



У РОССИЙСКАЯ МЕЖДИСЦИПЛИНАРНАЯ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

**«САХАРНЫЙ ДИАБЕТ — 2023:
ОТ МОНИТОРИНГА К УПРАВЛЕНИЮ»**

19-20 апреля 2023 г.

**ПАРАМЕТРЫ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ ГЛИКЕМИИ И УРОВЕНЬ ЦИТОКИНОВ,
РЕГУЛИРУЮЩИХ ВОСПАЛЕНИЕ И ПРОЦЕССЫ ФИБРОЗИРОВАНИЯ,
У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА
С РАЗЛИЧНОЙ ВЫРАЖЕННОСТЬЮ АТЕРОСКЛЕРОЗА**

Королева Е.А., Орлов Н.Б., Хапаев Р.С., Корбут А.И., Климонтов В.В.

*Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной
лимфологии – филиал ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН, г.
Новосибирск, Россия*

Актуальность

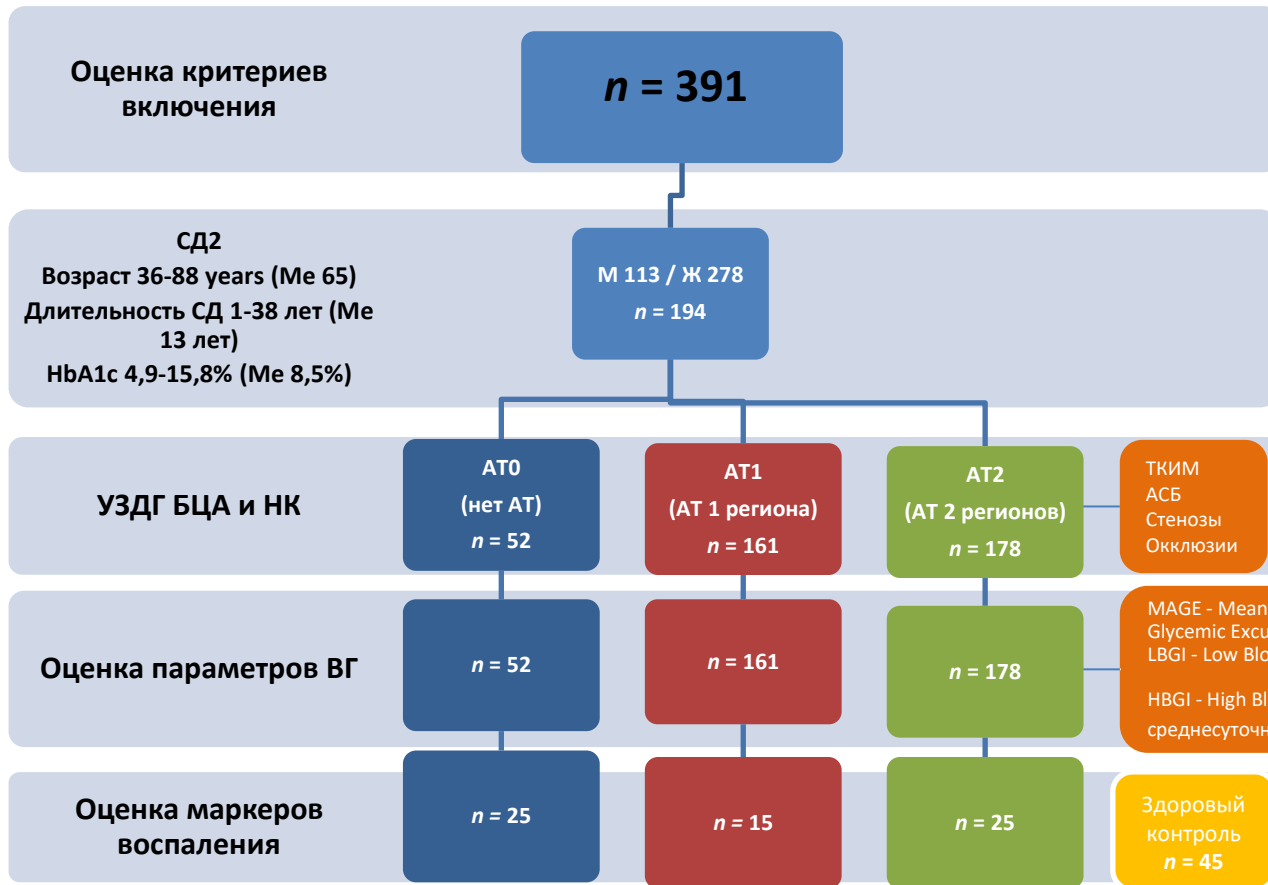
- Атеросклеротическое поражение артерий входит в число наиболее распространенных и социально значимых осложнений сахарного диабета 2 типа (СД2). Поражение артерий нижних конечностей (АНК) является фактором риска развития синдрома диабетической стопы и ампутаций конечностей [1]. Атеросклероз сонных артерий (СА) ассоциирован с риском инсульта [2].
- Традиционные факторы риска атеросклероза (артериальная гипертензия, курение, дислипидемия, гипергликемия) не всегда могут объяснить скорость развития и распространенность атеросклероза у конкретного пациента с СД2.
- Одним из значимых факторов риска сердечно-сосудистых осложнений признана высокая вариабельность уровня глюкозы (ВГ).
- Показано, что повышение ВГ связано с хроническим вялотекущим воспалением, что является важным механизмом развития осложнений [3, 4].

Цель исследования:

определить роль вариабельности гликемии в развитии хронического воспаления у больных СД2 с различной выраженностью атеросклероза

1. Mohammadi K, Woodward M, Hirakawa Y, Zoungas S, Colagiuri S, Hamet P, Harrap S, Poulter N, Matthews DR, Marre M, Chalmers J; ADVANCE Collaborative Group. Presentations of major peripheral arterial disease and risk of major outcomes in patients with type 2 diabetes: results from the ADVANCE-ON study. *Cardiovasc Diabetol*. 2016;15(1):129. doi: 10.1186/s12933-016-0446-x.
2. Ali FS, Bader N, Zuberi BF, Banu S. Frequency of silent carotid artery stenosis in diabetics and its associated factors: An analysis in tertiary care hospital. *Pak J Med Sci*. 2020;36(6):1270-1274. doi: 10.12669/pjms.36.6.2306.
3. Martínez M, Santamarina J, Pavesi A, Musso C, Umpierrez GE. Glycemic variability and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2021;9(1):e002032. doi: 10.1136/bmjdr-2020-002032.
4. V. V. Klimontov, "Impact of glycemic variability on cardiovascular risk in diabetes," *Kardiologija*, vol. 17, no. 10, pp. 80–87, 2018.

Дизайн исследования



Критерии включения:

- М и Ж с СД2
- Возраст ≥ 40 лет
- СД2 > 1 года
- На сахароснижающей терапии

Критерии исключения:

- Критическая ишемия НК;
- онкологические, аутоиммунные заболевания;
- острые инфекции и / или воспалительные заболевания;
- тяжелая ДН;
- ХБП С5, ЗПТ;
- лечение глюкокортикоидами, иммуносупрессантами, цитостатиками в предшествующие 3 месяца

MAGE - Mean Amplitude of Glycemic Excursions
LBGI - Low Blood Glucose Index
HBGI - High Blood Glucose Index
среднесуточная гликемия

мультиплексный анализ (PlexPro™ Human Cytokine 27-plex, Bio-Rad Laboratories, США)
Определение 27 цитокинов, вовлеченных в хроническое воспаление, ангиогенез и ремоделирование сосудистой стенки

Клиническая характеристика пациентов

Параметр	Группы пациентов		
	АТ0 (n=52)	АТ1 (n=161)	АТ2 (n=178)
Пол, м/ж, n (%)	9/43 (21/79)	53/108 (32/68)	52/126 (29/71)
Возраст, годы	56 (50 – 62)	64 (57 – 69)**	68 (62,5 – 71)***###
Длительность СД, годы	7 (4 – 13)	10 (6 – 15)	15,5 (10 – 22)***###
ИМТ, кг/м ²	37,7 (32,7 – 42,8)	32,8 (29,4 – 36,8)*	32,1 (28,9 – 37,2)**
Окружность талии/окружность бедер	0,97 (0,9 – 1,04)	0,94 (0,91–0,99)	0,98 (0,93–1,07)###
Курение, n (%)	6 (11,5)	18 (11,8)	19 (10,7)
Диабетическая ретинопатия, n (%)	20 (38,5)	64 (43)	113 (63)***
ХБП, n (%)	12 (23,1)	45 (30)	66 (37)
Артериальная гипертензия, n (%)	48 (92,3)	147 (97)	177 (99,4)
Длительность артериальной гипертензии, годы	11 (7 – 17)	15 (6 – 22)	18 (10 – 28)**##
ИБС, n (%)	8 (15,4)	36 (23,4)	105 (58,7)***###
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	1 (1,9)	9 (7)	37 (21)***###
Коронарная реваскуляризация в анамнезе, n (%)	3 (5,8)	8 (6)	36 (21)****
ОНМК, n (%)	0	8 (6)	27 (16)**##

* различия с группой АТ0, * p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001

различия с группой АТ1, # p<0,05, ## p<0,01, ### p<0,001

Данные представлены как медианы и интерквартильные интервалы

Значения параметров цитокинов у пациентов с СД 2 типа без атеросклероза (АТ0), с атеросклерозом одного региона (АТ1) и атеросклерозом 2 регионов (АТ2)

Параметр	Контроль (n=45)	АТ0 (n=19)	АТ1 (n=26)	АТ2 (n=19)
IL-1ra	301 (201; 352)	306 (107; 454)	306 (62; 484)*	358 (132; 469)**
IL-2	2,1 (0,4;3,0)	2,4 (1,5; 3,4)	2,8 (1,0; 3,4)	2,4 (1,5; 3,4)*
IL-8	5,9 (2,4; 9,0)	9,4 (4,6; 13,7)	9,4 (7,2; 13,3)	9,0 (6,4; 13,1)**
IL-9	133 (112; 166)	186 (141; 197) ***	187 (154; 194)***	184 (161; 198)***
IL-12 (p70)	1,01 (0,46; 1,56)	2,13 (1,01; 2,1) ***	1,56 (1,01; 2,7)*	1,56 (1,56; 2,1)***
IL-17A	3,4 (2,8; 4,6)	7,5 (5,4; 8,7)***	5,9 (5,0; 6,6)	6,2 (4,5; 7,0)***
bFGF	19 (13; 29)	29 (23; 35)*	33 (24; 34)*	33 (27; 35)***
G-CSF	97 (72; 125)	123 (90; 153)	101 (78; 142)	128 (112; 193)*
GM-CSF	1,5 (1,2; 1,8)	2,6 (2,1; 3,5)***	2,9 (1,5; 4,0)*	2,7 (1,5; 3,0)***
IP-10	164 (120; 192)	805 (649; 1473) ***	438 (163; 639)***	658 (439; 797)***
MIP-1a	1,8 (1,3; 2,4)	2,6 (2,2; 4,4)***	2,4 (1,7; 2,9)	2,4 (2,1; 3,6)
RANTES	5536 (2184; 6724)	11451 (8298; 100000)***	12035 (5339; 100000) ***	9477 (7254; 100000)**
VEGF	113 (78; 143)	30,9 (0,0; 109,2)***	8,7 (0,0; 124)	1,31 (0,0; 109)

* различия с группой контроля, * p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001

Данные представлены как медианы и интерквартильные интервалы

Параметры вариабельности гликемии у пациентов с СД2 с различной выраженностью атеросклероза

Параметр	АТ0 (n=52)	АТ1 (n=161)	АТ2 (n=178)	P
Среднесуточная гликемия	8,8 (7,6; 11,2)	8,9 (8,1; 10,5)	8,4 (7,7; 11,4)	0,6
MAGE	2,8 (1,8; 3,7)	3,5 (2,6; 4,2)	4,4 (3,2; 5,4)	0,006
LBGI	0 (0; 0,2)	0,07 (0; 0,6)	0,14 (0; 3)	0,1
HBGI	5,9 (2,7; 12,7)	7,3 (3,6; 10,9)	8,6 (4,2; 14,9)	0,3

Достоверность различий оценивалась по критерию Краскела-Уоллеса

Факторы риска сочетанного атеросклероза сонных артерий и нижних конечностей у больных СД 2 типа. Результаты ROC-анализа

Параметр	ОШ	ДИ 95%	P
Возраст ≥ 65 лет	2,15	1,38 – 3,33	<0,001
Длительность СД2 ≥ 12 лет	3,6	2,29 – 5,69	<0,001
Отношение ОТ/ОБ ≥ 0,97	3,23	1,79 – 5,80	<0,001
Длительность ИТ ≥ 5 лет	3,18	2,01 – 5,03	<0,001
Длительность АГ ≥ 16 лет	1,65	1,07 – 2,54	0,02
Максимальное значение ТКИМ ≥ 0,85 мм	1,8	1,16 – 2,77	0,008

Факторы риска атеросклероза одной локализации либо сочетанного атеросклероза сонных артерий и нижних конечностей у больных СД 2 типа. Результаты мультиномиального дискриминантного анализа

Фактор	Константа	Коэффициент D	Константы дискриминации		Значение p для λ Уилкса	Точность, %
			Одна локализация	Сочетанная локализация		
Возраст, годы	-7,31	0,114	-0,454	0,091	<0,001	48,3
ИМТ, кг/м ²	5,39	-0,159	-0,085	0,34	<0,001	43,6
Длительность СД, годы	-1,64	0,122	-0,249	0,039	<0,001	37,0
MAGE, ммоль/л	-2,25	0,58	-0,188	0,038	0,01	37,5
pСКФ, мл/мин	3,65	-0,0532	-0,234	0,0155	<0,001	41,2
IL-17A, пг/мл	-3,12	0,498	-0,231	0,245	0,002	43,1
IP-10, пг/мл	1,19	-0,00163	-0,07	0,282	0,02	41,5

Заключение.

Атеросклероз сонных артерий и артерий нижних конечностей у больных СД2 ассоциирован с:

- возрастом
- длительностью СД2 и АГ, инсулинотерапии
- инсулинорезистентностью
- повышением вариабельности гликемии
- изменения концентраций цитокинов характеризуются повышением провоспалительных регуляторов, фактора роста фибробластов (bFGF) и снижением ангиогенного фактора (VEGF)
- изменения концентраций цитокинов в сыворотке крови в большей степени ассоциированы с наличием СД, нежели с выраженностью атеросклероза