НЕКОММЕРЧЕСКОЕ АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО

«МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ КАРАГАНДЫ»

**АННОТАЦИЯ**

диссертационной работы на соискание ученой степени доктора философии на тему: «Биомаркеры регуляции гликемии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и кардиоваскулярными событиями».

Специальность: 6D110100 Медицина

Исполнитель: докторант Шерьязданова Динара Нурлановна

Научный консультант:

Ларюшина Елена Михайловна, к.м.н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней, НАО “Медицинский университет Караганды”

Научный консультант:

Муравлёва Лариса Евгеньевна д.б.н., профессор кафедры биологической химии, НАО “Медицинский университет Караганды”

Научный консультант:

Vaiva Hendrixson, MD, РhD, professor of Faculty of Medicine, Vilnius University, Vilnius, Lithuania.

Республика Казахстан

Караганда, 2023

**Актуальность исследования**

Согласно позиции Всемирной Организации Здравоохранения, сахарный диабет (СД) является одной из значимых причин заболеваемости и смертности от неинфекционных заболеваний во всем мире [1]. Заболеваемость СД в 2021 году, в соответствии с данными Всемирной диабетической федерации, составляет 537 миллионов взрослых в возрасте 20–79 лет. Иными словами, каждый десятый человек в мире живет с диабетом. Еще 541 миллион человек имеют высокий риск диабета 2 типа ввиду выявленного у них нарушения углеводного обмена [2]. Лечение больных сахарным диабетом значительным бременем ложится на бюджеты национальных систем здравоохранения. Каждая страна ежегодно тратит не <5% на лечение сахарного диабета [3]. Как правило, возникновению диабета предшествует длительный предиабет. Более того, предиабет, наряду с СД, является патологическим состоянием, которое считается независимым предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов [4]. Наиболее частыми из них являются такие осложнения как инфаркт миокарда, инсульт, хроническая почечная недостаточность, диабетическая стопа с развитием гангрены, потеря зрения и нейропатия. Диабет чрезвычайно опасен в случае несвоевременной диагностики, что в свою очередь чревато развитием макрососудистых и микрососудистых осложнений и может увеличить общий риск преждевременной смерти. [5].

Важность ассоциации между диабетом и кардиоваскулярной патологией несомненна и может быть проиллюстрирована результатами знаменитых исследований: Фрамингемское исследование и исследованием вмешательства с множественными факторами риска (MRFIT). Летальные исходы у пациентов с СД чаще являются следствием макроваскулярных осложнений, нежели микроваскулярных и позволяют говорить о том, что решающее значение для прогноза заболевания имеют факторы, направленные на минимизацию макроваскулярных осложнений сахарного диабета [6].

Учитывая данные большой когорты исследований по оценке кардиоваскулярного риска, в современной эндокринологии принято считать, что высокий и очень высокий риск сердечно-сосудистых событий характерен для всех пациентов с СД [7]. Для снижения риска рекомендовано уменьшение гипергликемии и достижение целевого уровня гликозилированного гемоглобина.

Тем не менее, не получила должного внимания группа пациентов с удовлетворительной компенсацией гликемии у которых частота негативных кардиоваскулярных событий остается на высоком уровне. В качестве потенциальных маркеров оценки кардиоваскулярного риска для данных пациентов рассматриваются несколько групп биомаркеров регуляции гликемии, среди которых инсулинорезистентность, инкретины и показатели вариабельности гликемии.

Основным патогенетическим звеном сахарного диабета считается повышение концентрации инсулина. Избыточная продукция инсулина возникает значительно раньше гипергликемии, однако, в клинической практике для установления диабета используется только уровень глюкозы, но не инсулина [8]. Исследователи оценивают гиперинсулинизм и развивающуюся вслед за ним инсулинорезистентность как независимые факторы риска поражения эндотелия сосудов [9]. В свою очередь, эндотелиальная дисфункция может привести к сердечно-сосудистым осложнениям за счет феномена патологической вариабельности гликемии.

Умеренные колебания гликемии являются физиологическим явлением. Для здоровых людей их диапазон определен в пределах 3,3–7,8 ммоль/л. Показатели гликемии, выходящие за пределы физиологического диапазона, встречаются редко. Однако, у пациентов с СД амплитуда значений гликемии достоверно увеличивается [10]. Вариабельность гликемии (ВГ) обычно измеряют путем непрерывного мониторинга уровня глюкозы; однако его также можно оценить по концентрации маркеров углеводного обмена, одним из самых перспективных среди которых, является 1,5-ангидро-D-сорбитол (1,5-AG) [11].

Исследования показали, что 1,5-AG попадает в организм главным образом из продуктов питания, а его химическая структура обеспечивает метаболическую стабильность багодаря чему скорость его потребления равна суточной экскреции. Почечная реабсорбция 1,5-AG составляет 99,9%, однако существует процесс конкурентного ингибирования реабсорбции 1,5-AG при глюкозурии. Опираясь на эти данные, японские исследовательские группы продемонстрировали снижение концентрации 1,5-AG в сыворотке у пациентов с гипергликемией по сравнению с пациентами с нормальным углеводным обменом. Таким образом, 1,5-AG может быть полезным маркером для оценки краткосрочных колебаний гликемии благодаря способности отражать не только гликемический контроль, но и его экскурсию и может иметь клинические значение для оценки эффективности лечения, отражая постпрандиальную гликемию при сахарном диабете [12-13].

Некоторые исследователи связывают патогенетические механизмы гликемической вариабельности с колебаниями уровня инсулина у больных СД, тем не менее механизм гликемической вариабельности представляется более сложным процессом, нежели только влияние гиперинсулинизма [14].

На колебания глюкозы влияет не только инсулин, но и инкретиновые гормоны, которые демонстрируют потенциальный кардиопротекторный эффект у больных сахарным диабетом 2 типа (СД2). Так, исследования показывают положительное влияние агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и почечные исходы у пациентов с СД2 [15].

Учитывая приведенные данные, изучение вариабельности гликемии, инсулинорезистентности и инкретинового ответа у больных с нарушением углеводного обмена и негативными кардиоваскулярными событиями можно счесть перспективной областью исследований. [16].

**Цель исследования:** изучить показатели, отражающие вариабельность гликемии, инсулинорезистентность и контринсулярный ответ в риске развития кардиоваскулярных событий у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и предиабетом.

**Задачи исследования:**

**Задача 1**

Оценить концентрацию глюкозы и гликозилированного гемоглобина, а также ассоциацию данных параметров с вероятностью наступления кардиоваскулярных событий у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, имеющих целевой уровень гликемии.

**Задача 2**

Оценить уровень вариабельности гликемии, отраженный 1,5-AG и вероятность развития кардиоваскулярных событий у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

**Задача 3**

Изучить показатели инсулинорезистентности и контринсулярного ответа и их взаимосвязь с 1,5-AG у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с кардиоваскулярными событиями и без.

**Задача 4**

Оценить уровень вариабельности гликемии, отраженный 1,5-AG и вероятность развития кардиоваскулярных событий у пациентов с предиабетом.

**Задача 5**

Изучить показатели инсулинорезистентности и контринсулярного ответа и их взаимосвязь с 1,5-AG у пациентов с предиабетом с кардиоваскулярными событиями и без.

**Научная новизна**

1. Впервые дана комплексная оценка биомаркеров регуляции углеводного обмена, включающая показатели инсулинорезистентности, контринсулярного ответа и концентрацию 1,5-AG, у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с нефатальными кардиоваскулярными событиями и без.
2. Впервые была изучена концентрация 1,5-AG и установлена связь между 1,5-AG и развитием КВС у пациентов с предиабетом и кардиоваскулярными событиями.
3. Впервые была рассчитана модель логистической регрессии для оценки вероятности наступления кардиоваскулярных событий у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с учетом концентрации 1,5-AG и индекса инсулинорезистентности HOMA-IR.
4. Впервые была рассчитана модель логистической регрессии для оценки вероятности наступления кардиоваскулярных событий у пациентов с предиабетом с учетом концентрации 1,5-AG и глюкагоноподобного пептида-1.
5. Впервые определены пороговые значения концентрации 1,5-AG, ассоциированные с развитием КВС у пациентов с СД 2 типа и предиабетом.

**Основные положения, выносимые на защиту**

Снижение уровня 1,5-AG увеличивает шансы развития кардиоваскулярных событий у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, имеющих целевой уровень гликозилированного гемоглобина. Фактором риска нефатальных кардиоваскулярных событий у пациентов с сахарным диабетом 2 типа является уровень 1,5-AG ниже 353,11 мкмоль/л

2. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа повышение шансов наступления кардиоваскулярных событий, наряду со снижением концентрации 1,5-AG, ассоциировано с увеличением индекса инсулинорезистентности HOMA-IR.

3. Снижение уровня 1,5-AG у пациентов с предиабетом повышает шансы развития кардиоваскулярных событий. Фактором риска нефатальных кардиоваскулярных событий у пациентов с предиабетом является уровень 1,5-AG ниже 413,03 мкмоль/л.

4. У пациентов с предиабетом повышение шансов кардиоваскулярных событий, наряду со снижением концентрации 1,5-AG, ассоциировано с повышением концентрации глюкагоноподобного пептида-1.

**Практическая значимость**

1. Определение концентрации 1,5-AG и индекса инсулинорезистентности HOMA1-IR у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, 1,5-AG и глюкагоноподобного пептида у пациентов с предиабетом, необходимо рассматривать в качестве перспективных предикторов развития нефатальных кардиоваскулярных событий.
2. Разработанная модель расчета вероятности КВС, учитывающая контроль вариабельности гликемии с использованием 1,5-AG, индекса инсулинорезистентности HOMA-IR, ГПП-1, позволит улучшить терапевтические воздействия и предотвратить развитие кардиоваскулярных событий у пациентов с нарушениями углеводного обмена.

**Внедрение в практику**Данные, полученные в результате проведенных клинических исследований, внедрены и применяются в работе отделений профилактики трех поликлиник г. Караганда: ТОО «JYSAN MED», «Гиппократ», городской центр ПМСП г. Караганды.

**Личный вклад автора**

Диссертантом проводился подбор и клиническое обследование пациентов, определение уровня глюкозы и гликозилированного гемоглобина портативными приборами, забор и доставка биологического материала в лабораторию. Докторант проводила анализ концентрации 1,5-AG методом ВЭЖХ под руководством научного сотрудника института «Наук о жизни» НАО «Медицинский Университет Караганды» Марченко А.Б. Диссертантом была сформирована и заполнена база данных исследуемых, выполнена статистическая обработка данных, анализ и интерпретация полученных результатов.

**Связь диссертации с другими научно-исследовательскими работами**

Диссертация была выполнена на базе кафедры внутренних болезней, института «Наук о жизни» НАО «Медицинский университет Караганды» в рамках научно-технической программы О.0769 «Разработка научных основ формирования профилактической среды в целях сохранения общественного здоровья» Министерства здравоохранения Республики Казахстан (программно-целевое финансирование) реализованного в 2017–2019 гг. № Госрегистрации – 0117РК00018.

**Апробация результатов**

Основные положения и результаты исследования доложены на Международной конференции Advanced technology and treatment of diabetes (2018, Austria, Vienna); международной научно-практической конференции «International scientific conference - 2019. Health. Science. Technology» (2019, Karaganda), на международном конгрессе World Congress Insulin Resistance Diabetes & Cardiovascular Disease (2020, Los Angeles, California, USA), на расширенном заседании кафедры внутренних болезней НАО «Медицинский университет Караганды».

**Публикации по теме диссертационной работы**

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ: из них 2 статьи в международных научных изданиях, входящих в базу данных компании Scopus (журнал «Open Access Maced J Med Sci»); 3 статьи в научных изданиях, опубликованные в изданиях, рекомендованных КОКСНВО (журнал «Астана медициналық журналы» и «Journal of Clinical Medicine of Kazakhstan», 4 тезиса в материалах международных конференций, 1 тезис в материалах республиканской конференции.

**Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 93 страницах, состоит из введения, обзора литературы, 5 разделов собственных исследований, заключения, выводов. Библиографический указатель содержит 155 литературных источника. Диссертационная работа содержит 12 рисунков, 14 таблиц и дополнена 2 приложениями.

**Материалы и методы исследования**

Набор пациентов проводился в период с июня по ноябрь 2018 года на базе амбулатории №1 г. Караганды. Протокол исследования одобрен комитетом по биоэтике НАО «Карагандинский Медицинский Университет» № 62 от 18.06.2018.

Было проведено обсервационное кросс - секционное исследование по типу случай – контроль. Общее количество испытуемых составило 301 человека.

Все испытуемые были разделены на 4 группы для последующего попарного сравнения ввиду того, что имелись различные рабочие гипотезы для пациентов с диабетом и предиабетом. Пациенты из первой группы (с СД 2 типа и кардиоваскулярные события (КВС)) сравнивались с пациентами из второй группы (СД 2 типа без КВС). Пациенты из третьей группы (предиабет и КВС) сравнивались с пациентами из 4 группы (Предиабет без КВС).

**Дизайн исследования**

**Методы исследования**: Анкетирование, клиническое обследование, забор крови с последующим определением биомаркеров регуляции гликемии

**Критерии включения**

1. Верифицированный диагноз СД 2 типа/предиабета в сочетании с негативными КВС, включающими нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт.
2. Пациенты с СД 2 типа/предиабетом и с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний: артериальной гипертензией, абдоминальным ожирением и дислипидемией без сердечно-сосудистых событий в анамнезе.

**Критерии исключения**

Беременные женщины, люди с тяжелыми психическими и онкологическими заболеваниями, пациенты с СД 1 типа.

**Этическое одобрение**

Протокол исследования был разработан в соответствии с этическими принципами научных исследований, зафиксированными Всемирной медицинской ассоциацией в Хельсинкской декларации. Протокол исследования №62 был одобрен от 18.06.2018 года комитетом по биоэтике Карагандинского государственного медицинского университета, г. Караганда, Казахстан.

Анкетирование проводилось на основании разработанной анкеты, состоящей из следующих разделов: общая и демографическая информация, поведенческие факторы риска (поведенческие факторы риска: достаточное потребление овощей и фруктов, физическая активность), история диабета и артериальной гипертензии. Клиническое обследование состояло из осмотра пациента, измерения артериального давления (АД), индекса массы тела (ИМТ), окружности талии. Изучение параметров регуляции углеводного обмена включало определение уровня глюкозы крови натощак, HbA1C, 1,5-AG, инсулина, индекс инсулинорезистентности (HOMA1-IR). Изучение показателей липидного обмена включало определение общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой плотности, холестерина липопротеидов низкой плотности, триглицеридов, HbA1C. Показатели инсулинорезистентности, инкретиновой части контринсулярного ответа были определены методом мультиплексного иммунологического анализа с использованием технологии XMap на Bioplex 3D. Определение концентрации 1,5-AG в плазме крови проводились методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией.

Все значения были представлены либо как медиана с интерквартильным размахом, либо как как среднее значение ± стандартное отклонение в зависимости от проведенной проверки на нормальное распределение по критерию Колмогорова-Смирнова.

Чтобы оценить корреляции использовались коэффициент корреляции Пирсона для данных с нормальным распределением, коэффициент ранговой корреляции Спирмена - для данных с ненормальным распределением. Кластерный анализ проводился методом кластеризации K-средних. Учитывая коэффициент в протоколе объединения иерархического кластерного анализа оптимальное количество кластеров было определено как 2. Все переменные, включенные в анализ, были количественными. В зависимости от типа данных и поставленных исследовательских вопросов проводилась бинарная логистическая регрессия. Уровень значимости был установлен при р <0,05. Валидность модели оценивалась на основании процента верно переклассифицированных случаев и критерия Somers'D. Проводился расчёт чувствительности и специфичности. О качестве созданной модели судили с помощью величины площади под ROC-кривой. Для всех статистических анализов было использовано программное обеспечение SPSS Statistical Software 21.0 (SPSS Inc., Чикаго, Иллинойс).

**Выводы:**

**Вывод 1**

Концентрация глюкозы крови существенно выше у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и кардиоваскулярными событиями, имеющих целевой уровень гликозилированного гемоглобина (Ме1=9,81, Q25;Q75 7,7-14,8; Ме2=8,55, Q25;Q75 6,72-10,07, р=0,012), однако не является значимым фактором, влияющим на вероятность наступления данных событий (ОШ 0,971, 95% ДИ 0,847; 1,113, p=0,448). Концентрация гликозилированного гемоглобина не имеет значимых различий у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с кардиоваскулярными событиями и без (Ме1=8,2, Q25;Q75 7,8-9,05; Ме2=7,9, Q25;Q75 6,9-9,8, р=0,237), и также не является значимым фактором вероятности наступления данных событий (ОШ 1,139, 95% ДИ 0,578; 2,242, p=0,707).

**Вывод 2**

Концентрация 1,5-AG у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и кардиоваскулярными событиями ниже, чем у пациентов без кардиоваскулярных событий (Ме1=215,8, Q25;Q75 186,4–280,8; Ме2=275,8, Q25;Q75 233,3-350,3, р<0,001). Снижение концентрации 1,5-AG ассоциировано с увеличением вероятности развития кардиоваскулярных событий у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (ОШ=2,272, 95% ДИ 2,153;2,331, р<0,001).

**Вывод 3**

У пациентов с сахарным диабетом 2 типа и кардиоваскулярными событиями выявлена корреляционная взаимосвязь индекса инсулинорезистентности HOMA-IR с 1,5-AG (r=0,36, p <0,001), с глюкагоноподобным пептидом-1 (r=0,42, p <0,001), с глюкозозависимым инсулинотропным полипептидом (r=0,39, p <0,001) и с глюкагоном (r=0,56, p<0,001). Модель развития кардиоваскулярных событий, скорректированная с учетом таких конфаундеров как пол, возраст, уровень глюкозы, гликозилированный гемоглобин, продемонстрировала увеличение шансов развития кардиоваскулярных событий с уменьшением концентрации 1,5-AG (скорректированное ОШ=3,217, 95% ДИ 2,576;4,132, p=0,023) и увеличением HOMA-IR (скорректированное ОШ=2,284, 95% ДИ 1,197;2,654, p=0,043). Концентрация 1,5-AG (AUC 0,810), как и HOMA-IR (AUC 0,616) показал высокую диагностическую значимость в развитии кардиоваскулярных событий.

**Вывод 4**

У пациентов с предиабетом и кардиоваскулярными событиями по сравнению с пациентами без кардиоваскулярных событий отмечается снижение концентрации 1,5-AG (Ме 3=220,5, Q25;Q75 141,5–378,3; Ме 4=314,6, Q25;Q75 250,8–415,1, р=0,015). У пациентов с предиабетом 1,5-AG имел более высокую концентрацию, чем у пациентов с СД 2. Снижение концентрации 1,5-AG ассоциировано с увеличением вероятности наступления кардиоваскулярных событий у пациентов с предиабетом (ОШ=1,775, 95% ДИ 1.460;1.990, р=0,042).

**Вывод 5**

У пациентов с предиабетом и кардиоваскулярными событиями выявлена взаимосвязь HOMA-IR и 1,5-AG (r=0,287 p=0,034). Модель развития кардиоваскулярных событий, скорректированная с учетом таких конфаундеров как пол, возраст, уровень глюкозы, гликозилированный гемоглобин, продемонстрировала увеличение шансов развития кардиоваскулярных событий с уменьшением концентрации 1,5-AG (скорректированное ОШ=2,304, 95%ДИ 1,980;2,973, p=0,008) и повышением концентрации глюкагоноподобного пептида-1 (скорректированное ОШ=1,775, 95%ДИ 1,460;1,990, p=0,002). Диагностическая значимость 1,5-AG составила AUC=0,521, глюкагоноподобного пептида-1 AUC=0,714.

**Список использованных источников:**

1. World Health Organization. Global Status Report on Noncommunicable Diseases. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2016.

2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th edition. Brussels, Belgium: 2021. Available at: https://www.diabetesatlas.org

3. Zhang P., Zhang X., Brown J., Vistisen D. et al. Global healthcare expenditure on diabetes for 2010 and 2030 // Diabetes Res Clin Pract. – 2010. - № 87 (3). – Р. 293-301. https://doi.org/10.1016/j.diabres.2010.01.026

4. Cai X., Zhang Y., Li M., Wu J.H. et al. Association between prediabetes and risk of all-cause mortality and cardiovascular disease: Updated meta-analysis // BMJ. – 2020. –Vol. 370. – P. 1-12. https://doi.org/10.1136/bmj.m2297

5. World Health Organization (WHO). Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013-2020. www.who.int. 14.11.2012.

6. Рудакова Л.Е., Беляева Ю.Б., Рахматуллов Ф.К. и др. Особенности течения фатального инфаркта миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2011. – № 2 (18). – С. 117–127.

7. SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe // Eur Heart J. – 2021. – Vol. 1, №42. -Р. 2439-2454. doi: 10.1093/eurheartj/ehab309.

8. Khetan A.K., Rajagopalan S., Prediabetes // Can J Cardiol. – 2018. - №34(5). – Р. 615-623. https://doi.org/10.1016/j.cjca.2017.12.030

9. Williams R., Karuranga S., Malanda B., Saeedi P. et al. Global and regional estimates and projections of diabetes-related health expenditure: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition // Diabetes Res Clin Pract. – 2020. - №162. -Р. 108072-108078.

https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108072

10. Freckmann G., Hagenlocher S., Baumstark A. et al. Continuous glucose profiles in healthy subjects under everyday life conditions and after different meals // J Diabetes Sci Technol. – 2007. – Vol. 1, № 5. – P. 695–703.

11. Selvin E, Warren B, He X, Sacks DB, Saenger AK., Establishment of community-based reference intervals for fructosamine, glycated albumin, and 1,5-anhydroglucitol // Clin Chem. – 2018. - №64(5). Р. 843-850. https://doi.org/ 10.1373/clinchem.2017.285742clinchem.2017.285742

12. Kim W.J., Park C.Y. 1,5-Anhydroglucitol in diabetes mellitus // Endocrine. – 2013. – Vol. 43, №1. – P. 33-40.

13. Pieber T.R., Marso S.P., McGuire D.K. et al. DEVOTE 3: Temporal relationships between severe hypoglycaemia, cardiovascular outcomes and mortality // Diabetologia. – 2018. – Vol. 61. – P. 58–65.

14. Klimontov V.V. Impact of glycemic variability on cardiovascular risk in diabetes // Kardiologiia. – 2018. - №58. – Vol.10. P. 80-87.

<https://doi.org/10.18087/cardio.2018.10.10152>

15. Kristensen S.L., Rørth R., Jhund P.S., Docherty K.F. et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with Type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials // Lancet Diabetes Endocrinol. – 2019. -№7. – Vol.10. P. 776-785. https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30249-9

16. De Wit-Verheggen VHW, van de Weijer T. Changes in cardiac metabolism in prediabetes // Biomolecules. – 2021. -№11. Vol. 11. – P 1-14. https://doi.org/10.3390/biom11111680.