. Altered GH-IGF-1 Axis in Severe Obese Subjects is Reversed after Bariatric Surgery-Induced Weight Loss and Related with Low-Grade Chronic Inflammation. *J Clin Med*. 2020;9(8):2614. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm9082614>
41. Livingstone C, Borai A. Insulin-like growth factor-II: its role in metabolic and endocrine disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;80(6):773–781. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.12446>
42. Blyth AJ, Kirk NS, Forbes BE. Understanding IGF-II Action through Insights into Receptor Binding and Activation. *Cells*. 2020;9(10):2276. doi: <https://doi.org/10.3390/cells9102276>
43. Livingstone C. The insulin-like growth factor system and nutritional assessment. *Scientifica (Cairo)*. 2012;2012:768731. doi: <https://doi.org/10.6064/2012/768731>
44. Wang X, Zhang Y, Chi K, et al. IGFBP2 induces podocyte apoptosis promoted by mitochondrial damage via integrin  $\alpha$ 5/FAK in diabetic kidney disease. *Apoptosis*. 2024;29(7–8):1109–1125. doi: <https://doi.org/10.1007/s10495-024-01974-1>
45. Hong H, Cui ZZ, Zhu L, et al. Central IGF1 improves glucose tolerance and insulin sensitivity in mice. *Nutr Diabetes*. 2017;7(12):2. doi: <https://doi.org/10.1038/s41387-017-0002-0>
46. Ata F, Choudry H, Khan AA, et al. A systematic review of literature on Insulin-like growth factor-2-mediated hypoglycaemia in non-islet cell tumours. *Endocrinol Diabetes Metab*. 2024;7(2):e00471. doi: <https://doi.org/10.1002/edm.2.471>
47. Laron Z, Werner H. Opposing Metabolic Effects of Growth Hormone and IGF-I: Review and Clinical Implications. *Endocr Rev*. 2025;46(6):877–890. doi: <https://doi.org/10.1210/edrv/bnaf022>
48. Shimizu M. Subchapter 28C - Insulin-like growth factor-2. In: Ando H, Ukena K, Nagata S, Hrsg. *Handbook of Hormones (Second Edition)*. San Diego: Academic Press; 2021. p. 289–292. doi: <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-820649-2.00075-9>

## AUTHORS INFO

**\*Safaa Ehssan Atta**, MD in Biotechnology, Assistant lecturer; address: Iraq, Baghdad, Palestine Street, 10064; ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-8252-9967>; Scopus Author ID: 7101843976; e-mail: [safaaehssan@uomustansiriyah.edu.iq](mailto:safaaehssan@uomustansiriyah.edu.iq)

**Emad Mahmoud Eltayef**, PhD in Biochemistry, Assistant Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8729-1642>; Scopus Author ID: 57197834940; e-mail: [ema2006\\_1979@yahoo.com](mailto:ema2006_1979@yahoo.com)

**Karam Gharb2**, PhD in Biochemistry, Assistant lecturer; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4879-3671>; Scopus Author ID: 58705955800; e-mail: [kammazin@uomustansiriysh.edu.iq](mailto:kammazin@uomustansiriysh.edu.iq)

**Lujain A. Ghannawi**, MD in Biology, Assistant lecturer; ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-1067-6550>; Scopus Author ID: 58706394800; e-mail: [lujainghannawi@uomustansiriyah.edu.iq](mailto:lujainghannawi@uomustansiriyah.edu.iq)

**Isam Noori Salman**, Assistant Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2813-3879>; Scopus Author ID: 57195920582; e-mail: [esamnoori61@gmail.com](mailto:esamnoori61@gmail.com)

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

## ЦИТИРОВАТЬ:

Eltayef E.M., Gharb K., Ghannawi L.A., Atta S.E., Salman I.N. Корреляция между уровнями ИФР-2 и ИФР-1 у пациентов с сахарным диабетом 1 типа в Ираке // *Сахарный диабет*. — 2026. — Т. 29. — №3. — С. 269–276. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13326>

## TO CITE THIS ARTICLE:

Eltayef EM, Gharb K, Ghannawi LA, Atta SE, Salman IN. Correlation between IGF-2 and IGF-1 levels in type 1 diabetic Iraqi patients. *Diabetes Mellitus*. 2026;29(3):269–276. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13326>

## РОЛЬ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГЛАЗНОЙ ПОВЕРХНОСТИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ



© Т.Н. Сафонова, Г.В. Зайцева

Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова, Москва

Сахарный диабет 2 типа (СД2) представляет собой значимый фактор риска развития патологии глазной поверхности, с распространенностью синдрома сухого глаза, дисфункции мейбомиевых желез и хронического блефарита, превышающей таковую в общей популяции в 2–3 раза. В обзоре проведен комплексный анализ роли дисбаланса микроэлементов в формировании и прогрессировании заболеваний глазной поверхности при СД2. Особое внимание уделено аспектам влияния дефицита или избытка цинка, меди, селена, магния и железа на ключевые патогенетические звенья: оксидативный стресс, хроническое воспаление, микроангиопатию, нейропатию и нарушение репаративных процессов. Систематизированы современные данные об изменениях микроэлементного профиля в системном кровотоке, слезной жидкости, секрете мейбомиевых желез у пациентов с СД2. Рассмотрены взаимосвязи между специфическими нарушениями микроэлементного гомеостаза и клиническими фенотипами поражения глазной поверхности. Представлены доказательства, указывающие на то, что микроэлементный дисбаланс выступает не пассивным маркером, а активным участником патологического каскада, определяющего характер и тяжесть офтальмологических проявлений СД2. Определены перспективные направления исследований, включая разработку методов неинвазивной оценки микроэлементного статуса глазной поверхности, создание таргетных средств коррекции и интеграцию микроэлементного подхода в персонализированные алгоритмы ведения пациентов с диабетическим поражением.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** микроэлементы; медь; селен; магний; железо; сахарный диабет 2 типа; глазная поверхность; мейбомиевы железы; дисфункция мейбомиевых желез; мейбум.

## THE ROLE OF TRACE ELEMENTS IN THE PATHOGENESIS OF OCULAR SURFACE DISEASES IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS: CURRENT CONCEPTS AND CLINICAL PERSPECTIVES

© Tatiana N. Safonova, Galina V. Zaitseva

Krasnov Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) represents a significant risk factor for the development of ocular surface pathology, with the prevalence of dry eye syndrome, meibomian gland dysfunction, and chronic blepharitis exceeding that in the general population by 2–3 times. This review provides a comprehensive analysis of the role of trace element imbalance in the formation and progression of ocular surface diseases in T2DM. Particular attention is paid to the aspects of the influence of deficiency or excess of zinc, copper, selenium, magnesium, and iron on key pathogenetic links: oxidative stress, chronic inflammation, microangiopathy, neuropathy, and impaired reparative processes. Modern data on changes in the trace element profile in the systemic bloodstream, tear fluid, and meibomian gland secretion in patients with T2DM are systematized. The relationships between specific disorders of trace element homeostasis and clinical phenotypes of ocular surface damage are considered. Evidence is presented indicating that trace element imbalance acts not as a passive marker, but as an active participant in the pathological cascade, that determines the nature and severity of ophthalmic manifestations of T2DM. Promising research directions are outlined, including the development of methods for non-invasive assessment of the ocular surface trace element status, the creation of targeted correction tools, and the integration of the trace element approach into personalized algorithms for managing patients with diabetic eye involvement.

**KEYWORDS:** trace elements; copper; selenium; magnesium; iron; type 2 diabetes mellitus; ocular surface; meibomian glands; meibomian gland dysfunction; meibum.

Сахарный диабет 2 типа (СД2) и его офтальмологические осложнения остаются ведущей причиной ухудшения зрения и снижения качества жизни пациентов [1]. В то время как диабетическая ретинопатия традиционно находится в фокусе внимания клиницистов и исследователей, поражения глазной поверхности — синдром сухого глаза (ССГ), дисфункция мейбомиевых желез

(ДМЖ), рецидивирующие эрозии роговицы и хронический блефарит — стали все чаще признаваться значимыми и клинически сложными составляющими диабетической офтальмопатии [1, 2]. Распространенность ССГ среди пациентов с СД2 колеблется от 15% до 50%, что в 2–3 раза выше, чем в группах без диабета [2]. Эти состояния не только вызывают значительный дискомфорт,

фотофобию, колебания остроты зрения и снижение толерантности к зрительным нагрузкам, но и создают значительные риски при проведении офтальмохирургических вмешательств, ухудшают приверженность к местной терапии глаукомы и могут служить маркерами системного контроля диабета.

Патогенез поражения глазной поверхности при СД2 является мультифакторным и интегрирует в себе как локальные, так и системные механизмы [3]. К основным звеньям патогенеза относят: развитие микроангиопатии конъюнктивальной и краевой сосудистой сети, приводящей к хронической тканевой гипоксии, нарушению доставки питательных веществ и удалению метаболитов [4–5]; диабетическую нейропатию, затрагивающую тройничный и лицевой нервы, что проявляется снижением роговичной чувствительности, нарушением афферентной и эфферентной составляющей рефлекса моргания и слезообразования, а также трофической дисфункцией [3]; наличие хронического системного и локального воспаления низкой степени активности, характеризующееся повышенным уровнем провоспалительных цитокинов в сыворотке крови и слезной жидкости [6, 7], и персистирующего оксидативного стресса, обусловленного гипергликемией, гликированием белков и активацией полиолового пути [8, 9]. На функцию экзокринных желез напрямую влияют гормональные и метаболические сдвиги, включая инсулинорезистентность [9, 10].

Роль микроэлементов в патогенезе развития поражения глазной поверхности при СД2 изучена недостаточно, но потенциально важным следует считать дисбаланс микроэлементов. Это обусловлено тем, что микроэлементы (Zn, Cu, Se, Mg, Fe и др.) являются незаменимыми структурными компонентами или кофакторами для ферментов, участвующих в основных клеточных процессах: антиоксидантной защите, синтезе и репарации ДНК, клеточной пролиферации, апоптозе, иммунном ответе и передаче сигналов [11–13]. Их гомеостаз тонко регулируется, и его нарушение при СД2 является установленным фактом [14, 15]. Однако, как именно этот системный дисбаланс оказывает влияние на специфические повреждения структур глазной поверхности (конъюнктивы, роговицы, мейбомиевых и слезных желез), и может ли коррекция микроэлементного статуса стать новым терапевтическим вектором, требует детального анализа.

## ЦЕЛЬ ОБЗОРА

Систематизировать современные данные о роли дисбаланса основных биогенных микроэлементов в патогенезе заболеваний глазной поверхности при СД2. Для этого будет охарактеризована физиологическая роль основных микроэлементов (Zn, Cu, Se, Mg, Fe) в поддержании гомеостаза глазной поверхности; проанализированы механизмы развития и проявления микроэлементного дисбаланса при СД2; обобщены данные об изменении концентраций микроэлементов в слезной жидкости и, по возможности, в секрете мейбомиевых желез у пациентов с СД2; описаны патогенетические пути, посредством которых дефицит или избыток конкретных микроэлементов способствует развитию и прогрессированию ССГ, ДМЖ и блефарита при СД2.

Для подготовки данного аналитического обзора был проведен систематический поиск научной литературы в международных базах данных PubMed/MEDLINE, Scopus и Web of Science Core Collection за период с января 2000 г. по июль 2024 г. Дополнительный поиск выполняли в Google Scholar и научной электронной библиотеке eLIBRARY.ru (ПИНЦ) для выявления публикаций на русском языке. Использовали ключевые слова и их комбинации: «trace elements», «zinc», «copper», «selenium», «type 2 diabetes mellitus», «ocular surface», «dry eye disease», «meibomian gland dysfunction». Критерии включения: оригинальные клинические и экспериментальные исследования, систематические обзоры, метаанализы, непосредственно затрагивающие взаимосвязь микроэлементов с патологией глазной поверхности на фоне СД2. Всего было отобрано и проанализировано 98 релевантных источников. Глазная поверхность — это сложная интегрированная система, включающая эпителий роговицы, конъюнктивы, слезных желез, слезную пленку, веки с их железистым аппаратом, находящихся под общим контролем иннервации и кровоснабжения. Микроэлементы участвуют практически во всех аспектах ее функционирования [13, 16, 17].

Так, микроэлемент цинк выполняет структурную и каталитическую роль. Он является кофактором более 300 металлоферментов, включая Cu/Zn-супероксиддисмутазу (Cu/Zn-SOD) — ключевой фермент антиоксидантной защиты глазной поверхности [16, 18]. Кроме того, цинк участвует в структуре «цинковых пальцев» транскрипционных факторов, регулирующих экспрессию генов [19, 20]. Ингибируя активацию ядерного фактора, каппа-В (NF-κB), главного регулятора синтеза провоспалительных цитокинов, цинк проявляет противовоспалительные и иммуномодулирующие свойства [21–23]. Он регулирует баланс между пролиферацией и апоптозом клеток и необходим для активности металлопротеиназ, играющих центральную роль в ремоделировании внеклеточного матрикса при заживлении ран роговицы [24].

Медь, как и цинк, относится к компонентам антиоксидантной защиты глазной поверхности. Она входит в состав Cu/Zn-SOD и является составляющей церулоплазмينا — белка-переносчика, обладающего феррооксидазной активностью [11, 25]. Следует отметить, что в физиологических концентрациях медь является незаменимым антиоксидантом. Однако в избыточном количестве она становится прооксидантом, участвуя в реакциях Фентона с генерацией гидроксильных радикалов [22, 26]. Медь необходима также для синтеза соединительной ткани, поскольку выступает как кофактор лизилоксидазы для образования поперечных сшивок в коллагене и эластине [27].

К ключевым антиоксидантам можно отнести и селен. В форме селеноцистеина этот микроэлемент входит в активный центр глутатионпероксидаз (GPx) и тиоредоксинредуктаз (TrxR) [28, 29]. GPx катализирует восстановление перекиси водорода и липидных гидропероксидов, защищая тем самым клеточные мембраны [27]. Помимо антиоксидантного действия, селен выполняет противовоспалительную функцию, которая реализуется через регуляцию NF-κB [30, 31].

Универсальным кофактором, участвующим в более чем 600 ферментативных реакций, включая все процессы, связанные с синтезом и использованием АТФ, является микроэлемент магний [5, 32]. Он способствует стабилизации мембран и ионных каналов за счет влияния на проницаемость мембран, транспорт ионов и возбудимость нейронов, что имеет непосредственное отношение к функции роговичных нервов [33–35].

Микроэлемент железо входит в состав гемоглобина и множества ферментов дыхательной цепи, обеспечивая кислородный транспорт и метаболизм [5, 22, 36]. Известна опасность избытка данного микроэлемента. Свободное двухвалентное железо ( $\text{Fe}^{2+}$ ) является мощным катализатором реакций Фентона, приводящих к образованию гидроксильных радикалов и развитию оксидативного стресса на глазной поверхности [37–39].

При СД2 нарушение гомеостаза микроэлементов носит системный характер [14]. Постоянно повышенный уровень глюкозы в крови приводит к осмотическому диурезу. С мочой в избытке выводятся многие микроэлементы, и, в первую очередь, магний и цинк [40].

Диабетическая нейропатия может стать причиной изменения желудочно-кишечной абсорбции и нарушать всасывание нутриентов, включая цинк и магний [13]. В настоящее время СД2 признан состоянием системного хронического воспаления. Повышенные уровни IL-6 стимулируют синтез церулоплазмينا, что приводит к повышению уровня сывороточной меди (гиперкупремии) [9]. Параллельно воспалительный процесс может вызывать перераспределение цинка, создавая состояние функционального дефицита [23]. Роль цинка в передаче сигнала инсулина доказана, и его дефицит может усугублять инсулинорезистентность, замыкая порочный круг. И, наконец, оксидативный стресс истощает запасы антиоксидантных ферментов, создавая повышенную потребность в цинке, селене и меди (табл. 1) [24].

Количественный и качественный состав слезной жидкости при СД2 претерпевает значительные изменения, что послужило возможностью использовать исследование слезной жидкости в качестве диагностического теста при СД2. Эти изменения обусловлены как системными,

Таблица 1. Изменение микроэлементного статуса при сахарном диабете 2 типа (системные и локальные нарушения)

| Микроэлемент | Изменения при СД2 (системные)                                                                                                | Изменения в слезной жидкости при СД2 (локальные) | Основные патогенетические последствия на глазной поверхности                                                                                                                                     |
|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Цинк         | Снижение уровня (гипоцинкемия) за счет потери с мочой, нарушения всасывания, перераспределения при воспалении [19–24]        | Данные ограничены. Предполагается снижение [12]. | Снижение активности Cu/Zn-SOD → усиление оксидативного стресса. Нарушение регуляции NF-κB → усиление воспаления. Нарушение функции металлопротеиназ → замедление репарации роговицы [24].        |
| Медь         | Повышение уровня (гиперкупремия) из-за стимуляции синтеза церулоплазмينا воспалительными цитокинами (например, IL-6) [25–27] | Данные противоречивы [26]                        | Избыток → прооксидантный эффект (реакции Фентона) [20]. Изменение соотношения Cu/Zn → маркер дисбаланса и риска поражения глазной поверхности [26]. Нарушение синтеза коллагена [21].            |
| Селен        | Может быть снижен из-за повышенного расхода на антиоксидантную защиту при оксидативном стрессе [28–31]                       | Изучен недостаточно [30]                         | Дефицит → снижение активности глутатионпероксидазы (GPx) → накопление перекисных соединений и повреждение клеточных мембран [31].                                                                |
| Магний       | Снижение уровня (гипомагниемия) вследствие потери с мочой (осмотический диурез) и возможного нарушения всасывания [32–35]    | Данные ограничены. Предполагается снижение.      | Дефицит → нарушение энергетического обмена (АТФ), стабильности мембран и функции ионных каналов → нарушение нейрональной функции, проводимости в нервах, замедление клеточной пролиферации [33]. |
| Железо       | Нарушения обмена могут приводить к накоплению свободного железа в тканях [36–39]. Сидероз не является типичным, но возможен. | Данные ограничены.                               | Избыток свободного $\text{Fe}^{2+}$ → катализ реакций Фентона → генерация гидроксильных радикалов и интенсификация оксидативного стресса [38].                                                   |

**Примечание.** СД2 — сахарный диабет 2 типа; Cu/Zn-SOD — Cu/Zn-супероксиддисмутаза; NF-κB — ядерный фактор каппа-В; GPx — глутатионпероксидазы; АТФ — аденозинтрифосфат.

так и локальными факторами (микроангиопатия, воспаление). При СД2 изменяется проницаемость гематоconjunctивального барьера. Диабетическая микроангиопатия приводит к повышенной проницаемости капилляров conjunctивы [41].

Большинство исследований указывают на снижение уровня цинка в слезной жидкости у пациентов с СД2, особенно при наличии ССГ [12]. Данные по содержанию меди и уровня селена в слезной жидкости противоречивы и изучены недостаточно [30]. Важно отметить, что дефицит цинка и селена ассоциирован с развитием хронического блефарита, а перспективным направлением терапии ССГ являются комбинированные антиоксидантные нанопрепараты на основе меди и селена.

Следует подчеркнуть, что микроэлементный состав мейбума при СД2 практически не изучен, что представляет собой серьезный пробел в знаниях, поскольку на практике у большинства пациентов с СД выявляют либо изолированную форму ДМЖ, либо задний блефарит в сочетании с ДМЖ. Это можно объяснить измене-

нием морфофункционального состояния мейбомиевых желез, окружающих их тканей, а также нарушением трофики вследствие развития нейропатии. Можно предположить, что микроэлементы могут оказывать влияние на состав секрета мейбомиевых желез [41].

Изменение состава микроэлементов в слезной жидкости на фоне СД2 приводит к синергическому усилению оксидативного стресса на глазной поверхности. Детализированный патогенез этого процесса, следующий: гипергликемия ведет к генерации супероксид-аниона ( $O_2^{\cdot-}$ ) [6]. Этому же способствует дефицит цинка/меди из-за снижения активности Cu/Zn-SOD [12]. Недостаток селена снижает активность глутатионпероксидазы (GPx) и приводит к накоплению перекиси водорода ( $H_2O_2$ ) [29], а избыток меди/железа катализирует реакции Фентона с последующим образованием гидроксильных радикалов ( $OH^{\cdot}$ ) (табл. 2) [28, 20]. Вышеописанные механизмы лежат в основе повреждения мейбомиевых желез и развития их дисфункции с изменением качественного и количественного состава мейбума и дестабилизации слезной пленки [42].

**Таблица 2.** Патогенетическая роль дисбаланса микроэлементов в развитии заболеваний глазной поверхности при сахарном диабете 2 типа

| Патогенетическое звено       | Роль дисбаланса микроэлементов                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Клинический результат                                                                                                             |
|------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Оксидативный стресс          | Гипергликемия → генерация $O_2^{\cdot-}$<br>Дефицит Zn/Cu → снижение активности Cu/Zn-SOD → накопление $O_2^{\cdot-}$ .<br>Дефицит Se → снижение активности GPx → накопление $H_2O_2$ и липидных гидропероксидов.<br>Избыток Cu/Fe → катализ реакций Фентона → образование $OH^{\cdot}$ [19, 25, 36].                                         | Синергетическое усиление оксидативного стресса → повреждение клеточных мембран, липидов, белков, ДНК [6, 23].                     |
| Хроническое воспаление       | Оксидативный стресс + Дефицит Zn → активация пути NF-κB → синтез провоспалительных цитокинов (TNF-α, IL-1β, IL-6).                                                                                                                                                                                                                            | Воспаление краев век, подавление функции мейбомиевых желез, апоптоз клеток, усиление симптомов ССГ и блефарита.                   |
| Нарушение репарации эпителия | Дефицит Zn → дисбаланс MMP/TIMP → нарушение ремоделирования внеклеточного матрикса при заживлении.<br>Дефицит Mg → нарушение синтеза АТФ → дефицит энергии для пролиферации и миграции клеток [23, 33].<br>Хроническое воспаление и оксидативный стресс (опосредованные дисбалансом микроэлементов) напрямую повреждают эпителий.             | Замедление заживления дефектов роговицы, нарушение целостности эпителиального барьера, рецидивирующие эрозии [16].                |
| Нейропатия                   | Оксидативный стресс и воспаление (усиленные дисбалансом) → прямое повреждение аксонов роговичных нервов.<br>Дефицит Mg → нарушение функции ионных каналов и стабильности мембран нейронов → нарушение проведения нервных импульсов [6, 33–35].                                                                                                | Снижение роговичной чувствительности, нарушение рефлекса моргания и слезообразования, трофическая дисфункция [7].                 |
| Дисфункция мейбомиевых желез | Оксидативный стресс и воспаление → прямое повреждение ацинарных клеток и протоков желез, изменение состава липидов мейбума.<br>Нарушение нейротрофической регуляции (нейропатия) → нарушение иннервации и трофики желез.<br>Предполагаемая роль изменения микроэлементного состава мейбума в нарушении его физико-химических свойств [6, 42]. | Изменение качества и количества мейбума, дестабилизация слезной пленки, развитие или усугубление ССГ и заднего блефарита [2, 42]. |

**Примечание.** СД2 — сахарный диабет 2 типа; ССГ — синдром сухого глаза; Cu/Zn-SOD — Cu/Zn-супероксиддисмутаза; NF-κB — ядерный фактор каппа-В; GPx — глутатионпероксидазы; АТФ — аденозинтрифосфат; TNF-α — фактор некроза опухоли альфа; IL-1β — интерлейкин 1β; IL-6 — интерлейкин 6; ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота; MMP/TIMP — матриксные металлопротеиназы /тканевые ингибиторы металлопротеиназ.

Наличие оксидативного стресса активирует сигнальный путь NF-κB, который усиливается на фоне дефицита цинка. В свою очередь активированный NF-κB запускает синтез провоспалительных цитокинов: факторе некроза опухоли альфа (TNF-α), интерлейкинов 1β и 6 (IL-1β и IL-6) [43]. Эти цитокины потенцируют воспаление краев век, подавляют функцию мейбомиевых желез, вызывают апоптоз клеток. Клиническим результатом является развитие хронического блефарита, ДМЖ и усиление симптомов ССГ [44].

Изменение микроэлементного состава оказывает существенное влияние на поддержание целостности эпителия глазной поверхности и сохранности его репаративных функций. Дефицит цинка нарушает баланс системы матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов, что ведет к нарушению регенерации роговицы. Дефицит магния лишает клетки энергии, необходимой для пролиферации и миграции в ходе реэпителизации. В совокупности это замедляет процесс восстановления эпителиального пласта.

Оксидативный стресс и воспаление, усиленные дисбалансом микроэлементов, непосредственно повреждают аксоны роговичных нервов. Дефицит магния нарушает функцию ионных каналов, влияя на проведение нервных импульсов. Вследствие развития нейропатии происходит снижение роговичной чувствительности, нарушение рефлекса моргания и процесса слезообразования, развитие трофической дисфункции [6, 10, 32].

С точки зрения диагностической ценности определение соотношения Cu/Zn в сыворотке крови может быть простым интегральным показателем риска тяжелого поражения глазной поверхности. Анализ микроэлементов в слезной жидкости — это неинвазивный метод прямой оценки локального дисбаланса. Особый интерес представляет микроэлементный анализ мейбума — новое направление для понимания патогенеза развития ДМЖ

при СД2 и разработке индивидуализированного подхода к лечению поражения глазной поверхности с учетом микроэлементного статуса.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисбаланс микроэлементов является важным звеном в патогенезе заболеваний глазной поверхности при СД2. Нарушение гомеостаза цинка, меди, селена и магния способствует развитию и поддержанию оксидативного стресса, хронического воспаления и структурных изменений глазной поверхности, что в конечном итоге приводит к ДМЖ, ССГ и блефариту. Особое значение имеет исследование микроэлементного состава не только системных биологических жидкостей, но и локальных сред — слезной жидкости и, что особенно перспективно, секрета мейбомиевых желез. Это направление может привести к разработке новых диагностических критериев и терапевтических стратегий, включая инновационные нано-терапевтические подходы, для профилактики и лечения поражений глазной поверхности у пациентов с СД2.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источники финансирования.** Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

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

**Участие авторов.** Сафонова Т.Н. — концепция и дизайн обзорной статьи, внесение в рукопись важных правок, редактирование; Зайцева Г.В. — концепция и дизайн исследования, написание текста. Оба автора одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Shamsheer RP, Arunachalam C. A Clinical Study of Meibomian Gland Dysfunction in Patients with Diabetes. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2015;22(4):462–466. doi: <https://doi.org/10.4103/0974-9233.167827>
- Bron AJ, de Paiva CS, Chauhan SK, et al. TFOS DEWS II pathophysiology report. *Ocul Surf*. 2017;15:438–510. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2017.05.011>
- Goydin AP, Shutova SV, Fabrikantov OL. Evaluation of the diagnostic capabilities of nailfold capillaroscopy in diabetic retinopathy. *Russian Annals of Ophthalmology*. 2023;139(1):16–26. doi: <https://doi.org/10.17116/oftalma202313901116>
- Batellier L, Chaumeil C, Moens C. Passage of proteins through the hemato-lacrimal barrier. *Ophthalmologie*. 1988;2(2):111–3.
- Safonova TN, Zaitseva GV, Kintyukhina NP, Timoshenkova EL. Features of eyelid microcirculation in chronic mixed blepharitis and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2024;27(5):473–479. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13097>
- Zhou Q, Yang L, Wang Q, et al. Mechanistic investigations of diabetic ocular surface diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:1079541. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1079541>
- Han SB, Yang HK, Hyon JY. Influence of diabetes mellitus on anterior segment of the eye. *Clin Interv Aging*. 2018;14:53–63. doi: <https://doi.org/10.2147/CIA.S190713>
- Morya AK, Ramesh PV, Kaur K, et al. Diabetes more than retinopathy, it's effect on the anterior segment of eye. *World J Clin Cases*. 2023;11(16):3736–3749. doi: <https://doi.org/10.12998/wjcc.v11.i16.3736>
- Oshitari T. Advanced Glycation End-Products and Diabetic Neuropathy of the Retina. *Int J Mol Sci*. 2023;24(3):2927. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms24032927>
- Mussi N, Haque W, Robertson DM. The Association Between Risk Factors for Metabolic Syndrome and Meibomian Gland Disease in a Dry Eye Cohort. *Clin Ophthalmol*. 2021;15:3821–3832. doi: <https://doi.org/10.2147/OPHTH.S322461>
- Aloysius Dhivya M, Sulochana KN, Bharathi Devi SR. High glucose induced inflammation is inhibited by copper chelation via rescuing mitochondrial fusion protein 2 in retinal pigment epithelial cells. *Cell Signal*. 2022;92:110244. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2022.110244>
- Cancarini A, Fostinelli J, Napoli L, et al. Trace elements and diabetes: Assessment of levels in tears and serum. *Exp Eye Res*. 2017;154:47–52. doi: <https://doi.org/10.1016/j.exer.2016.10.020>
- Zoroddu MA, Aaseth J, Crisponi G, et al. The essential metals for humans: a brief overview. *J Inorg Biochem*. 2019;195:120–129. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2019.03.013>
- Ruan S, Guo X, Ren Y, et al. Nanomedicines based on trace elements for intervention of diabetes mellitus. *Biomed Pharmacother*. 2023;168:115684. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115684>
- Sanjeevi N, Freeland-Graves J, Beretvas SN, Sachdev PK. Trace element status in type 2 diabetes: a meta-analysis. *J Clin Diagn Res*. 2018;12(5):OE01–OE08. doi: <https://doi.org/10.7860/JCDR/2018/35026.11541>

16. Ugarte M, Osborne NN. Recent advances in the understanding of the role of zinc in ocular tissues. *Metalomics*. 2014;6(2):189–200. doi: <https://doi.org/10.1039/c3mt00291h>
17. Сафонова Т.Н., Патеюк Л.С. Особенности водно-электролитного компонента слезной жидкости // *Вестник офтальмологии*. — 2023. — Т. 139. — №1. — С. 106–113. [Safonova TN, Pateyuk LS. Features of water-electrolyte component of the tear fluid. *Russian Annals of Ophthalmology*. 2023;139(1):106–113. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17116/oftalma2023139011106>
18. Ugarte M, Osborne NN. Zinc in the retina. *Prog Neurobiol*. 2001;64(3):219–49. doi: [https://doi.org/10.1016/s0301-0082\(00\)00057-5](https://doi.org/10.1016/s0301-0082(00)00057-5)
19. Burke N, Butler JS, Flitcroft I, Loughman J. The relationship between serum zinc levels and myopia. *Clin Exp Optom*. 2021;104(1):28–34. doi: <https://doi.org/10.1111/cxo.13069>
20. Blasiak J, Pawlowska E, Chojnacki J, et al. Zinc and Autophagy in Age-Related Macular Degeneration. *Int J Mol Sci*. 2020;21(14):4994. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21144994>
21. Chu A, Foster M, Hancock D, et al. Interrelationships among mediators of cellular zinc homeostasis in healthy and type 2 diabetes mellitus populations. *Mol Nutr Food Res*. 2017;61. doi: <https://doi.org/10.1002/mnfr.201600838>
22. Skalnaya MG, Skalny AV, Tinkov AA. Serum copper, zinc, and iron levels, and markers of carbohydrate metabolism in postmenopausal women with prediabetes and type 2 diabetes mellitus. *J Trace Elem Med Biol*. 2017;43:46–51. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2016.11.005>
23. Nicolson TJ, Bellomo EA, Wijesekara N, et al. Insulin storage and glucose homeostasis in mice null for the granule zinc transporter ZnT8 and studies of the type 2 diabetes-associated variants. *Diabetes*. 2009;58(9):2070–83. doi: <https://doi.org/10.2337/db09-055141>
24. Kinlaw WB, Levine AS, Morley JE, Silvis SE. Abnormal zinc metabolism in type II diabetes mellitus. *J McClain Am J Med*. 1983;75(2):273–7. doi: [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(83\)91205-6](https://doi.org/10.1016/0002-9343(83)91205-6)
25. Chen L, Xie Y, Yu C, et al. Enhanced fenton-like catalytic activity and stability of g-c3n4 nanosheet-wrapped copper phosphide with strong anti-interference ability: Kinetics and mechanistic study. *J Colloid Interface Sci*. 2021;595:129–141. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2021.03.122>
26. Klevay LM. Ocular lesions from copper deficiency. *Indian J Med Res*. 2017;146(3):430–431. doi: [https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR\\_246\\_17](https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_246_17)
27. Ou L, Wu Z, Hu X, et al. A tissue-adhesive F127 hydrogel delivers antioxidative copper-selenide nanoparticles for the treatment of dry eye disease. *Acta Biomater*. 2024;175:353–368. doi: <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2023.12.021>
28. Jünemann AGM, Michalke B, Lucio M, et al. Aqueous humor selenium level and open-angle glaucoma. *J Trace Elem Med Biol*. 2018;50:67–72. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2018.06.010>
29. Al-Bassam L, Shearman GC, Brocchini S, et al. Potential of Selenium-Based Therapies for Ocular Oxidative Stress. *Pharmaceutics*. 2024;16(5):631. doi: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16050631>
30. Flohé L. Selenium, selenoproteins and vision. *Dev Ophthalmol*. 2005;38:89–102. doi: <https://doi.org/10.1159/000082770>
31. Wang C, Ran R, Jin X, Zhu X. Plasma and vitreous selenium concentrations in patients with type 2 diabetes and diabetic retinopathy. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(39):e30877. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000030877>
32. Ugurlu A, Yilmaz H. Influences of Hypomagnesemia on Optic Nerve and Retinal Vascular Structure Determined Using Optical Coherence Tomography (OCT) Angiography. *Curr Eye Res*. 2021;46(4):579–584. doi: <https://doi.org/10.1080/02713683.2020.1857779>
33. Gong H, Takami Y, Kitaoka T, Amemiya T. Corneal changes in magnesium-deficient rats. *Cornea*. 2003;22(5):448–56. doi: <https://doi.org/10.1097/00003226-200307000-00011>
34. Gong H, Amemiya T, Takaya K. Retinal changes in magnesium-deficient rats. *Exp Eye Res*. 2001;72(1):23–32. doi: <https://doi.org/10.1006/exer.2000.0928>
35. Cekic O, Bardak Y. Lenticular calcium, magnesium, and iron levels in diabetic rats and verapamil effect. *Ophthalmic Res*. 1998;30(2):107–12. doi: <https://doi.org/10.1159/000055462>
36. Goralska M, Ferrell J, Harned J, et al. Iron metabolism in the eye: a review. *Exp Eye Res*. 2009;88(2):204–15. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jexer.2008.10.026>
37. Sobieska K, Buczyńska A, Krętownski AJ, Popławska-Kita A. Iron homeostasis and insulin sensitivity: unraveling the complex interactions. *Rev Endocr Metab Disord*. 2024;25(5):925–939. doi: <https://doi.org/10.1007/s11154-024-09908-7>
38. Chen YJ, Chen JT, Tai MC, et al. Serum Iron and Risk of Diabetic Retinopathy. *Nutrients*. 2020;12(8):2297. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12082297>
39. Seyyar SA, Tokuç EO, Soysal GG. Effect of diabetic macular oedema on serum iron status indicators. *Clin Exp Optom*. 2024;107(3):313–317. doi: <https://doi.org/10.1080/08164622.2023.2218997>
40. Liu B, Feng W, Wang J, et al. Association of urinary metals levels with type 2 diabetes risk in coke oven workers. *Environ Pollut*. 2016;210:1–8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2015.11.046>
41. Kuo YK, Shao SC, Lin ET, et al. Tear function in patients with diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:1036002. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1036002>
42. Nagar S, Ajouz L, Nichols KK, et al. Relationship Between Human Meibum Lipid Composition and the Severity of Meibomian Gland Dysfunction: A Spectroscopic Analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2023;64(10):22. doi: <https://doi.org/10.1167/jovs.64.10.22>
43. Ho E, Quan N, Tsai YH, et al. Dietary zinc supplementation inhibits NFkappaB activation and protects against chemically induced diabetes in CD1 mice. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2001;226(2):103–11. doi: <https://doi.org/10.1177/153537020122600207>
44. Ghasemi H, Gharebaghi R, Heidary F. Diabetes as a possible predisposer for blepharitis. *Can J Ophthalmol*. 2008;43(4):485. doi: <https://doi.org/10.3129/i08-074>

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

**\*Зайцева Галина Валерьевна**, к.м.н. [Galina V. Zaytseva, MD, PhD]; адрес: Россия, 119021, г. Москва, ул. Россолимо 11 А, Б [address: 11 A, B Rossolimo street, 119021 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8575-3076>; WoS Researcher ID: AAO-6881-2021; Scopus Author ID: 57202792897; eLibrary SPIN: 992-854; e-mail: g.zaytseva@niigb.ru

**Сафонова Татьяна Николаевна**, к.м.н. [Tatiana N. Safonova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4601-0904>; WoS Researcher ID: HIA-059502022; Scopus Author ID: 7005163774; eLibrary SPIN: 5605-8484; e-mail: safotat@mail.ru

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

## ЦИТИРОВАТЬ:

Сафонова Т.Н., Зайцева Г.В. Роль микроэлементов в патогенезе заболеваний глазной поверхности при сахарном диабете 2 типа: современные представления и клинические перспективы // *Сахарный диабет*. — 2026. — Т. 29. — №3. — С. 277–282. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13249>

## TO CITE THIS ARTICLE:

Safonova TN, Zaitseva GV. The role of trace elements in the pathogenesis of ocular surface diseases in type 2 diabetes mellitus: current concepts and clinical perspectives. *Diabetes Mellitus*. 2026;29(3):277–282. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13249>

## МЕСТО ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ ПРОИЗВОДНЫХ СУЛЬФОНИЛМОЧЕВИНЫ И МЕТФОРМИНА В СОВРЕМЕННОЙ ПАРАДИГМЕ ЛЕЧЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА



© А.Ю. Бабенко, В.И. Алфёрова\*

Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург

Эволюция лечения сахарного диабета 2 типа (СД2) способствовала формированию в мировом медицинском сообществе болезнь-модифицирующего кардио-рено-гепатоцентрического подхода. Благодаря этому фокус терапии сместился от простого снижения гликемии к комплексной органопротекции, что обусловлено растущим пониманием взаимосвязи между гипергликемией и развитием сердечно-сосудистых, почечных и печеночных осложнений.

Современные клинические рекомендации подчеркивают важность сочетанного применения сахароснижающих препаратов с дополнительными органопротективными свойствами, таких как ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера типа 2 (иНГЛТ2) и агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1). Вместе с тем отмечается, что для пациентов с низким и умеренным риском осложнений и при ограниченных ресурсах сохраняется актуальность традиционных препаратов, в первую очередь метформина и производных сульфонилмочевины (ПСМ).

В настоящем обзоре проведен анализ современных рекомендаций по лечению СД2 и подробно рассмотрены преимущества и ограничения ПСМ, а также фиксированной комбинации глибенкламида и метформина («Глюкованс®»), которая обеспечивает синергический эффект, высокую сахароснижающую активность, экономическую доступность и удобство применения, что особенно важно для пациентов с выраженной гипергликемией и низкой приверженностью к терапии. В статье обсуждаются показания к назначению фиксированной комбинации в зависимости от фенотипа СД2, проводится сравнение плюсов и минусов «старых» и «новых» препаратов, оцениваются возможности сочетания ПСМ и метформина с современными органопротективными препаратами.

Препарат «Глюкованс®» остается востребованным и эффективным инструментом в арсенале врача-эндокринолога, особенно в условиях необходимости баланса между эффективностью, безопасностью и стоимостью лечения.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** сахарный диабет 2 типа; пероральные сахароснижающие препараты; препараты сульфонилмочевины.

## THE PLACE OF FIXED COMBINATION OF SULFONYLUREA DERIVATIVES AND METFORMIN IN THE MODERN TREATMENT PARADIGM FOR TYPE 2 DIABETES MELLITUS

© Alina Y. Babenko, Vlada I. Alferova\*

Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia

The evolution of type 2 diabetes mellitus (T2DM) treatment has contributed to the emergence of a disease-modifying, cardio-renal-hepatocentric approach in the global medical community. This has shifted the focus of therapy from simple glyce-mic control to comprehensive organ protection, driven by a growing understanding of the relationship between hyperglycemia and the development of cardiovascular, renal, and hepatic complications.

Current clinical guidelines emphasize the importance of combining hypoglycemic agents with additional organ-protective properties, such as sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors (SGLT2 inhibitors) and glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 agonists). At the same time, it is noted that for patients with low and moderate risk of complications and limited resources, traditional medications, primarily metformin and sulfonylurea derivatives (SU), remain relevant.

This review analyzes current recommendations for the treatment of type 2 diabetes mellitus (T2DM) and provides a detailed discussion of the advantages and limitations of sulfonylureas (SUs), as well as the fixed-dose combination of glibenclamide and metformin (Glucovance). This combination offers a synergistic effect, high glucose-lowering activity, cost-effectiveness, and ease of use, which is especially important for patients with marked hyperglycemia and low adherence to therapy. The article discusses the indications for prescribing the fixed-dose combination based on the T2DM phenotype, compares the pros and cons of “old” and “new” medications, and evaluates the potential for combining sulfonylureas and metformin with modern organoprotective agents.

Glucovance remains a popular and effective tool in the endocrinologist’s arsenal, especially when balancing treatment efficacy, safety, and cost.

**KEYWORDS:** type 2 diabetes mellitus; oral hypoglycemic agents; sulfonylureas.

## ИСТОРИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

За последние десятилетия подходы к лечению сахарного диабета 2 типа (СД2) претерпели значительные изменения, отражающие растущие знания о патогенезе заболевания и понимание влияния гипергликемии на состояние сердечно-сосудистой системы, почек и печени.

Традиционный подход к лечению СД сосредоточивался исключительно на контроле уровня глюкозы крови. Основной целью терапии было достижение целевых значений гликированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ), поскольку считалось, что именно хроническая гипергликемия вызывает большинство осложнений СД [1]. Однако клинические исследования показали, что контроль гликемии не гарантирует полного предотвращения развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Таким образом, глюкоцентрический подход оказался недостаточным для адекватного управления заболеванием, особенно учитывая высокую распространенность ССЗ среди пациентов с СД [2].

Следующим этапом стало осознание важности профилактики кардиоваскулярных осложнений. Кардиоцентрический подход подчеркнул необходимость оценки риска развития ССЗ наряду с контролем уровня глюкозы. Пациентам предписывалось мониторировать и корректировать артериальное давление, уровень липидов и придерживаться рекомендаций по модификации образа жизни для снижения кардиоваскулярных рисков [3]. Однако даже этот подход имел ограничения, поскольку не учитывал микрососудистые осложнения СД2, в том числе нефропатию [4].

Кардиоренальный подход включал оценку функций почек вместе с управлением уровнем глюкозы и профилактикой ССЗ. Появились новые классы препаратов, такие как ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера типа 2 (иНГЛТ2) и агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1), которые продемонстрировали эффективность не только в снижении уровня глюкозы, но и в кардио- и нефропротекции [5]. Эти препараты были одобрены для использования в клинической практике благодаря результатам крупных клинических исследований, показавших снижение риска серьезных сердечно-сосудистых событий и прогрессирования хронической болезни почек (ХБП) [6].

Современный кардио-рено-гепатоцентрический подход к лечению СД включает в себя управление рисками для всех трех органов-мишеней: сердца, почек и печени. Печень играет важную роль в метаболизме углеводов и жиров, а стеатоз печени, часто сочетающийся с СД2, увеличивает риск гепатоцеллюлярной карциномы и цирроза [7]. При таком подходе используются стратегии комплексного контроля факторов риска, включая изменение образа жизни, фармакотерапию и мониторинг состояния здоровья пациента. Цель состоит в достижении оптимального баланса между снижением уровней глюкозы, артериального давления, холестерина и поддержанием нормального функционирования органов-мишеней [8].

Таким образом, развитие методов лечения СД отражает глубокое понимание взаимосвязанности разных аспектов патологии и влияния каждого органа на общий исход заболевания.

Вместе с тем в погоне за органопротекцией не стоит забывать о пользе качественного снижения гликемии «здесь и сейчас»: по данным UKPDS, снижение  $HbA_{1c}$  на 1% приводит к снижению риска инфаркта миокарда на 14%, инсульта — на 12%, смерти, связанной с СД, — на 21%, микрососудистых осложнений — на 24% [9].

## ОБЗОР ПОЗИЦИИ СОВРЕМЕННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Современные рекомендации подчеркивают важность сочетанного подхода, направленного на защиту сердца, почек и печени одновременно, обеспечивая таким образом лучшее качество жизни и минимизацию осложнений у пациентов с СД. Так, Международная федерация диабета (IDF) делает акцент на применении лекарственных препаратов, обладающих дополнительными преимуществами помимо снижения гликемии, такими как защита сердечно-сосудистой системы и почек. Примеры включают иНГЛТ2 и арГПП-1, которые снижают риски сердечно-сосудистых событий и замедляют развитие диабетической нефропатии [10].

В то же время опубликованный в 2024 г. Консенсус экспертов из Великобритании, США, Китая, Индии, Австралии, ЮАР подчеркивает необходимость сохранить акцент на интенсивном снижении уровня глюкозы для достижения персонализированных целевых показателей гликемии, а не основываться исключительно на органопротективном воздействии, особенно у пациентов с коротким анамнезом СД2, не имеющих осложнений [11]. Обоснованием данной позиции является прежде всего тот факт, что иНГЛТ2 и арГПП-1 продемонстрировали кардиоваскулярные преимущества у пациентов с СД2 с установленными ССЗ, ХБП и/или множественными факторами риска их развития, но не у лиц с СД2 низкого/умеренного риска. Кроме того, эффекты иНГЛТ-2 и арГПП-1 на риски развития и прогрессии микрососудистых осложнений (нейропатии, ретинопатии) изучены недостаточно, и убедительных данных об их существенном снижении не получено [12–14].

Между тем позитивные эффекты достижения целевого контроля гликемии на риск развития и прогрессирование микрососудистых осложнений не вызывают сомнений. Адекватный контроль гликемии является универсальным фактором, обеспечивающим снижение риска развития всех компонентов серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (Major Adverse Cardiovascular Events — MACE), в то время как эффекты новых классов препаратов в отношении отдельных компонентов MACE весьма неоднородны: в то время, как арГПП-1 снижают риск инсульта и, в меньшей степени, почечных событий, иНГЛТ-2 в основном снижают риск госпитализаций по причине сердечной недостаточности и риск неблагоприятных исходов со стороны почек [15–17]. Эта проблема частично решается комбинацией иНГЛТ2 и арГПП-1, однако экономическая эффективность комбинации иНГЛТ2 и арГПП-1 в сравнении с ранним многофакторным управлением СД2 требует подтверждения [18, 19].

В современных условиях еще одной важной причиной ограниченного использования новых классов является их относительно высокая стоимость и не всегда хорошая переносимость. Так, в исследовании SELECT

распространенность прекращения лечения составила приблизительно 30%, в то время как оценки реальной клинической практики показывают, что показатели прекращения лечения составляют от 50% до 75% через 12 месяцев. Среди основных причин отказа от продолжения терапии значатся побочные эффекты и высокая стоимость терапии [20]. Эти данные поддерживают сохранение подходов к выбору терапии на основе баланса цена/эффективность/безопасность. В рекомендациях IDF и Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) неизменно фигурирует раздел «Лечение пациентов с СД2 типа без ССЗ и ХБП в условиях ограниченного финансирования», в котором в качестве первой линии терапии обозначается метформин, а в качестве второй — препараты сульфонилмочевины (ПСМ), — группы, с одной стороны имеющие наиболее доступную стоимость, с другой стороны — самый долговременный опыт применения [21, 22].

Последнее особенно актуально, если учесть, что все еще нет убедительных доказательств в сохранении кардиоренальных преимуществ при долгосрочной терапии арГПП-1. Так, в мета-анализе Alexander JT и соавт., включившем 30 рандомизированных контролируемых испытаний, долговременная терапия арГПП-1 (52 недели и более) приводила к уменьшению числа инсультов (0,86; 95% ДИ 0,78–0,95,  $I^2=0\%$ ), почечных событий (0,85; 95% ДИ 0,80–0,90,  $I^2=0\%$ ) и смерти (RR=0,89; 95% ДИ 0,84–0,94,  $I^2=0\%$ ) по сравнению с плацебо, однако различий между 5- и 6-компонентным MACE, фатальными или нефатальными инфарктами, сердечной недостаточностью, ретинопатией или слепотой не наблюдалось. При сравнении арГПП-1 с другими антигипергликемическими препаратами различий в частоте макроваскулярных или микроваскулярных событий выявлено не было, хотя количество пациентов, проанализированных по каждому исходу, было ограничено. Смертность также не различалась между арГПП-1 и другими антигипергликемическими препаратами (RR=0,68; 95% ДИ 0,42–1,11,  $I^2=0\%$ ) [23].

Наконец, сроки использования новых классов препаратов относительно невелики, что лишает нас возможности в текущий момент времени быть уверенными в безопасности их долгосрочного использования. Это ограничивает применение новых классов препаратов теми группами пациентов, у которых польза от их использования однозначно превышает риск.

#### НЮАНСЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ОРГАНОПРОТЕКТИВНЫХ САХАРОСНИЖАЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ

Необходимо отметить, что органопротективные классы гипогликемических препаратов, при всех своих неоспоримых преимуществах, также обладают рядом существенных ограничений.

Так, эффект ИНГЛТ-2 на снижение уровня  $HbA_{1c}$  значительно ниже, чем у других групп препаратов, таких как инсулин или арГПП-1. Например, согласно исследованию EMPA-REG OUTCOME, эмпаглифлозин снижает  $HbA_{1c}$  примерно на 0,5% [5], что недостаточно для достижения целевого уровня гликемии у многих пациентов. Отсюда вытекает следующее ограничение, подтвержденное мета-анализами: эффективность ИНГЛТ-2 в режиме мо-

нотерапии может быть недостаточной, что требует подключения дополнительных препаратов для достижения целевых показателей гликемии [24]. Также необходимо упомянуть о наиболее распространенном побочном эффекте на фоне приема ИНГЛТ-2, а именно рецидивирующих урогенитальных инфекциях, обусловленных механизмом действия ИНГЛТ-2 (усилением экскреции глюкозы почками), что существенно ограничивает применение этого класса у некоторых категорий пациентов [25].

АрГПП-1 представляют собой еще один органопротективный класс гипогликемических препаратов, преимущество которых заключается в улучшении контроля гликемии и снижении веса. Тем не менее, у этого класса препаратов также есть несколько ограничений. Препараты этого класса относятся к наиболее дорогим сахароснижающим препаратам, что существенно ограничивает их широкое распространение. Стоимость курса лечения варьирует в зависимости от региона, однако она остается достаточно высокой для многих пациентов [26]. Кроме того, большинство препаратов группы арГПП-1 требуют ежедневных/еженедельных подкожных инъекций, что создает дискомфорт для пациентов и может снизить приверженность лечению [27]. Вместе с тем с применением арГПП-1 ассоциирован ряд побочных эффектов, таких как тошнота, рвота, боль в животе, диарея, что является частой причиной досрочного прекращения терапии [20]. Также необходимо отметить высокую избирательность при назначении данной группы препаратов: учитывая, что лучше всего эффект арГПП-1 раскрывается у лиц с избыточной массой тела и ожирением, применение их у лиц с нормальной массой тела может не дать ожидаемых результатов [28].

Таким образом, существует большое количество клинических ситуаций, когда за невозможностью назначения органопротективных классов сахароснижающих препаратов в качестве препарата выбора в дополнение к метформину или в формате монотерапии может рассматриваться группа ПСМ [29].

#### ПРОИЗВОДНЫЕ СУЛЬФОНИЛМОЧЕВИНЫ: ЗА И ПРОТИВ

ПСМ широко применяются в лечении СД2 уже много десятилетий и, несмотря на появление большого количества более современных классов гипогликемических препаратов, остаются важным компонентом терапевтического арсенала. Среди ключевых преимуществ ПСМ в первую очередь обозначим их мощный сахароснижающий эффект. Основные представители класса, такие как глибенкламид и глимепирид, демонстрируют способность стабильно снижать уровень  $HbA_{1c}$  на 1–2%, что существенно превосходит многие более современные препараты [30]. Бесспорным достоинством ПСМ является их низкая стоимость по сравнению с другими классами антидиабетических препаратов, что делает их доступными для широкого круга пациентов, особенно в развивающихся странах [22, 31].

Из существенных достоинств вытекают и очевидные недостатки класса ПСМ, в первую очередь риск гипогликемии (преимущественно у пожилых лиц, получающих большое количество лекарственных препаратов, а также при совместном употреблении с алкоголем и/или

нарушении режима питания) [31]. Кроме того, необходимо помнить об умеренной склонности к набору веса на фоне приема ПСМ вследствие стимуляции секреции инсулина и повышения аппетита [31, 32], а также об истощении  $\beta$ -клеток поджелудочной железы на фоне приема ПСМ, что приводит к необходимости усиления сахароснижающей терапии с течением времени [33]. Впрочем, последнее может быть весьма успешно скорректировано добавлением к схеме лечения препарата из группы ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (ИДПП-4) [34].

Безусловно, нельзя обойти вниманием и вопросы кардиологической безопасности ПСМ. В мировой литературе этот аспект обсуждается достаточно широко, однако данные исследований разных лет зачастую оказывались противоречивы из-за существенных методологических отличий, а также из-за выбора препаратов сравнения. Существуют данные, что возможные неблагоприятные эффекты ПСМ на сердечно-сосудистую систему могут быть связаны с блокировкой АТФ-зависимых калиевых каналов в кардиомиоцитах, однако подчеркивается неоднородность группы ПСМ в этом отношении. Так, по данным Chen M.H. и соавт., гликлазид и глипепирид обладают низким родством к АТФ-зависимым калиевым каналам, а их применение по сравнению с ИДПП-4 не увеличивает ЗР-МАСЕ (отношение шансов (ОШ) 1,01; 95% ДИ 0,96–1,06), смертность от ССЗ (ОШ 1,01; 95% ДИ 0,93–1,08) и смертность от всех причин (ОР 0,97; 95% ДИ 0,93–1,01). При этом применение ПСМ с высоким родством к АТФ-зависимым калиевым каналам (глибенкламид, глипизид) было связано с увеличением ЗР-МАСЕ, смертности от ССЗ и от всех причин в 1,17–1,31 раза [35]. Современные клинические рекомендации не случайно относят ПСМ к препаратам второй или третьей линии терапии: в вопросах кардиологической безопасности эта группа гипогликемических препаратов уступает органопротективным классам и не должна использоваться у пациентов, имеющих в анамнезе ССЗ [29].

#### **КЛЮЧЕВЫЕ ПРЕИМУЩЕСТВА И НЕДОСТАТКИ МЕТФОРМИНА**

Метформин — старейший пероральный гипогликемический препарат, долгие годы представляющий собой основу всей медикаментозной терапии СД2. Способность подавлять глюконеогенез в печени и улучшать чувствительность периферических тканей к инсулину обуславливает основные достоинства метформина, а именно высокий сахароснижающий эффект (до 2,0% при монотерапии) в сочетании с низким риском развития гипогликемии и нейтральным влиянием на массу тела (или умеренным ее снижением).

К основным недостаткам метформина стоит отнести желудочно-кишечный дискомфорт, который иногда является существенным препятствием к применению препарата, а также нарушение всасывания витамина  $B_{12}$  в кишечнике. Наиболее серьезным (но, к счастью, редким) недостатком метформина является риск развития лактацидоза, который ограничивает возможность применения этого препарата у некоторых уязвимых категорий пациентов, например, при тяжелой сердечной недостаточности, почечной недостаточности, алкоголизме и некоторых других состояниях.

С момента своего открытия в 1920-х гг. и до самого недавнего времени метформин предлагался в качестве препарата первой линии терапии СД2, и лишь в последние годы он постепенно оказался смещен на вторую позицию органопротективными классами препаратов [29].

#### **ФИКСИРОВАННАЯ КОМБИНАЦИЯ ГЛИБЕНКЛАМИДА И МЕТФОРМИНА («ГЛЮКОВАНС®») — ИСПОЛЬЗОВАНИЕ «ПЛЮСОВ» ПРИ УМЕНЬШЕНИИ «МИНУСОВ»**

Одним из препаратов, удачно сочетающих в себе достоинства ПСМ и сниженный риск гипогликемии, является «Глюкованс®», который представляет собой комбинацию ПСМ 2-го поколения глибенкламида (в дозировках 2,5 мг, 5 мг) и метформина (в дозировке 500 мг). Глибенкламид в препарате «Глюкованс®» представлен в виде микронизированной формы, а уникальная система доставки частиц глибенкламида определенного размера, равномерно распределенных в растворимом матриксе метформина, способствует лучшей биодоступности и более быстрому поступлению глибенкламида в кровь после еды [36].

Совместное назначение глибенкламида и метформина демонстрирует синергическое взаимодействие, приводящее к лучшему контролю гликемии, чем любым из этих препаратов в монорежиме. Исследование показало, что комбинация глибенкламида и метформина эффективнее снижает уровень  $HbA_{1c}$  и постпрандиальной глюкозы [37], причем сообщалось, что фиксированная низкодозовая комбинация глибенкламида и метформина не уступала по эффективности раздельному приему этих препаратов в более высоких дозах [38]. Это делает назначение «Глюкованса®» перспективным в отношении пациентов с исходно высоким уровнем гликемии, а также тех, кто не придерживается предписанных врачом ограничений в питании.

Глибенкламид — эффективный и вместе с тем безопасный препарат из класса ПСМ. Недавние исследования показали, что глибенкламид может смягчать последствия повреждения головного мозга и повышать выживаемость после ишемического инсульта [39]. Нейропротекторный потенциал глибенкламида у пациентов с инсультом объясняется не только его выраженным сахароснижающим эффектом, но и способностью глибенкламида напрямую блокировать рецепторы сульфонилмочевины 1 (Sur1) в центральной нервной системе [40].

Многoletняя практика применения подтверждает безопасность и хорошую переносимость препарата. Побочные эффекты возникают реже, чем при монотерапии каждым веществом отдельно, поскольку метформин компенсирует потенциальный риск гипогликемии, связанный с приемом глибенкламида, улучшая общую толерантность к терапии [41]. Одним из преимуществ «Глюкованса®» является отсутствие значительных изменений массы тела, в отличие от монотерапии глибенкламидом, который иногда ассоциируется с набором веса [42]. Такое свойство делает «Глюкованс®» предпочтительным выбором для пациентов с ожирением или повышенным ИМТ, которым по разным обозначенным выше причинам невозможно назначение арГПП-1 или ИНГЛТ-2.

Наблюдения подтвердили стабильную эффективность «Глюкованс®» в течение длительного периода времени, что делает его привлекательным вариантом для долгосрочного лечения СД [43].

Конечно же, нельзя не отметить удобство применения препарата «Глюкованс®». Одна таблетка представляет собой фиксированную комбинацию глибенкламида и метформина, тем самым заменяя две отдельные таблетки, что упрощает режим дозирования и повышает приверженность пациентов к терапии. Это имеет важное значение для пациентов с низким уровнем медицинской грамотности и высоким риском пропуска приема лекарственного препарата [43]. Дополнительным фактором, усиливающим комплаентность пациентов, выступает экономическая доступность препарата.

### ФИКСИРОВАННАЯ КОМБИНАЦИЯ ГЛИБЕНКЛАМИДА И МЕТФОРМИНА: КОМУ И КОГДА?

Кому же из всего «портретного» многообразия пациентов с СД2 лучше всего предложить комбинацию глибенкламида и метформина в виде препарата «Глюкованс®»?

Согласно классификации Ahlqvist E. и соавт., предложенной в 2018 г., выделяется 5 кластеров (фенотипов) СД [44]:

1. Тяжелый аутоиммунный диабет (severe autoimmune diabetes, SAID).
2. Тяжелый инсулин-дефицитный диабет (severe insulin-deficient diabetes, SIDD).
3. Тяжелый инсулинрезистентный диабет (severe insulin-resistant diabetes, SIRD).
4. Умеренный диабет, связанный с ожирением (mild obesity-related diabetes, MOD).
5. Умеренный возрастной диабет (mild age-related diabetes, MARD).

Разумеется, первый пункт данной классификации подразумевает под собой исключительно инсулинотерапию. Зато назначение глибенкламида в комбинации с метформином может быть многообещающим во второй подгруппе (тяжелый инсулин-дефицитный диабет). Этот кластер представлен лицами молодого и среднего возраста с выраженной гипергликемией, в том числе с моногенными формами СД, обусловленными мутациями генов *KCNJ11* или *ABCC8*, а также более известными *HNF1A* или *HNF4A* [45]. Отсутствие выраженного ожирения в этой группе исключает точку приложения для арГПП-1; применение иНГЛТ-2 как в формате монотерапии, так и в комбинации с метформином, во-первых, может не дать желаемого сахароснижающего эффекта, а во-вторых, повышает риск развития кетоацидоза [46]. Применение глибенкламида и метформина в этом случае позволит более эффективно снизить уровень гликемии благодаря мощному сахароснижающему действию ПСМ, а добавление метформина в составе фиксированной комбинации снизит риск развития гипогликемии [45, 47]. При возникновении необходимости дополнительного усиления терапии в таких случаях можно рассмотреть назначение иНГЛТ-2. Так, по данным G. Fulcher и соавт, добавление канаглифлозина к монотерапии ПСМ снижает уровень HbA<sub>1c</sub> на 0,74% и 0,83% при приеме в дозировках 100 мг и 300 мг соответственно в течение 18 недель [48].

L. Ji и соавт сообщали, что добавление канаглифлозина в дозировке 100 мг/300 мг к комбинированной терапии метформина и ПСМ обеспечивало снижение уровня HbA<sub>1c</sub> на 0,97% и 1,06% соответственно в течение 18 недель [49]. Необходимо отметить, что предлагаемое использование классификации Ahlqvist E. и соавт ни в коем случае не заменяет собой традиционную классификацию СД, а лишь дополняет ее. Дополнительная кластеризация пациентов с СД2 на основании приведенных выше критериев позволяет выделить потенциальную фенотипическую нишу, в которой перспективным может являться применение комбинации ПСМ и метформина.

Таким образом, фиксированная комбинация глибенкламида и метформина, достойным представителем которой является препарат «Глюкованс®», обладает мощным сахароснижающим эффектом при достаточном уровне безопасности и может быть использована самостоятельно или в комплексе с современными органопроактивными лекарственными препаратами.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Появление новых классов препаратов, таких как иНГЛТ2 и арГПП-1, расширило возможности профилактики сердечно-сосудистых и почечных осложнений, однако их высокая стоимость, ограниченная переносимость и недостаточная изученность долгосрочных эффектов диктуют необходимость рационального подхода к выбору терапии.

В этом контексте фиксированная комбинация глибенкламида и метформина («Глюкованс®») сохраняет свою актуальность как эффективный, безопасный и экономически доступный вариант лечения, особенно для пациентов с выраженной гипергликемией, ограниченным доступом к современным препаратам или низкой приверженностью к терапии. Синергическое действие компонентов «Глюкованса®» обеспечивает выраженный сахароснижающий эффект при сниженном риске гипогликемии и удобстве применения, что способствует повышению комплаенса.

Таким образом, интеграция традиционных и современных подходов позволяет достичь наилучших результатов в управлении СД2 и минимизировать риск развития осложнений.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источники финансирования.** Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи. Публикация подготовлена при поддержке ООО Мерк.

**Участие авторов.** Бабенко А.Ю. — разработка концепции и дизайна, проверка критически важного интеллектуального содержания, анализ и интерпретация данных, написание текста, окончательное утверждение для публикации рукописи; Алфёрова В.И. — сбор, анализ и интерпретация данных, написание текста, проверка критически важного интеллектуального содержания

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

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- American Diabetes Association. Standards of Care in Diabetes-2023 Abridged for Primary Care Providers. *Clin Diabetes*. 2022;41(1):4–31. doi: <https://doi.org/10.2337/cd23-as01>
- Marx N, Federici M, Schütt K, et al; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J*. 2023;44(39):4043–4140. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad192>
- Овсянников К.В. Кардиоцентрический и глюкозоцентрический принципы терапии сахарного диабета 2-го типа как единство и борьба противоположностей // *Атмосфера. Новости кардиологии*. — 2020. — № 3. — С. 37–44. [Ovsiannikov KV. Cardiocentric and glucose-centric principles of therapy of type 2 diabetes mellitus as the unity and struggle of opposites // *Atmosphere. Cardiology News*. — 2020;(3):37–44. (In Russ.)]
- ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2560–2572. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802987>
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117–28. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>
- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(7):644–657. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611925>
- Lee CH, Lui DT, Lam KS. Non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes: An update. *J Diabetes Investig*. 2022;13(6):930–940. doi: <https://doi.org/10.1111/jdi.13756>
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(1):140–9. doi: <https://doi.org/10.2337/dc14-2441>
- Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359(15):1577–1589. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0806470>
- Ceriello A, Colagiuri S. IDF global clinical practice recommendations for managing type 2 diabetes - 2025. *Diabetes Res Clin Pract*. 2025;222 Suppl 1:112152. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2025.112152>
- Khunti K, Zaccardi F, Amod A, et al. Glycaemic control is still central in the hierarchy of priorities in type 2 diabetes management. *Diabetologia*. 2025;68(1):17–28. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-024-06254-w>
- Zaccardi F, Kloecker DE, Khunti K, Davies MJ. Non-inferiority and clinical superiority of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors: Systematic analysis of cardiorenal outcome trials in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2022;24(8):1598–1606. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.14735>
- Kunutsor SK, Zaccardi F, Balasubramanian VG, et al. Glycaemic control and macrovascular and microvascular outcomes in type 2 diabetes: Systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials of novel glucose-lowering agents. *Diabetes Obes Metab*. 2024;26(5):1837–1849. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.15500>
- Sim R, Chong CW, Loganadan NK, et al. Comparative effectiveness of cardiovascular, renal and safety outcomes of second-line antidiabetic drugs use in people with type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Diabet Med*. 2022;39(3):e14780. doi: <https://doi.org/10.1111/dme.14780>
- Palmer SC, Tendal B, Mustafa RA, et al. Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2021;372:m4573. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m4573>
- Giugliano D, Maiorino MI, Bellastella G, et al. Glycemic Control, Preexisting Cardiovascular Disease, and Risk of Major Cardiovascular Events in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: Systematic Review With Meta-Analysis of Cardiovascular Outcome Trials and Intensive Glucose Control Trials. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(12):e012356. doi: <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012356>
- McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, et al. Association of SGLT2 Inhibitors With Cardiovascular and Kidney Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *JAMA Cardiol*. 2021;6(2):148–158. doi: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.4511>
- Neves JS, Borges-Canha M, Vasques-Nóvoa F, et al. GLP-1 Receptor Agonist Therapy With and Without SGLT2 Inhibitors in Patients With Type 2 Diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2023;82(6):517–525. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.05.048>
- DeFronzo RA. Combination therapy with GLP-1 receptor agonist and SGLT2 inhibitor. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(10):1353–1362. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12982>
- Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. *N Engl J Med*. 2023;389(24):2221–2232. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2307563>
- IDF Global Clinical Practice Recommendations for Managing Type 2 Diabetes 2025. *Diabetes Res Clin Pract*. 2025;224:112238. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2025.112238>
- Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2022;45(11):2753–2786. doi: <https://doi.org/10.2337/dc22-0034>
- Alexander JT, Staab EM, Wan W, et al. The Longer-Term Benefits and Harms of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists: a Systematic Review and Meta-Analysis. *J Gen Intern Med*. 2022;37(2):415–438. doi: <https://doi.org/10.1007/s11606-021-07105-9>
- Wu JH, Foote C, Blomster J, et al. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular events, death, and major safety outcomes in adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(5):411–9. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)00052-8](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(16)00052-8)
- Soleimani H, Saeedian B, Pasebani Y, et al. Safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors drugs among heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail*. 2024;11(2):637–648. doi: <https://doi.org/10.1002/ehf2.14633>
- Davies MJ, Chubb BD, Smith IC, Valentine WJ. Cost-utility analysis of liraglutide compared with sulphonylurea or sitagliptin, all as add-on to metformin monotherapy in Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2012;29(3):313–20. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2011.03429.x>
- Aroda VR, Bain SC, Cariou B, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily insulin glargine as add-on to metformin (with or without sulfonylureas) in insulin-naïve patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, multinational, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(5):355–366. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30085-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30085-2)
- Quinapanta Castro NI, Almeida M, Orbea AF, et al. Efficacy of Liraglutide for Weight Loss in Overweight and Obese Non-diabetic Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Cureus*. 2025;17(4):e82479. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.82479>
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Сухарева О.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, О.Ю. Сухаревой. 12-й выпуск // *Сахарный диабет*. — 2025. — Т. 28. — №55. — С. 1–175. [Dedov I, Shestakova M, Sukhareva O, et al. Standards of Specialized Diabetes Care / Edited by Dedov II, Shestakova M.V., Sukhareva O.Yu. 12th Edition. *Diabetes mellitus*. 2025;28(55):1–175. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM202555>
- Hirst JA, Farmer AJ, Dyar A, et al. Estimating the effect of sulfonylurea on HbA1c in diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2013;56(5):973–84. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-013-2856-6>
- American Diabetes Association Professional Practice Committee. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2025. *Diabetes Care*. 2025;48(1 Suppl 1):S181–S206. doi: <https://doi.org/10.2337/dc25-S009>
- Kocarnik BM, Moore KP, Smith NL, Boyko EJ. Weight change after initiation of oral hypoglycemic monotherapy for diabetes predicts 5-year mortality: An observational study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017;123:181–191. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2016.11.025>
- Rasouli N, Younes N, Ghosh A, et al; GRADE Research Group. Longitudinal Effects of Glucose-Lowering Medications on  $\beta$ -Cell Responses and Insulin Sensitivity in Type 2 Diabetes: The GRADE Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care*. 2024;47(4):580–588. doi: <https://doi.org/10.2337/dc23-1070>

34. Cordiner RLM, Bedair K, Mari A, Pearson E. Low-Dose Sulfonylurea Plus DPP4 Inhibitor Lower Blood Glucose and Enhance Beta-Cell Function Without Hypoglycemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2024;109(8):2106–2115. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgae033>
35. Chen MH, Lin LY, Hung TY, et al. Comparative cardiovascular risk of sulfonylureas with low- and high-affinities for cardiac mitochondrial adenosine triphosphate-sensitive potassium channels versus dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes: A cohort study. *Diabetes Obes Metab.* 2025;27(12):7502–7513. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.70157>
36. Мкртумян А.М., Бирюкова Е.В., Маркина Н.В. Глюкованс® – высокоэффективная комбинация метформина и глибенкламида в одной таблетке // *РМЖ.* — 2008. — Т. 16. — №15. — С. 1017–1022. [Mkrtyumyan AM, Biryukova EV, Markina NV. Glukovans - a highly effective combination of metformin and glibenclamide in one pill. *RMJ.* 2008;16(17):1017–1022. (In Russ.)]
37. Tosi F, Muggeo M, Brun E, et al. Combination treatment with metformin and glibenclamide versus single-drug therapies in type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, comparative study. *Metabolism.* 2003;52(7):862–7. doi: [https://doi.org/10.1016/s0026-0495\(03\)00101-x](https://doi.org/10.1016/s0026-0495(03)00101-x)
38. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al; Professional Practice Committee, American Diabetes Association; European Association for the Study of Diabetes. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia.* 2006;49(8):1711–21. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-006-0316-2>
39. Xiao K, Tang J, Yang X, et al. Impact of glibenclamide pretreatment on outcomes in acute ischemic stroke patients with type 2 diabetes: a retrospective case-control study. *Sci Rep.* 2025;15(1):30666. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-025-15764-5>
40. dos Santos NS, Loureiro NN, Correia LS, et al. Effects of glibenclamide/glyburide on stroke: Systematic review. *Brain Hemorrhages.* 2024;5(6):274–283. doi: <https://doi.org/10.1016/j.hest.2024.07.006>
41. Bruce S, Park JS, Fiedorek FT, Howlett HC. Beta-cell response to metformin-glibenclamide combination tablets (Glucovance) in patients with type 2 diabetes. *Int J Clin Pract.* 2006;60(7):783–90. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2006.00994.x>
42. Marre M, Howlett H, Leher P, Allavoine T. Improved glycaemic control with metformin-glibenclamide combined tablet therapy (Glucovance) in Type 2 diabetic patients inadequately controlled on metformin. *Diabet Med.* 2002;19(8):673–80. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1464-5491.2002.00774.x>
43. Dailey GE. Glyburide/metformin tablets: a new therapeutic option for the management of Type 2 diabetes. *Expert Opin Pharmacother.* 2003;4(8):1417–30. doi: <https://doi.org/10.1517/14656566.4.8.1417>
44. Ahlqvist E, Storm P, Käräjämäki A, et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(5):361–369. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30051-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30051-2)
45. Bonnefond A, Semple RK. Achievements, prospects and challenges in precision care for monogenic insulin-deficient and insulin-resistant diabetes. *Diabetologia.* 2022;65(11):1782–1795. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-022-05720-7>
46. Goldenberg RM, Berard LD, Cheng AYY, et al. SGLT2 Inhibitor-associated Diabetic Ketoacidosis: Clinical Review and Recommendations for Prevention and Diagnosis. *Clin Ther.* 2016;38(12):2654–2664.e1. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2016.11.002>
47. Lanning MS, Carmody D, Szczerbiński Ł, et al. Hypoglycemia in sulfonylurea-treated KCNJ11-neonatal diabetes: Mild-moderate symptomatic episodes occur infrequently but none involving unconsciousness or seizures. *Pediatr Diabetes.* 2018;19(3):393–397. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12599>
48. Fulcher G, Matthews DR, Perkovic V, et al. Efficacy and safety of canagliflozin used in conjunction with sulfonylurea in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, controlled trial. *Diabetes Ther.* 2015;6(3):289–302. doi: <https://doi.org/10.1007/s13300-015-0117-z>
49. Ji L, Han P, Liu Y, et al. Canagliflozin in Asian patients with type 2 diabetes on metformin alone or metformin in combination with sulphonylurea. *Diabetes Obes Metab.* 2015;17(1):23–31. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12385>

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

**\*Алфёрова Влада Игоревна**, к.м.н. [Vlada I. Alferova, MD, PhD]; адрес: Россия, 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2 [address: 2 Akkuratova street, 197341 Saint Petersburg, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1645-5523>; eLibrary SPIN: 1129-0599; e-mail: lady.alfyorova2009@yandex.ru

**Бабенко Алина Юрьевна**, д.м.н., профессор [Alina Yu. Babenko, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0559-697X>; eLibrary SPIN: 9388-1077; e-mail: alina\_babenko@mail.ru

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

## ЦИТИРОВАТЬ:

Бабенко А.Ю., Алфёрова В.И. Место фиксированной комбинации производных сульфонилмочевины и метформина в современной парадигме лечения сахарного диабета 2 типа // *Сахарный диабет.* — 2026. — Т. 29. — №3. — С. 283–289. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13474>

## TO CITE THIS ARTICLE:

Babenko AY, Alferova VI. The place of fixed combination of sulfonylurea derivatives and metformin in the modern treatment paradigm for type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus.* 2026;29(3):283–289. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13474>

## КОНЦЕПЦИЯ ИНТЕНСИВНОЙ СТАРТОВОЙ ТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

© Е.А. Шестакова<sup>1,2\*</sup><sup>1</sup>Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва<sup>2</sup>ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии им. академика И.И. Дедова», Москва

Достижение целевых значений гликемии остается сложной задачей для большинства пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2). Во многих случаях это обусловлено несоблюдением режима терапии пациентом, недостаточным самоконтролем, несвоевременной интенсификацией терапии. Однако эти сложности сопровождали пациентов во все времена и даже появление за последние 15 лет новых классов препаратов не изменило долю лиц, имеющих оптимальный уровень целевого гликированного гемоглобина <7%.

Тактика лечения СД2 заключается в постепенном наращивании числа препаратов от моно- к комбинированной терапии и затем назначению препаратов инсулина. При этом, несмотря на высокую долю пациентов не в целевом значении гликемии, большинство пациентов в течение первых 5-8 лет терапии получают терапию только одним препаратом. Поэтому назрела необходимость совершить тактический переход от монотерапии в дебюте СД2 к комбинированной терапии. В данной статье приводятся обоснования для такого перехода, предлагаются способы противодействия клинической инерции и увеличения числа пациентов в целевом диапазоне гликемии. Также приводится анализ вариантов комбинированной сахароснижающей терапии в дебюте СД2.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** сахарный диабет 2 типа; дебют; комбинированная терапия; двойная терапия; метформин; ингибитор ДПП-4; предиабет

## RATIONALE FOR THE CONCEPT OF COMBINED INITIAL THERAPY IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS

© Ekaterina A. Shestakova<sup>1,2\*</sup><sup>1</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia<sup>2</sup>Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Glycemic targets remain a challenge for most patients with type 2 diabetes (T2D). In many cases, this is due to the patient's non-compliance with the treatment regimen, insufficient self-monitoring, and delayed intensification of therapy. However, these challenges have been present for many years, and even new classes of antidiabetic drugs have not significantly changed the proportion of individuals with optimal target glycated hemoglobin levels of <7%. Usually the treatment strategy in T2D patients requires gradual intensification from monotherapy to combination therapy, and afterwards to insulin. However, despite the high proportion of patients who do not achieve target glycemic levels, most patients receive only one medication for the first 5-8 years of treatment. Therefore, there is a need to start T2D therapy with combination of drugs instead of monotherapy. This article provides a rationale for this transition and suggests strategies for implementing it.

**KEYWORDS:** type 2 diabetes; onset; combination therapy; dual therapy; metformin; DPP-4 inhibitor; prediabetes

За последние 15 лет в лечении сахарного диабета 2 типа (СД2) свершился качественный скачок — пришли новые классы препаратов, демонстрирующие не только отличный сахароснижающий эффект, оптимальную безопасность, но и дополнительные кардиопротективные и нефропротективные свойства. По мере появления исследований новых классов препаратов менялись и клинические рекомендации, в результате чего основным акцентом для старта и интенсификации сахароснижающей терапии стало предпочтение препаратов, продемонстрировавших влияние на прогноз пациентов. Такой подход к выбору терапии доминирует

как в российских, так и зарубежных руководствах [1, 2]. К сахароснижающим препаратам, влияющим на прогноз пациентов с СД2, в первую очередь относятся ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа или глифлозины (иНГЛТ-2), а также агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1). Отдельные представители этих классов препаратов имеют наибольшую доказательную базу в отношении снижения смертности и развития сердечно-сосудистых (СС) катастроф, снижении прогрессирования хронической болезни почек (ХБП), хронической сердечной недостаточности (ХСН). Однако, несмотря на разнообразие современной

сахароснижающей терапии достижение целей по гликемическому контролю не реализуется в полной мере. Так, согласно стратегическим задачам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), доля лиц с СД, имеющих оптимальный контроль гликемии, должна составлять не менее 80%; при этом в РФ целевой показатель гликированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ )  $<7\%$  достигается лишь у 42% пациентов с СД2 [3]. Более того, за многие годы число пациентов с хорошим гликемическим контролем в РФ не прирастает: по результатам анализа «Базы данных клинико-эпидемиологического мониторинга СД на территории РФ» (БД СД) за 2010–2022 гг. доля пациентов с целевым  $HbA_{1c}$   $<7\%$  оставалась стабильной в пределах 38–42,3% [4]. Недостижение оптимального контроля гликемии у пациентов с СД2, в том числе страдающих атеросклеротическими СС заболеваниями (ССЗ), ХБП, ХСН, не может привести к улучшению их прогноза даже при условии назначения иНГЛТ-2 или арГПП-1.

### АРГУМЕНТЫ В ПОЛЬЗУ ДВОЙНОЙ САХАРОСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ С ДЕБЮТА СД2

Отсутствие положительной динамики в достижении оптимального контроля гликемии может крыться в тактике лечения СД2 в дебюте. До сих пор рекомендации по старту терапии пациентов с СД2 могут трактоваться двояко: согласно «Алгоритмам специализированной помощи больным сахарным диабетом» при невысоком исходном уровне  $HbA_{1c}$  (превышающем индивидуальный целевой уровень менее чем на 1%) лечение может быть начато как с монотерапии, так и с комбинированной терапии [5]. Это создает необоснованный перевес в сторону предпочтения монотерапии у данной группы лиц, что подтверждается анализом БД СД [4]. По результатам оценки базы данных по состоянию на 2022 г. более половины всех пациентов с СД2, начиная с дебюта и вплоть до 5 лет от старта заболевания, получают лишь один сахароснижающий препарат. При увеличении длительности СД2 структура сахароснижающей терапии изменяется за счет увеличения доли лиц на инсулинотерапии. При этом двойную комбинацию препаратов получает не более трети пациентов, а тройную — 4–6% пациентов с СД2 вне зависимости от длительности заболевания [4]. Отсутствие прироста числа пациентов на комбинированной пероральной терапии удивляет и не может быть объяснено клиническими рекомендациями, которые четко указывают на необходимость интенсифицировать сахароснижающую терапию не позднее, чем через 6 месяцев после получения нецелевого значения  $HbA_{1c}$ .

С учетом того, что до сих пор наблюдается инерция в интенсификации сахароснижающей терапии, все более актуальным становится назначение комбинированного лечения с дебюта заболевания. Может быть приведено несколько аргументов в пользу раннего интенсивного лечения.

Первым аргументом являются результаты исследования VERIFY, посвященного сравнению назначения фиксированной комбинации метформина и вилдаглиптина с дебюта СД2 по сравнению с традиционной монотерапией метформином [6]. Это исследование продемонстрировало существенные преимущества

назначения комбинации метформина и ингибитора дипептидилпептидазы 4 типа (иДПП-4) со старта СД2: в группе ранней двойной терапии пациенты более длительно удерживали уровень  $HbA_{1c}$  в целевых пределах ( $<7\%$ ), а также имели прирост инсулин-секретирующей функции (индекс HOMA- $\beta$ ) по сравнению с монотерапией метформином. Исследование VERIFY стало первым крупным современным рандомизированным клиническим исследованием, проведенным у пациентов с малой длительностью заболевания и исходным низким уровнем  $HbA_{1c}$ . Это отличает его от большинства исследований новых сахароснижающих препаратов, в том числе иНГЛТ-2 и арГПП-1, которые преимущественно включали лиц с большей длительностью СД и большим исходным  $HbA_{1c}$ .

Вторым и очень важным аргументом в пользу назначения ранней комбинированной терапии со старта СД2 является необходимость интенсификации терапии по сравнению с лечением предиабета. Предиабет предшествует развитию манифестного СД2 и может обнаруживаться за годы до дебюта СД2. Тактика ведения предиабета отражена в клинических рекомендациях по лечению СД2 в разделе, касающемся профилактики этого заболевания [1]. Согласно рекомендациям, принципы профилактики СД2 (т.е. лечения предиабета) заключаются в активном изменении образа жизни, а также медикаментозном лечении в том случае, если не удалось достичь снижения гликемии на фоне мероприятий по изменению образа жизни. К медикаментозной терапии, рекомендуемой к приему при предиабете, относится метформин в дозе 1000–1700 мг в сутки. Именно на результатах применения метформина при предиабете будет основываться второй аргумент в пользу начальной комбинированной терапии в дебюте СД2, в связи с чем результаты этого исследования разберем подробнее.

Клинические рекомендации в разделе по профилактике СД2 ссылаются на исследование DPP 2002 года [7]. Это исследование было проведено среди лиц с предиабетом и ИМТ  $\geq 24$  кг/м<sup>2</sup> ( $\geq 22$  кг/м<sup>2</sup> для азиатов). Включенные пациенты были разделены на три группы:

- 1) плацебо плюс стандартное изменение образа жизни (20–30-минутная консультация о правилах здорового питания и физической активности);
- 2) метформин 850 мг дважды в сутки и стандартное изменение образа жизни;
- 3) интенсивное изменение образа жизни (индивидуальное обучение в течение первых 24 недель исследования базовым принципам питания, поведения, рекомендация увеличить физическую активность до 150 минут в неделю с целью снижения массы тела минимум на 7%).

Первичной конечной точкой исследования DPP стали случаи развития СД2. Минимальная заболеваемость СД2 после 4 лет исследования отмечалась в группе интенсивного изменения образа жизни — снижение риска составило 58% по сравнению с группой плацебо. Группа пациентов, принимавших метформин, также была защищена от развития СД2 по сравнению с плацебо, но снижение риска было менее выраженным, чем в группе интенсивного изменения образа жизни, и составило 31%. Если принимать во внимание устоявшийся стереотип о низкой приверженности

правилам рационального питания и физической активности, достаточно необычным кажется тот факт, что результаты группы медикаментозной профилактики СД2 метформинном уступили группе интенсивного изменения образа жизни. Поэтому важно разобраться, какого компонента во влиянии на углеводный обмен не хватало метформину для более мощной реализации профилактического эффекта.

Анализ результатов исследования DPP показал, что группы метформина и интенсивного изменения образа жизни к четвертому году наблюдения приводили к достижению сопоставимого уровня  $HbA_{1c}$ , хотя на этапах 1-го, 2-го и 3-го года пациенты в группе интенсивного изменения образа жизни имели более низкий  $HbA_{1c}$ . Уровень гликемии натощак был схож у лиц, принимающих метформин и выполняющих рекомендации интенсивного изменения образа жизни, тогда как в группе плацебо он был значимо выше. Таким образом, к моменту окончания исследования группа медикаментозной профилактики СД2 метформинном и интенсивного изменения образа жизни не отличалась по уровню достигнутых  $HbA_{1c}$  и глюкозы натощак. Однако показателем состояния углеводного обмена, по влиянию на который эти группы вмешательства существенно различались, оказался уровень постпрандиальной гликемии. Начиная с первого года наблюдения и до конца исследования, интенсивное изменение образа жизни опережало метформин по эффективности в снижении постпрандиальной глюкозы. Поэтому отсутствие значимого влияния именно на этот показатель не позволило метформину сравняться с интенсивным изменением образа жизни в способности задерживать развитие СД2. А раз метформину недостает эффективности в контроле глюкозы после еды на этапе предиабета, то очевидно, что при развитии СД2 терапию метформинном необходимо дополнять препаратами, влияющими на постпрандиальный компонент.

Наконец, третий аргумент в пользу раннего начала комбинированной терапии касается риска развития осложнений СД2. После обнародования результатов исследований иНГЛТ-2 (EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, DECLARE-TIMI 58) и арГПП-1 (LEADER, SUSTAIN-6, HARMONY OUTCOMES, REWIND) произошли тектонические сдвиги целеполагания в лечении СД2. Если ранее основной акцент лечения пациентов с СД2 основывался на достижении оптимального значения гликемии, то после обнаружения у ряда препаратов из групп иНГЛТ-2 и арГПП-1 способности снижать смертность, СС и почечные исходы, тактика выбора сахароснижающей терапии изменилась. В настоящий момент рекомендация в отношении назначения кардио- и нефропротективных препаратов звучит так: «У пациентов с указаниями на высокий риск ССЗ или наличие ССЗ, ХСН, ХБП следует рассмотреть возможность включения в схему лечения препаратов из групп арГПП-1 или иНГЛТ-2 с подтвержденными преимуществами (либо пiogлитазон для снижения риска повторного инсульта), заменив ими иные препараты» [5]. Данная рекомендация подразумевает, что у любого пациента, даже достигшего целевых значений гликемического контроля, необходимо пересмотреть терапию для оценки возможности включения препаратов, влияющих на прогноз. Однако опять

же очень важно понимать, что такое изменение терапии не должно повлечь за собой ухудшение контроля гликемии; иными словами, назначение иНГЛТ-2 или арГПП-1, не приводящее к компенсации углеводного обмена, не сможет обеспечить улучшение кардиоваскулярных и почечных исходов у пациентов. Этот факт подтверждает субанализ исследования DECLARE-TIMI 58, оценивавшего эффекты дапаглифлозина у лиц с ССЗ или факторами риска [8]. Напомним, что в это исследование были включены пациенты со средней длительностью СД2  $11,8 \pm 7,8$  лет и средним исходным  $HbA_{1c}$   $8,3\% \pm 1,2\%$ , т.е. пациенты не в дебюте СД2 [9]. В субанализе DECLARE-TIMI 58 более 17 тысяч пациентов, включенных в исследование, ранжированы по исходному уровню  $HbA_{1c}$ , после чего были сопоставлены их исходы. Оказалось, что более высокий исходный уровень  $HbA_{1c}$  был сопряжен с возрастанием рисков неблагоприятных исходов, а именно с увеличением риска развития 3-компонентной конечной точки (СС смерть, нефатальный инфаркт миокарда (ИМ) или инсульт) на 8% на каждый 1% увеличения исходного  $HbA_{1c}$ . Таким образом, назначение дапаглифлозина не позволяло нивелировать риски недостижения целевого  $HbA_{1c}$ . Следовательно, для пациентов с ССЗ, ХБП или ХСН актуальность интенсификации контроля гликемии не теряется и остается необходимость использования многокомпонентных схем лечения, включающих как кардио- и нефропротективные препараты, так и иные сахароснижающие средства, в том числе метформин и иДПП-4.

### **ДОЛЖЕН ЛИ МЕТФОРМИН ОСТАВАТЬСЯ ОСНОВОЙ ДЛЯ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ?**

После обнародования результатов исследований иНГЛТ-2 и арГПП-1 необходимость применения метформина в качестве первой линии терапии была поставлена под сомнение. Наиболее революционно эта идея была представлена в совместных рекомендациях по ведению пациентов с СД Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (EASD) 2019 г. [10], а затем повторилась в версии рекомендаций 2023 г. [11]. Суть новых рекомендаций заключалась в том, что у пациентов с ССЗ лечение СД необходимо начинать с арГПП-1 или иНГЛТ-2, продемонстрировавших кардиоваскулярные преимущества, а к другим сахароснижающим препаратам прибегать при недостаточной эффективности первых двух классов сахароснижающих препаратов.

Следует отметить, что ни эндокринологические, ни нефрологические рекомендации не пошли на столь радикальный шаг и сохраняют метформин в первой линии терапии как основу для комбинации с иНГЛТ-2 или арГПП-1 [1, 12]. Это продиктовано различными соображениями, к которым относятся и длительная история использования метформина, и оптимальный профиль безопасности, и невысокая стоимость. Однако, если более подробно оценить исходные характеристики пациентов, включенных в исследования оценки СС безопасности иНГЛТ-2 или арГПП-1, то частота совместного назначения исследуемых препаратов с метформинном в них была очень высокой: 74% в EMPA-REG OUTCOME, 77% в CANVAS, 82% в DECLARE-TIMI 58, 76%

в LEADER, 74% в SUSTAIN-6, 74% в HARMONY OUTCOMES и 81% в REWIND [13]. Иными словами, положительные кардиоваскулярные эффекты в этих исследованиях были показаны на фоне назначения комбинации иНГЛТ-2 или арГПП-1 с метформином. Однако опять же перечисленные исследования включали минимальное число лиц с впервые выявленным СД2, все они касались пациентов с длительным течением СД2 и высоким уровнем  $HbA_{1c}$ .

#### МЕТФОРМИН И ИДПП-4 КАК ОПТИМАЛЬНАЯ КОМБИНАЦИЯ В ДЕБЮТЕ СД2

Старт лечения СД2 должен быть индивидуальным, но важно, чтобы он осуществлялся именно в варианте комбинированного лечения. В том случае, когда пациент имеет ССЗ, ХБП, ХСН обязательно должны быть назначены препараты из группы иНГЛТ-2 или арГПП-1. Однако, когда мы говорим об универсальной стартовой комбинации, то необходимо учитывать очень многие факторы: эффективность, долгосрочный прогноз, переносимость, безопасность, стоимость и др. Анализ БД СД [4] говорит о том, что самой частой двойной комбинацией по-прежнему остается метформин и производные сульфонилмочевины (ПСМ). Причины предпочтения такого варианта лечения кроются в низкой стоимости данной терапии, но она не может считаться универсальной вследствие высокого риска гипогликемий.

Исследование VERIFY доказало эффективность долгосрочного контроля гликемии у лиц с СД2 в дебюте заболевания на фоне применения стартовой комбинации метформина с вилдаглиптином [6], но клинические рекомендации экстраполировали результаты VERIFY на весь класс иДПП-4 и в настоящий момент звучат так: «У пациентов в дебюте СД2 типа без ССЗ, ХСН и ХБП раннее назначение комбинированной терапии может иметь преимущества в отношении долгосрочного удержания гликемического контроля даже при незначительном превышении целевого уровня  $HbA_{1c}$  (на примере назначения комбинации препарата иДПП-4 с метформином в дебюте заболевания по сравнению с исходной терапией метформином с последующим присоединением иДПП-4 в исследовании VERIFY)» [5].

Комбинация метформина и иДПП-4 подходит на роль универсальной, так как обладает оптимальным сочетанием эффективности и безопасности, продемонстрировала способность длительно удерживать контроль гликемии, хорошо переносится и является наиболее доступной из возможных комбинаций с новыми сахароснижающими препаратами. В «Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» отдельно подчеркивается важность применения комбинации метформина и иДПП-4 для пожилых пациентов, для которых особенно важно избегать гипогликемий [5].

Доступность комбинации метформина и иДПП-4 обусловлена тем, что класс иДПП-4 хорошо представлен в Российской Федерации. Особенно важно, что на рынке имеются российские иДПП-4, к которым относится и препарат эвоглиптин. Эвоглиптин — оригинальный иДПП-4, разработанный в Южной Корее и имеющий масштабную доказательную базу как у корейских, так

и у российских пациентов. Одним из первых испытаний эвоглиптина в популяции российских пациентов стало исследование ЭВО-КОМБИ, посвященное сравнению комбинации метформина с ситаглиптином и эвоглиптином у пациентов с нецелевым  $HbA_{1c}$  [14]. В этом исследовании были продемонстрированы сопоставимые эффективность и безопасность эвоглиптина в дозе 5 мг один раз в день по сравнению с ситаглиптином 100 мг один раз в день. Среднее снижение  $HbA_{1c}$  составило -0,58% в группе эвоглиптина и -0,61% в группе ситаглиптина. В исследовании EVERGREEN сравнивались результаты применения эвоглиптина 5 мг с другим представителем класса иДПП-4 — линаглиптином в дозе 5 мг, снижение  $HbA_{1c}$  и вариабельности гликемии на двух препаратах оказалось схожим [15]. Сравнение эвоглиптина с двумя широко используемыми иДПП-4 позволило говорить о препарате как о типичном представителе иДПП-4.

Данные о СС безопасности на фоне применения эвоглиптина были получены при анализе национального регистра Южной Кореи, в котором были выбраны пациенты с небольшой длительностью СД2 [16]. Особенность дизайна данного когортного исследования заключалась в сравнении эвоглиптина с глимепиридом. Первичная конечная точка была многокомпонентной и состояла из госпитализации в связи с СС событием (ИМ, острым нарушением мозгового кровообращения, ХСН, необходимостью реваскуляризации). Назначение эвоглиптина ассоциировалось со снижением первичной конечной точки по сравнению с глимепиридом.

Эвоглиптин оценивался также в составе тройной терапии с метформином и дапаглифлозином [17]. Добавление его третьим препаратом к комбинации метформина и дапаглифлозина позволяло снизить уровень  $HbA_{1c}$  и приводило к увеличению индекса НОМА-β по сравнению с результатами группы, получавшей только двойную терапию метформином и дапаглифлозином. В тройной комбинации эвоглиптин не только снижал уровень гликемии, но и сохранял функцию β-клеток для последующей интенсификации терапии.

Наконец, применение эвоглиптина было оценено у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) [18]. В этом исследовании у пациентов с СД2 и НАЖБП применение эвоглиптина позволило достичь сопоставимого с пиоглитазоном улучшения по клинически значимым параметрам ( $HbA_{1c}$ , глюкозе плазмы натощак, липидному профилю) при отсутствии негативного влияния на массу тела.

Таким образом, эвоглиптин тщательно испытан в различных популяциях пациентов и в сравнении с представителями класса иДПП-4, ПСМ и тиазолидиндионов.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на появление новых классов препаратов и увеличение числа возможных комбинаций сахароснижающих агентов, в РФ не наблюдается прироста числа пациентов, имеющих хорошие показатели компенсации углеводного обмена ( $HbA_{1c} < 7\%$ ). Это говорит о том, что вопрос об усилении тактики терапии с дебюта СД2 назрел. Предлагаемая тактика ведения пациентов с СД2 (рис. 1) заключается в немедленном

## Изменение образа жизни как основа терапии СД2

Лечение СД2 с дебюта заболевания должно начинаться с **комбинированной терапии** минимум двумя препаратами, одним из которых является метформин

Стартовой терапией для большинства пациентов с СД2 являются метформин + иДПП-4

Выбор иной комбинации с метформином основывается на доминирующей клинической проблеме

## АССЗ

арГПП-1/  
иНГЛТ-2/  
пиоглитазон

## ХБП

иНГЛТ-2/  
арГПП-1  
с доказанными  
преимуществами

## ХСН

иНГЛТ-2  
с доказанными  
преимуществами

## Ожирение

По убыванию эффекта:  
Коагонист рГИП/ГПП-1  
арГПП-1  
иНГЛТ-2

Монотерапия возможна как этап деэскалации лечения у пациентов со стабильным целевым  $HbA_{1c}$

Рисунок 1. Предлагаемая тактика выбора сахароснижающей терапии.

**Примечание.**  $HbA_{1c}$  — гликированный гемоглобин; арГПП-1 — агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1; АССЗ — атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания; иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа; рГИП/ГПП-1 — рецепторы глюкозозависимого инсулинотропного полипептида и глюкагоноподобного пептида-1; СД2 — сахарный диабет 2 типа; ХБП — хроническая болезнь почек; ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

назначении комбинированной сахароснижающей терапии с дебюта СД2.

Для большинства пациентов, не страдающих ССЗ, ХБП, ХСН, оптимальной комбинацией со старта лечения будет сочетание метформина и иДПП-4. Данная терапия позволит снизить риск прогрессирования СД2. Для пациентов, требующих назначения кардиопротективной терапии, комбинация метформина и иДПП-4 станет базой для последующей интенсификации, в первую очередь за счет иНГЛТ-2. Обширная доказательная база, удобство применения и благоприятный профиль безопасности делают комбинацию метформина и иДПП-4 лучшим вариантом для начала лечения СД2.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Работа выполнена по инициативе автора без привлечения дополнительного финансирования.

**Конфликт интересов.** Автор участвует в симпозиумах, поддерживаемых компаниями Герофарм, Нижфарм, КРКА, Акрихин, Берлин-Хеми

**Участие авторов.** Шестакова Е.А. — сбор и анализ данных литературы, написание текста статьи. Автор одобрил финальную версию статьи перед публикацией, выразил согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Клинические рекомендации. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. — М.: Российская ассоциация эндокринологов; 2022. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. *Clinical guidelines. Type 2 diabetes mellitus in adults*. Moscow: Russian Association of Endocrinologists; 2022. (In Russ.)]
- American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2026. *Diabetes Care*. 2026;49(Supplement\_1):S183–S215. doi: <https://doi.org/10.2337/dc26-S009>
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Эпидемиология и ключевые клинико-терапевтические показатели сахарного диабета в Российской Федерации в разрезе стратегических целей Всемирной организации здравоохранения // *Сахарный диабет*. — 2025. — Т. 28. — №1. — С. 4–17. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Epidemiology and key clinical and therapeutic indicators of diabetes mellitus in Russian Federation according to the World Health Organization's strategy goals. *Diabetes mellitus*. 2025;28(1):4–17. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM13292>
- 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>
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Сухарева О.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 12-й выпуск // *Сахарный диабет*. — 2025. — Т. 28. — №55. — С. 1–175. [Dedov I, Shestakova M, Sukhareva O, et al. Standards of Specialized Diabetes Care / Edited by Dedov II, Shestakova MV, Sukhareva OY. 12th Edition. *Diabetes mellitus*. 2025;28(55):1–175. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM202555>

6. Matthews DR, Paldanius PM, Proot P, et al; VERIFY study group. Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2019;394(10208):1519–1529. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32131-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32131-2)
7. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346(6):393–403. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa012512>
8. Cahn A, Wiviott SD, Mosenzon O, et al. Association of Baseline HbA1c With Cardiovascular and Renal Outcomes: Analyses From DECLARE-TIMI 58. *Diabetes Care*. 2022;45(4):938–946. doi: <https://doi.org/10.2337/dc21-1744>
9. Raz I, Mosenzon O, Bonaca MP, et al. DECLARE-TIMI 58: Participants' baseline characteristics. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(5):1102–1110. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13217>
10. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020;41(2):255–323. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>
11. Marx N, Federici M, Schütt K, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J*. 2023;44(39):4043–4140. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad192>
12. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2022;102(5S):S1–S127. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.06.008>
13. Harrington JL, de Albuquerque Rocha N, Patel KV, et al. Should Metformin Remain First-Line Medical Therapy for Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Atherosclerotic Cardiovascular Disease? An Alternative Approach. *Curr Diab Rep*. 2018;18(9):64. doi: <https://doi.org/10.1007/s11892-018-1035-z>
14. Бабенко А.Ю., Мосикян А.А., Макаренко И.Е., и др. Анализ эффективности и безопасности эвоглиптина по сравнению с ситаглиптином при добавлении к монотерапии метформином в русско-корейской популяции. Результаты исследования ЭВОКОМБИ // *Сахарный диабет*. — 2018. — Т. 21. — №4. — С. 241–254. [Babenko AY, Mosikyan AA, Makarenko IE, et al. Efficacy and safety of evogliptin versus sitagliptin as add on to metformin alone in a combined russian-korean population. Evo-combi trial. *Diabetes mellitus*. 2018;21(4):241–254. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM9586>
15. Kim G, Lim S, Kwon HS, et al. Efficacy and safety of evogliptin treatment in patients with type 2 diabetes: A multicentre, active-controlled, randomized, double-blind study with open-label extension (the EVERGREEN study). *Diabetes Obes Metab*. 2020;22(9):1527–1536. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.14061>
16. Park SH, Jeong HE, Oh IS, et al. Cardiovascular safety of evogliptin in patients with type 2 diabetes: A nationwide cohort study. *Diabetes Obes Metab*. 2021;23(6):1232–1241. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.14330>
17. Moon JS, Park IR, Kim HJ, et al. Efficacy and Safety of Evogliptin Add-on Therapy to Dapagliflozin/Metformin Combinations in Patients with Poorly Controlled Type 2 Diabetes Mellitus: A 24-Week Multicenter Randomized Placebo-Controlled Parallel-Design Phase-3 Trial with a 28-Week Extension. *Diabetes Metab J*. 2023;47(6):808–817. doi: <https://doi.org/10.4093/dmj.2022.0387>
18. Han E, Huh JH, Lee EY, et al. Efficacy and safety of evogliptin in patients with type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease: A multicentre, double-blind, randomized, comparative trial. *Diabetes Obes Metab*. 2022;24(4):752–756. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.14623>

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

**\*Шестакова Екатерина Алексеевна**, д.м.н. доцент, г.н.с. [Ekaterina A. Shestakova, MD, PhD, Associate Professor, chief research associate]; адрес: 117292, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117292 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6612-6851>; eLibrary SPIN: 1124-7600; e-mail: [katiashestakova@mail.ru](mailto:katiashestakova@mail.ru)

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

#### ЦИТИРОВАТЬ:

Шестакова Е.А. Концепция интенсивной стартовой терапии сахарного диабета 2 типа // *Сахарный диабет*. — 2026. — Т. 29. — №3. — С. 290–295. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13484>

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Shestakova EA. Rationale for the concept of combined initial therapy im type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2026;29(3):290–295 doi: <https://doi.org/10.14341/DM13484>

## СОЧЕТАНИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА С CHARGE СИНДРОМОМ: ИХ ВЗАИМНОЕ ВЛИЯНИЕ, СЛОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ



© Т.Л. Кураева, П.А. Чернуха, А.О. Емельянов\*

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

Синдром CHARGE является редким наследственным заболеванием (по оценкам разных авторов, частота составляет от 1:10 000 до 1:15 000 новорожденных), обусловленным наличием патогенных вариантов гена *CHD7*. Аббревиатура «CHARGE» складывается из основных компонентов синдрома: Coloboma (колобома), Heart disease (пороки сердца), Atresia of the choanae (атрезия хоан), Retarded growth and development (задержка роста и развития), Genital hypoplasia (гипоплазия наружных половых органов), Ear anomalies (пороки развития органов слуха). Синдром Ленца (СЛ) — похожая на описываемый синдром по ряду фенотипических признаков редкая генетическая патология (частота встречаемости в популяции 1:10 000), в основе которой наиболее часто лежат мутации гена *NAA10*. Клинически СЛ проявляется микрофтальмией/анофтальмией в сочетании с множественными мультисистемными аномалиями развития. Представляем уникальное клиническое наблюдение сочетания сахарного диабета 1 типа (СД1) и синдрома CHARGE. В статье обсуждаются проблемы дифференциальной диагностики синдромов CHARGE и Ленца при сочетании с развитием у ребенка СД1 с крайне низкой потребностью в инсулине и наличием тяжелой кахексии на фоне нутритивной недостаточности.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** гипогонадотропный гипогонадизм; колобома; ген *CHD7*; атрезия хоан; аномалии развития уха; синдром Ленца; микрофтальмия; ген *NAA10*.

## COMBINATION OF TYPE 1 DIABETES MELLITUS WITH CHARGE SYNDROME: THEIR MUTUAL INFLUENCE, DIAGNOSTIC DIFFICULTIES

© Tamara L. Kuraeva, Polina A. Chernukha, Andrey O. Emelyanov\*

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

CHARGE syndrome is a rare hereditary disorder (estimated by various authors to have an incidence of 1:10,000 to 1:15,000 newborns) caused by the presence of pathogenic variants of the *CHD7* gene. The acronym «CHARGE» stands for coloboma, heart disease, atresia of the choanae, retarded growth and development, genital hypoplasia, and ear anomalies. Lenz syndrome (LS) is a rare genetic disorder (with an incidence of 1:10,000 in the population) most often caused by mutations in the *NAA10* gene, which shares a number of phenotypic features with the syndrome described. LS clinically presents with microphthalmia/anophthalmia associated with multiple multisystem malformations. We present a unique clinical case of type 1 diabetes mellitus (T1DM) combined with CHARGE syndrome. This article discusses the challenges of differential diagnosis between CHARGE and Lenz syndromes in a child with additional T1DM with extremely low insulin requirements and severe cachexia associated with nutritional deficiency.

**KEYWORDS:** hypogonadotropic hypogonadism; coloboma; *CHD7* gene; choanal atresia; ear malformations; Lenz syndrome; microphthalmia; *NAA10* gene.

### ВВЕДЕНИЕ

Согласно современным представлениям, сахарный диабет (СД) детского и подросткового возраста отличается уникальным разнообразием. Кроме основного для этой возрастной категории аутоиммунного сахарного диабета 1 типа (СД1) [1, 2], у подростков с возрастающей распространенностью диагностируется СД 2 типа (СД2) [3], который еще три десятилетия назад считался уделом пациентов пожилого возраста. Распространенность моногенных форм СД невелика и составляет, по данным различных авторов, от 2 до 5% от всех форм СД детского и подросткового возраста [4, 5]. Однако диагностируемое количество больных с моногенными фор-

мами СД увеличивается, особенно в последнее десятилетие, что ассоциировано с совершенствованием методов молекулярно-генетического исследования (МГИ), позволяющего открывать новые редкие моногенные заболевания [6]. С другой стороны, нарастающая доступность МГИ в реальной клинической практике расширяет наши горизонты для изучения этих интереснейших патологий.

В случаях, когда СД сочетается с поражением других органов и систем, речь может идти либо о генетическом синдроме, в состав которого входит СД, либо о его случайном сочетании с экстрапанкреатическими заболеваниями. При синдромальных формах СД нарушение углеводного обмена происходит за счет мутаций генов, кодирующих функцию островковых клеток

либо определяющих эффективность действия инсулина на рецепторном уровне, что приводит к развитию разных форм СД: инсулинзависимого (но неиммунного) либо инсулиннезависимого с разной степенью инсулинорезистентности. Действие генов реализуется через синтез белков, имеющих не только специфичный, но и плеiotропный эффект на разные ткани. Экспрессия этих генов в ряде других органов и систем в сочетании с плеiotропным эффектом измененных белков приводит к развитию нарушения функции ряда структур, что клинически выражается в развитии СД с поражением других органов. При случайном сочетании СД с экстрапанкреатическими заболеваниями в основе поражения различных органов лежат разные причины, однако при этом возможно взаимное влияние двух заболеваний на течение каждого из них, изменяющее клиническую картину и затрудняющее клиническую диагностику.

Синдром CHARGE («CHARGE-синдром») — редкая генетическая патология (по оценкам разных авторов, от 1:10 000 до 1:15 000 новорожденных) [7, 8]. Причиной синдрома CHARGE являются мутации в гене *CHD7* (Chromodomain Helicase DNA-binding protein 7), который экспрессируется во многих тканях [9]. Этот белок входит в состав семейства ДНК-связывающих белков хромодоменой хеликазы, которые принимают участие в организации структуры хроматина, регулируя доступность ДНК для ядерных факторов. Так, к примеру, *CHD7* играет роль в посттрансляционной модификации гистонов, регуляции клеточного цикла и апоптозе, дифференцировке эмбриональных стволовых клеток, обеспечивает пролиферацию нейронов обонятельных луковиц и ушных раковин, участвует в развитии внутреннего уха [10, 11]. Аббревиатура «CHARGE» складывается из основных компонентов синдрома: Coloboma (колобома), Heart disease (пороки сердца), Atresia of the choanae (атрезия хоан), Retarded growth and development (задержка роста и развития), Genital hypoplasia (гипоплазия наружных половых органов), Ear anomalies (пороки развития органов слуха) [12].

**Цель работы** — описание клинических проявлений сочетания CHARGE синдрома и СД1.

## ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациент А. наблюдается с 8-летнего возраста в течение 8 лет. Из анамнеза: ребенок от 2-й беременности, протекавшей с угрозой прерывания на всем протяжении, родился в срок с весом 3400 г, длина тела 52 см. В возрасте 5 дней переведен в отделение неонатологии с диагнозом: вялотекущий внутриутробный увеит, ОС-микрофтальм 2 ст., микрокорнея, фиброз стекловидного тела; гипертензивно-гидроцефальный синдром. С раннего возраста отмечалось отставание в психомоторном развитии, нарушение остроты слуха, зрения, двусторонний крипторхизм. В возрасте 1 года генетиком клинически предположен синдром Ленца (СЛ). При консультации в НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца в 3 года диагностированы колобома диска зрительного нерва (ОД), микрофтальм, микрокорнея, частичный фиброз стекловидного тела (ОС). В 7 лет диагностирован СД1 в состоянии кетоза. Через 1,5 месяца развился аппендицит, осложнившийся перитонитом. В послеопе-

рационном периоде в связи с метеоризмом, болями в животе, запорами ребенок был переведен на питание смесью Nutrilon пепти гастро с добавлением каш и мясного пюре. Такое низкокалорийное питание сохранялось на протяжении года до поступления в НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова. За следующие 1,5 года ребенок не вырос, похудел на 3 кг. Первая госпитализация в НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова в 8-летнем возрасте в тяжелом состоянии. Отмечалось выраженное истощение (SDS веса -6,913, SDS индекса массы тела (ИМТ) -4,863) и отставание в росте (SDS роста -3,977), метеоризм, резкая слабость. Также отмечалась тяжелая мышечная гипотония: ребенок с трудом сидит, стоит с поддержкой, не ходит. Пациент возбужден, постоянно громко плачет, просит есть, негативен до агрессии, не способен пережевывать пищу, употребляет только гомогенизированные продукты. Речь не развита. Из особенностей: микрофтальмия слева, дисплазия лицевого черепа, маленькие, неправильной формы ушные раковины, аномальное строение и расположение зубов. Со стороны полового статуса — микропенис, отсутствие яичек в мошонке и паховых каналах (рис. 1). Получал инсулинотерапию (НовоРapid по 0,1 Ед на прием пищи, суммарно до 1 Ед/сут.), гликированный гемоглобин ( $HbA_{1c}$ ) — 7,3%. Было высказано предположение, что наблюдаемые клинические проявления обусловлены тяжестью течения СД. Не исключалось также наличие неизвестной синдромальной формы СД. В то же время при расширении питания не наблюдалось усугубления проблем со стороны ЖКТ: исчезли боли в животе и метеоризм. В течение недели запоры сменились ежедневным обильным стулом, отмечена прибавка массы тела на 1 кг, исчезла тяжелая полифагия, уменьшилась агрессия, улучшилось настроение. Наблюдалось значимое уменьшение мышечной гипотонии (ребенок уверенно сидит и стоит, начал ходить). Доза инсулина была скорректирована и увеличена до 7 Ед. При обследовании обнаруженный высокий титр антител к тирозинфосфатазе (IA-2) >400 Ед/мл при референсных значениях 0–10 Ед/мл позволил верифицировать диагноз СД1. При МГИ панели генов «Сахарный диабет – гиперинсулинизм» мутаций, определяющих развитие моногенных форм СД, не выявлено.

Повторная госпитализация через 2 года (в 9 лет 10 месяцев). Отмечалась прибавка в росте 13 см (SDS роста -3,131), уменьшение дефицита массы тела (SDS ИМТ -0,739). Ребенок достаточно уверенно ходит. Наблюдалась положительная динамика в отношении психоречевого развития — обучается во 2-м классе коррекционной школы. Аппетит снизился до умеренного, однако жевательная функция не восстановилась. Таким образом, тяжесть состояния ребенка при первичной госпитализации была обусловлена в первую очередь выраженными нарушениями в питании ребенка. При восстановлении достаточного питания показатели гликемического профиля отличались значительной вариабельностью при сохранении относительно невысокой потребности в инсулине (0,6 Ед/кг массы тела),  $HbA_{1c}$  — 8,4%.

При обследовании сурдологом диагностирована двусторонняя тугоухость II степени слева и IV степени справа с перспективой бинаурального слухопротезирования цифровыми многоканальными слуховыми аппаратами. При МГИ в гене *CHD7* (NM 017780.4) в донорном



**Рисунок 1.** Внешний вид пациента с CHARGE-синдромом и сахарным диабетом 1 типа в 8-летнем возрасте.

сайте сплайсинга 18-го интрона выявлена замена в гетерозиготном состоянии с.4353+1G>T (CHARGE синдром). Верификация диагноза позволила рассмотреть нарушение глотания как проявление бульбарного/псевдобульбарного синдрома, характерного для синдрома CHARGE.

Следующая госпитализация через 5 лет в возрасте 14,5 лет. Сохраняются допубертатные невысокие темпы роста: вырос на 13 см (SDS роста -3,6) с увеличением дефицита массы тела (SDS ИМТ -2,71). Более очевидной становится асимметрия осанки за счет правого надплечья и угла лопатки, выраженный кифоз грудного отдела, S-образный сколиоз (рис. 2). Костный возраст отстает от паспортного на 5 лет. Половой статус не изменился. Отмечается положительная динамика в умственном развитии, мальчик посещает коррекционную школу, владеет навыками письма, чтения; однако наблюдается стереотипия в поведении — повторение одних и тех же фраз, эхолалии, отсутствие заинтере-

сованности в коммуникации со сверстниками, периодически элементы аутоагрессии (кусает себя, когда злится). Содержание половых гормонов в крови — на допубертатном уровне (ЛГ 0,2 Ед/л, ФСГ 0,7 Ед/л, тестостерон 0,32 нмоль/л). При УЗИ в мошонке яички не определяются, в паховых каналах в проекции глубокого пахового кольца определяются овальные гипохогенные структуры, аваскулярные при ЦДК (четкая дифференцировка внутренней структуры не определяется), по 0,05 мл с обеих сторон.

HbA<sub>1c</sub> остается на том же уровне — 8,4%. Сохраняется лабильное течение СД на фоне непостоянного аппетита и эмоциональных реакций.

Учитывая наличие генетически подтвержденного диагноза, отставание костного возраста, социальную дезадаптацию пациента, в перспективе планируется проведение заместительной гормональной терапии препаратами тестостерона, консультация хирурга для решения вопроса о низведении яичек в мошонку.



Рисунок 2. Внешний вид пациента с CHARGE-синдромом и сахарным диабетом 1 типа в возрасте 14,5 лет.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Синдром CHARGE является мультисистемным заболеванием, которое диагностируется на основании четких критериев [13] (табл. 1).

Примечательно, что один из больших критериев синдрома (колобома) может встречаться как на одном глазу, так и бинокулярно: у ребенка с синдромом CHARGE, описанного Левиашвили Ж.Г. и соавт., выявлена двусторонняя колобома (диска зрительного нерва и сосудистой оболочки) [14].

Наряду с синдромом CHARGE существует схожая по некоторым фенотипическим признакам редкая (частота встречаемости в популяции 1:10 000) генетическая патология — СЛ, для которой характерно наличие односторонней/двусторонней микрофтальмии или аноф-

тальмии в сочетании с различными аномалиями развития костно-мышечной, нервной и других систем органов (табл. 2). Наиболее частой причиной СЛ служат мутации гена *NAA10* на X-хромосоме, кодирующего N-альфа-ацетилтрансферазу 10, которая является субъединицей фермента N-альфа-ацетилтрансферазы А. Этот фермент принимает активное участие в посттрансляционной модификации белков, а именно в их N-концевом ацетилировании [15, 16].

Данное наблюдение представляет интерес с клинической точки зрения по нескольким причинам. Клинические проявления CHARGE-синдрома близки к проявлениям СЛ: колобома (диска зрительного нерва, роговицы, цилиарного тела), микрофтальмия, микрокорнея, аномалии наружного и среднего уха, умственная отсталость, задержка психомоторного развития, поведение

Таблица 1. Критерии CHARGE-синдрома

| CHARGE-синдром: 2 больших + любое количество малых критериев |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Большие критерии                                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Колобома</li> <li>• Атрезия хоан</li> <li>• Аномалии наружного, среднего или внутреннего уха, включая гипоплазию полукружных каналов</li> <li>• Патогенный вариант гена <i>CHD7</i></li> </ul>                                                                                                                                                                                    |
| Малые критерии                                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Дисфункция черепных нервов (в т. ч. потеря слуха)</li> <li>• Дисфагия/трудности с кормлением</li> <li>• Структурные аномалии головного мозга</li> <li>• Задержка развития/умственная отсталость/аутизм</li> <li>• Гипоталамо-гипофизарная дисфункция</li> <li>• Аномалии половых и внутренних органов (сердце, пищевод, почки)</li> <li>• Аномалии скелета/конечностей</li> </ul> |

Таблица 2. Дифференциальная диагностика

|                                                                  | Синдром CHARGE | Синдром Ленца                                                           | Пациент А.                                                     |
|------------------------------------------------------------------|----------------|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| <b>Орган зрения</b>                                              |                |                                                                         |                                                                |
| Колобома (диска зрительного нерва, роговицы, цилиарного тела)    | +              | +                                                                       | +<br>OD - колобома диска зрительного нерва                     |
| Микрофтальмия/Анофтальмия                                        | +              | +                                                                       | +                                                              |
| Микрокорнеа                                                      | +              | +                                                                       | +                                                              |
| Блефароптоз                                                      | -              | +                                                                       | -                                                              |
| <b>ЛОР-органы</b>                                                |                |                                                                         |                                                                |
| Аномалии ушной раковины                                          | +              | +<br>Чрезмерно закрученный завиток ушной раковины, низко посаженные уши | +<br>Маленькие, неправильной формы ушные раковины              |
| Патология среднего уха                                           | +              | +<br>Рецидивирующие средние отиты                                       | -                                                              |
| Аномалии внутреннего уха, включая гипоплазию полукружных каналов | +              | -                                                                       | -                                                              |
| Атрезия хоан                                                     | +              | -                                                                       | -                                                              |
| Расщелина неба                                                   | +              | +                                                                       | -                                                              |
| <b>Ротовая полость</b>                                           |                |                                                                         |                                                                |
| Готическое небо                                                  | -              | +                                                                       | -                                                              |
| Агенезия верхних латеральных резцов                              | -              | +                                                                       | -                                                              |
| Нерегулярный ряд нижних резцов                                   | -              | +                                                                       | -                                                              |
| Скученность зубов                                                | -              | +                                                                       | +                                                              |
| Дисфагия/трудности с кормлением                                  | +              | -                                                                       | +                                                              |
| <b>Нервная система</b>                                           |                |                                                                         |                                                                |
| Дисфункция черепных нервов                                       | +              | -                                                                       | Смешанная тугоухость, anosmia, дисфагия                        |
| Умственная отсталость                                            | +              | +                                                                       | +                                                              |
| Задержка психомоторного развития                                 | +              | +                                                                       | +                                                              |
| Гипотония мышц                                                   | -              | +                                                                       | +                                                              |
| Судорожный синдром                                               | -              | +                                                                       | -                                                              |
| Агрессивность, аутоагрессия                                      | +              | +                                                                       | +                                                              |
| Поведение с элементами аутизма                                   | +              | +                                                                       | +                                                              |
| Структурные аномалии головного мозга                             | +              | -                                                                       | +<br>Гипоплазия обонятельных луковиц, гипоплазия аденогипофиза |
| <b>Эндокринная система</b>                                       |                |                                                                         |                                                                |
| Гипоталамо-гипофизарная дисфункция                               | +              | +                                                                       | +<br>Гипогонадотропный гипогонадизм                            |
| <b>Костно-мышечная система</b>                                   |                |                                                                         |                                                                |
| Сколиоз/кифоз                                                    | +              | +                                                                       | +<br>S-образный сколиоз, грудной кифоз                         |
| Аномалии кистей/стоп                                             | +              | +                                                                       | -                                                              |
| Аномалии грудной клетки/ключиц                                   | -              | +                                                                       | -                                                              |

Продолжение таблицы 2

|                                               | Синдром CHARGE | Синдром Ленца | Пациент А. |
|-----------------------------------------------|----------------|---------------|------------|
| <b>Мочеполовая система</b>                    |                |               |            |
| Крипторхизм                                   | +              | +             | +          |
| Микропенис                                    | +              | -             | +          |
| Аномалии почек                                | +              | +             | -          |
| <b>Другие внутренние органы</b>               |                |               |            |
| Аномалии сердца, пищевода                     | +              | +             | -          |
| Ларинготрахеобронхомаляция, гипоплазия легких | -              | +             | -          |
| Пилоростеноз, мегаколон, ректальный пролапс   | +/-            | +             | -          |

с элементами аутизма, патология костно-мышечной системы на различных уровнях (сколиоз/кифоз, аномалии кистей и стоп, аномалии грудной клетки), крипторхизм, аномалии почек. Клиническая картина, наблюдавшаяся у нашего пациента, характеризуется примерно равным количеством симптомов, соответствующих критериям диагностики СЛ и CHARGE-синдрома. Таким образом, клиническая верификация диагноза представляла определенные трудности, в связи с чем проведение МГИ было обоснованно.

Похожие фенотипические особенности имеют и другие моногенные заболевания, среди которых клинически наиболее близок к CHARGE-синдрому синдром Кабуки. Оба синдрома имеют ряд схожих проявлений: аномалии ушных раковин, расщелина неба; колобома; различные аномалии скелета; постнатальная задержка роста; пороки сердца и органов мочеполовой системы; задержка умственного развития. Верифицировать диагноз позволяет только МГИ [17–19].

Взаимное влияние СД1 и синдрома CHARGE у данного пациента значительно осложняют осмысление происходящих с ребенком процессов. Вклад двух заболеваний при их случайном сочетании может изменять клиническую картину таким образом, что эти пациенты не всегда будут понятны для диагностики. Можно предполагать наличие случайного сочетания синдрома с СД1, хотя высказывается мнение, что при синдроме CHARGE не исключаются различные аутоиммунные нарушения. Однако в доступной нам литературе мы не встретили описания подобных случаев. Верификация диагноза «CHARGE-синдром» с помощью МГИ необходима для предоставления родителям пациента информации обо всех возможных клинических проявлениях заболевания, а также о его репродуктивном потенциале. Подход к терапии данной патологии должен быть мультидисциплинарным.

Для синдрома CHARGE характерны проявления агрессивного поведения [20], что имело место и у нашего пациента. В то же время кахексия не относится к числу патогномоничных для данного заболевания симптомов. В представленном нами наблюдении выраженный дефицит массы тела и агрессия, наблюдавшиеся у пациента при поступлении, вероятно, носили вторичный характер. Главной причиной явилась неправильная оценка данных клинических проявлений, что привело к дисбалансу в рационе. Пациент более года получал специализированные низкокалорийные лечебные ди-

етические смеси в качестве основных приемов пищи при минимальном потреблении обычных продуктов питания. Таким образом, сформировался порочный круг, в котором первичные соматические нарушения и вторичные психогенные факторы взаимно отягощали друг друга. Несмотря на восстановление адекватного питания, сохраняющаяся дисфагия вносит вклад в тяжесть состояния пациента и сохраняющийся дефицит массы тела. Пищевое поведение ребенка избирательно, он до сих пор вынужден употреблять пищу только в гомогенизированном виде.

Среди клинических проявлений CHARGE синдрома описана постнатальная задержка роста, причем около 10% случаев могут быть обусловлены СТГ-дефицитом, который отвечает на терапию рекомбинантным гормоном роста (рГР) [21].

У нашего пациента при первом обращении отмечалась выраженная задержка роста (SDS роста -3,977), которая сохранилась при динамическом наблюдении ребенка после купирования острого состояния кахексии. Учитывая наличие лабильного течения СД1 у ребенка, тяжесть состояния, обусловленную наличием сочетанной патологии различных систем органов, в особенности, центральной нервной системы, приводящей к выраженной социальной дезадаптации, вопрос о возможности терапии рГР не поднимался, несмотря на наличие теоретической возможности проведения СТГ-стимуляционных проб.

С другой стороны, представленное наблюдение демонстрирует возможность достижения значительного прогресса в компенсации патологий различных органов, что является ключевой задачей ведения пациентов с мультисистемными генетическими заболеваниями.

Благодаря скоординированным действиям специалистов разного профиля наблюдается выраженная положительная динамика в состоянии пациента, значительное изменение прогноза не только в отношении здоровья, но и в социальной адаптации, внушающее надежду на возможность его самостоятельной жизни в будущем. Этапы реабилитации включали: бинауральное слухопротезирование, ОС — индивидуальное глазное протезирование, психолого-педагогическое сопровождение. Мальчик посещает коррекционную школу, обучился чтению и письму.

В исследовании Hartshorne и соавт. оценивалось качество жизни 53 подростков и взрослых (22 из которых

были в возрасте от 13 до 17 лет) с синдромом CHARGE. Почти четверть ( $n=7/31$ , 23%) обследованных в возрасте 18 лет и старше жили самостоятельно, причем 16 человек (30%) продолжили обучение после окончания средней школы, а один из них даже получил степень магистра [22].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Качество жизни пациентов с синдромом CHARGE определяется не только их диагнозом, но и доступностью, качеством и своевременностью предоставляемой поддержки, включая ее социальные аспекты. Достижение высокого уровня благополучия таких пациентов невозможно без создания доступной и непрерывной системы поддержки, ориентированной на их многочисленные потребности. Дальнейшая работа в этом направлении должна способствовать не только компенсации клинических проявлений, но и успешной интеграции пациентов с синдромом CHARGE в общество.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Молекулярно-генетическое исследование выполнено в рамках программы «Альфа-Эндо» благотворительного фонда «Культура благотворительности».

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

**Участие авторов.** Кураева Т.Л. — участие в организации и планировании исследования, анализ материала, написание статьи; Чернуха П.А. — участие в планировании исследования, анализе материала, написании статьи; Емельянов А.О. — анализ материала, внесение существенных правок в текст статьи, подготовка статьи к печати.

**Благодарности.** Авторы выражают благодарность рецензентам за глубокий анализ данного материала. Авторы учли большинство из предложений рецензентов.

**Согласие на публикацию.** Авторы настоящей статьи получили письменное разрешение от законного представителя упомянутого в статье пациента на публикацию его медицинских данных в журнале «Сахарный диабет».

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Дедов И.И., Шестакова М.В., Сухарева О.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, О.Ю. Сухаревой. 12-й выпуск // *Сахарный диабет*. — 2025. — Т. 28. — №55. — С. 1–175. [Dedov I, Shestakova M, Sukhareva O, et al. Standards of Specialized Diabetes Care / Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V., Sukhareva O. Yu. 12th Edition. *Diabetes mellitus*. 2025;28(55):1–175. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM202555>
- 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, Bezlepikina 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>
- Еремина И.А., Кураева Т.Л., Зильберман Л.И., и др. Клинический полиморфизм сахарного диабета 2-го типа в детском возрасте - первое исследование в России // *Проблемы эндокринологии*. — 2015. — Т. 61. — №6. — С. 10–16. [Eremina IA, Kuraeva TL, Zilberman LI, et al. Clinical polymorphism of type 2 diabetes in children - the first study in Russia. *Problems of Endocrinology*. 2015;61(6):10–16. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl201561610-16>
- Greeley SAW, Polak M, Njølstad PR, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2022;23(8):1188–1211. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.13426>
- Riddle MC, Philipson LH, Rich SS, et al. Monogenic Diabetes: From Genetic Insights to Population-Based Precision in Care. Reflections From a *Diabetes Care* Editors' Expert Forum. *Diabetes Care*. 2020;43(12):3117–3128. doi: <https://doi.org/10.2337/dci20-0065>
- Antal Z. Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY): Genetic Causes, Clinical Characteristics, Considerations for Testing, and Treatment Options. *Endocrines*. 2021;2(4):485–501. doi: <https://doi.org/10.3390/endocrines2040043>
- Usman N, Sur M. *CHARGE Syndrome*. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559199/>
- Chetty M, Roberts TS, Elmubarak M, et al. CHARGE syndrome: genetic aspects and dental challenges, a review and case presentation. *Head Face Med*. 2020;16(1):10. doi: <https://doi.org/10.1186/s13005-020-00224-4>
- Liu C, Xiong Q, Li Q, et al. CHD7 regulates bone-fat balance by suppressing PPAR- $\gamma$  signaling. *Nat Commun*. 2022;13(1):1989. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-022-29633-6>
- Muhammad T, Pastore SF, Good K, Ausió J, Vincent JB. Chromatin gatekeeper and modifier CHD proteins in development, and in autism and other neurological disorders. *Psychiatr Genet*. 2023;33(6):213–232. doi: <https://doi.org/10.1097/YPG.0000000000000353>
- Shan Y, Yao L, Li L, Gao X, Jiang J. A novel CHD7 variant in a chinese family with CHARGE syndrome. *Genes Genomics*. 2024;46(3):379–387. doi: <https://doi.org/10.1007/s13258-023-01411-8>
- Кокорева К.Д., Чурунов И.С., Безлепкина О.В. Врожденный изолированный гипогонадотропный гипогонадизм: клинический и молекулярно-генетический полиморфизм // *Проблемы эндокринологии*. — 2021. — Т. 67. — №4. — С. 46–56. [Kokoreva KD, Chugunov IS, Bezlepikina OB. Molecular genetics and phenotypic features of congenital isolated hypogonadotropic hypogonadism. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(4):46–56. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl12787>
- Hale CL, Niederriter AN, Green GE, Martin DM. Atypical phenotypes associated with pathogenic CHD7 variants and a proposal for broadening CHARGE syndrome clinical diagnostic criteria. *Am J Med Genet A*. 2016;170A(2):344–354. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37435>
- Левиашвили Ж.Г., Савенкова Н.Д., Горкина О.К., и др. CHARGE-синдром // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2020. — Т. 65. — №1. — С. 116–121. [Leviashvili JG, Savenkova ND, Gorkina OK, et al. CHARGE syndrome. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)*. 2020;65(1):116–121. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-1-116-121>
- Министерство здравоохранения Российской Федерации, Министерство здравоохранения Республики Крым. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с синдромом Ленца. — Симферополь; 2017. [Ministerstvo zdoravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii, Ministerstvo zdoravookhraneniya Respubliki Krym. *Federal'nyye klinicheskiye rekomendatsii po okazaniyu meditsinskoy pomoshchi detyam s sindromom Lentsa*. Simferopol'; 2017. (In Russ.)]
- Wu Y, Lyon GJ. NAA10-related syndrome. *Exp Mol Med*. 2018;50(7):1–10. doi: <https://doi.org/10.1038/s12276-018-0098-x>
- Di Candia F, Fontana P, Paglia P, et al. Clinical heterogeneity of Kabuki syndrome in a cohort of Italian patients and review of the literature. *Eur J Pediatr*. 2022;181(1):171–187. doi: <https://doi.org/10.1007/s00431-021-04108-w>
- Бенина А.Р., Меликян М.А. Врожденный гиперинсулинизм в составе синдрома Кабуки // *Проблемы эндокринологии*. — 2022. — Т. 68. — №5. — С. 91–96. [Benina AR, Melikyan MA. Congenital hyperinsulinism as a part of Kabuki syndrome. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(5):91–96. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl13145>

19. Lingam G, Sen AC, Lingam V, et al. Ocular coloboma-a comprehensive review for the clinician. *Eye (Lond)*. 2021;35(8):2086–2109. doi: <https://doi.org/10.1038/s41433-021-01501-5>
20. Hartshorne TS, Stratton KK, Brown D, et al. Behavior in CHARGE syndrome. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet*. 2017;175C:431–438. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31588>
21. Costa C, Coutinho E, Santos-Silva R, et al. Neonatal presentation of growth hormone deficiency in CHARGE syndrome: the benefit of early treatment on long-term growth. *Arch Endocrinol Metab*. 2020;64(4):487–491. doi: <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000231>
22. Hartshorne N, Hudson A, MacCuspie J, et al. Quality of life in adolescents and adults with CHARGE syndrome. *Am J Med Genet A*. 2016;170(8):2012–2021. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37769>

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

**\*Емельянов Андрей Олегович**, к.м.н. [**Andrey O. Emelyanov**, MD, PhD]; адрес: Россия, 117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117292 Moscow, Russia], ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3742-0231>; e-library SPIN: 8110-5540; e-mail: endiab@mail.ru

**Кураева Тамара Леонидовна**, д.м.н. [Tamara L. Kuraeva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4950-3920>; e-library SPIN: 8206-0406; e-mail: diabetkuraeva@mail.ru

**Чернуха Полина Алексеевна** [Polina A. Chernukha, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-9369-6090>; e-mail: chpolina2@gmail.com

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

#### ЦИТИРОВАТЬ:

Кураева Т.Л., Чернуха П.А., Емельянов А.О. Сочетание сахарного диабета 1 типа с CHARGE синдромом: их взаимное влияние, сложности диагностики // *Сахарный диабет*. — 2026. — Т. 29. — №3. — С. 296–303. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13434>

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Kuraeva TL, Chernukha PA, Emelyanov AO. Combination of type 1 diabetes mellitus with CHARGE syndrome: their mutual influence, diagnostic difficulties. *Diabetes Mellitus*. 2026;29(3):296–303. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13434>



