

Некоммерческое акционерное общество
«Медицинский университет Караганды»

УДК 616.379.1–008.64

На правах рукописи

ШЕРЬЯЗДАНОВА ДИНАРА НУРЛАНОВНА

**Биомаркеры регуляции гликемии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа
и кардиоваскулярными событиями**

6D110100 – «Медицина»

Диссертация на соискание степени доктора философии (PhD)

Научные консультанты:

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

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

Зарубежный научный консультант:

Vaiva Hendrixson, MD, PhD, professor of
Faculty of Medicine, Vice-Dean for
Academic Affairs, Vilnius University,
Vilnius, Lithuania.

Республика Казахстан
Караганда, 2023

СОДЕРЖАНИЕ

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ	4
ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ	5
ВВЕДЕНИЕ	6
1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1 Кардиоваскулярные риски у пациентов с сахарным диабетом 2 типа	12
1.2 Гликемическая триада и ее роль в комплексном контроле глюкозы	19
1.3 Оценка вариабельности гликемии при помощи 1,5 Ангидро-D-сорбитола .	22
1.3.1 Дисфункция эндотелия и влияние вариабельности на сосудистую стенку	26
1.4 Феномен инсулинорезистентности как фактор риска кардиоваскулярных событий	30
1.5 Инкретины и риск кардиоваскулярных событий.....	35
2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	38
2.1 Дизайн исследования	38
2.2 Методы исследования.....	40
2.3 Методы статистического анализа.....	44
2.4 Финансирование исследования	44
3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	46
3.1 Характеристика исследуемых пациентов	46
3.2 Анализ биомаркеров регуляции гликемии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и кардиоваскулярными событиями.	51
3.3 Анализ вероятности развития кардиоваскулярных событий у пациентов с сахарным диабетом 2 типа на основании показателей инсулинорезистентности, контринсулярного ответа и 1,5 Ангидро-D-сорбитола.	55
3.4 Анализ биомаркеров регуляции гликемии у пациентов с предиабетом и кардиоваскулярными событиями.	63
3.5 Анализ вероятности развития кардиоваскулярных событий у пациентов с предиабетом на основании показателей инсулинорезистентности, контринсулярного ответа и 1,5 Ангидро-D-сорбитола.	67
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	74
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	78
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	90

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Вариабельность гликемии – колебания уровня глюкозы или других связанных параметров гомеостаза глюкозы в течение заданного интервала времени.

Инкретины – кишечные пептиды, которые секретируются в ответ на гипергликемию после приема пищи и стимулируют секрецию инсулина.

Инсулинорезистентность – это неспособность известного количества экзогенного или эндогенного инсулина увеличивать поглощение и утилизацию глюкозы в такой степени, как это происходит в нормальной популяции.

Кардиоваскулярный риск – вероятность наступления кардиоваскулярных событий в будущем.

Кардиоваскулярные события – это совокупность различных нежелательных явлений, связанных с сердечно-сосудистой системой. Наиболее распространены так называемые большие неблагоприятные сердечно-сосудистые события (МАСЕ), включающие не фатальный инфаркт, не фатальный инсульт и внезапную смерть.

Контринсулярный ответ – повышение концентрации гормонов, которые по своим биологическим эффектам являются антагонистами инсулина в ответ на гипогликемию.

Предиабет – это клиническое состояние, когда показатели гликемии превышают норму, но еще не достигли значений, позволяющих поставить диагноз сахарный диабет 2 типа.

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В настоящей диссертации использованы ссылки на следующие нормативные документы:

Закон Республики Казахстан от 18 февраля 2011 года № 407-IV «О науке» (с изменениями и дополнениями по состоянию на 01.07.2023 г.)

Приказ Министра образования и науки Республики Казахстан «Об утверждении Правил присуждения степеней» от 31 марта 2011 года № 127.

ГОСТ 7.32-2001 (изменения от 2006г.) Отчет о научно-исследовательской работе. Структура и правила оформления.

ГОСТ 7.1-2003. Библиографическая запись. Библиографическое описание. Общие требования и правила составления, принятый межгосударственным Советом по стандартизации, метрологии и сертификации (протокол №12с от 2 июля 2003г.)

Положение о диссертационном совете НАО «МУК» от 16.08.2021 (версия 1);

Инструкция по оформлению диссертации и автореферата. Издание третье, дополненное и исправленное. Утверждена приказом председателя ВАК МОН РК от 28 сентября 2004г. №377-Зж. – Алматы 2004.

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

1,5-AG	1,5 Ангидро-D-Сорбитол
ACCORD	Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes
ADVANCE	Armed Services Trauma Rehabilitation Outcome Study
DCCT	The Diabetes Control and Complications Trial
FINDRISC	The Finnish Diabetes Risk Score
HbA1c	Гликозилированный гемоглобин
НОМА2-IR	Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance (Индекс инсулинорезистентности НОМА2-IR)
НОМА-IR	Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance (Индекс инсулинорезистентности НОМА-IR)
SCORE	Systematic COronary Risk Evaluation
UKPDS	UK Prospective Diabetes Study
VADT	Veterans Affairs Diabetes Trial
ВГ	Вариабельность гликемии
ГИП	Глюкозозависимый инсулиотропный полипептид
ГПП-1	Глюкагоноподобный пептид-1
ИМТ	Индекс массы тела
КВС	Кардиоваскулярные события
ЛПВП	Липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	Липопротеиды низкой плотности
НМГ	Непрерывный мониторинг глюкозы
ОИМ	Острый инфаркт миокарда
ОТ	Окружность талии
СД	Сахарный диабет
СЖК	Свободные жирные кислоты
ЭДТА	Этилендиаминтетрауксусная кислота

ВВЕДЕНИЕ

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 макроангиопатии как как инфаркт миокарда, ишемический инсульт, микроангиопатии: хроническая почечная недостаточность, диабетическая стопа, ретинопатия 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 сердечно-сосудистой патологией несомненна и проиллюстрирована результатами знаменитых исследований: Фрамингемское исследование и исследование вмешательства с множественными факторами риска (MRFIT). Летальные исходы у пациентов с СД чаще являются следствием макрососудистых осложнений, нежели микрососудистых и позволяют говорить о том, что решающее значение для прогноза заболевания имеют факторы, направленные на минимизацию макрососудистых осложнений сахарного диабета [6].

Учитывая данные большой когорты исследований по оценке сердечно-сосудистого 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 сердечно-сосудистых событий остается на высоком уровне. В качестве потенциальных маркеров оценки сердечно-сосудистого 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 благодаря 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 рассматривается как полезный маркер для оценки краткосрочных колебаний гликемии благодаря способности отражать не только гликемический контроль, но и его экскурсию и может иметь клиническое 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 СД 2 типа. Для реализации эффектов инкретинов были разработаны новые классы сахароснижающих препаратов: агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), которые продемонстрировали значительный успех в предотвращении фатальных сердечно-сосудистых исходов при СД 2 типа [15].

Исходя из представленных данных, исследование вариабельности уровня глюкозы, уровня инсулинорезистентности и реакции инкретинов у больных с

нарушением углеводного обмена и негативными кардиоваскулярными событиями является перспективной областью исследования. [16].

Исследовательские вопросы и гипотезы:

Исследовательский вопрос 1. Будут ли глюкоза и гликозилированный гемоглобин значимыми параметрами, прогнозирующими вероятность развития кардиоваскулярных событий у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, имеющих целевой уровень гликемии?

Гипотеза 1. Глюкоза и гликозилированный гемоглобин не будет значимыми параметрами, прогнозирующими вероятность развития кардиоваскулярных событий у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, имеющих целевой уровень гликемии.

Исследовательский вопрос 2. Будет ли различаться уровень вариабельности гликемии, отражаемый 1,5-AG, у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и кардиоваскулярными событиями, по сравнению с пациентами без кардиоваскулярных событий?

Гипотеза 2. Уровень 1,5-AG будет ниже у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и кардиоваскулярными событиями по сравнению с пациентами без кардиоваскулярных событий.

Исследовательский вопрос 3. Будут ли показатели инсулинорезистентности и контринсулярного ответа влиять на 1,5-AG и прогнозировать более высокий кардиоваскулярный риск у пациентов с сахарным диабетом 2 типа?

Гипотеза 3. Показатели инсулинорезистентности и контринсулярного ответа будут влиять на 1,5-AG и прогнозировать вероятность возникновения кардиоваскулярных событий у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Исследовательский вопрос 4. Будет ли у пациентов с предиабетом и кардиоваскулярными событиями наблюдаться снижение 1,5-AG так же как у пациентов с сахарным диабетом 2 типа?

Гипотеза 4. У пациентов с предиабетом и кардиоваскулярными событиями, также, как и при сахарном диабете 2 типа, будет наблюдаться снижение 1,5-AG по сравнению с пациентами с предиабетом без кардиоваскулярных событий

Исследовательский вопрос 5. Будут ли показатели инсулинорезистентности и контринсулярного ответа влиять на 1,5-AG и прогнозировать более высокий кардиоваскулярный риск пациентов с предиабетом?

Гипотеза 5. Показатели инсулинорезистентности и контринсулярного ответа будут влиять на 1,5-AG и прогнозировать вероятность возникновения кардиоваскулярных событий у пациентов с предиабетом.

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 НОМА-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

1. Снижение уровня 1,5-AG увеличивает шансы развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, имеющих целевой уровень гликозилированного гемоглобина. Фактором риска нефатальных сердечно-сосудистых 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 сердечно-сосудистых 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 сердечно-сосудистых событий. Фактором риска нефатальных сердечно-сосудистых событий у пациентов с предиабетом является уровень 1,5-AG ниже 413,03 мкмоль/л.

4. У пациентов с предиабетом повышение шансов сердечно-сосудистых 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 HOMA-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 сердечно-сосудистых событий.

2. Разработанная модель расчета вероятности КВС у пациентов с СД 2 типа, учитывающая контроль variability гликемии с использованием 1,5-AG, HOMA-IR и модель расчета вероятности КВС у пациентов с предиабетом включающая 1,5-AG и ГПП-1 позволит улучшить терапевтические воздействия и предотвратить развитие сердечно-сосудистых событий у пациентов с нарушением 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 участвовала в определении 1,5-AG методом

высокоэффективной жидкостной хроматографии 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), реализованной 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

Данное диссертационное исследование изложено на 93 страницах и состоит из следующих разделов: введение, обзор литературы, 5 глав, описывающих результаты собственных исследований, заключения, выводов. Библиографический указатель содержит 155 литературных источников.

Диссертационная работа содержит 12 рисунков, 14 таблиц и дополнена 2 приложениями.

1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Кардиоваскулярные риски у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Ежегодно, количество пациентов с неинфекционными заболеваниями прогрессивно увеличивается. Среди неинфекционных заболеваний, показывающих неуклонный рост согласно мировой статистике, находится и сахарный диабет (СД) [17]. По данным Международной диабетической федерации (IDF) по состоянию на 2021 год в мире насчитывается примерно 541 миллион взрослых с диабетом в возрасте 20–79 лет, но к 2045 году их число вырастет до 700 миллионов. Абсолютное большинство пациентов составляют люди с СД 2 типа, число которых прогрессивно увеличивается в большинстве стран. Три четверти взрослых пациентов с сахарным диабетом (79%) проживают в странах с низким и средним уровнем дохода, при этом каждый второй человек с диабетом не диагностирован [2]. Эти факты косвенно отражают общую тенденцию повышения распространенности таких общеизвестных факторов риска СД 2 типа, как избыточная масса тела и ожирение [18]. Заболеваемость СД так же имеет тенденцию к распространению среди трудоспособного населения, 43% всех летальных случаев от сахарного диабета (3,7 миллионов человек) происходит в возрасте до 70 лет [19].

Также растет распространенность предиабета, относящегося к группе нарушений углеводного обмена: 541 миллион человек имеют высокий риск диабета 2 типа. Манифестный СД и предиабет в сочетании с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний привели к 2,2 миллиону смертельных случаев в разных уголках мира. [4].

По мнению экспертов ВОЗ фактическая распространенность диабета превышает официальную в 2,5 раза, что затрудняет оценку распространенности нарушений углеводного обмена. Абсолютное большинство пациентов, составляющее 92%, — это пациенты с сахарным диабетом 2 типа. Согласно информации о распространенности диабета, представленной Всемирной организацией здравоохранения, на конец 2016 года относительный показатель смертности от сахарного диабета составлял 1% [20].

Диабет чрезвычайно опасен в случае несвоевременной диагностики, что в свою очередь чревато развитием макрососудистых и микрососудистых осложнений и может увеличить общий риск преждевременной смерти. Наиболее частыми из них являются такие осложнения как инфаркт миокарда, инсульт, хроническая почечная недостаточность, диабетическая стопа с развитием гангрены, потеря зрения и нейропатия [2]. В то же время увеличивается и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, которая составляет около трети всех летальных исходов в мире вследствие

неинфекционных заболеваний, из которых 7,4 миллиона были связаны с ишемической болезнью сердца и 6,7 миллиона - с инсультом [5].

Ситуация в Республике Казахстан (РК) также коррелирует с мировой тенденцией. Зарегистрированное количество больных сахарным диабетом с 2005 по 2016 год увеличилось более чем в два раза: с 110 тысяч пациентов до более трехсот тысяч человек [21-22]. По прогнозам Международной Диабетической Федерации распространенность сахарного диабета в Республике Казахстан уже составляет гораздо большую цифру в 818 000 человек, то есть более половины людей с диабетом не знают о своем заболевании [2]. Согласно данным большого популяционного исследования в четырех географически удаленных регионах Казахстана с использованием инструмента ВОЗ STEPS распространенность СД 2 типа составила 8,0%, а распространенность нарушенной гликемии натощак - 1,9% (95% ДИ 1,1%; 3,5%). В общей сложности диагноз СД 2 типа был впервые верифицирован у 54% пациентов [23].

Важность ассоциации между диабетом и сердечно-сосудистой патологией несомненна и может быть проиллюстрирована результатами знаменитых исследований: Фрамингемское исследование и исследование вмешательства с множественными факторами риска (MRFIT). В частности, во Фрамингемском исследовании наличие диабета увеличивало риск сердечно-сосудистых заболеваний в 2 раза у мужчин и в 3 раза - у женщин [24]. Диабет являлся основным независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, даже после коррекции относительного риска в соответствии с такими конфаундерами как возраст, АГ, курение, гиперхолестеринемия и гипертрофия левого желудочка. Аналогичные наблюдения были отмечены и в MRFIT [25]. Кроме того, отмечено, что летальные исходы у пациентов с СД 2 типа 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 [6].

Поскольку основным патологическим процессом при СД является гипергликемия, целый ряд исследований был посвящен изучению влияния интенсивного снижения гликемии на сердечно-сосудистые исходы у пациентов с диабетом, которое заключается в раннем назначении инсулинотерапии, нередко в высоких дозах по базис-болюсной схеме. Одним из таких примеров является эталонное исследование UKPDS, которое было первым мультицентровым, рандомизированным контролируемым исследованием, изучавшим эффекты интенсифицированного снижения гликемии у пациентов с недавно диагностированным СД 2 типа. В качестве первичного эффекта, наблюдаемого у пациентов с более строгим гликемическим контролем было отмечено снижение всех диабетических осложнений на 12%, а микроваскулярные осложнения уменьшились на 25%. Также, пациенты, получавшие интенсифицированную терапию, имели тренд на снижение макроваскулярных осложнений диабета, что, однако не имело статистической достоверности [26].

Среди исследований по изучению кардиоваскулярных рисков стоит также отметить исследование VADT, изучавшее эффект строгого гликемического контроля у пациентов пожилого возраста (средний возраст 60,2 года), с преимущественно длительным, плохо контролируемым течением СД 2 типа, когда HbA1c превышал 9%. Как и в исследовании UKPDS, пациенты были рандомизированы в одну из двух групп: интенсифицированная либо традиционная сахароснижающая терапия. Период наблюдения составил 5,6 лет. Группа с интенсифицированным гликемическим контролем показала значительно большее снижение уровня HbA1c по сравнению с традиционной терапией (6,9% против 8,4%), однако не было выявлено значимого снижения смертности от инфаркта миокарда или смертности от всех причин в группе «интенсивной» терапии по сравнению с «традиционной» терапией [27].

В крупном исследовании ADVANCE основное внимание уделялось изучению эффектов интенсивной гликемической терапии у взрослых с СД 2 типа. В этом многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании приняли участие пациенты с СД 2 типа, имеющие макрососудистые и микрососудистые осложнения диабета. Пациенты были рандомизированы как получавшие либо «интенсивное», либо «стандартное» лечение гипергликемии, продолжавшееся в течение 5 лет. Группа с более жестким гликемическим контролем имела значительно большее снижение HbA1c (6,5% против 7,3%) и уменьшение количества микрососудистых событий на 23% (прежде всего нефропатии). Однако, в то время, в данной группе наблюдалось увеличение частоты госпитализаций связанных с тяжелой гипогликемией [28].

Исследование ACCORD проводилось одновременно с исследованием ADVANCE и было сосредоточено в первую очередь на изучении влияния интенсифицированного гликемического контроля на риск сердечно-сосудистых событий у пожилых людей. В этом многоцентровом рандомизированном контролируемом исследовании изучались пациенты с очень жестким гликемическим контролем, условием которого являлось снижение HbA1c меньше 6%. Было определено, что данные пациенты имели более низкую частоту нефатального ИМ, нефатального инсульта и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, чем при стандартной гипогликемической терапии (HbA1c 7–7,9%). Период наблюдения составил 3,4 года. В группе интенсифицированного гликемического контроля было достигнуто значительное снижение HbA1c, по сравнению с традиционной гипогликемической терапией (7,3% против 6,5%). Пациенты из группы интенсивного гликемического контроля имели более низкие показатели нефатального ИМ, однако после 3,7 лет наблюдения, исследование было прекращено досрочно из-за повышения показателей смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в группе со строгим гликемическим контролем. Также в исследовании ADVANCE пациенты со строгим гликемическим контролем имели прибавку в весе и риск гипогликемии [29].

Следующим примером, иллюстрирующим противоречивые эффекты строгого гликемического контроля, может послужить исследование Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) и последующее долгосрочное исследование EDIC. Данные исследования проводились с целью изучения влияния строгого гликемического контроля интенсифицированной гипогликемической терапии на сердечно-сосудистые исходы у пациентов с СД 1 типа. В исследование вошли молодые пациенты в возрасте 13–39 лет. Обязательным условием исследования для группы интенсифицированного контроля являлось достижение HbA1c 7%. Десятилетний период наблюдения показал, что группа со строгим гликемическим контролем имела 70% снижение количества микрососудистых осложнений, особенно ретинопатии. Исследование, EDIC выявило снижение сердечно-сосудистых событий на 42% в группе с интенсивным гликемическим лечением по сравнению с традиционной гипогликемической терапией [30].

Однако, несмотря на очевидную пользу строгого гликемического контроля, некоторые результаты исследований по изучению сердечно-сосудистых исходов, предполагают, что сопутствующие факторы риска, присутствующие у диабетиков, могут подавлять любую пользу, которую может принести интенсифицированное лечение гипергликемии. По этой причине многие из новых рекомендаций по лечению сахарного диабета стремятся адаптировать цели HbA1c к индивидуальному профилю пациента, в отличие от единственного порогового значения HbA1c для всех пациентов с диабетом. Американская диабетическая ассоциация и Европейская ассоциация по изучению диабета, например, корректируют свои гликемические цели на основе таких факторов, как возраст, наличие макро и микроваскулярных осложнений [31]. Для определения наилучшей цели лечения гликемии для различных групп пациентов требуются дополнительные исследования, однако корректировка целевого значения HbA1c в зависимости от индивидуального текущего уровня риска сердечно-сосудистых заболеваний может принести пользу пациентам с диабетом.

Вскоре после установления в диабетологии парадигмы раннего жесткого гликемического контроля, возникла проблема гипогликемии. Клинические исследования по интенсифицированному снижению уровня глюкозы как у пациентов с СД 1 типа, так и у пациентов с СД 2 типа отмечают значительное увеличение частоты гипогликемий [32]. Ряд крупных исследований сообщает о том, что гипогликемия может отрицательно влиять на сердечно-сосудистый риск у пациентов с диабетом. Так, гипогликемия может остро увеличить риск сердечно-сосудистых осложнений из-за снижения кровотока в сердце и нарушения его электрической активности, приводящих к аритмии и удлинению интервала QT. Кроме того, хроническая гипогликемия может ускорить развитие атеросклероза, а также усугубить ишемию мозга, увеличивая риск развития деменции и инсульта [33-34].

Макрососудистые нарушения, связанные с предиабетом, включают сердечно-сосудистые заболевания, инсульт, заболевания периферических

сосудов. Эти расстройства выявляются у пациентов с СД 2 типа, однако хорошо известно, что их начало и прогрессирование происходит на стадии предиабета [35-36]. Данное утверждение подкрепляют эпидемиологические исследования, показывающие, что такие традиционные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний как дислипидемия, ожирение, гипертония довольно широко распространены среди лиц с предиабетом [37-38]. Кроме того, согласно данным исследования по эпидемиологии и совместного анализа диагностических критериев диабета в Европе и Funagata Diabetes Study предиабет является сильным предиктором сердечно-сосудистых заболеваний [39]. В San Antonio Heart Study были обнаружены доказательства того, что риск сердечно-сосудистых заболеваний начинает увеличиваться задолго до клинической манифестации диабета [40]. Метаанализ, проведенный Tai et al, основанный на 35 исследованиях, выявил связь между инфарктом миокарда с застойной сердечной недостаточностью и предиабетом [41]. Парижское когортное проспективное исследование показало удвоение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний у субъектов с нарушенной толерантностью глюкозы по сравнению с нормальной гликемией [42]. Примечательно, что предиабетическое состояние связано большей частотой нераспознанного инфаркта миокарда по сравнению с нормальным уровнем глюкозы, что было продемонстрировано в исследовании мультиэтническом исследовании по изучению атеросклероза [37].

У большинства пациентов с предиабетом были выявлены признаки инсулинорезистентности и клинические критерии метаболического синдрома: абдоминальное ожирение, гипертриглицеридемия, снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и АГ. Компоненты метаболического синдрома часто могут быть диагностированы у лиц с предиабетом за несколько лет до постановки диагноза СД 2 типа [43]. Метаболический синдром способствует атеросклеротическим изменениям сосудов, которым часто предшествует нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации, дисфункция гладких мышц сосудов и повышенная жесткость артерий [44].

По сравнению с субъектами с нормальной гликемией, лица с предиабетом имеют повышенный риск цереброваскулярных заболеваний, включая транзиторную ишемическую атаку и инсульт. Исследование Tanaka и его коллег продемонстрировало, что диабет и предиабет связаны с вероятностью развития острого ишемического инсульта [45]. Исследование, проведенное Qiao и соавторами показывает, что уровень глюкозы через 2 часа после проведения перорального глюкозотолерантного теста (постпрандиальная гликемия) является сильным предиктором инсульта и будущих кардиоваскулярных заболеваний [46]. В исследовании KORA-MRI, проведенном в регионе Аугсбург, Германия, пациенты с предиабетом имели повышенный риск развития каротидных атеросклеротических бляшек по данным магнитно-резонансной томографии [47].

В свете стратегии, предусматривающей раннюю диагностику нарушений углеводного обмена, важным является выявление лиц с высоким риском развития гипергликемии с использованием недорогих и доступных методик. В дополнение к методу инвазивного определения гликемии в настоящее время широко используются шкалы оценки риска развития СД. Шкала риска является аналитическим инструментом, который позволяет оценить состояние здоровья конкретного человека по нескольким ключевым параметрам и на их основе определить для этого человека риск развития того или иного заболевания в течение определенного периода. По данным литературы, насчитывается около десяти основных шкал, и ведутся дальнейшие исследования по их разработке или адаптации к различным популяциям [48]. Кроме того, были разработаны также шкалы для оценки сердечно-сосудистого риска у пациентов с СД, примером которой является шкала ASCVD. Большинство шкал оценки риска развития СД 2 типа содержат такие оцениваемые критерии как возраст, пол, индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ), наличие АГ и регулярность ее лечения, СД в семейном анамнезе, поведенческие факторы [49].

Одними из пионеров в разработке шкал риска СД 2 типа являются финские исследователи. Национальным институтом здравоохранения Финляндии была разработана Шкала FINDRISC, что является результатом национальной программы Диабет (DENKO 2001–2010) [50]. Основные параметры, определяющие риск развития СД 2 типа в Финской популяции - возраст 45–65 лет, повышенный ИМТ, увеличение ОТ, прием гипотензивных препаратов, анамнез повышенного уровня глюкозы в крови, низкая физическая активность и ежедневное употребление фруктов, ягод и овощей. Шкала FINDRISC позволяет оценить 10-летний риск СД 2 типа, включая бессимптомный СД и нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), с 85 % точностью, а также имеет наибольший процент чувствительности среди аналогичных шкал. Оценка риска развития СД 2 типа по шкале FINDRISC показала свою эффективность в таких странах как Беларусь, Болгария, Венгрия, Мексика, Кувейт, Швеция, Польша, Россия [51-52].

Общеизвестной шкалой для оценки кардиоваскулярного риска является Systematic COronary Risk Evaluation (SCORE), которая разработана для оценки риска фатальных сердечно-сосудистых событий в течение 10 лет. Основой для разработки шкалы послужили данные когортных исследований, проведенных в 12 странах Европы. В настоящее время сердечно-сосудистый риск в общей популяции оценивается именно по данной шкале, однако, у пациентов с СД использование этой шкалы не рекомендуется ввиду того, что наличие СД автоматически причисляет пациента к группе высокого сердечно-сосудистого риска, не проводя дифференциацию по тяжести СД.

Согласно алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом, выпущенных ведущими экспертами из Российской Федерации, больные СД с ассоциированными сердечно-сосудистыми заболеваниями или хронической болезнью почек стадий С3-5 или протеинурией или большими факторами риска (курение, выраженная

гиперхолестеринемия, выраженная АГ) относятся к очень высокому сердечно-сосудистому риску. Большинство пациентов с сахарным диабетом, за исключением молодых людей с диабетом 1 типа, не имеющих значительных микрососудистых осложнений ввиду небольшого стажа диабета, подвержены повышенному сердечно-сосудистому риску. Молодые больные с СД 1 типа без больших факторов риска относятся к среднему сердечно-сосудистому риску [53].

Представленные выше рекомендации вносят упорядоченность в стратификацию риска пациентов с СД и предиабетом, тем не менее, не получила должного внимания группа пациентов с удовлетворительной компенсацией гликемии без ассоциированных заболеваний сердца, сосудов или почек, у которых частота негативных кардиоваскулярных событий остается на высоком уровне. Поиск маркеров оценки кардиоваскулярного риска для данных пациентов остается актуальным направлением научных исследований.

Подводя итоги многолетних исследований диабета, можно заключить, что, господствовавшая много лет парадигма лечения, смещается от коррекции гипергликемии к профилактике диабетических осложнений, число которых остаётся высоким, несмотря на предпринимаемые усилия по нормализации гликемии у пациентов с диабетом.

1.2 Гликемическая триада и ее роль в комплексном контроле глюкозы

Уровень глюкозы в плазме натощак используется в качестве индикатора эффективности регуляции гликемии в отсутствие поступления глюкозы с пищей. До недавнего времени считалось, что у пациентов с СД 2 типа для замедления прогресса болезни необходимо достигнуть настолько низкого уровня HbA_{1c}, насколько это возможно. Стратегия "чем ниже, тем лучше" получила подтверждение результатами долгосрочного исследования диабета в Великобритании (UKPDS), которое показало, что у пациентов с СД 2 типа даже небольшое снижение уровня HbA_{1c} связано с уменьшением риска развития осложнений. В данном исследовании наименьший риск осложнений наблюдался у пациентов с уровнем HbA_{1c} менее 6% [54]. Тем не менее результаты более поздних исследований, выявили, что интенсифицированное снижение глюкозы и строгие целевые показатели HbA_{1c} могут быть увеличивать кардиоваскулярные риски. Таким образом, снижение HbA_{1c} до более низких целевых уровней не способствует однозначному улучшению прогноза при СД 2 типа. Патологические процессы, которые лежат в основе развития диабета 2 типа, демонстрируют, что при ранней стадии нарушения гликемического контроля, уровня глюкозы в крови натощак не является определяющим фактором [55].

Согласно ряду исследований, уровень гликемии натощак недостаточно хорошо соотносится с уровнем HbA_{1c}. Это позволяет говорить о высокой вовлеченности других показателей глюкозы в общий гликемический контроль [56]. Недавние исследования акцентировали внимание на значении постпрандиальной гликемии и связанных с ней колебаний уровня глюкозы для достижения и поддержания комплексного контроля над гликемией [57].

У лиц с нормальной толерантностью к углеводам максимальные колебания глюкозы в плазме обычно не превышают 7,8 ммоль/л после еды и возвращаются к норме в течение 2–3 часов. У пациентов с СД 2 типа после приема пищи часто встречается постпрандиальная гипергликемия выше рекомендуемого уровня. Данный тренд характерен и для пациентов, у которых наблюдается хороший общий гликемический контроль HbA_{1c}. Достижение целевого уровня HbA_{1c} и глюкозы натощак не гарантирует хорошего гликемического контроля в течение всего дня.

Феномен суточной изменчивости уровня глюкозы в крови и содержание глюкозы после приема пищи, а также его влияние на концепцию "гликемической триады" может быть проиллюстрировано рисунком 1 [58]. Концепция «Гликемической триады», впервые опубликованная в *Diabetes and Metabolism* в 2010, году представляет собой положение о наличии взаимосвязи между HbA_{1c}, постпрандиальной глюкозой и глюкозой крови натощак в процессе регуляции общего гликемического контроля [59]. Широко обсуждается вопрос вклада постпрандиальной гликемии в общую гликемическую триаду у пациентов с СД 2 типа. В исследовании Lapinski и

Collette было выявлено, что по мере того, как пациенты приближаются к целевому уровню гликемии, концентрация постпрандиальной глюкозы вносит все больший вклад в формирование HbA1c, предопределяет необходимость успешного управления постпрандиальной гликемией. При HbA1c более 10,2% вклад постпрандиальной гликемии составляет всего 30%, тогда как при HbA1c ниже 7,3% вклад возрастает до 70% [60].

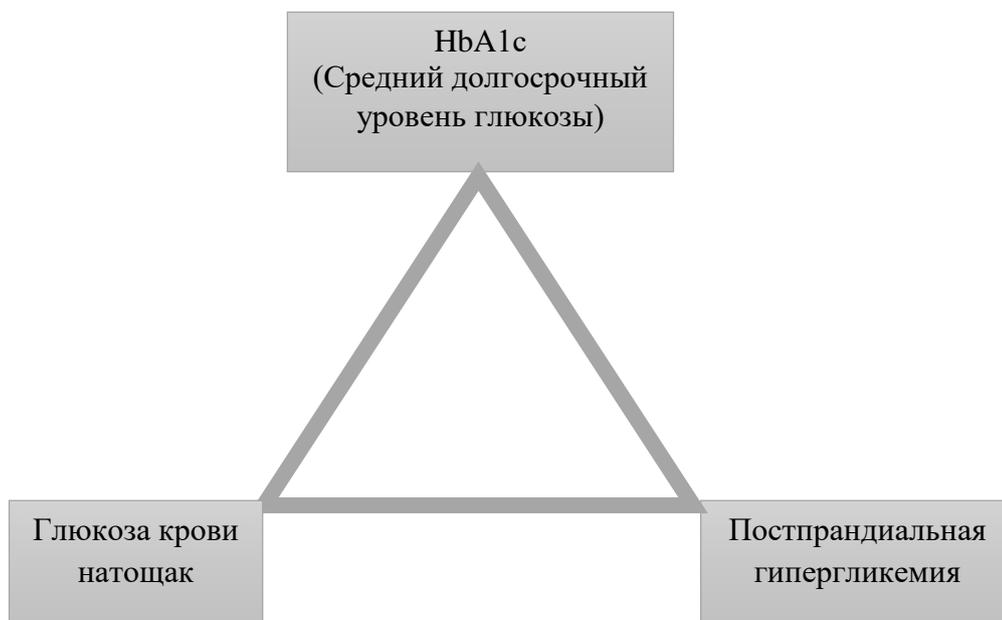


Рисунок 1. Гликемическая триада

Пациенты, у которых нарушена толерантность к глюкозе, но еще не развился диабет 2 типа, как правило, имеют близкий к нормальному уровень глюкозы в плазме натощак, однако у них наблюдается избыточное повышение уровня глюкозы после каждого приема пищи [61]. На этой стадии предиабета основным патологическим проявлением является утрата способности ранней фазы секреции инсулина, которая обычно происходит в первые 5 минут после приема пищи. Ранняя фаза инсулина имеет важное значение для подавления выработки глюкозы в печени и подготовки периферических тканей к поглощению глюкозы. Начало развития манифестного сахарного диабета 2 типа характеризуется постепенным ухудшением чувствительности к инсулину в сочетании с нарушением функции бета-клеток, что, в свою очередь, приводит к снижению выработки инсулина.

Механизмы, лежащие в формировании значений постпрандиальной гипергликемии, гораздо более сложны, чем механизмы гликемии натощак. Уровень глюкозы после приема пищи зависит от нескольких факторов, включая начальный уровень глюкозы в крови перед приемом пищи, количество углеводов, потребляемых с пищей, а также уровень секреции инсулина и чувствительность к инсулину в периферических тканях.

Таким образом, можно заключить, что в настоящее время в современной диабетологии акцент при оценке гликемии у пациентов с СД смещен в сторону глюкозы крови натощак и гликозилированного гемоглобина, тогда как маркерам, отражающим постпрандиальную гликемию и вариабельность гликемии уделяется меньшее внимание. Тем не менее, именно маркеры вариабельности гликемии могут оказаться полезными для полноценной и ранней оценки диабетического профиля пациентов, а также риска развития диабетических осложнений.

1.3 Оценка вариабельности гликемии при помощи 1,5 Ангидро-D-сорбитола

В качестве традиционных подходов к оценке гликемии как критерия компенсации углеводного обмена используют уровень глюкозы крови натощак, и уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c), однако, это далеко не все диагностические возможности, которыми располагает современная диабетология. Одним из перспективным показателей оценки гликемии является ее вариабельность.

Вариабельность - нормальный физиологический процесс. У здорового человека можно выделить несколько типов повторяющихся колебаний. Периодические изменения в уровне глюкозы в крови после приема пищи, связанные с поступлением глюкозы из желудочно-кишечного тракта и ее использованием тканями, а также флуктуации, обусловленные физической активностью и суточными изменениями секреции гормонов и чувствительности к инсулину. [62].

Согласно проведенным с помощью непрерывного мониторинга глюкозы (НМГ) исследованиям у здоровых людей можно выделить 2 основных гликемических состояния. Более трех четвертей значений глюкозы в течение суток не превышают 5,5 ммоль/л, и лишь около 20% значений достигают значений около 8 ммоль/л [63]. В то время, как измерение уровня HbA1c принято в качестве золотого стандарта гликемического контроля у пациентов с сахарным диабетом, этот показатель не в полной мере отражает все аспекты нарушений углеводного обмена [64]. Оптимизация гликемического контроля требует четкости в разделении показателей гликемии натощак и постпрандиальной гликемии, что невозможно оценить по уровню HbA1c, имеющего, в большей степени, суммативный характер [65-66]. Отмечено, что именно колебания уровня постпрандиальной гликемии является основным фактором общей гликемической изменчивости среди используемых на сегодняшний день методов.

Имеющиеся при сахарном диабете колебания уровня глюкозы в крови могут приводить к быстрой смене значений глюкозы в сыворотке, что, в свою очередь, увеличивает как риск гипогликемии, так и эпизоды гипергликемии, наблюдаемые при высоких уровнях HbA1c. Немало способствует данному патологическому процессу принятая в современной диабетологии тактика жесткой компенсации углеводного обмена, которая достигается путем перевода пациентов с СД 2 типа на базис-болюсную инсулинотерапию. Помимо этого, независимо от достижения целевого значения уровня HbA1c и уровня глюкозы натощак, у пациентов все еще могут присутствовать эпизоды гипогликемии.

Начиная с 60-х гг. прошлого века, предложено около 30 различных критериев, характеризующих ВГ. Для вычисления этих критериев используются данные самоконтроля уровня глюкозы крови, а также результаты НМГ. В настоящее время разработаны методы оценки ВГ, позволяющие количественно судить о колебаниях гликемии в разных диапазонах значений и

в разные временные отрезки. Параметры ВГ могут использоваться для индивидуализации оценки гликемического профиля у пациентов с СД.

При математическом расчете вариабельности гликемии (ВГ) используют стандартное отклонение и коэффициент вариации [67]. Преимущества их расчета обусловлено простотой расчетов и возможностью рассчитать из на основе данных самоконтроля гликемии, представленных самим пациентом. Ограничением информативности данных методов расчета является тот факт, что они не показывают направления колебаний глюкозы, следовательно, не дают однозначной оценки периодам гипогликемии или гипергликемии. В случае применения НМГ подобные ограничения отсутствуют, однако данный метод пока не нашел широкого применения в рутинной практике у пациентов с СД 2 типа ввиду стоимости исследования [68].

Кроме методов, основанных на многократной оценке уровня глюкозы крови, ВГ можно оценить по ряду биохимических показателей: 1,5-АГ, фруктозамин, гликированный альбумин, гликированный гемоглобин. Измерение HbA1c и фруктозамина отражают гликемию за последние 2–3 месяца и 2–3 недели соответственно, причем, во многих исследованиях, HbA1 был идентифицирован как наиболее достоверный предиктор риска развития диабетических осложнений [69].

Несмотря на признанную стратегию по измерению HbA1c, медленное изменение этого показателя может вызывать задержку в отображении актуального клинического состояния пациента. Ведутся исследования в поиске других простых в измерении маркеров гликемии, которые бы реагировали на изменения уровня глюкозы более быстро и оставались стабильными метаболически.

1,5-АГ является полезным маркером для оценки краткосрочных колебаний гликемии благодаря способности отражать не только гликемический контроль, но и его экскурсию. 1,5-АГ в качестве химического вещества был выделен из растений семейства *Polygala senega*. Позднее, было доказано его присутствие в крови и ликворе людей, куда он попадает с потребляемыми человеком продуктами питания [70-71]. Его химическая структура с замкнутым пирановым кольцом обеспечивает метаболическую стабильность, скорость потребления соответствует суточной норме экскреции. Нормальное содержание его в периферической крови колеблется от 500–1000 мг и, в основном, поступает с пищей. 1,5-АГ хорошо всасывается в кишечнике и распределяется по всем органам и тканям [72]. 1,5-АГ не вступая в какие-либо взаимодействия в организме, тем не менее подвергается процессу почечной реабсорбции. При повышении глюкозы в крови ее реабсорбция увеличивается, а следовательно, она уменьшается для 1,5-АГ.

При превышении постпрандиальной гликемией почечного порога в 10 ммоль/л, возникает глюкозурия, что, в свою очередь, конкурентно ингибирует реабсорбцию 1,5-АГ в кровоток в проксимальных почечных канальцах. Поскольку его поступление с пищей остается неизменным, при избыточной секреции с мочой концентрация 1,5-АГ в крови снижается. Опираясь на эти

данные, японские исследовательские группы продемонстрировали, что по мере увеличения уровня глюкозы в крови уровень 1,5-АГ в крови снижается [73]. Взаимоотношения 1,5-АГ с глюкозой можно продемонстрировать следующим графиком (Рисунок 2).

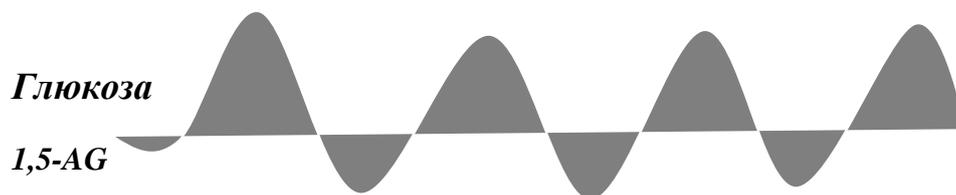


Рисунок 2. Взаимоотношения 1,5-АГ с глюкозой.

Кроме того, была продемонстрирована постепенная нормализация значений 1,5-АГ для пациентов, отвечающих на терапию противодиабетическими препаратами. Согласно проведенных исследований измерения 1,5-АГ отражают гликемический статус в течение предыдущих анализу 48 ч - 2 недель [74]. Различия в количестве принимаемых в пищу углеводов не оказывают существенного влияния на эффективность данных измерений, поскольку содержание 1,5-АГ одинаково в различных крахмалах (в среднем 2,5,1 г/г), в мясе и морепродуктах (0,9 - 0,6 г/г), в овощах (0,4 - 0,2 г/г), во фруктах (0,7 - 0,6 г/г) и напитках (0,8 - 0,7 г/г) [75]. На основе этих ранних аналитических и клинических результатов была разработана методика автоматического анализа концентрации 1,5-АГ с использованием ферментативной методологии, который коммерчески доступен в Японии и США.

Значение 1,5-АГ в клинической практике заключается в оценке эффективности лечения, отражая постпрандиальную гликемию при сахарном диабете 2 типа [12]. Проспективное когортное исследование, проведенное Washington University School of Medicine, показало, что фруктозамин и глюкоза показывают тенденцию к снижению гликемии уже на второй неделе непрерывного мониторинга гликемии. Напротив, значения HbA1c практически не реагируют на терапию до 4-й недели, а 1,5-АГ является более чувствительным к изменениям уровня гликемии и гликемического контроля в соответствии с установленными маркерами [76]. 1,5-АГ независимо ассоциирован с проведением процедуры коронарной реваскуляризации, тогда как более очевидный маркер гликемии HbA1c не показывал аналогичной зависимости. В 20-летнем проспективном исследовании ARIC по оценке риска развития атеросклероза у было изучено 11106 пациентов без диабета и сердечно-сосудистых заболеваний на этапе включения в исследование. Результаты исследования свидетельствуют о том, что снижение 1,5-АГ связано с повышенным риском развития ишемической болезни сердца, инсульта и сердечной недостаточности. Эти данные дополняют растущее количество доказательств прогностической ценности 1,5-АГ в отношении долгосрочных осложнений СД [77].

Приведенные исследования демонстрируют перспективность дальнейших исследований по оценке 1,5-AG, причем не только у пациентов с установленным СД, но и у более широкого круга лиц с более легкими субклиническими вариантами нарушения углеводного обмена.

1.3.1 Дисфункция эндотелия и влияние вариабельности на сосудистую стенку

Механизмы, по которым колебания уровня глюкозы влияют на состояние сосудистой стенки, остаются не вполне понятыми. В связи с этим, исследование воздействия изменчивости гликемии на биохимические аномалии, вызванные гипергликемией, кажется перспективным. В экспериментах *in vitro* было показано, что чередование между нормальными и высокими уровнями глюкозы оказывает более сильное стимулирующее воздействие на эндотелиальную протеинкиназу C, чем стабильно высокий уровень глюкозы [78]. Роль протеинкиназы C в патогенезе сосудистых осложнений сахарного диабета заключается в ее способности стимулировать синтез различных митоген-активируемых киназ, транскрипционных факторов и факторов роста. Активация протеинкиназы C ассоциируется с увеличением проницаемости сосудистой стенки, увеличением производства компонентов внеклеточного матрикса и нарушением внутренней гемодинамики. Кроме того, вредное воздействие повышенных уровней глюкозы на сосудистую стенку может проявляться через процесс неферментативной гликации белков. Накопление конечных продуктов гликации на долгоживущих белках приводит к нарушению обмена внеклеточного матрикса в сосудистой стенке и считается ответственным за активацию процессов, связанных с образованием свободных радикалов и активацией воспалительных сигнальных путей [79].

В исследованиях *in vitro* было выявлено, что временное повышение уровня глюкозы в крови приводит к увеличению выработки свободных радикалов в эндотелиальных клетках человека и усилению процесса апоптоза. У пациентов с сахарным диабетом 1 типа не обнаружено связи между показателями изменчивости уровня глюкозы, рассчитанными на основе данных о нормальной глюкозе натощак, и выделением маркеров оксидативного стресса с мочой [80-81].

При изучении параметров окислительного стресса у пациентов со стабильной гипергликемией и с частыми колебаниями гликемии выше или ниже физиологического диапазона была найдена связь повышенной вариабельности глюкозы с ухудшением процессов дилатации сосудистой стенки [82]. Согласно исследованию Azuma частые колебания гликемии у крыс повышали адгезию моноцитов к эндотелию сосудов, что отражало усиление внутрисосудистого воспаления на фоне данного паттерна гликемии [83]. Механизм действия вариабельности гликемии на сосудистую стенку находит объяснение через эпигенетические модификации в регуляторных областях генов. В частности, происходит активация ядерного фактора транскрипции NF- κ B, который, в свою очередь усиливает экспрессию связанных с ним медиаторов воспаления. Эти эффекты обусловлены увеличением производства свободных радикалов и сохраняются в течение 6 дней после восстановления нормального уровня глюкозы [84]. Пиковые концентрации глюкозы могут инициировать долгосрочные и самоподдерживающиеся процессы в сосудах, такие как окислительный стресс и хроническое воспаление, которые играют

важную роль в явлении "метаболической памяти," инсулинорезистентности и развитии диабетических ангиопатий [85].

Гипогликемия, перенесенная предыдущим днем у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, сопровождается задержкой выделения глюкагона и катехоламинов, а также снижением интенсивности адренергических и симптомов и неврологических нарушений при возникновении гипогликемии на следующий день. Предыдущая гипогликемия не только нарушает функцию контррегуляции, но также может привести к неверному распознаванию гипогликемических состояний.

Исследование Pitsillides et al показало, что даже независимо от уровня HbA1c, увеличенная вариабельность уровня глюкозы связана с повышенной чувствительностью к инсулину, увеличенным риском гипогликемии и сниженным адреналовым ответом на гипогликемию, который можно измерить биохимически [86].

Несколько факторов влияют на действие глюкагона на сердце. Среди них, как видно выше, наиболее важной для нашей темы является сердечная недостаточность. В этом контексте тип сердечной недостаточности, его тяжесть и давность имеют значение. На самом деле, большая тяжесть сердечной недостаточности связана с меньшей гемодинамической реакцией на глюкагон. Кроме того, глюкагон определяет более слабый ответ при хронической, чем при острой сердечной недостаточности [87]. Глюкагон, подобно инсулину, усиливает гликолиз и окисление глюкозы через фосфатидилинозитол-3-киназозависимые и аденилатциклазо- и цАМФ-независимые пути [88].

Поскольку повышение глюкагона определяет повышенную доступность субстрата и имеет решающее значение для осуществления реакции сердечно-сосудистой системы на физиологический стресс), этот гормон сегодня считается гормоном стресса [89].

Описанными особенностями можно объяснить тот факт, что приступы тяжелой гипогликемии у больных СД 1 типа чаще происходят в периоды повышенной ВГ, которые можно ретроспективно наблюдать по данным самоконтроля. В.Р. Kovatchev и соавторы показали наличие таких периодов продолжительностью 48 ч перед тяжелой гипогликемией и после нее [90]. Вычисление стандартизированного отклонения значений глюкозы крови, полученных пациентами с СД 1 при самоконтроле в течение месяца (100 определений), позволяет предсказать формирование феномена нарушенного распознавания гипогликемий через 11 лет течения заболевания [91].

Представленные в данной области исследования достаточно подробно описывают влияние гипергликемии на эндотелиальную дисфункцию, однако, это не единственный механизм повреждения эндотелия, связанный с нарушением углеводного обмена. Не менее перспективным для изучения является также гипогликемия, которая, как самостоятельно, так и через обусловленные ею биохимические процессы по выработке контринсулярных гормонов может оказывать негативный эффект на состояние эндотелия сосудов.

1.3.2 Вариабельность гликемии и кардиоваскулярные события при СД

Проспективные исследования UKPDS, ACCORD и ADVANCE задали долгосрочный тренд на внедрение интенсифицированной сахароснижающей терапии при СД 2 типа. Главной стратегией интенсификации являлся ранний перевод пациентов с СД 2 типа с таблетированной сахароснижающей терапии на инсулинотерапию по базис-болюсной схеме. Наблюдение пациентов на фоне интенсификации выявили недостатки данного подхода, поскольку ее внедрение не привело к ожидаемому значительному уменьшению макроваскулярных осложнений диабета. Многие исследователи считают, что сложившийся консенсус по лечению сахарного диабета 2 типа должен быть пересмотрен.

Не удивительно, что метаболиты углеводного обмена, в частности глюкоза крови ассоциированы с СД 2 типа, и широко используются как диагностический стандарт нарушений углеводного обмена. Гипергликемия является признанным фактором риска кардиоваскулярных заболеваний. Также, общеизвестно, что гликемия ухудшает кардиоваскулярные исходы при инфаркте миокарда. Принятые в настоящее время подходы к оценке компенсации синдрома гипергликемии выражаются в измерении гликозилированного гемоглобина (HbA1c) 1 раз в 3 месяца. Представляя собой среднеарифметическое значение всех значений гликемии, HbA1c не дает представлений о колебаниях ее значений за указанный период. Краткосрочные колебания гликемии, не выраженные при помощи HbA1c могут представлять собой фактор риска для развития осложнений СД.

Феномен вариабельности гликемии был исследован у пациентов с СД 1 типа в рамках проспективного пятилетнего обсервационного исследования, известного как Finnish Diabetic Nephropathy Study. Измерение вариабельности гликемии статистически ассоциировано с увеличением частоты случаев диабетической нефропатии и КВС, в то время как стандартное отклонение и коэффициент вариации, рассчитанные для HbA1c, не являлись предикторами осложнений [92].

Связь между ВГ и возникновением тяжелой гипогликемии была подчеркнута вторичным анализом данных двойного слепого испытания, сравнивающего сердечно-сосудистую безопасность инсулина деглудека с инсулином гларгин у пациентов с диабетом типа 2 при высоком риске сердечно-сосудистых событий DEVOTE. Данные исследования показывают, что пациенты с высокой натощаковой ВГ имеют повышенный риск тяжелой гипогликемии и смертности от всех причин [93]. Пациенты с тяжелой гипогликемией, имели двукратное повышение общей и сердечно-сосудистой смертности, по сравнению с пациентами, демонстрирующими стабильную гликемию, с сохранением тренда, даже после исключения потенциальных кофакторов [94-95].

Исследовательский коллектив Nietala et al изучили взаимодействие между HbA1c и частотой ретинопатии у пациентов с диабетом. Авторы установили

связь вариабельности HbA1c с более высокой частотой пролиферативной ретинопатии и лазерной фотокоагуляции сетчатки [96-97].

Вариабельность гликемии у пациентов с поражением коронарного русла, подтвержденным методом коронароангиографии коррелировала со степенью степени коронарного стеноза [98]. Показано, что высокая амплитуда суточных колебаний гликемии в 2,3 раза повышает вероятность развития желудочковых аритмий высоких градаций у пациентов с СД 2 типа [99]. У больных СД, перенесших аортокоронарное шунтирование, высокая ВГ ассоциирована с риском осложнений в послеоперационном периоде [100].

ВГ постепенно становится важной метрикой, которую следует учитывать при оценке гликемического контроля в клинической практике. Исследования свидетельствуют о том, что ВГ в гипергликемическом диапазоне, связана с повышенным риском микроваскулярных и макрососудистых осложнений, что объясняется наличием высоких пиков гликемии, колебаниями уровня окислительного стресса и эндотелиальной дисфункцией [101-102]. В частности, некоторые данные указывают на потенциальную связь между ВГ и развитием таких осложнений как диабетическая периферическая нейропатия, сердечно-сосудистая вегетативная нейропатия и ишемический инсульт. [103]. Ряд исследований связывает увеличение ВГ с плохим контролем и повышенным риском гипогликемии у пациентов с 1 и 2 типами СД. Минимизация ВГ, особенно экскурсии постпрандиальной гликемии, является важным аспектом общего управления гликемией и основным барьером для оптимального контроля диабета. Пациентов следует оценивать для лечения в каждом конкретном случае, чтобы убедиться, что выбор лекарства от диабета и уровней глюкозы в крови, вероятно, принесет пользу человеку, а также уменьшит риск гипогликемии. Новые исследования показывают, что добавление миметиков инкретина с выраженными эффектами снижения постпрандиальной гликемии к базальному инсулину может помочь пациентам достичь оптимального гликемического контроля при минимизации потенциала гипогликемии [104]. Важно, что препараты сульфонилмочевины связаны со значительным ВГ и могут привести к увеличению гипогликемии и смертности [105]. С появлением НМГ теперь можно быстро оценить колебания уровня глюкозы и связать их динамику с клинически значимыми исходами.

Важно отметить, что снижение ВГ, помимо влияния на клинические результаты, также связано с улучшением качества жизни и удовлетворенности лечением, и, следовательно, может привести к улучшению показателей гликемического контроля. В то время как существует множество фактических данных, позволяющих предположить, что ВГ является важным параметром для клинической практики, непосредственные исследования влияние терапевтических вмешательств на минимизацию ВГ и их связь с отстроченными диабетическими осложнениям является предметом будущих исследований.

1.4 Феномен инсулинорезистентности как фактор риска кардиоваскулярных событий

Инсулинорезистентность (ИР) является патологическим состоянием, вызывающим нарушение синтеза инсулина и его эффектов в тканях. При этом состоянии снижается чувствительность тканей к инсулину, что приводит к нарушению гомеостаза глюкозы [106].

Инсулинорезистентность вызывает широкий спектр клинических симптомов и участвует во многих патологических состояниях, таких как ожирение, непереносимость глюкозы, сахарный диабет (СД), метаболический синдром (МС) и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). Многие из этих нарушений связаны с различными эндокринными, метаболическими и генетическими факторами, но также указывается влияние индивидуальных, социально-экономических и диетических факторов [107].

Феномен инсулинорезистентности отмечается у большинства пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа. Имеются данные о связи инсулинорезистентности с развитием и прогрессированием атеросклеротического поражения. Обсуждается принципиальная роль гиперинсулинизма в процессе дестабилизации коронарных атеросклеротических бляшек, их последующем разрыве и тромбозе [108]. Отмечается, что у пациентов с повышенным уровнем инсулина увеличивается риск неблагоприятных исходов после проведения коронарной реваскуляризации, однако диагностическая значимость степени инсулинорезистентности остается недостаточно изученной при СД 2 типа на фоне остро развившихся кардиоваскулярных событий [109].

Существует ряд применяемых в клинической практике косвенных показателей, применяемых для вычисления инсулинорезистентности, чувствительности к инсулину и емкости бета-клеток, таких как НОМА-IR, (НОМА2-IR - Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance (Индекс инсулинорезистентности НОМА2-IR) и НОМА2 C-peptide- Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance (Индекс инсулинорезистентности НОМА2 С-пептид).

Одним из самых распространённых методов оценки резистентности к инсулину является индекс инсулинорезистентности НОМА-IR - показатель, происходящий из работы Matthews D.R. с соавт, 1985, связанной с разработкой математической гомеостатической модели для оценки резистентности к инсулину (НОМА-IR - Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) [110-112]. Исследователи связывают повышение НОМА-IR с увеличением риска сердечно-сосудистых событий у пациентов без диабета [124-126]. Тем не менее, результаты исследований по изучению связи НОМА-IR с уровнем сердечно-сосудистого риска среди пациентов с установленным СД 2 типа носят противоречивый характер. В Verona Diabetes Study, Veteran's Affairs Diabetes Trial и исследованию липопротеинов высокой плотности у пациентов с

чрескожным коронарным вмешательством, НОМА-IR был связан с повышенным риском сердечно-сосудистых событий и, напротив, в исследовании по изучению сердечно-сосудистых рисков в Великобритании не было выявлено какой-либо связи с НОМА-IR [116].

Повышение уровня глюкагона при СД является хорошо изученным явлением, и даже расценивается как один из неблагоприятных факторов. Тем не менее, глюкагон играет значительную роль в поддержании работы сердца и почек. Более того, в прошлом, глюкагон терапевтически использовался для лечения сердечной недостаточности.

Секреция глюкагона регулируется инсулином и соматостатином (в качестве основных паракринных/эндокринных ингибиторов), глюкозой, инкретинами (например глюкагоноподобным пептидом-1 (ГПП-1)), амилином, лептином, жирными кислотами, кетоновыми телами - которые ингибируют секрецию глюкагона, глюкозозависимый инсулиотропный пептид (ГИП), аминокислоты (такие как L-аргинин, лейцин) – оказывающие стимулирующее действие на секрецию глюкагона. Мейер и соавт. продемонстрировали, что глюкагоноподобный пептид-2 также может стимулировать секрецию глюкагона [117]. Схематически СД 2 типа характеризуется недостаточностью β -клеток, резистентностью α -клеток к инсулину и сниженными эффектами инкретиннов.

В настоящее время ключевая роль инсулинорезистентности в патогенезе развития сахарного диабета 2 типа представляется достаточно изученной. Инсулинорезистентность может быть обусловлена как нарушением процесса взаимодействия инсулина с его рецептором, так и снижением количества рецепторов к инсулину.

Метаболически и клинически наиболее пагубное воздействие инсулинорезистентности обусловлено нарушением инсулин опосредованного контроля глюкозы и гомеостаза липидов в первичных инсулин чувствительных тканях: печени, скелетных мышцах и жировой ткани. Инсулинорезистентность является характерным признаком, ассоциированным с большинством случаев СД 2 типа [118]. Кроме того, инсулинорезистентность является отличительным признаком метаболического синдрома и может возникать по ряду причин, однако, наиболее распространенной причиной являются гиперлипидемия и провоспалительные состояния, связанные с ожирением [119].

Нарушение метаболизма в комбинации с ожирением может привести к накоплению избыточного количества свободных жирных кислот (СЖК), отрицательно влияющих на рецептор-опосредованный сигнальный путь инсулина в жировой ткани, печени и скелетных мышцах, а также на развитие провоспалительного состояния, вызванного токсическими эффектами избытка СЖК, главным образом, в печени и жировой ткани [120-121].

Механизмы, лежащие в основе развития провоспалительного состояния у пациентов, страдающих ожирением, изучены не полностью. Тем не менее, СЖК как жировой ткани, так и в печени являются важными медиаторами системного воспаления при ожирении [122]. Одна модель предполагает, что увеличение жировой ткани, которое происходит в результате ожирения,

превышает локальное снабжение кислородом. Вызванная этим эффектом гипоксия приводит к активации путей реагирования клеточного стресса, под воздействием фактора транскрипции индуцирующего гипоксию -1 (HIF-1) [123].

Активация данного фактора связана с реакцией клеточного автономного воспаления и, как следствие, высвобождение провоспалительных цитокинов. В состоянии хронического воспаления адипоциты секретируют хемокины, таких как IL-8 и макрофагальный хемотактической белок-1 (MCP-1), которые привлекают провоспалительные макрофаги в жировую ткань. Эти активированные макрофаги жировой ткани секретируют провоспалительные цитокины, которые еще больше усугубляют провоспалительное состояние [124].

В печени воспалительные процессы запускаются вследствие избыточного накопления жирных кислот и триглицеридов, которые являются следствием активированных путей реагирования на стресс. В печени клетки Купфера активируются за счет генерации активных форм кислорода (ROS) и индукции реакции на стресс. В дальнейшем клетки Купфера высвобождают локально действующие цитокины, которые, как и в жировой ткани, усиливают провоспалительную среду. В сосудистом русле, насыщенные СЖК могут непосредственно активировать провоспалительные процессы в эндотелии и, в результате, индуцировать распространение системного воспаления [125].

В печени инсулинорезистентность также индуцируется избыточным накоплением СЖК. Метаболиты СЖК, в том числе длинноцепочечный ацетил-КоА и диацилглицерин, накапливаются внутри гепатоцита в процессе эстерификации СЖК. Избыток СЖК также участвует в перемещении нескольких изоформ протеинкиназ С, из цитозоля к мембране [126]. Диацилглицерин является мощным активатором этих изоформ и ассоциированных с мембранами протеинкиназ, которые в свою очередь будут фосфорилировать внутриклеточную часть рецептора инсулина, что приведет к нарушению взаимодействия рецептора инсулина с его сигнальными белками. Потеря взаимодействия сигнальных белков с рецептором препятствует взаимодействию с фосфатидилинозитол 3-киназой и её последующей активации [127].

Анализ эффектов СЖК на макрофаги в культуре клеток показал, что они способны активировать передачу сигналов воспаления через Toll-подобных рецепторов, а именно Toll-подобные рецепторы-4. Toll-подобные рецепторы представляют собой семейство рецепторов клеточной поверхности, участвующих в ключевых событиях, вызванных с помощью врожденной иммунной системы. Toll-подобные рецепторы являются рецепторами, которые распознают структурно консервативные молекулы из микробных патогенов. В частности, Toll-подобные рецепторы-4 реагируют на липополисахариды клеточной стенки бактерий, которые являются эндотоксинами, выделяемыми грамотрицательными бактериями. Стимуляция Toll-подобных рецепторов-4 липополисахаридами приводит к активации обоих путей передачи сигнала

ядерному фактору транскрипции (JNK и IKK β), приводящих к секреции провоспалительных цитокинов, таких как IL-1, IL-6, и фактора некроза опухоли альфа (TNF- α). В эксперименте в печени мышей с выключенным геном Toll-подобных рецепторов-4, даже в присутствии жировой дистрофии печени, синтез провоспалительных цитокинов уменьшается [128].

Таким образом, системное воспалительное состояние, так же как и клеточный стресс связаны с резистентностью к инсулину. Что касается биологических липидов, избыточное потребление липидов, особенно насыщенных жирных кислот, приводит к окислительному стрессу в митохондриях и эндоплазматическом ретикулуме. Усиление интенсивности процессов окисления жирных кислот в митохондриях приводит к образованию (ROS), которые, как известно, может вызвать процесс апоптоза клеток [130-131]. Избыточное потребление жирных кислот также мешает нормальной трансдукции сигнала от инсулинового рецептора к белкам переносчикам глюкозы, что приводит к развитию резистентности к инсулину. Ожирение, приводящее к резистентности к инсулину и развитию сахарного диабета 2 типа, уже давно ассоциируемого с низкоактивным системным воспалением.

Одним из основных факторов, поддерживающих хроническое воспаление как у пациентов с риском СД, так и с манифестным СД, является гипергликемия. Так, гипергликемия может индуцировать продукцию свободных радикалов с помощью четырех различных путей, а именно:

- 1) увеличение анаэробного гликолиза, которое приводит к нарушению процессов редокс регуляции в результате анаэробного окисления глюкозы;
- 2) активация полиолового пути утилизации глюкозы;
- 3) аутоокисление глюкозы, приводящее к образованию различных свободных радикалов, таких как пероксид водорода, гидроксильный радикал, супероксид анион;
- 4) ферментативное гликозилирование белков, приводящее к образованию конечных продуктов гликирования белков (AGEs).

Последствием активации полиолового пути утилизации глюкозы, при выраженной декомпенсации СД является образование сорбитола из глюкозы и никотинамидадениндинуклеотида (НАДН). Сорбитол, в свою очередь, может вызвать осмотический стресс и гибель клеток. Гиперпродукция НАДН может привести к восстановительному стрессу, что в итоге вызовет окислительный стресс, а ингибирование глутатион-редуктазы, в результате чего происходит накопление окисленного глутатиона, может еще больше ухудшить клеточный редокс-баланс [131].

Прямое повреждение инсулина является фактором, способствующим резистентности к инсулину вследствие его прямого гликирования. Хотя инсулин имеет очень короткий период полураспада и не является типичным объектом для модификации, продукты его прямого гликирования были обнаружены в естественных условиях. Например, реакция глиоксаля с инсулином приводит к образованию N-концевого пиразинона, относящегося к AGEs. [132].

В настоящее время обнаружены собственные рецепторы для продвинутых конечных продуктов гликозилирования (RAGE). При связывании AGEs с RAGE происходит активация ядерного фактора транскрипции (NF- κ B), который контролирует основные гены, участвующих в синтезе провоспалительных цитокинов. Диабет является состоянием, при котором имеется большее, чем в норме количество RAGE лигандов, что и приводит к хроническому воспалению. Так, количество sRAGE и esRAGE повышается как при диабете в общем, так и с увеличением возраста пациентов с уже верифицированным сахарным диабетом [133]. Кроме того, AGEs через белки теплового шока может влиять на функцию β -клеток. Сигнальный путь белков теплового шока способствует активации взаимодействия оси AGE/RAGE, индуцирующей гипертрофию и дисфункцию β -клеток при гипергликемии [134].

Несмотря на большое количество исследований, посвященных феномену инсулинорезистентности, доказывающих ее главенствующую роль в развитии СД 2 типа, вопрос о ее влиянии на течение самого заболевания и развитие осложнений остается недостаточно изученным. Исследовательский интерес может, в частности, представлять изучение инсулинорезистентности у пациентов с макроваскулярными осложнениями СД.

1.5 Инкретины и риск сердечно-сосудистых событий

Между 1969 и 1971 годами работа Джона Брауна и Раймонда Педерсона в области химии пептидов, привела к идентификации глюкозозависимого инсулиногенного полипептида (ГИП), представляющего собой полипептид из 42 аминокислот. Название ГИП было присвоено вновь открытому пептиду, на основании его способности подавлять моторику желудка и секрецию желудочной кислоты [135]. В 1973 году Джон Дюпре продемонстрировал на здоровых добровольцах, что при внутривенном введении физиологических доз ГИП вместе с глюкозой усиливается секреция иммунореактивного инсулина и улучшается толерантность к глюкозе. Таким образом было определено, что ГИП обладает инкретиновым эффектом [136].

Инкретиновые гормоны ГПП-1 и полипептид, ингибирующий желудочно-кишечный тракт (ГИП), выделяются кишечником в ответ на прием углеводов. Эти гормоны стимулируют выделение инсулина, снижают синтез глюкозы в печени и замедляют опорожнение желудка. Они оказывают более сильное воздействие на уровень глюкозы после приема пищи, чем на уровень глюкозы натощак [137].

Впоследствии, эксперименты, проведенные на перфузируемой поджелудочной железе собак и людей, продемонстрировали, что инсулиногенное действие ГИП обусловлено прямым действием на поджелудочную железу, где он усиливает глюкозозависимую стимуляцию секреции инсулина. Эксперимент лаборатории Вернера Крейтцфельда в 1983 г. установил, что удаление ГИП из экстракта кишечника путем иммунопреципитации снижает инкретиновый эффект менее чем на 50%. Исследования на людях с резекцией различных частей тонкой кишки показали, что инкретиновый эффект и ответ ГИП на пероральную глюкозу не коррелировали, однако инкретиновый эффект лучше коррелировал с сохранением подвздошной кишки [138].

Поскольку известно, что глюкагон стимулирует секрецию инсулина, будет естественно обратить внимание на недавно идентифицированные глюкагон подобные пептиды, которые обладают последовательностью сходной с глюкагоном примерно на 50%. Глюкагон подобный пептид, который был идентифицирован у морских рыб, а также ДНК проглюкагона млекопитающих, оба напоминают последовательность ГИП. Предполагается, что эти продукты проглюкагона могут иметь инсулиногенные эффекты. Пептидные фрагменты ГПП-1, соответствующие предсказанным структурам из последовательности гена, не были активны в отношении секреции инсулина, но впоследствии было обнаружено, что усеченная версия ГПП-1, экстрагируемая из кишечника человека и свиньи, все же способна усиливать секрецию инсулина в различных экспериментальных моделях и, в конечном итоге, в исследованиях на людях, т.е. ГПП-1 был идентифицирован как потенциальный инкретиновый гормон [139-140].

Глюкагон является одним из основных гормонов контринсулярного ответа, секретирующийся, преимущественно панкреатическими альфа-клетками и, возможно, энтероэндокринными клетками кишечника. Главным физиологическим эффектом, реализуемым глюкагоном, является контррегуляция действия инсулина, которая осуществляется через увеличение производства глюкозы в печени, что позволяет инсулину и глюкагону поддерживать нормогликемию при голодании. У глюкагона также имеется важная физиологическая роль, заключающаяся в поддержании работы сердца и почек. Более того, в прошлом, глюкагон использовался как препарат для лечения сердечной недостаточности. Секреция глюкагона регулируется инсулином и соматостатином (в качестве основных паракринных/эндокринных ингибиторов), а также глюкозой, инкретинами, в частности, ГПП-1, амилином, лептином, жирными кислотами, кетоновыми телами - которые ингибируют секрецию глюкагона, глюкозозависимым инсулиноотропным пептидом (ГИП), аминокислотами (l-аргинин, лейцин) – оказывающими стимулирующее действие на секрецию глюкагона. Однако эффекты глюкагона выходят за рамки поддержания гомеостаза глюкозы и связаны с прямым воздействием на сердечно-сосудистую систему. Некоторыми авторами повышение уровня глюкагона при СД расценивается как один из факторов, влияющих на прогноз заболевания, что было обнаружено в некоторых экспериментах на животных и клинических исследованиях [141].

Физиологические концентрации глюкагона в плазме варьируются в пределах от 3,5 до 100 пг/мл (от 1 до 30 пмоль/л). Основными органами распада и клиренса глюкагона являются плазма и почки, при относительно небольшом вкладе печени в данный процесс. При экзогенном введении большой дозы глюкагона были продемонстрированы его положительный инотропный и хронотропный эффект [142-143].

Предпринимались исследования, изучающие роль глюкагона в качестве терапевтического агента, направленного на лечение сердечно-сосудистых заболеваний. Так, в исследовании Howland и соавт. высокие дозы глюкагона были рекомендованы для уменьшения выраженности кардиогенного шока, вызванного отравлением кардиоингибирующими препаратами. В последнее время возникло повышенное внимание к сигнализации глюкагона вследствие того, что рецептор глюкагона является ключевым элементом при изучении новых методов лечения ожирения и СД 2 типа [144]. ГПП-1 рассматривается в качестве терапевтического средства для лечения ожирения и диабета 2 типа [145-146]. Кроме того, потенциальным механизмом препаратов ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (SGLT-2), которые, достоверно улучшают сердечно-сосудистые исходы у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, является увеличение секреции эндогенного глюкагона [147]. Таким образом, активация рецептора глюкагона может иметь отношение к гемодинамическим эффектам, обеспечивающим сердечно-сосудистую безопасность этой терапии. Однако, имеются не только положительные данные об эффектах глюкагона. Так, в некоторых исследованиях было отмечено, что

повышенный уровень глюкагона приводит к хронической тахикардии [148], которая в сама по себе является фактором риска сердечно-сосудистой заболеваемости [149].

Положительные эффекты инкретиновых гормонов на сердечно-сосудистую системы не могли быть проигнорированы мировым эндокринологическим сообществом, что привело к развитию новых классов антидиабетических препаратов, названных агонистами рецепторов ГПП-1 и ингибиторами дипептидилпептидазы-4. Метаанализ восьми крупных исследований по изучению негативных кардиоваскулярных событий у пациентов с СД 2 типа продемонстрировал снижение композитной конечной точки, включающей нефатальный инфаркт, нефатальный инсульт и внезапную сердечную смерть среди пациентов, принимающих агонисты рецепторов ГПП-1 по сравнению с плацебо на 14% [150].

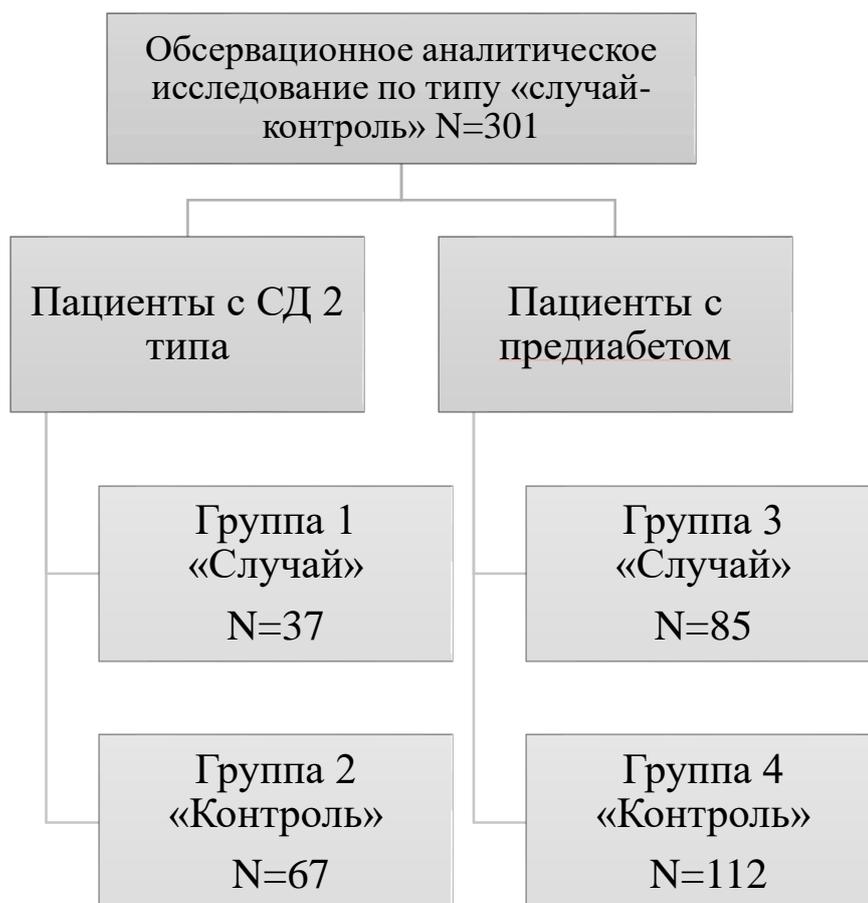
Таким образом, описанные ранее кардиопротективные эффекты глюкагона и других гормонов инкретинового ряда, остаются актуальными и в настоящее время, что связано с поиском маркеров, способных прогнозировать течение и исходы диабета у пациентов с разным уровнем гликемии.

2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

Было проведено обсервационное кросс - секционное исследование по типу случай – контроль. Общее количество участников исследования составило 301 человек.

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).



Методы исследования:

- Анкетирование
- клиническое обследование, забор крови с последующим определением биомаркеров регуляции гликемии

Критерии включения:

1. Возраст старше 18 лет.
2. Верифицированный диагноз СД 2 типа/предиабет в сочетании с негативными КВС, включающими нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт.

3. Пациенты с СД 2 типа/предиабетом и с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний: АГ, 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 данного исследования соответствует принципам Хельсинкской декларации. Он был одобрен Протоколом №47 от 18.06.2018 года комитета по биоэтике НАО «Медицинский университет Караганды» (название организации на момент одобрения - Карагандинский государственный медицинский университет).

Получение информированного согласия

Процесс включения в исследование был начат с процедуры получения информированного согласия. Всем участникам была предоставлена полная информация об исследовании, после чего было предложено подписать информированное согласие.

Набор пациентов

Рекрутинг испытуемых проводится в следующих медицинских учреждениях:

1. «Поликлиника №1», г. Караганда
2. «Областная клиническая больница», г. Караганда
3. «Областной кардиохирургический центр», г. Караганда
4. «Центральная больница г. Темиртау», г. Темиртау

Участники с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний были предварительно отобраны согласно результатам скринингового осмотра в поликлинике. При помощи генератора случайных чисел были определены пациенты, которые затем путем телефонного звонка были приглашены для участия в исследовании.

Минимальный размер выборки был рассчитан по методу Келси с использованием статистического калькулятора EPI info для исследований случай-контроль без подбора пар. Для пациентов с СД 2 типа и с предиабетом был произведен отдельный расчет минимального размера выборки, учитывая различную распространенность данных состояний в популяции.

При условии двустороннего уровня достоверности 95%, мощности 80% и соотношения неэкспонированных к экспонированным случаям было равно 2.

Для пациентов с СД 2 минимальное расчетное количество исследуемых в группе «случай» составило 38, в группе «контроль» - 72.

Для пациентов с предиабетом минимальное расчетное количество исследуемых в группе «случай» составило 53, в группе «контроль» - 106.

2.2 Методы исследования

Анкетирование

Анкетирование проводилось на основании разработанной анкеты, состоящей из следующих разделов: общая и демографическая информация, поведенческие факторы риска: достаточное потребление овощей и фруктов, физическая активность, курение, история диабета и АГ. У пациентов с предиабетом был рассчитан 10-летний риск развития сахарного диабета по шкале FINDRISC. Анкетирование пациентов в стационаре проводилось в течение 3 дней с момента госпитализации. Анкетирование пациентов, приглашенных в поликлинику по месту жительства проводилось во время первого визита.

Критерии установления риска развития диабета по шкале FINRISK

Для оценки риска сахарного диабета применялась шкала FINDRISC, разработанная Финской Ассоциацией Диабета, которая представляет собой тест из 8 вопросов [151]. Пациент должен выбрать 1 вариант ответа на каждый вопрос. В конце теста подсчитывалась сумма баллов. Опросник состоит из 8 вопросов: возраст, ИМТ (кг/м²), рост (см), физическая активность, диета, антигипертензивная терапия, история высокого уровня глюкозы в крови и семейный анамнез диабета. Ответ для каждого вопроса взвешен, в соответствии со степенью риска СД, Максимальное количество баллов – 26. Риск развития диабета в течение ближайших 10 лет классифицируется был классифицирован в соответствии со следующей шкалой:

1. Ниже 7 баллов — Низкий
2. 7-11 баллов — Немного повышен
3. 12-14 баллов — Умеренный
4. 15-20 баллов — Высокий
5. Более 20 баллов — Очень высокий

Клинические методы исследования

Антропометрические характеристики участников исследования были получены путем клинического осмотра.

Сбор данных производился в течение одного посещения. Вес и рост измерялись с помощью цифрового ростомера с весами (ТВЕС RS-232). Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывался по формуле: масса тела (кг), деленную на квадрат роста в метрах (кг/м²). Измерение окружности талии (ОТ) проводилось с помощью неэластичной измерительной ленты. Местом измерения служила середина расстояния между реберной дугой и верхней частью гребня подвздошной кости.

Измерение артериального давления проводилось с использованием механического тонометра (Microlife BP AG1-10). В соответствии с принципами, рекомендованными Всемирной Организацией Здравоохранения после предварительного периода отдыха не менее 10 минут было проведено по три последовательных измерения на обеих руках [152]. Для будущих расчетов было взято самое низкое из трех последовательных измерений.

Измерение уровня глюкозы в крови производилось натошак с помощью глюкометра (Accu Check active).

Критерии для верификации сахарного диабета

Критериями для установления диагноза СД 2 типа являлся уровень HbA1c $\geq 6,5\%$, либо глюкоза капиллярной крови натошак \geq ммоль/л, глюкоза через 2 часа после приема пищи $\geq 11,1$ ммоль/л, либо глюкоза при случайном измерении $\geq 11,1$ ммоль/л в соответствии с клиническим протоколом диагностики и лечения «Сахарный диабет 2 типа», одобренным объединенной комиссией по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан от 2 июля 2020 года (Протокол №103).

Критерии для верификации предиабета

Предиабет был установлен при уровне гликозилированного гемоглобина (HbA1c) выше или равном 5,7% и ниже 6,5% в соответствии с клиническим протоколом диагностики и лечения «Предиабет», одобренным объединенной комиссией по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан от 3 июня 2021 года (Протокол №139).

Критерием для верификации артериальной гипертензии

АГ классифицировались следующим образом: оптимальное - САД < 120 мм рт. Ст. И ДАД < 80 мм рт. Нормальный - САД 120–129 мм рт. Ст. И / или ДАД 80–84 мм рт. Высокое нормальное - САД 130-139 мм рт. Ст. И / или ДАД 85-89 мм рт. Ст. 1 степень - САД (систолическое артериальное давление) 140-159 мм рт. Ст. И / или ДАД (диастолическое артериальное давление) 90-99 мм рт. 2 степень - САД 160–179 мм рт. Ст. И / или ДАД 100–109 мм рт. 3 степень - САД ≥ 180 мм рт.ст. и / или ДАД ≥ 110 мм рт.ст.; Изолированная системная гипертензия - САД ≥ 140 мм рт. Ст. И ДАД < 90 мм рт.ст.

Критерии для верификации инфаркта миокарда

Диагноз острого инфаркта миокарда (ОИМ) с подъемом сегмента ST был установлен в соответствии с клиническим протоколом диагностики и лечения «Инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST», одобренным объединенной комиссией по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан от 10 ноября 2017 года (Протокол № 32).

Критерии установления избыточной массы тела и ожирения

Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывался путем деления веса в килограммах на квадрат роста в метрах. Избыточная масса тела устанавливалась при ИМТ 25–29,9 кг/м², ожирение - при ИМТ ≥ 30 кг/м². Ожирение подразделялось на классы: I класс (ИМТ от 30,0 до 34,9 кг/м²), II класс (ИМТ от 35,0 до 39,9 кг/м²), III класс (ИМТ ≥ 40 кг/м²). Абдоминальное ожирение устанавливалось при окружности талии > 94 см у мужчин и > 80 см у женщин.

Лабораторные методы исследования

В качестве материала исследования использовалась плазма крови. Забор венозной крови проводился сертифицированной медицинской сестрой в 2 пробирки: 1- пробирку с этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА), 2 – в вакуумную пробирку без наполнителя. Забор крови осуществлялся однократно

за время исследования. На первом этапе исследователь проводил определение концентрации HbA1c при помощи тест системы Nycocard HbA1c из венозной крови с антикоагулянтом. На втором этапе подготовки проб осуществлялось центрифугирование венозной крови с ЭДТА на скорости 4000 оборотов в минуту в течение 15 минут. Полученную плазму крови быстро замораживали при температуре -70 градусов Цельсия и передавали на хранение в лабораторию коллективного пользования НАО «Медицинский университет Караганды» для последующего иммунологического анализа и анализа методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Венозная кровь в пробирке без наполнителя передавалась для последующего биохимического анализа в лабораторию кафедры Биологической химии НАО «Медицинский университет Караганды».

Биохимические методы исследования

Определения концентрации холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) в сыворотке и плазме крови осуществлялось методом избирательной преципитации. Общий холестерин, триглицериды и холестерин липопротеидов низкой плотности были определены с помощью стандартных тест наборов производителя АО «Витал Девелопмент Корпорейшн», Санкт-Петербург, Россия.

Мультиплексный иммунологический анализ.

Глюкагон, инсулин, глюкагоноподобный пептид- 1, глюкозозависимый инсулилотропный полипептид, С-пептид были измерены методом мультиплексного иммунофлуоресцентного анализа на основе магнитных бусин с помощью технологии Xmap с использованием миллиплекс карты Human CVD Magnetic Bead Panel 1 (Millipore).

Предварительный этап включал консервирование плазмы с ЭДТА по аликвотам в криовиалах в замороженном виде. Образцы хранились в низкотемпературном холодильнике при температуре – 70 градусов Цельсия в течение 3 месяцев перед исследованием. Исследование проводилось в соответствии с инструкциями производителя с использованием протокола Overnight. Метод основан на инкубации неизвестных, стандартных и контрольных образцов с магнитными шариками, и конъюгированными на них первичными антителами. После промывки проводилась детекция с использованием детектирующих антител, стрептавидин-фикоэритрина, а завершающим этапом была регистрация флуоресценции на системе Bioplex 3D (программное обеспечение Luminex).

Метод рефлектометрии

Гликозилированный гемоглобин был измерен в капиллярной или венозной крови с антикоагулянтом методом рефлектометрии, основанном на методе боратного аффинного анализа. При помощи рефлектометра Nycocard Reader II в рабочей ячейке реакционной камеры измерялась интенсивность синего окрашивания, отражающего концентрацию гликозилированного гемоглобина.

Метод высокоэффективной жидкостной хроматографии

Анализ плазмы крови для количественного определения 1,5-AG при помощи жидкостного хроматографа Agilent 1260 Infinity II. Для исследования использовали 100 мкл предварительно замороженной плазмы. Затем к плазме приливались 600 мкл ацетонитрила, после чего осуществлялось вихревое перемешивание смеси в течение 10 секунд. На следующем этапе в течение 10 минут осуществлялось высокоскоростное центрифугирование смеси плазмы с ацетонитрилом со скоростью 12 000 оборотов в минуту при температуре 4 градуса Цельсия. После центрифугирования 100 мкл полученного супернатанта переносились в виалу, к ним приливались 140 мкл ацетонитрила и 60 мкл деионизированной воды. Подготовленную виалу помещали в автосэмплер для последующего анализа. После завершения анализа проводилась процедура ручного детектирования пика искомого вещества при помощи ионной хроматографии и расчет его концентрации.

2.3 Методы статистического анализа

Для проверки нормального распределения данных был проведен тест Колмогорова-Смирнова. Количественные данные в зависимости от вида распределения были представлены в качестве медианы и интерквартильного размаха, либо в качестве среднего значения и стандартного отклонения. Для сравнения двух независимых количественных непрерывных переменных использовались U-критерий Манна-Уитни, для категориальных переменных использовался критерий χ^2 . Для проверки равенства медиан более чем двух выборок был использован критерий Краскела-Уоллиса с последующими попарными сравнениями с учетом поправки Бонферрони. Связь между изучаемыми параметрами оценивалась при помощи коэффициентов корреляции Спирмена либо Пирсона, а также построением сырых и скорректированных моделей логистической регрессии.

В каждой из исследуемых групп был также проведен многофакторный кластерный анализ методом K-средних. Для определения оптимального количества кластеров был учтен коэффициент в протоколе объединения кластеров. В каждой из 4 исследуемых групп можно выделить 2 основных кластера. В анализ были включены 18 параметров, среди которых демографические, показатели углеводного обмена, инкретины, параметры контринсулярного ответа.

Для установления ассоциации 1,5-AG, инсулинорезистентности и инкретинами (переменная отклика) и ИМпСТ (исходная переменная) использовалась бинарная логистическая регрессия. Переменная результата имела две категории: «0» - наличие ИМпСТ, «1» - отсутствие. Переменные отклика также были качественными. Диапазон для определения повышения переменных отклика был установлен путем измерения их значений в контрольной группе и взятия двух стандартных отклонений ниже среднего. Конфаундерами для построения скорректированной регрессионной модели выступили возраст, пол, уровень глюкозы, HbA1c.

Для моделей логистической регрессии был проведен ROC-анализ с расчетом AUC (area under curve), чувствительности и специфичности. Для отдельных переменных в модели было рассчитано оптимальное значение порога классификации (cut-off value). Для проведения статистических расчетов была использована программа обеспечение IBM SPSS Statistics, ver. 22.0. Статистическая достоверность результатов признавалась при значении $p < 0,05$.

2.4 Финансирование исследования

Исследование было выполнено 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.

3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Характеристика исследуемых пациентов

Базовые антропометрические и социально-демографические характеристики участников исследования представлены в Таблице 1. Медианы возраста исследуемых находились в диапазоне от 39 до 71 года. Пациенты с сахарным диабетом и КВС представлены самой старшей возрастной группой $Me(Q_{25};Q_{75})=61(54;71)$ лет. Пациенты во второй и третьей группе имеют одинаковую медиану возраста, составляющую 57 лет. Наименьшая медиана наблюдается в первой группе $Me(Q_{25};Q_{75})=49(38;58)$ лет, у пациентов с КВС и предиабетом. Статистически значимые межгрупповые различия ($P<0,001$) по возрасту были выявлены у пациентов 4 группы с каждой из трех остальных групп. Первая, вторая и третья группы при проведении множественных сравнений не различались по медианному возрасту исследуемых пациентов, что говорит об их сопоставимости по данному параметру.

Изучаемые антропометрические показатели представлены ИМТ и ОТ. Наибольший ИМТ был зафиксирован в первой группе $Me(Q_{25};Q_{75})=31,3(26,7;35,4)$ и соответствовал 1 степени ожирения. Достоверное различие показателя ИМТ в группах было доказано при проведении сравнения 4 групп по критерию Краскела-Уоллиса, $p<0,001$. Однако при проведении попарных сравнений было установлено, что медианы ИМТ во второй, третьей и четвертой группах статистически не различались. Медианные значения в данных группах находились в пределах 27,2–29,7 кг/м², что соответствует избыточной массе тела. Таким образом, согласно медианам ИМТ, представители всех исследуемых групп имели избыточный вес либо ожирение.

Показатели ОТ у мужчин во всех исследуемых группах не имели статистически значимых различий, $p=0,056$. Наибольший показатель ОТ был зафиксирован в группе СД 2 типа без КВС, который составил $Me(Q_{25};Q_{75})=113,5(97,5;122,0)$ см, тогда как аналогичный показатель у пациентов с СД 2 типа и КВС был $Me(Q_{25};Q_{75})=96,5(84,1;113,3)$ см. Параметр ОТ также оказался повышенным у пациентов с предиабетом, как с негативными кардиоваскулярными событиями $Me(Q_{25};Q_{75})=98,0(89,05;106,5)$, так и без $Me(Q_{25};Q_{75})=99,0(88,0;105,0)$. Во всех четырех группах медиана ОТ превышала 94 см, что позволяет отнести данных пациентов к категории абдоминальное ожирение.

Медианы ОТ у женщин аналогично мужчинам не имели значимых различий во всех группах, $p=0,067$. ОТ у пациенток с СД 2 типа без КВС $Me(Q_{25};Q_{75})=93,5(103,0;114,0)$ была меньше, чем у пациенток с СД 2 и КВС $Me(Q_{25};Q_{75})=100(88,0;113,0)$, $p=0,552$, тогда как у пациентов с предиабетом наблюдался обратный тренд. У всех исследуемых женщин ОТ превышал нормальные значения. Имелось статистически значимое превышение уровня САД у пациентов с СД 2 типа и КВС $Me(Q_{25};Q_{75})=140(120;150)$ по сравнению с пациентами диабетиками без КВС $Me(Q_{25};Q_{75})=120,0(110,0;140,0)$ мм.рт.ст. ($p<0,001$) Уровень ДАД не имел значимых различий во всех исследуемых группах.

В первой и второй исследуемых группах был проведен анализ истории заболевания СД 2 типа. Пациенты имели сопоставимый стаж СД 2 типа $Me(Q_{25};Q_{75})=9,4(5,7;14,3)$ и $Me(Q_{25};Q_{75})=9,3(4,0;10,7)$ лет для пациентов с КВС и без КВС соответственно, $p=0,058$. У большинства пациентов с СД 2 типа в обеих исследуемых группах основным препаратом сахароснижающей терапии являлся метформин (23 (62,2%) и 43 (62,4%) респондента, соответственно, $p=0,786$, вторыми по распространенности являлись препараты из группы сульфонилмочевины 9 (24,3%) и 13 (19,4%) респондентов, $p=0,634$). Третьей по распространенности группой пероральных препаратов стали ингибиторы дипептидилпептидазы-4, которые принимали 1 (2,9%) и 4 (5,9%) пациента из описываемых групп, $p=0,606$. Инсулин принимали 4 (10,8%) пациента с КВС и 7 (11,9%) без КВС, $p=0,064$. В обеих группах пациентов с СД 2 типа превалировали пациенты с целевыми значениями HbA1c, процент которых составил в первой группе 86,5%, во второй группе 91,1%.

В третьей и четвертой группах, где пациенты не имели верифицированного диабета был оценен риск его развития с использованием шкалы FINDRISK. Медианный балл по данной шкале статистически не различался и составлял 10 ($Q_{25};Q_{75}$ 6,0;12,0) и 8 баллов соответственно ($Q_{25};Q_{75}$ 4,0;11,0), $p=0,056$.

Таблица 1. Антропометрические и социально-демографические характеристики участников исследования (N=301)

Показатель	Группа 1 Me ($Q_{25};Q_{75}$) n=37	Группа 2 Me ($Q_{25};Q_{75}$) n=67	Группа 3 Me ($Q_{25};Q_{75}$) n=85	Группа 4 Me ($Q_{25};Q_{75}$) n=112	P-level
Возраст, годы	61,0 (54,0;71,0)	57,0 (53,0;60,0)	57,0 (52,0;61,0)	49,0 (39,0;58,0)	$P<0,001^*$ P_{1-2} 0,027 P_{1-3} 0,161 P_{1-4} 0,001** P_{2-3} 0,700 P_{2-4} 0,001** P_{3-4} 0,001**
ИМТ, кг/м ²	31,3 (26,7;35,4)	29,7 (27,1;34,7)	28,7 (24,5;32,2)	27,2 (23,8;30,9)	$P<0,001^*$ P_{1-2} 0,187 P_{1-3} 0,539 P_{1-4} 0,001** P_{2-3} 0,045 P_{2-4} 0,228 P_{3-4} 0,673

ОТ муж, см	96,5 (84,1;113,3)	113,5 (97,5;122,0)	98,0 (89,05;106,5)	99,0 (88,0;105,0)	P=0,056 P ₁₋₂ 0,006 P ₁₋₃ 0,337 P ₁₋₄ 0,082 P ₂₋₃ 0,062 P ₂₋₄ 0,632 P ₃₋₄ 0,209
ОТ жен, см	99,0 (91,0;114,0)	100,0 (88,0;113,0)	96,5 (93,5;101,3)	88,0 (75,0;100,0)	P=0,067 P ₁₋₂ 0,552 P ₁₋₃ 0,917 P ₁₋₄ 0,016 P ₂₋₃ 0,411 P ₂₋₄ 0,023 P ₃₋₄ 0,286
САД, мм.рт.ст.	140,0 (120;150)	130,0 (120,0;150,0)	130,0 (120,0;140,0)	120,0 (110,0;140,0)	P=0,062 P ₁₋₂ 0,673 P ₁₋₃ 0,084 P ₁₋₄ 0,001** P ₂₋₃ 0,053 P ₂₋₄ 0,004 P ₃₋₄ 0,320
ДАД, мм.рт.ст.	80,0 (80,0;90,0)	80,0 (80,0;90,0)	80,0 (80,0;90,0)	80,0 (70,0;90,0)	P=0,074 P ₁₋₂ 0,748 P ₁₋₃ 0,072 P ₁₋₄ 0,075 P ₂₋₃ 0,848 P ₂₋₄ 0,880 P ₃₋₄ 0,130
Балл по шкале FINDRISK	-	-	10,0 (6,0;12,0)	8,0 (4,0;11,0)	P=0,056
Стаж диабета	9,4 (5,7;14,3)	9,3 (4,0;10,7)	-	-	P=0,058
Метформин	23 (62,2%)	43 (64,2%)	-	-	P=0,786
Сульфонил-мочевина	9 (24,3%)	13 (19,4%)	-	-	P=0,634
Ингибиторы дипептидил-пептидазы-4	1 (2,9%)	4 (5,9%)	-	-	P=0,606
Инсулино-терапия	4 (10,8%)	7 (11,9%)	-	-	P=0,064
Процент пациентов с целевым	32 (86,5%)	61 (91,1%)			P=0,260

значением НВА1с					
*статистически значимые различия при $p \leq 0,05$					
**статистически значимые различия для множественных сравнений при $p \leq 0,0125$					

В таблице 2 представлены показатели липидного обмена. При сравнении четырех групп не выявлено различий по уровню общего холестерина и холестерина ЛПВП, однако атерогенные липопротеиды: холестерин липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и триглицериды в первой и третьей группах (пациенты с КВС) имели более высокие значения, чем у пациентов с факторами риска без КВС.

Уровень холестерина ЛПНП в первой группе составил $Me(Q_{25};Q_{75})=4,1(3,2;5,2)$ и был значимо выше чем, во второй группе $Me(Q_{25};Q_{75})=3,7(3,1;4,3)$ ммоль/л. В третьей и четвертой группах уровень холестерина ЛПНП был выше $Me(Q_{25};Q_{75})=3,9(3,1;4,4)$, чем в группе с факторами риска и предиабетом $Me(Q_{25};Q_{75})=3,8(3,2;5,1)$ ммоль/л, однако при попарном сравнении не было найдено значимых статистических отличий.

Триглицериды в первой группе $Me(Q_{25};Q_{75})=1,3(0,9;1,8)$ были достоверно ниже, чем в третьей $Me(Q_{25};Q_{75})=1,5(1,1;2,2)$, $P=0,006$. Также были найдены статистически значимые различия между третьей и четвертой группами, $p < 0,001$.

Таблица 2. Биохимические показатели липидного обмена

Показатель	Группа 1 Me ($Q_{25};Q_{75}$) n=37	Группа 2 Me ($Q_{25};Q_{75}$) n=67	Группа 3 Me ($Q_{25};Q_{75}$) n=85	Группа 4 Me ($Q_{25};Q_{75}$) n=112	P-level
Общий холестерин, ммоль/л	5,6(4,3-6,6)	5,5(4,9-6,9)	5,6(4,3-7,7)	5,5(4,6-6,8)	$P=0,777$ $P_{1-2} 0,556$ $P_{1-3} 0,918$ $P_{1-4} 0,832$ $P_{2-3} 0,334$ $P_{2-4} 0,802$ $P_{3-4} 0,575$
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	0,9(0,7-1,1)	0,9(0,8-1,1)	0,9(0,8-1,1)	1,1(0,8-1,4)	$P=0,069$ $P_{1-2} 0,372$ $P_{1-3} 0,020$ $P_{1-4} 0,093$ $P_{2-3} 0,062$ $P_{2-4} 0,218$ $P_{3-4} 0,044$
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	4,1(3,2-5,2)	3,7(3,1-4,3)	3,9(3,1-4,4)	3,8(3,2-5,1)	$P < 0,001$ $P_{1-2} 0,010^{**}$

					P ₁₋₃ 0,196 P ₁₋₄ 0,436 P ₂₋₃ 0,668 P ₂₋₄ 0,015 P ₃₋₄ 0,709
Триглицериды, ммоль/л	1,3(0,9-1,8)	1,0(0,7-1,9)	1,5(1,1-2,2)	1,1(0,7-1,6)	P<0,001 P ₁₋₂ 0,196 P ₁₋₃ 0,006** P ₁₋₄ 0,245 P ₂₋₃ 0,001** P ₂₋₄ 0,015 P ₃₋₄ 0,000**
*-статистически значимые различия при p≤0,05 **статистически значимые различия для множественных сравнений при p≤0,0125					

Таким образом, можно сделать заключение о сопоставимости групп пациентов имеющих СД 2 типа по демографическим и антропометрическим параметрам, стажу диабета и принимаемой сахароснижающей терапии. Холестерин ЛПНП и триглицериды у пациентов с КВС и СД 2 типа достоверно выше, по сравнению с пациентами без КВС.

Пациенты с предиабетом также имеют сопоставимые демографические и антропометрические параметры, ОХ и холестерин ЛПВП, однако более высокие холестерин ЛПНП и триглицериды у пациентов с предиабетом и КВС, чем у пациентов без КВС.

3.2 Анализ биомаркеров регуляции гликемии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и сердечно-сосудистыми событиями.

В данном разделе проанализированы биомаркеры регуляции гликемии у пациентов с СД 2 типа с КВС и без. В Таблице 3 представлены основные параметры, связанные с выработкой инсулина. Отмечено достоверное повышение концентрации инсулина практически на треть у пациентов с СД 2 типа с КВС: 1 группа $Me(Q_{25};Q_{75})=18,8(8,9;34,9)$, тогда как во 2 группе его концентрация составила $Me(Q_{25};Q_{75})=13,8(5,4;20,3)$ мкМЕ/мл.

Анализ инсулинорезистентности с использованием индекса НОМА-IR у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и КВС, указывает на наличие инсулинорезистентности в обеих исследуемых группах, учитывая, что индекс НОМА-IR в норме не превышает 2,7. В первой группе значение показателя превысило верхнюю границу нормы практически в 3 раза и составило $Me(Q_{25};Q_{75}) = 8,1 (3,4;13,7)$, тогда как во второй группе отмечено только двухкратное повышение. Как инсулин, так и НОМА-IR имели достоверные различия концентраций в исследуемых группах пациентов с СД 2 типа.

Уровень С-пептида у пациентов с СД 2 типа и КВС составил $Me(Q_{25};Q_{75})=1878,5(1400,5;2530,3)$, тогда как у пациентов с СД 2 типа и без КВС С-пептид был выше $Me(Q_{25};Q_{75}) = 1960,7(1212,3;2861,6)$ нг/мл. Несмотря на большую концентрацию С-пептида у пациентов с КВС, различие данного показателя не являлось достоверным.

Таблица 3. Показатели секреции инсулина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и сердечно-сосудистыми событиями.

Показатель	Группа 1 $Me(Q_{25};Q_{75})$ n=37	Группа 2 $Me(Q_{25};Q_{75})$ n=67	P-level
Инсулин, мкМЕ/мл	18,8 (8,9;34,9)	13,8 (5,4;20,3)	0,002*
НОМА-IR	8,1 (3,4;13,7)	5,6 (1,6;8,1)	0,048*
С-пептид, нг/мл	1878,5 (1400,5;2530,3)	1960,7 (1212,3;2861,6)	0,063
*-статистически значимые различия при $p \leq 0,05$			

Результаты анализа показателей инкретинов в изучаемых группах представлены в Таблице 4. Стоит отметить, что среди инкретинов, только ГПП-1 имеет достоверные различия концентрации среди пациентов с СД 2 типа.

В ходе исследования обнаружено достоверное снижение концентрации ГПП-1 у пациентов с КВС, по сравнению с пациентами с СД 2 типа без КВС. Оценка концентраций глюкагона, грелина и ГИП не выявила статистически значимых различий в группах 1 и 2.

Таблица 4. Показатели инкретинов у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и кардиоваскулярными событиями.

Показатель	Группа 1 Me(Q ₂₅ ;Q ₇₅) n=37	Группа 2 Me(Q ₂₅ ;Q ₇₅) n=67	P-level
Глюкагон, нг/мл	1289,1(173,3;2619,3)	1406,01(118,1;6119,4)	0,056
ГПП-1, нг/мл	116,7(76,6;143,7)	124,7(64,1;244,6)	0,003*
Грелин, нг/мл	491,5(304,5;708,8)	398,7(295,7;611,3)	0,127
ГИП, нг/мл	304,5(129,7;709,8)	316,1(152,5;794,3)	0,340
*-статистически значимые различия при $p \leq 0,05$			

Исследуемые параметры углеводного обмена включали глюкозу капиллярной крови натощак, HbA_{1c}, а также данные о средних значениях глюкозы крови натощак и постпрандиальной гликемии по данным самоконтроля (Таблица 5). Концентрация глюкозы капиллярной крови у пациентов в группе 1 была достоверно выше, чем среди пациентов без кардиоваскулярных событий. Стоит отметить, что уровень натощаковой гликемии в первой группе в период острого инфаркта миокарда был сопоставим с гликемией натощак по данным самоконтроля, и составил 9,8 и 10,7 ммоль/л соответственно.

Уровень HbA_{1c} у пациентов с кардиоваскулярными событиями также был немного выше, чем у пациентов без событий (Me 8,2(7,8;9,05), Me 7,9(6,9;9,8)), что, однако, не являлось статистически значимым, $p=0,237$.

Данные самоконтроля, которые сообщили пациенты при проведении опроса, свидетельствовали о более высокой гликемии натощак у пациентов без кардиоваскулярных событий Me=9,1(7,6–13,2) ммоль/л, по сравнению с пациентами из первой группы Me=8,3(8,3;8,3) ммоль/л, $p=0,055$. Повторяется тренд, выявленный при оценке HbA_{1c}, о том, что пациенты с реализованными КВС имели близкие к рекомендованным протоколом диагностики и лечения значения гликемии натощак. Кроме того, гликемия натощак у пациентов с КВС были даже ближе у целевого диапазона, чем у пациентов без КВС. Постпрандиальная гликемия по данным самоконтроля не имела значимых различий в сравниваемых группах и была значительно выше рекомендованных значений в 9–10 ммоль/л, в обеих группах.

Концентрация 1,5-AG у пациентов из 1 группы составляла Me(Q₂₅;Q₇₅) 215,8(186,4;280,8) мкмоль/л, что достоверно ниже, чем у пациентов без кардиоваскулярных событий Me(Q₂₅;Q₇₅)=275,8(233,3;350,3), p<0,001.

Таблица 5. Параметры углеводного обмена у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и кардиоваскулярными событиями.

Показатель	Группа 1 Me(Q ₂₅ ;Q ₇₅) n=37	Группа 2 Me(Q ₂₅ ;Q ₇₅) n=67	P-level
Глюкоза капиллярной крови, ммоль/л	9,81(7,7;14,8)	8,55(6,72;10,07)	0,012*
HbA1c, %	8,2(7,8;9,05)	7,9(6,9;9,8)	0,237
Глюкоза крови натощак по данным самоконтроля, ммоль/л	8,3(5,6;14,5)	9,1(7,6;13,2)	0,055
Пострандиальная гликемия по данным самоконтроля, ммоль/л	10,7(8,8;17,0)	12,7(9,9;16,25)	0,901
1,5-AG, мкмоль/л	215,8(186,4;280,8)	275,8(233,3;350,3)	p<0,001*
*-статистически значимые различия при p≤0,05			

Был отмечен тот факт, что уровень глюкогона в 1 и 2 группах, хоть и не различался статистически, значительно превышал аналогичные показатели в 3 и 4 группах, показатели которых приведены ниже. Для поиска возможных причин столь значительного повышения уровня глюкогона у пациентов с СД в каждой из групп был проведен кластерный анализ каждой группы с оптимальным количеством кластеров равным 2. Результаты кластерного анализа представлены в Таблице 6.

В первой группе кластер 1 имеет крайне высокие значения глюкогона, которые ассоциированы также с более высоким уровнем инсулина, индекса НОМА-IR и С-пептида, в данном кластере был отмечен меньший стаж СД и ИМТ. Во второй группе также был выделен кластер 1 с высоким уровнем глюкогона, ГИП и ГПП-1, однако, уровень инсулина практически не различался.

Таблица 6. Кластерный анализ исследуемых 1 и 2 групп.

Показатель	Группа 1		Группа 2	
	Кластер 1	Кластер 2	Кластер 1	Кластер 2

Число наблюдений	17	20	9	28
Возраст, годы	55,3	60,5	57,8	54,0
ИМТ, кг/м ²	26,65	33,21	30,61	29,92
Стаж СД	7,31	10,45	6,23	9,88
HbA1c, %	7,9	8,5	7,1	8,4
Общий холестерин, ммоль/л	6,59	5,73	5,35	5,87
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,04	0,98	0,75	1,07
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	4,96	3,63	4,15	3,67
Триглицериды, ммоль/л	2,24	1,60	1,20	1,65
С-пептид, нг/мл	2960,60	1967,73	2218,97	1523,93
ГПП-1, нг/мл	143,91	98,14	147,66	57,01
Грелин, нг/мл	468,77	655,85	379,47	472,31
ГИП, нг/мл	783,29	435,40	551,44	276,10
Глюкагон, нг/мл	6488,79	788,20	3241,50	219,76
Инсулин, мкМЕ/мл	51,77	19,93	17,00	17,06
НОМА-IR	27,11	9,34	5,34	7,38
1,5-AG, мкмоль/л	558,98	355,69	345,02	352,71

Предполагаемое объяснение значительного повышение глюкагона у пациентов с КВС в особенностях секреции и биологических эффектах глюкагона. Избыточная секреция глюкагона может осуществляться для стимулирования катаболизма липидов и протеинов в ответ на состояние энергетического дефицита, к которому можно отнести острый инфаркт миокарда. Еще одним фактором, способным повлиять на секрецию глюкагона, является его вне панкреатическая секреция, которая также может быть усилена при инфаркте миокарда. Кроме того, у пациентов с сахарным диабетом 2 типа происходит постепенное истощение бета клеток, на фоне сохраненной секрецией альфа клеток. Избыточное повышение глюкагона можно объяснить снижением супрессивного эффекта инсулина на альфу клетки ввиду относительного его дефицита при СД 2 типа за счет инсулинорезистентности.

Таким образом, анализ биомаркеров регуляции гликемии среди исследуемых пациентов с СД 2 типа показал статистически значимое повышение уровня инсулина и глюкозы, и снижение ГПП-1 и 1,5-AG у пациентов с КВС.

3.3 Анализ вероятности развития кардиоваскулярных событий у пациентов с сахарным диабетом 2 типа на основании показателей инсулинорезистентности, контринсулярного ответа и 1,5 Ангидро-D-сорбитола.

При проведении корреляционного анализа для установления взаимосвязей между показателями инсулинорезистентности, инкретиновой части контринсулярного ответа, вариабельности гликемии и показателей липидограммы с использованием коэффициента Корреляции Спирмена в первой группе были выявлены как положительные, так и отрицательные взаимодействия (Рисунок 3).

В первой группе сильная положительная корреляционная взаимосвязь была установлена для глюкагона и ГПП-1 ($r=0.75$). Умеренные положительные корреляционные связи были рассчитаны для HbA1c и глюкозы ($r=0.49$), общего холестерина и холестерина ЛПНП ($r=0.51$), триглицеридов и ГИП ($r=0.54$), ГПП-1 и ГИП ($r=0.46$).

Умеренные положительные корреляционные связи были выявлены для глюкагона и холестерина ЛПНП ($r=0.41$), глюкагона и С-пептида ($r=0.43$), глюкагона и ГИП ($r=0.34$). Также наблюдалась положительная корреляционная взаимосвязь между инсулином и холестерином ЛПНП ($r=0,39$), инсулином и С-пептидом ($r=0.61$), инсулином и ГИП ($0,37$).

Индекс инсулинорезистентности НОМА-IR имеет ряд корреляционных взаимодействий с таким параметром липидограммы, как общий холестерин ($r=0,40$), показателями инкретиновой части контринсулярного ответа: ГПП-1 ($r=0,42$), ГИП ($r=0,39$), глюкагон ($r=0,56$). Закономерно высокие корреляционные коэффициенты были получены для взаимодействия НОМА-IR и С-пептида ($r=0,71$), а также НОМА-IR и инсулина ($r=0,89$). 1,5-AG имел умеренную корреляцию с уровнем С-пептида ($r=0,41$), и НОМА-IR ($r=0,36$).

Слабые корреляционные связи были зафиксированы между глюкагоном и уровнем триглицеридов ($r=0,14$).

Среди исследуемых параметров не было выявлено сильных отрицательных корреляционных взаимодействий.

Умеренные отрицательные корреляционные связи были установлены для глюкозы и холестерина ЛПНП ($r=-0,38$), холестерина ЛПВП и триглицеридов ($r=-0,39$), холестерина ЛПВП и ГПП-1 ($r=-0,53$).

Параметры, отражающие секрецию инсулина имеют корреляционные связи как между собой, так и с показателями инкретиновой части контринсулярного ответа, в отношении которых также справедливо уточнение об их взаимодействии друг с другом. Такие показатели как глюкагон и инсулин связаны с уровнем холестерина ЛПВП положительной корреляционной связью. 1,5-AG имеет положительные взаимодействия с такими параметрами, характеризующими секрецию инсулина, как С-пептид и индекс инсулинорезистентности НОМА-IR.

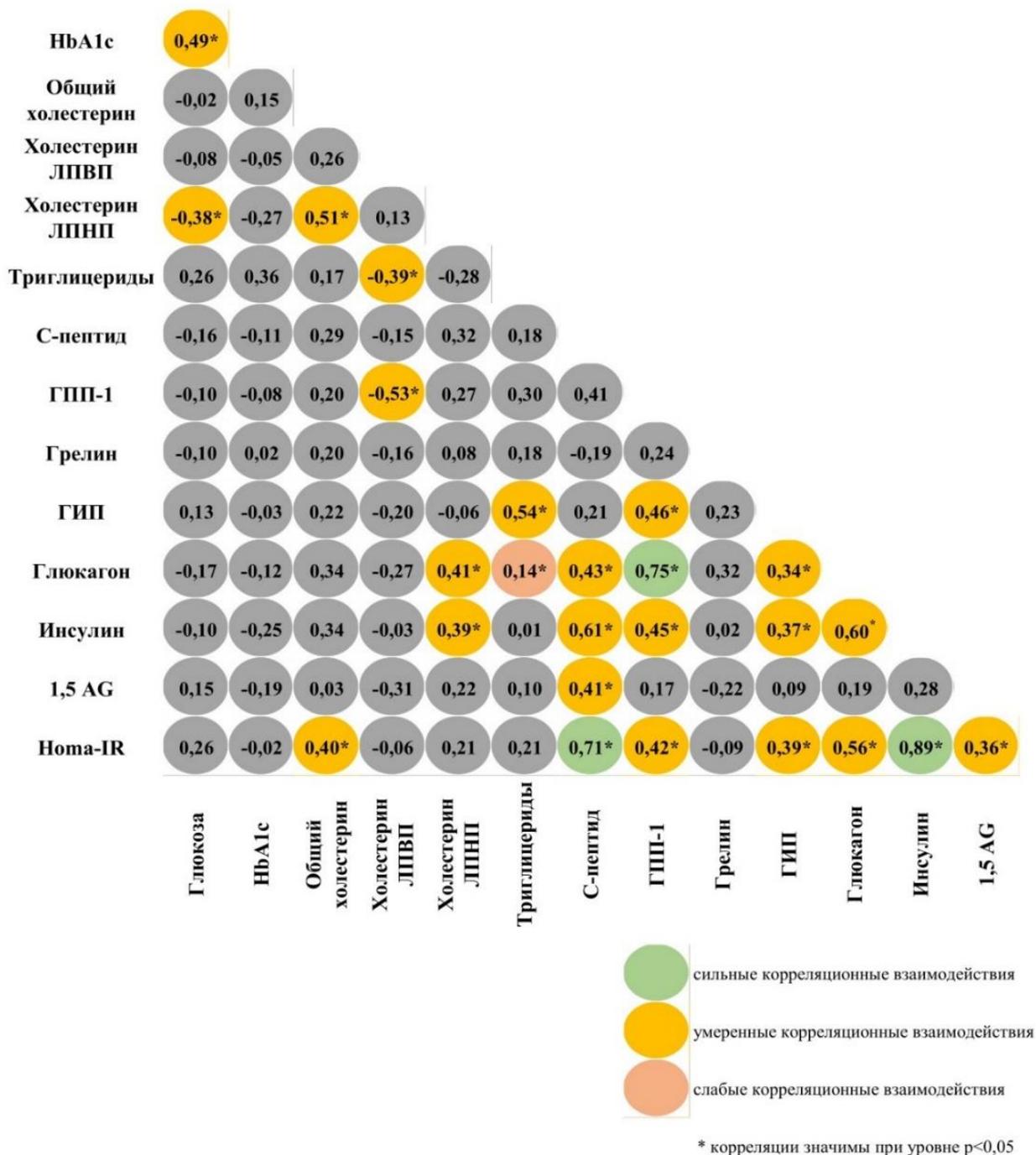
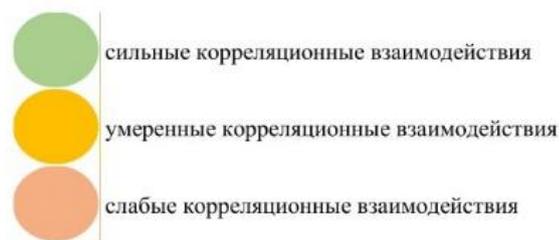
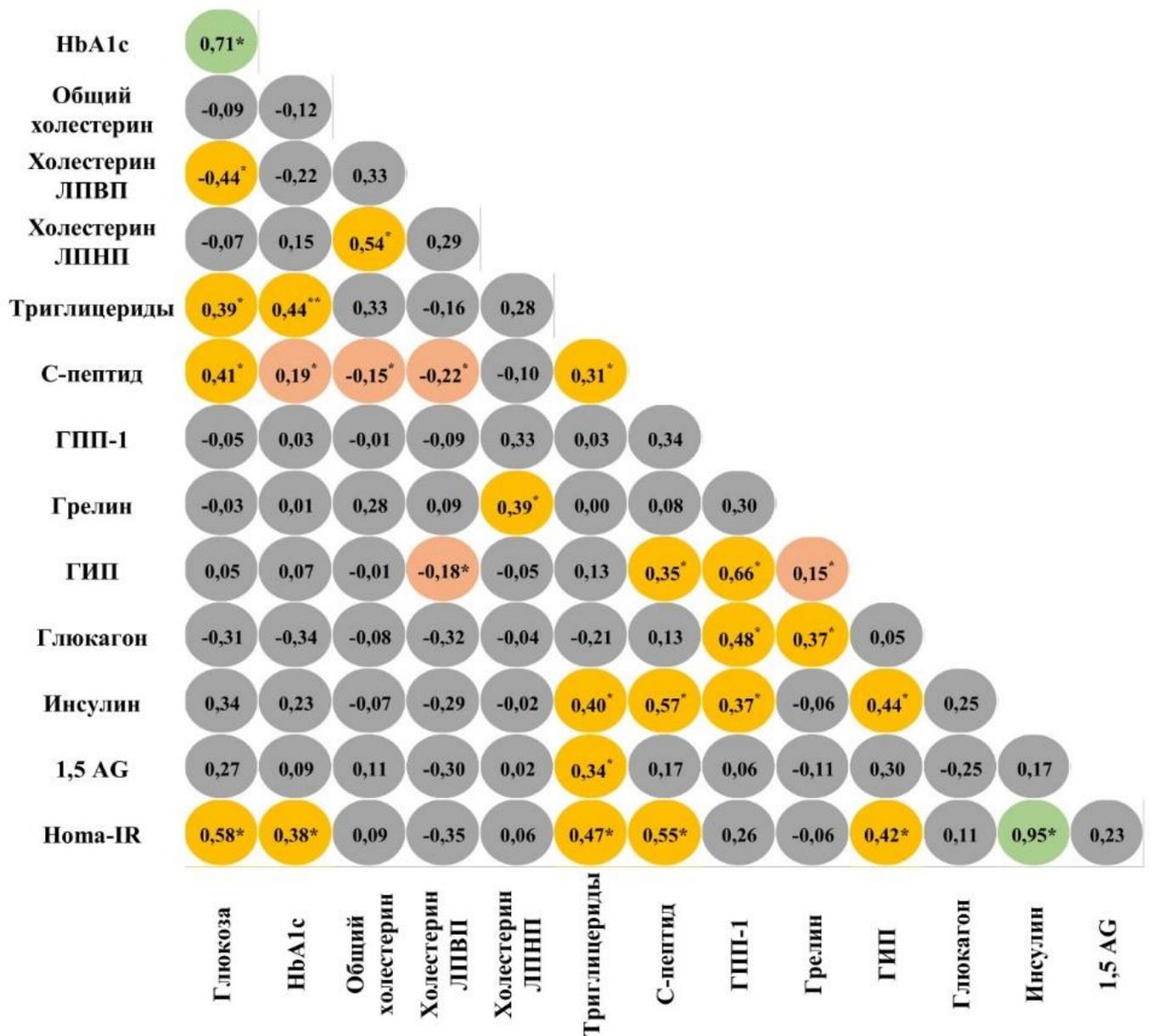


Рисунок 3. Матрица корреляций. Группа 1.

Корреляционный анализ во второй группе представлен на рисунке 4. Были выявлены сильные корреляционные взаимодействия между глюкагоном и ГПП-1 ($r=0,75$), между инсулином и С-пептидом ($r=0,73$), НОМА-IR и С-пептидом. Данный тренд продолжает закономерность, выявленную в первой и второй группах.



* корреляции значимы при уровне $p < 0,05$

Умеренные корреляционные взаимодействия для параметров липидограммы представлены для общего холестерина и холестерина ЛПНП ($r=0,42$), триглицеридов и С-пептида ($r=0,31$), который также имел положительную корреляционную связь с глюкозой ($r=0,41$). ГИП был положительно взаимосвязан с С-пептидом ($r=0,35$) с ГПП-1 ($r=0,66$), глюкагоном ($r=0,52$) и инсулином ($r=0,49$). Имелась взаимосвязь глюкагона с

грелином ($r=0,43$). Инсулин, в свою очередь, коррелировал с уровнем глюкозы ($r=0,33$), триглицеридов ($r=0,34$), ГПП-1 ($r=0,38$). Умеренные положительные корреляционные взаимосвязи НОМА-IR были выявлены для глюкозы ($r=0,58$), триглицеридов ($r=0,35$), ГПП-1 ($r=0,34$), и ГИП ($r=0,47$).

В данной группе имеется множество слабых корреляционных взаимосвязей между всеми исследуемыми параметрами. Так, глюкоза коррелирует с HbA1c ($r=0,23$), триглицеридами ($r=0,27$), 1,5-AG ($r=0,18$). HbA1c имеет связь с С-пептидом ($r=0,19$). Общий холестерин характеризуется взаимодействиями с триглицеридами ($r=0,16$), грелином ($r=0,16$), глюкагоном ($r=0,19$). Холестерин ЛПВП положительно связан с грелином ($r=0,16$) и НОМА-IR ($r=0,25$). Имеется слабая корреляционная связь С-пептида с ГПП-1 ($r=0,25$) и 1,5-AG ($r=0,27$). Грелин коррелирует с ГПП-1 ($r=0,17$), ГИП ($r=0,15$), НОМА-IR ($r=0,20$). Между 1,5-AG и НОМА-IR, а также между 1,5-AG и инсулином имеется слабая положительная корреляция. Имеются и слабые отрицательные взаимодействия, соединяющие множество показателей с крайне низкой силой корреляционных связей.

Рисунок 4. Матрица корреляций. Группа 2.

Результаты корреляционного исследования были учтены для выявления ассоциаций между изучаемыми биомаркерами регуляции гликемии и вероятностью наступления КВС у пациентов с СД 2 типа. Была проведена бинарная логистическая регрессия. Переменной отклика выступило наличие либо отсутствие сердечно-сосудистых событий. В качестве независимых переменных в расчет были включены пол, возраст, уровень глюкозы, HbA1c, ГПП-1, грелин, ГИП, глюкагон, инсулин, НОМА-IR и 1,5-AG.

Результаты данного анализа представлены в таблице 7. Такие зависимые переменные в модели как HbA1c, ГПП-1, грелин, ГИП, глюкагон, инсулин не показали значимого влияния на вероятность наступления сердечно-сосудистых событий.

Регрессионная модель продемонстрировала увеличение шансов развития сердечно-сосудистых событий с уменьшением концентрации 1,5-AG (скорректированное ОШ=3,217, 95% ДИ 2,576;4,132, $p=0,023$), увеличением НОМА-IR (скорректированное ОШ=2,284, 95% ДИ 1,197;2,654, $p=0,043$). Таким образом, снижение концентрации 1,5-AG увеличивает вероятность развития КВС в 3,2 раза, повышение НОМА-IR увеличивает вероятность КВС 2,2 раза.

Таблица 7. Скорректированная логистическая регрессионная модель для пациентов с СД 2 типа с наличием и отсутствием КВС.

Переменная	В	Стандартная ошибка	Значение p	Отношение шансов	95% доверительный интервал для EXP(B)	
					Нижний	Верхний
Пол	-0,079	0,045	0,082	0,924	0,846	1,010

Возраст	-1,123	0,839	0,181	0,325	0,063	1,683
Глюкоза	-0,506	0,159	0,001	0,971	0,847	1,113
HbA1c	0,130	0,346	0,707	1,139	0,578	2,242
ГПП-1	-0,030	0,016	0,055	0,970	0,941	1,001
Грелин	-0,004	0,002	0,042	0,996	0,993	1,000
ГИП	0,001	0,001	0,375	1,001	0,999	1,003
Глюкагон	p<0,00 1	p<0,001	0,806	1,000	1,000	1,000
Инсулин	-0,100	0,060	0,094	0,905	0,805	1,017
НОМА-IR	0,250	0,129	0,043	2,284	1,197	2,654
1,5-AG	-0,022	0,006	0,023	3,217	2,576	4,132
Константа	1,386					

*-статистически значимые при p≤0,05

На основании полученных коэффициентов регрессии была построена формула расчета прогностической вероятности возникновения сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД 2.

$$P = \frac{1}{1 + e^{(1,386 - 0,022 \cdot X_1 + 0,250 \cdot X_2)}}$$

P – прогностическая вероятность развития сердечно-сосудистых событий,
e=константа 2,7

X1- 1,5-AG (1 – если понижен, 0 – если в норме)

X2 - НОМА-IR (1 – если повышен, 0 – если в норме).

Клинический пример расчета по данной формуле:

Мужчина 55 лет

1,5-AG=180 мкмоль/л (понижен), НОМА-IR=5,3 (повышен).

Для данного пациента формула будет иметь следующий вид:

$$P = \frac{1}{1 + 2,7^{(1,386 - 0,022 \cdot 180 + 0,250 \cdot 5,3)}} \approx 0,82 \text{ или } 82\%$$

Первый шаг: вычисление показателя степени в скобках:

$$1,386 - 0,022 \cdot 180 + 0,250 \cdot 5,3 = 1,386 - 3,96 + 1,325 = -1,249$$

Второй шаг: возведение 2,7 в степень результата шага 1:

$$2,7^{(-1,249)} \approx 0,2108766 \text{ (округлено до семи десятичных знаков)}$$

Третий шаг:

Прибавить 1 к результату шага 2:

$$1 + 0,2108766 \approx 1,2108766 \text{ (округлено до семи десятичных знаков)}$$

Четвертый шаг:

Вычисление P как 1, разделенную на результат шага 3:

$P = 1/1,2108766 \approx 0,8250655$ (округлено до семи десятичных знаков)

Вывод: вероятность наступления КВС у данного пациента составляет 82%

Для оценки прогностической ценности 1,5-AG, инкретинов и НОМА-IR в диагностике сердечно-сосудистых событий у пациентов с диабетом был проведен ROC-анализ модели логистической регрессии, использованной ранее. В результате проведенного анализа в соответствии с непараметрическим предположением площадь под кривой составила $AUC=0,714$, (95% ДИ 0,612;0,816, $p<0.001$) что подтверждает высокую прогностическую способность модели. Используя ROC-анализ был рассчитан индекс Йодена, составивший 0,718. Общий оптимальный порог отсечения в созданной модели при проведении ROC-анализа составил 0,46, чувствительность составила 88,1%, специфичность 61,1% (Рисунок 5).

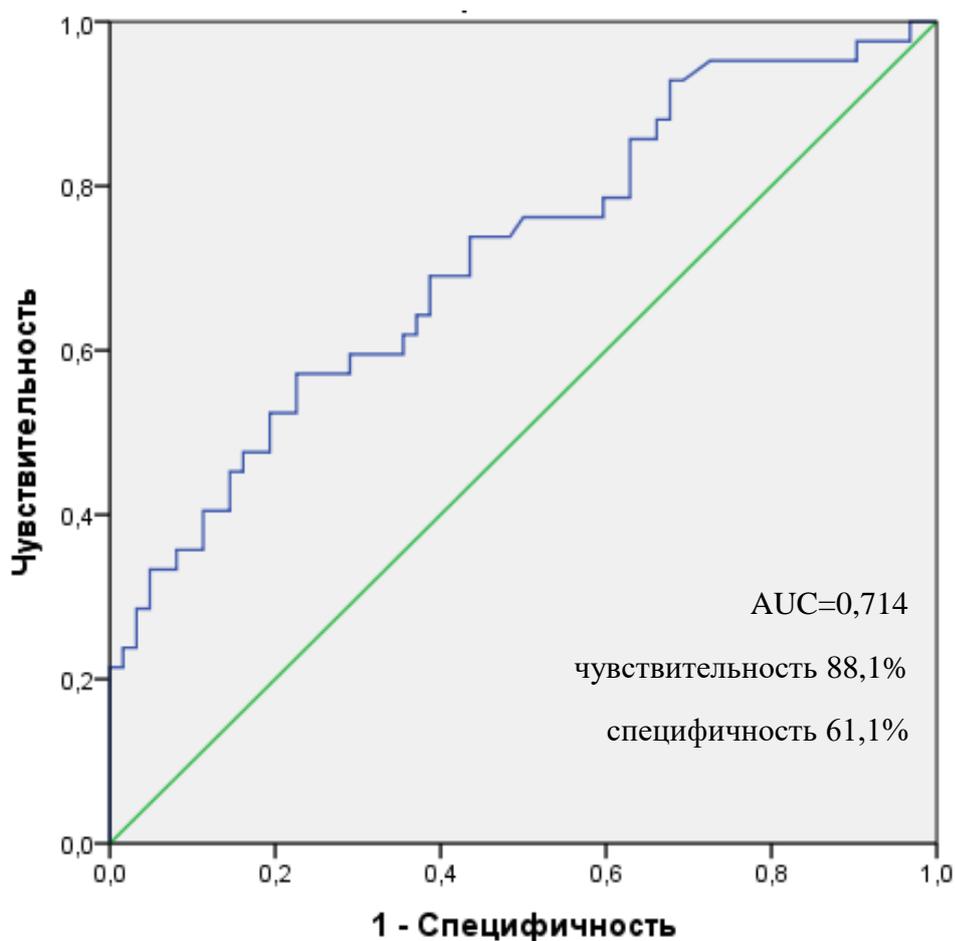


Рисунок 5. ROC-кривая прогностической модели для пациентов с СД 2 типа с наличием и отсутствием КВС.

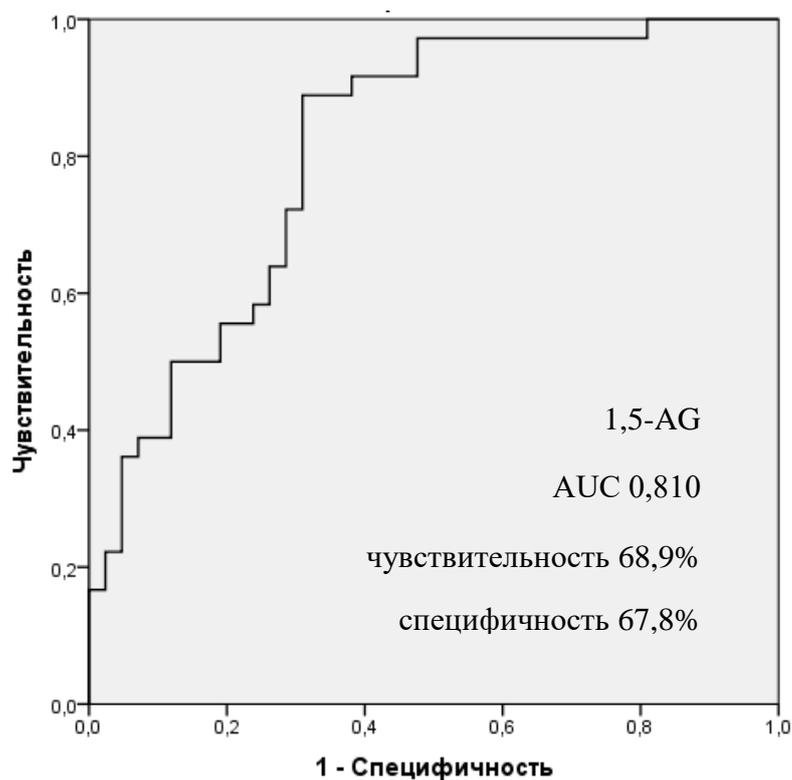


Рисунок 6. Результаты анализа и площадь под кривой (AUC) для 1,5-AG в нескорректированной модели логистической регрессии для оценки связей КВС с 1,5-AG у пациентов с предиабетом.

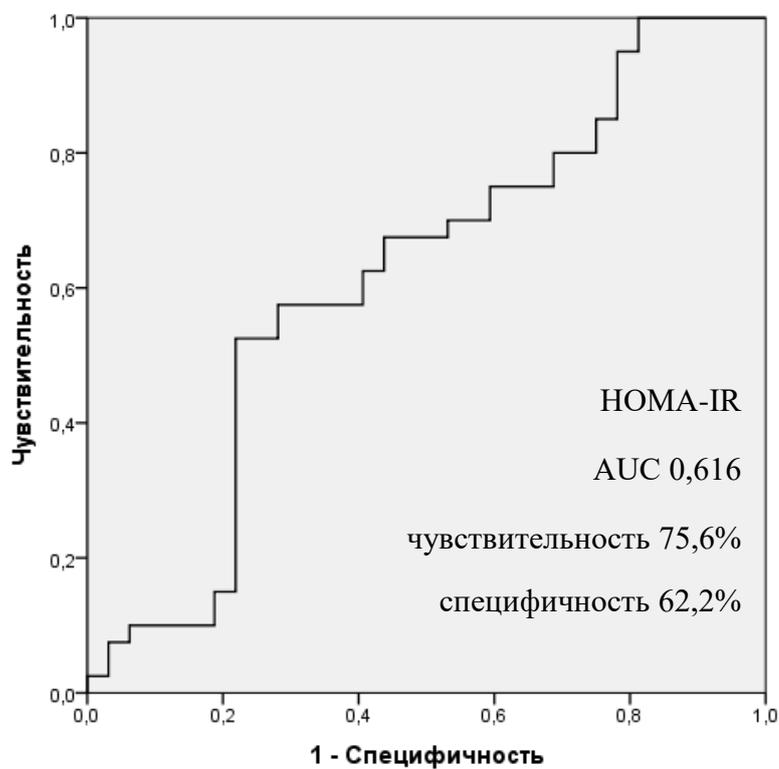


Рисунок 7. Результаты анализа и площадь под кривой (AUC) для НОМА-IR в нескорректированной модели логистической регрессии для оценки связей КВС с НОМА-IR у пациентов с СД 2 типа.

Результаты ROC анализа (Рисунки 6–7) показали высокую прогностическую ценность 1,5-AG для оценки шансов наступления КВС у пациентов с СД 2 типа (AUC 0,810, чувствительность 68,9%, специфичность 67,8%) и для НОМА-IR (AUC 0,616, чувствительность 75,6%, специфичность 62,2%).

Порог классификации для отдельных предикторов представлен в Таблице 8. Для каждой из статистически значимых предикторных переменных из вышеописанной модели были рассчитаны индивидуальные точки отсечения значений после которых шанс наступления КВС повышается. Можно сделать вывод, что высокий риск сердечно-сосудистых событий при оптимальных характеристиках созданной модели возникает при значениях 1,5-AG ниже 353,11 мкмоль/л и НОМА-IR выше 3,48.

Таблица 8. Пороги классификации для отдельных предикторов модели

Показатель	Точка отсечения	P-level
1,5-AG	353,11	0,000
НОМА-IR	3,48	0,048
*-статистически значимые различия при $p \leq 0,05$		

Результаты, полученные в нашем исследовании указывают на то, что уровень HbA1c в группах с КВС и без статистически не различался. Повышение индекса инсулинорезистентности НОМА-IR и снижение уровня 1,5-AG связано с увеличением шансов наступления КВС среди пациентов с СД 2 типа. 1,5-AG и НОМА-IR независимо друг от друга ассоциированы с КВС у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Полученные данные определяют значимость проведения лечебно-профилактических мероприятий, направленных, прежде всего, на уменьшение вариабельности гликемии и снижение инсулинорезистентности в уменьшении риска развития КВС. Ассоциация 1,5-AG и КВС, предполагает расширение его потенциального использования в качестве оценки шансов наступления сердечно-сосудистых событий.

3.4 Анализ биомаркеров регуляции гликемии у пациентов с предиабетом и сердечно-сосудистыми событиями.

В данной главе анализируются параметры регуляции гликемии у пациентов с предиабетом. В таблице 9 представлены параметры, связанные с выработкой инсулина. Среди пациентов с предиабетом С-пептид не имел значимых различий в изучаемых группах. Концентрация инсулина у исследуемых с предиабетом была повышена при КВС $Me(Q_{25};Q_{75})=11,2(5,9;26,3)$ и оставалась нормальной у исследуемых с факторами риска $Me(Q_{25};Q_{75})=6,9(4,3;11,8)$ мкМЕ/мл, однако различия не являлись статистически достоверными.

Несмотря на отсутствие статистически значимых различий, у пациентов с предиабетом имеется тренд на увеличение индекса инсулинорезистентности НОМА-IR. Превышающее норму значение НОМА-IR было выявлено только в группе с КВС.

Таблица 9. Показатели секреции инсулина у пациентов с предиабетом и сердечно-сосудистыми событиями.

Показатель	Группа 3 $Me(Q_{25};Q_{75})$ n=85	Группа 4 $Me(Q_{25};Q_{75})$ n=112	P-level
С-пептид, нг/мл	1024,2 (733,3;1442,6)	1221,5 (868,5;1846,4)	0,060
Инсулин, мкМЕ/мл	11,2 (5,9;26,3)	6,9 (4,3;11,8)	0,052
НОМА-IR	2,8 (1,3;7,39)	1,6 (0,9;2,7)	0,072
*-статистически значимые различия при $p \leq 0,05$			

Результаты анализа показателей инкретиновой части контринсулярного ответа в изучаемых группах представлены в Таблице 10.

Среди инкретинов имеются значимые различия таких показателей как глюкагон, ГПП-1 и ГИП. Так, уровень глюкагона был выше среди пациентов с КВС $Me(Q_{25};Q_{75})=251,7(80,5;279,83)$, чем с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний $Me(Q_{25};Q_{75})=191,57(56,7;1305,7)$, $p=0,020$. Уровень ГПП-1, напротив, был немного ниже у пациентов с реализованными КВС. Концентрация ГИП в 3 группе была значимо ниже показателя 4 группы.

Таблица 10. Показатели инкретинов у пациентов с предиабетом и кардиоваскулярными событиями.

Показатель	Группа 3 Me(Q ₂₅ ;Q ₇₅) n=85	Группа 4 Me(Q ₂₅ ;Q ₇₅) n=112	P-level
Глюкагон, нг/мл	251,7 (80,5;279,83)	191,57 (56,7;1305,7)	0,020*
ГПП-1, нг/мл	63,1 (42,4;114,6)	80,6 (46,1;98,7)	0,001*
Грелин, нг/мл	485,1 (319,5;810,4)	460,7 (290,8;653,9)	0,134
ГИП, нг/мл	144,8 (80,5;279,8)	170,1 (114,6;323,5)	0,004*
*-статистически значимые различия при $p \leq 0,05$			

Основные показатели углеводного обмена у пациентов с предиабетом представлены в Таблице 11. Стоит отметить, что в группе с предиабетом без реализованных кардиоваскулярных событий уровень гликемии натощак соответствовал скрининговой норме и составлял 5,5 ммоль/л. Для верификации предиабета был применен уровень HbA_{1c}, который был повышен, несмотря на нормогликемию натощак. Были выявлены достоверные изменения концентрации 1,5-AG, тогда как концентрация глюкозы капиллярной крови и HbA_{1c} не различались.

Как показывают результаты сравнения в двух независимых группах, 1,5-AG у пациентов с предиабетом и кардиоваскулярными событиями ниже, чем у пациентов без кардиоваскулярных событий (Me1 220,5(141,5;378,3), Me2 314,6(250,8;415,1 мкмоль/л)).

Таблица 11. Параметры углеводного обмена у пациентов с предиабетом и кардиоваскулярными событиями и без.

Показатель	Группа 3 Me(Q ₂₅ ;Q ₇₅) n=85	Группа 4 Me(Q ₂₅ ;Q ₇₅) n=112	P-level
Глюкоза капиллярной крови, ммоль/л	5,8 (5,1;6,6)	5,5 (5,2;5,8)	0,990
HbA _{1c} , %	5,9 (5,4;6,2)	5,7 (5,2;5,9)	0,826

1,5-AG, мкмоль/л	220,5 (141,5;378,3)	314,6 (250,8;415,1)	0,015*
*-статистически значимые различия при $p \leq 0,05$			

При анализе групп пациентов с предиабетом не выявлено достоверных различий показателей инсулинорезистентности, однако, инкретиновые параметры контринсулярного ответа значительно различаются, что продемонстрировано снижением ГПП-1 и ГИП у пациентов с предиабетом и КВС. У пациентов с КВС и предиабетом также отмечено достоверное снижение уровня 1,5-AG.

У пациентов с предиабетом, аналогично таковым с СД 2 типа был проведен кластерный анализ методом К-средних для выявления причин значительного повышения уровня глюкогона.

Таблица 12. Кластерный анализ исследуемых 3 и 4 групп.

Показатель	Группа 3		Группа 4	
	Кластер 1	Кластер 2	Кластер 1	Кластер 2
Число наблюдений	45	40	28	84
Возраст, годы	55,5	56,0	64,0	49,9
ИМТ, кг/м ²	28,98	30,22	35,56	30,19
HbA1c, %	5,9	5,9	6,1	5,9
Общий холестерин, ммоль/л	6,99	6,07	3,18	5,85
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	0,90	0,95	1,28	1,12
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	4,88	4,21	4,30	3,74
Триглицериды, ммоль/л	0,94	1,44	1,05	1,40
С-пептид, нг/мл	1256,88	765,07	913,74	1172,26
ГПП-1, нг/мл	144,86	81,26	60,20	71,83
Грелин, нг/мл	376,84	498,22	496,02	549,78
ГИП, нг/мл	551,44	276,1	241,9	240,05
Глюкогон, нг/мл	6203,34	610,28	285,49	1345,90

Инсулин, мкМЕ/мл	10,48	3,33	8,06	1,29
НОМА-IR	2,083	1,55	2,79	1,08
1,5-AG, мкмоль/л	319,56	346,82	334,23	338,71

В группах пациентов с предиабетом с риском развития сердечно-сосудистых событий и без, кластеры также показали крайне большой разброс показателей глюкозагона и несколько меньший разброс показателей инсулина, тогда как остальные параметры в исследуемых кластерах не показали столь значимых различий. Таким образом, феномен выраженного роста концентрации глюкозагона при острых сердечно-сосудистых событиях может представлять интерес для дальнейшего изучения.

3.5 Анализ вероятности развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с предиабетом на основании показателей инсулинорезистентности, контринсулярного ответа и 1,5 Ангидро-D-сорбитола.

При проведении корреляционного анализа в третьей группе (Рисунок 8) были выявлены сильные положительные корреляционные взаимосвязи между глюкозой и HbA1c ($r=0,71$).

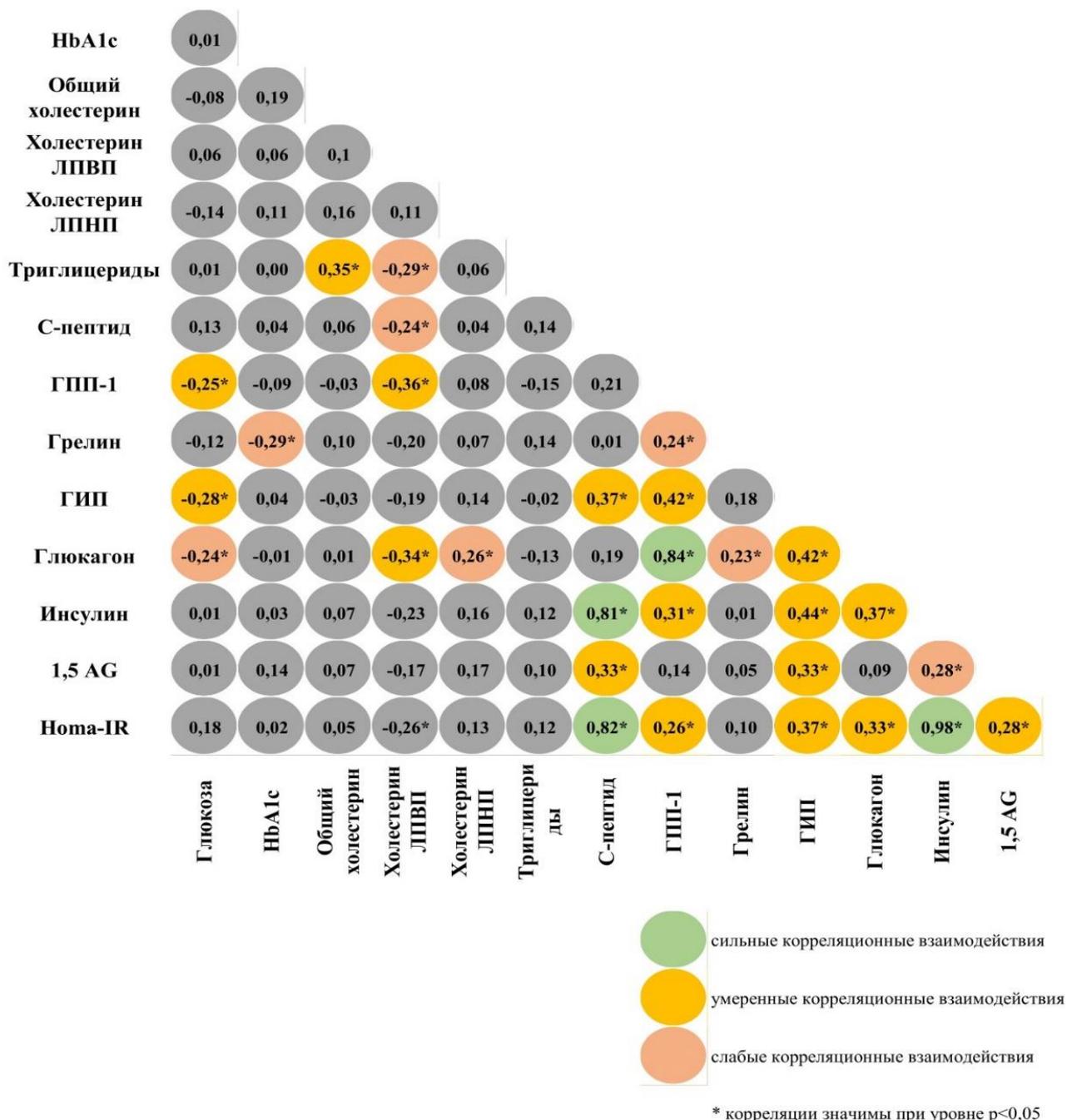


Рисунок 8. Матрица корреляций. Группа 3.

Умеренные положительные корреляционные взаимосвязи были установлены для холестерина ЛПНП и общего холестерина ($r=0,54$), триглицеридов и глюкозы ($r=0,39$), триглицеридов и HbA1C ($r=0,44$), С-пептида и глюкозы ($r=0,41$), С-пептида и триглицеридов ($r=0,35$), С-пептида и ГИП ($r=0,35$), грелина и холестерина ЛПНП ($r=0,39$), глюкагона и ГПП-1 ($r=0,48$), глюкагона и грелина ($r=0,37$). Были выявлены положительные корреляционные взаимодействия между ГИП и С-пептидом ($r=0,35$), ГИП и ГПП-1 ($r=0,66$). 1,5-AG имел умеренную корреляцию с уровнем С-пептида ($r=0,41$).

Инсулин имеет положительные корреляционные связи с триглицеридами ($r=0,40$), С-пептидом ($r=0,57$), ГПП-1 ($r=0,37$), ГИП ($r=0,44$). 1,5-AG положительно взаимодействует с триглицеридами ($r=0,34$).

Индекс инсулинорезистентности НОМА-IR имел положительные корреляционные взаимосвязи с уровнем глюкозы ($r=0,58$), HbA1c ($r=0,38$), триглицеридами ($r=0,47$), С-пептидом ($r=0,55$), инсулином ($r=0,95$) и ГИП ($r=0,42$).

Слабые корреляционные взаимодействия отмечены для общего холестерина и глюкозы ($r=-0,44$), и С-пептида ($r=-0,15$), для холестерина ЛПВП и С-пептида ($r=-0,22$). Не было выявлено значимых корреляционных связей для 1,5-AG с показателями инсулинорезистентности и инкретиновой части контринсулярного ответа, тем не менее имелась корреляционная связь между 1,5-AG и триглицеридами ($r=0,34$).

Анализ корреляционных взаимодействий в четвертой группе (Рисунок 9) выявил сильную корреляционную взаимосвязь между НОМА-IR и инсулином ($r=0,98$), которая, однако, является закономерной, учитывая тот факт, что инсулин является одним из слагаемых для расчета НОМА-IR. НОМА-IR также положительно коррелирует с С-пептидом ($r=0,82$). Кроме того, сильная корреляционная взаимосвязь имеется и между глюкагоном и ГПП-1 ($r=0,81$). Данная связь, также закономерна, так как глюкагон и ГПП-1 являются веществами с очень похожей структурой, на синтез которых влияют одни и те же факторы, а именно углеводы, поступающие из желудка.

Умеренные положительные корреляционные связи с параметрами липидограммы во второй группе представлены взаимодействием триглицеридов и общего холестерина ($r=0,35$), глюкагона и холестерина и ЛПВП ($r=0,34$). Показатели инкретиновой части контринсулярного ответа характеризуются умеренными положительными корреляционными связями между ГИП и С-пептидом ($r=0,37$), ГИП и ГПП-1 ($r=0,42$), глюкагоном и ГИП ($r=0,42$). Инсулин имеет взаимосвязи с ГПП-1 ($r=0,31$), ГИП ($r=0,44$) и глюкагоном ($r=0,37$). НОМА-IR имеет умеренную положительную связь с ГИП ($r=0,37$) и глюкагоном ($r=0,33$), слабую положительную корреляционную связь с ГПП-1 ($r=0,26$) и 1,5-AG ($r=0,28$). 1,5-AG в данной группе коррелирует с С-пептидом ($r=0,33$) и инсулином ($r=0,28$).

Имеются умеренные отрицательные связи между холестерином ЛПВП и триглицеридами ($r=-0,29$), холестерином ЛПВП и С-пептидом ($r=-0,24$), ГПП-1

и глюкозой ($r=-0,25$), грелином и ГПП-1 ($r=-0,24$), грелином и HbA1c ($r=-0,29$), глюкозагоном и холестерином ЛПНП ($r=-0,26$).

В данной группе выявлены закономерности по наличию связей между показателями инсулинорезистентности и между показателями инкретиновой части контринсулярного ответа. Постпрандиальная вариабельность коррелирует с параметрами инсулинорезистентности, однако, в основном, путем слабых корреляционных связей. 1,5-AG имеет взаимосвязь с уровнем ГИП, однако не с такими традиционными показателями контринсулярного ответа как глюкозагон и ГПП-1.

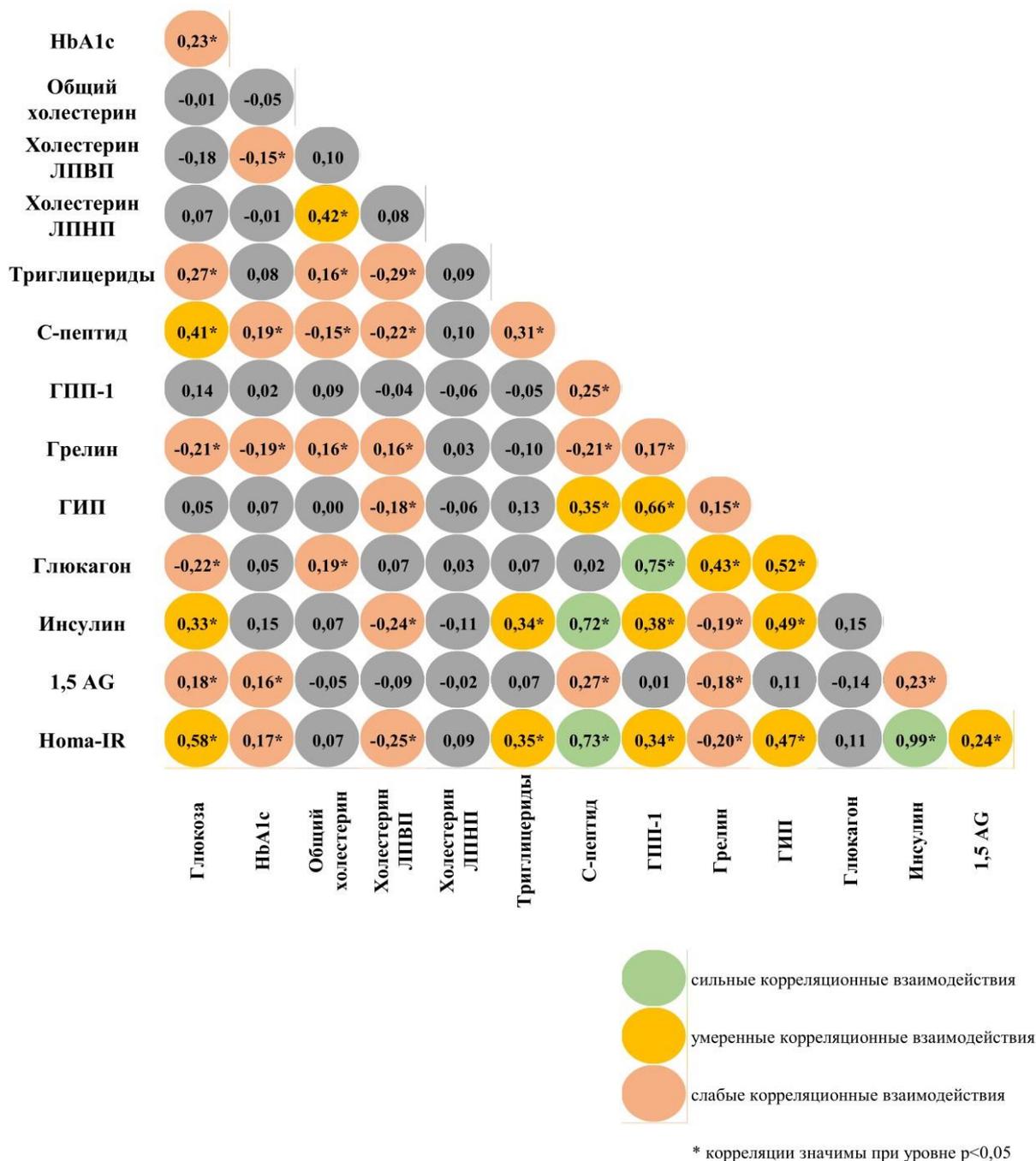


Рисунок 9. Матрица корреляций. Группа 4.

На основании результатов исследования была построена модель предсказания кардиоваскулярных событий у пациентов с предиабетом в зависимости от таких независимых переменных как пол, возраст, уровень глюкозы, HbA1c, ГПП-1, грелин, ГИП, глюкагон, инсулин, НОМА-IR и 1,5-AG. Результаты данного анализа представлены в Таблице 13. Такие независимые переменные как ГПП-1 и 1,5-AG продемонстрировали влияние на развитие кардиоваскулярных событий. Так, шансы развития кардиоваскулярных событий увеличиваются с уменьшением концентрации 1,5-AG (скорректированное ОШ=0,704, 95% ДИ 0,580;0,873, p=) и повышением концентрации ГПП-1 (скорректированное ОШ=1,775, 95% ДИ 1,460;1,990, p=).

Таблица 13. Скорректированная логистическая регрессионная модель для пациентов с предиабетом с наличием и отсутствием КВС.

Переменная	В	Стандартная ошибка	Значение р	Отношение шансов	95% доверительный интервал для EXP(B)	
					Нижняя	Верхняя
Пол	-0,915	0,410	0,061	0,597	0,466	0,729
Возраст	-0,068	0,020	0,074	0,935	1,000	1,008
Глюкоза	-0,345	0,205	0,093	0,708	0,474	1,060
HbA1c	-0,888	0,532	0,095	0,411	0,145	1,168
ГПП-1	0,026	0,008	0,001	0,975	0,960	0,990
Грелин	0,001	0,001	0,079	1,001	1,000	1,002
ГИП	-0,001	p<0,001	0,085	0,999	0,999	1,000
Глюкагон	0,001	p<0,001	0,210	1,000	1,000	1,000
Инсулин	-0,028	0,026	0,289	0,973	0,924	1,024
НОМА-IR	0,075	0,081	0,351	1,078	0,920	1,263
15AG	-0,004	0,002	0,018	0,704	0,580	0,873
Константа	0,945					

На основании полученных коэффициентов регрессии была построена формула расчета прогностической вероятности возникновения кардиоваскулярных событий у пациентов с СД 2.

$$P = \frac{1}{1 + e^{(0,945 - 0,004 * X1 + 0,026 * X2)}}$$

P – прогностическая вероятность развития кардиоваскулярных событий,

e=константа 2,7

X1- 1,5-AG

X2 – ГПП-1

Клинический пример расчета по данной формуле:

Женщина 35 лет с предиабетом

1,5-AG=305 мкмоль/л (понижен), НОМА-IR=4,1 (повышен).

Для данного пациента формула будет иметь следующий вид:

$$P = \frac{1}{1 + 2,7^{(0,945 - 0,004 * 305 + 0,026 * 4,1)}} \approx 0.55$$

Первый шаг: вычисление показателя степени в скобках:

$$0.945 - 0.004 * 305 + 0.026 * 4.1$$

$$= 0.945 - 1.22 + 0.106$$

$$= -0.169$$

Второй шаг: возведение 2,7 в степень результата шага 1:

$$2.7^{(-0.169)} \approx 0.8080705 \text{ (округлено до семи десятичных знаков)}$$

Третий шаг:

Прибавить 1 к результату шага 2:

$$1 + 0.8080705 \approx 1.8080705 \text{ (округлено до семи десятичных знаков)}$$

Четвертый шаг:

Вычисление P как 1, разделенную на результат шага 3:

$$P = 1 / 1.8080705 \approx 0.5529383 \text{ (округлено до семи десятичных знаков)}$$

Вывод: вероятность наступления КВС у данного пациента составляет 55%

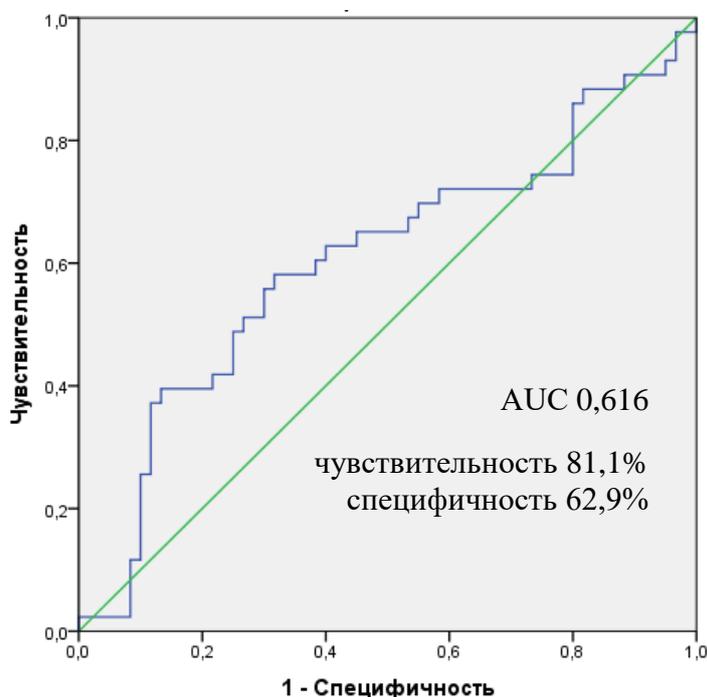


Рисунок 10. ROC-кривая прогностической модели для пациентов с предиабетом с наличием и отсутствием КВС.

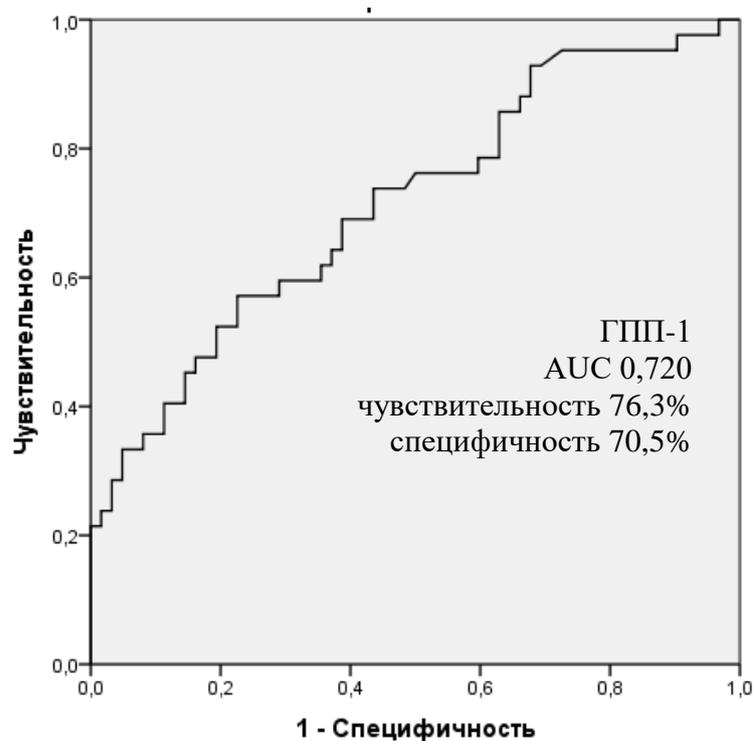


Рисунок 11. Результаты анализа и площадь под кривой (AUC) для ГПП-1 в нескорректированной модели логистической регрессии для оценки связей КВС с ГПП-1 у пациентов с предиабетом.

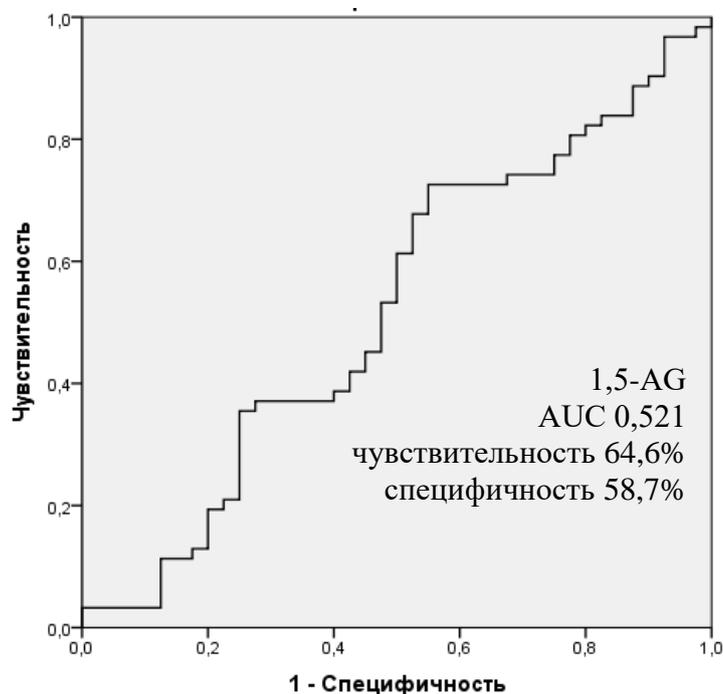


Рисунок 12. Результаты анализа и площадь под кривой (AUC) для 1,5-AG в нескорректированной модели логистической регрессии для оценки связей КВС с 1,5-AG у пациентов с предиабетом.

Для оценки прогностической ценности 1,5-AG и ГПП-1 в диагностике сердечно-сосудистых событий у пациентов с предиабетом проведен ROC-анализ модели логистической регрессии. В результате проведенного анализа в соответствии с непараметрическим предположением площадь под кривой составила AUC=0,616, $p=0.001$. Общий оптимальный порог отсечения в созданной модели при проведении ROC-анализа составил 0,61, чувствительность составила 81,1%, специфичность 62,9% (Рисунок 10).

Результаты ROC анализа (Рисунки 11–12) показали прогностическую ценность ГПП-1 для оценки шансов наступления КВС у пациентов с предиабетом (AUC 0,720, чувствительность 76,3% специфичность 70,5%) и для 1,5-AG (AUC 0,521, чувствительность 64,6% специфичность 58,7%).

Пороги классификации для отдельных предикторов представлены в Таблице 14. Высокий риск сердечно-сосудистых событий при оптимальных характеристиках созданной модели возникает при значениях 1,5-AG ниже 413,03 мкмоль/л, ГПП-1 ниже 32,80.

Таблица 14. Пороги классификации для отдельных предикторов модели

Показатель	Точка отсечения	P-level
1,5-AG	413,03	0,002
ГПП-1	32,80	0,015

На основании полученных данных можно утверждать, что показатель контринсулярного ответа ГПП-1 и показатель вариабельности гликемии 1,5-AG обладают высокой диагностической значимостью в отношении возникновения сердечно-сосудистых событий у пациентов с предиабетом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование было направлено на определение взаимосвязей между биомаркерами регуляции гликемии, и их связь с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями у пациентов с СД 2 типа и предиабетом. После проведения литературного обзора был сформирован ряд исследовательских вопросов, представляющих исследовательский интерес. Для каждого исследовательского вопроса была сформулирована гипотеза.

Гипотеза 1. Глюкоза и гликозилированный гемоглобин не были значимыми параметрами, прогнозирующими вероятность развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, имеющих целевой уровень гликемии, что подтвердило первую гипотезу.

Гипотеза 2. Уровень 1,5-AG будет ниже у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и сердечно-сосудистыми событиями по сравнению с пациентами без сердечно-сосудистых событий.

Гипотеза 3. Показатели инсулинорезистентности и контринсулярного ответа будут влиять на 1,5-AG и прогнозировать вероятность возникновения сердечно-сосудистых событий у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Гипотеза 4. У пациентов с предиабетом и сердечно-сосудистыми событиями, также, как и при сахарном диабете 2 типа, будет наблюдаться снижение 1,5-AG по сравнению с пациентами с предиабетом без сердечно-сосудистых событий.

Гипотеза 5. Показатели инсулинорезистентности и контринсулярного ответа будут влиять на 1,5-AG и прогнозировать вероятность возникновения сердечно-сосудистых событий у пациентов с предиабетом.

Целью исследования являлось изучение показателей, отражающих вариабельность гликемии, инсулинорезистентность и контринсулярный ответ в риске развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и предиабетом.

Согласно первой задаче исследования у пациентов с КВС и СД 2 типа были проанализированы традиционные маркеры гликемии: глюкоза и HbA1c. В обеих группах пациенты с СД 2 типа имели целевые уровни HbA1c, не превышающие 8%. Глюкоза и HbA1c не были ассоциированы с вероятностью развития КВС. В отличие от HbA1c, 1,5-AG показал диагностическую значимость в отношении развития КВС, так как был значимо понижен у пациентов с СД 2 типа и КВС. Снижение 1,5-AG практически вдвое увеличивало вероятностью наступления КВС у пациентов с целевым HbA1c. Выводы относительно HbA1c, аналогичные данным нашего исследования, были получены в крупном проспективном обсервационном исследовании Verona Diabetes Study, где основным независимым предиктором смерти у пациентов с СД оказался не уровень HbA1c, а ВГ [95-96]. В исследовании по изучению возможности применения 1,5-AG для мониторинга пациентов с сахарным диабетом 2 типа, его концентрация у пациентов адекватным и неадекватным гликемическим контролем выявила, что у людей с целевыми низкими значениями HbA1c возможно снижение уровня 1,5-AG в плазме. [153]

Полученные данные позволяют сделать вывод о ценности 1,5-AG у пациентов, достигнувших целевых показателей гликемического контроля и рекомендовать его определение, у больных СД, уровень гликозилированного гемоглобина, которых ниже 8%. 1,5-AG может быть использован для проведения целенаправленных профилактических мероприятий с целью предупреждения развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД 2 типа. У пациентов с предиабетом и КВС.

В нашем исследовании были получены однозначные данные об отрицательном влиянии инсулинорезистентности на сердечно-сосудистую безопасность. Уровень НОМА-IR в остром периоде КВС у пациентов с СД 2 типа был выше, чем у аналогичных пациентов с СД без ОКС, и был ассоциирован с повышением шансов развития острого сердечно-сосудистого события. Справедливо сделать вывод об ассоциации КВС у пациентов с СД 2 типа с 1,5-AG и НОМА-IR. Некоторые исследования также показывают значимость инсулинорезистентности в развитии неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Так, в исследовании The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University более высокий HbA1c и НОМА2-IR при поступлении был связан с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями во время госпитализации. Состояние метаболизма глюкозы, отражаемое HbA1c и НОМА2-IR, может обеспечивать прогностическую ценность для пациентов с инфарктом миокарда, СД 2 типа и единственным сопутствующим постоянной коронарной окклюзией после коронарографии. Таким образом, пациенты с КВС и плохим гликемическим контролем должны быть тщательно оценены до чрескожного коронарного вмешательства. В исследовании, проведенном нашим коллективом индекс инсулинорезистентности не показал значимого воздействия на вероятность развития инфаркта миокарда у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

У пациентов с предиабетом так же как у пациентов с СД 2 типа было установлено значительное снижение 1,5-AG, что делает его полезным маркером углеводного обмена для пациентов без установленного диабета. Снижение уровня ГПП-1 у данных пациентов также показало значимое влияние на шанс развития КВС. Сахарный диабет 2 типа также характеризуется сниженным эффектом инкретиннов: при СД 2 типа секреция глюкозозависимого инсулиногенераторного пептида (ГИП) и ГПП-1 в ответ на прием пищи составляет менее 20%. Хотя эффекты ГПП-1 относительно сохраняются, нарушение функции β -клеток определяет уменьшение инсулиногенераторного действия ГИП; после гипергликемии дальнейшее подавление рецептора ГИП в β -клетках усугубляет нарушение эффекта инкретиннов, создавая порочный цикл [154]. Объяснить полученные результаты могут исследования, показавшие, что у больных СД 2 типа имеется задержка высвобождения глюкагона, катехоламинов и уменьшение выраженности адренергических и нейрогликопептидных симптомов во время гипогликемии: недавняя предшествующая гипогликемия приводит не только к нарушению в системе контррегуляции, но и к нераспознаванию гипогликемий [155].

В ходе проведенного анализа все исследовательские гипотезы были подтверждены. Цель и задачи диссертационной работы также были выполнены полностью. На основе проведенного количественного и качественного анализа можно сделать следующие выводы:

Вывод 1

Концентрация глюкозы крови существенно выше у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и сердечно-сосудистыми событиями, имеющих целевой уровень гликозилированного гемоглобина ($Me_1=9,81$, $Q_{25};Q_{75}$ 7,7;14,8; $Me_2=8,55$, $Q_{25};Q_{75}$ 6,72;10,07, $p=0,012$), 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 сердечно-сосудистыми событиями и без ($Me_1=8,2$, $Q_{25};Q_{75}$ 7,8;9,05; $Me_2=7,9$, $Q_{25};Q_{75}$ 6,9;9,8, $p=0,237$), 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 сердечно-сосудистыми событиями ниже, чем у пациентов без сердечно-сосудистых событий ($Me_1=215,8$, $Q_{25};Q_{75}$ 186,4;280,8; $Me_2=275,8$, $Q_{25};Q_{75}$ 233,3;350,3, $p<0,001$). Снижение концентрации 1,5-AG ассоциировано с увеличением вероятности развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (ОШ=2,272, 95% ДИ 2,153;2,331, $p<0,001$).

Вывод 3

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

Вывод 4

У пациентов с предиабетом и сердечно-сосудистыми событиями по сравнению с пациентами без сердечно-сосудистых событий отмечается снижение концентрации 1,5-AG ($Me_3=220,5$, $Q_{25};Q_{75}$ 141,5;378,3; $Me_4=314,6$, $Q_{25};Q_{75}$ 250,8;415,1, $p=0,015$). 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 сердечно-сосудистых событий у пациентов с предиабетом (ОШ=1,775, 95% ДИ 1,460;1,990, $p=0,042$).

Вывод 5

У пациентов с предиабетом и сердечно-сосудистыми событиями выявлена взаимосвязь НОМА-IR и 1,5-AG ($r=0,287$ $p=0,034$). Модель развития сердечно-сосудистых событий, скорректированная с учетом таких кофакторов как пол, возраст, уровень глюкозы, гликозилированный гемоглобин, продемонстрировала увеличение шансов развития сердечно-сосудистых 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.

Практические рекомендации:

Поскольку обе модели логистической регрессии (как при СД 2 типа, так и при предиабете) обладают практическим потенциалом для стратификации сердечно-сосудистого риска среди пациентов с нарушением углеводного обмена, нами предложены следующие практические рекомендации:

- у пациентов с СД 2 типа высокий риск сердечно-сосудистых событий возникает при значениях 1,5-AG ниже 353,11 мкмоль/л, НОМА-IR выше 3,48.
- у пациентов с предиабетом высокий риск сердечно-сосудистых событий может быть установлен при значениях 1,5-AG ниже 413,03 мкмоль/л, ГПП-1 ниже 32,80 нг/мл.

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 edn. 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. – Vol. 87, №3. – P. 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. Available at: www.who.int.
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.42, №25. – P. 2439-2454. doi: 10.1093/eurheartj/ehab309.
8. Khetan A.K., Rajagopalan S. Prediabetes. // *Can J Cardiol.* – 2018. – Vol. 34(5). - P. 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. -Vol. 162. -P. 1-13. <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. DOI: 10.1177/193229680700100513
11. Selvin E., Warren B., He X., Sacks D.B., Saenger A.K. Establishment of community-based reference intervals for fructosamine, glycated albumin, and 1,5-anhydroglucitol // *Clin Chem.* – 2018. -Vol. 64(5). -P. 843-850. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2017.285742>
12. Kim W.J., Park C.Y. 1,5-Anhydroglucitol in diabetes mellitus // *Endocrine.* – 2013. – Vol. 43, №1. – P. 33-40. DOI: 10.1007/s12020-012-9760-6
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. DOI: 10.1007/s00125-017-4422-0
14. Klimontov V.V. Impact of glycemic variability on cardiovascular risk in diabetes // *Kardiologiya.* – 2018. – Vol. 58(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(10):776-85. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30249-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30249-9)
16. De Wit-Verheggen V.H.W., Van de Weijer T. Changes in cardiac metabolism in prediabetes // *Biomolecules.* – 2021. – Vol. 11(11). – P. 1-14. <https://doi.org/10.3390/biom11111680>
17. World Health Organization (WHO). Global report on diabetes. Available at: www.who.int. 21.04.2016.
18. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19*2 million participants // *Lancet.* – 2016. – №387. – P.1377–1396. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30054-X
19. Finucane M.M., Danaei G., Ezzati M. Bayesian estimation of population-level trends in measures of health status // *Statistical Sciences.* - 2014. - №29. - P. 18–25.
20. World Health Organization (WHO). Diabetes Kazakhstan 2016 country profile. Available at: www.who.int. 31.05.2016.
21. Токтарова Н.Н., Базарбекова Р.Б., Досанова А.К. Распространенность сахарного диабета 2 типа среди взрослого населения Казахстана (результаты регистрового национального исследования NOMAD) // *Медицина.* – 2017. – № 6(180). – С. 43-51.
22. 2018 жылда Қазақстан Республикасы халқының денсаулығы және денсаулық сақтау ұйымдарының қызметі: Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2017 году: Стат. жинақ. – Астана. – 2017. – 354 с.
23. Orazumbekova B., Issanov A., Atageldiyeva K., Berkinbayev S. et al. Prevalence of Impaired Fasting Glucose and Type 2 Diabetes in Kazakhstan: Findings From Large Study // *Front Public Health.* – 2022. – Vol. 10. – P. 1-10. DOI:10.3389/fpubh.2022.810153.
24. Kannel W.B., McGee D.L. Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study // *Circulation.* – 1979. – Vol. 59, №1. – P. 8–13. DOI: 10.1161/01.cir.59.1.8
25. Stamler J., Vaccaro O., Neaton J.D. et al. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial // *Diabetes Care.* - 1993. - Vol. 16, №2. – P. 434-444.
26. King P., Peacock I., Donnelly R. The UK prospective diabetes study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes // *Br J Clin Pharmacol.* – 1999. – №48. – P.643-648. DOI: 10.1046/j.1365-2125.1999.00092.x
27. Duckworth W., McCarren M., Abraira C. Glucose control and cardiovascular complications: the VA Diabetes Trial // *Diabetes Care.* – 2001. – №24. – P. 942-945. DOI: 10.1056/NEJMoa0808431

28. Patel A., MacMahon S., Chalmers J. et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes // *N Engl J Med.* – 2008. – №358. – P.2560-2572. DOI: 10.1056/NEJMoa0802987
29. Riddle M.C. Effects of intensive glucose lowering in the management of patients with type 2 diabetes mellitus in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial // *Circulation.* – 2010. – №122. – P. 844-846. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.960138
30. Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study // *JAMA.* – 2003. – Vol. 290. – P. 2159-2167. DOI: 10.1001/jama.290.16.2159
31. Skyler J.S., Bergenstal R., Bonow R.O. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association // *Circulation.* – 2009. – Vol. 119. – P. 351-357. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.191305
32. Wright R.J., Frier B.M. Vascular disease and diabetes: is hypoglycaemia an aggravating factor? // *Diabetes Metab Res Rev.* – 2008. – Vol. 24(5). – P. 353-363. DOI: 10.1002/dmrr.865.
33. Frier B.M., Schernthaner G., Heller S.R. Hypoglycemia and cardiovascular risks // *Diabetes Care.* – 2011. – Vol. 34, Suppl 2(Suppl 2). – P. 132-137. DOI: 10.2337/dc11-s220.
34. Bolognesi R., Tsialtas D., Bolognesi M.G., Giumelli C. Marked sinus bradycardia and QT prolongation in a diabetic patient with severe hypoglycemia // *J Diabetes Complications.* – 2011. – Vol. 25(5). -P. 349-351. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2011.01.001. Epub 2011 Mar 22.
35. Selvin E., Lazo M., Chen Y. et al. Diabetes mellitus, prediabetes, and incidence of subclinical myocardial damage // *Circulation.* – 2014. – Vol. 130. – P. 1374–1382. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010815
36. Nyenwe E.A., Dagogo-Jack S. Metabolic syndrome, prediabetes and the science of primary prevention // *Minerva Endocrinol.* – 2011. – Vol. 36. – P. 129–145.
37. Stacey R.B., Leaverton P.E., Schocken D.D. et al. Prediabetes and the association with unrecognized myocardial infarction in the multi-ethnic study of atherosclerosis // *Am Heart J.* – 2015. – Vol. 170. – P. 923–928. DOI: 10.1016/j.ahj.2015.08.003
38. Smith N.L., Barzilay J.I., Shaffer D. et al. Fasting and 2-hour post challenge serum glucose measures and risk of incident cardiovascular events in the elderly: the cardiovascular health study // *Arch Intern Med.* – 2002. – Vol. 162. – P. 209–216. DOI: 10.1001/archinte.162.2.209
39. Balkau B., Bertrais S., Ducimetiere P. et al. Is there a glycemic threshold for mortality risk? // *Diabetes Care.* – 1999. – Vol. 22. – P. 696–699.

DOI: 10.2337/diacare.22.5.696

40. Resnick H.E., Harris M.I., Brock D.B. et al. American Diabetes Association diabetes diagnostic criteria, advancing age, and cardiovascular disease risk profiles: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey // *Diabetes Care*. – 2000. – Vol. 23. – P. 176–180. DOI: 10.2337/diacare.23.2.176

41. Tai E.S., Goh S.Y., Lee J.J. et al. Lowering the criterion for impaired fasting glucose: impact on disease prevalence and associated risk of diabetes and ischemic heart disease // *Diabetes Care*. – 2004. – Vol. 27. – P. 1728–1734. DOI: 10.2337/diacare.27.7.1728

42. Balkau B., Eschwege E., Papoz L. et al. Risk factors for early death in non-insulin dependent diabetes and men with known glucose tolerance status // *BMJ*. – 1993. – Vol. 307. – P. 295–299. DOI: 10.1136/bmj.307.6899.295

43. Dagogo-Jack S., Egbunu N., Edeoga C. Principles and practice on nonpharmacological interventions to reduce cardiometabolic risk // *Med Princ Pract*. – 2010. – Vol. 19. – P. 167–175.

44. Papa G., Degano C., Iurato M.P. et al. Macrovascular complication phenotypes in type 2 diabetic patients // *Cardiovasc Diabetol*. – 2013. – №1. – P. 12–20.

45. Tanaka R., Ueno Y., Miyamoto N. et al. Impact of diabetes and prediabetes on the short-term prognosis in patients with acute ischemic stroke // *J Neurol Sci*. – 2013. – Vol. 332. – P. 45–50.

46. Qiao Q., Pyorala K., Pyorala M. et al. Two hour glucose is a better risk predictor for incident coronary heart disease and cardiovascular mortality than fasting glucose // *Eur Heart J*. – 2002. – Vol. 23. – P. 1267–1275.

47. Bamberg F., Hetterich H., Rospleszcz S. et al. Subclinical disease burden as assessed by whole-body MRI in subjects with prediabetes, subjects with diabetes, and normal control subjects from the general population: the KORA-MRI study // *Diabetes*. – 2017. – Vol. 1. – P. 158–169.

48. Мустафина С.В., Симонова Г.И., Рымар О.Д., Сравнительная характеристика шкал риска сахарного диабета 2 типа // *Сахарный диабет* 2014 г.; №3, С.317–22.

49. 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). – С. 67–72.

50. Liu M., Pan C., Jin M.A. Chinese diabetes risk score for screening of undiagnosed diabetes and abnormal glucose tolerance // *Diabetes Technol Ther*. – 2011. – Vol. 13, № 5. – P. 501–507.

51. Mohan V., Goldhaber-Fiebert J.D., Radha V., Gokulakrishnan Screening with OGTT alone or in combination with the Indian diabetes risk score or genotyping of TCF7L2 to detect undiagnosed type 2 diabetes in Asian Indians // *Indian J Med Res*. – 2011. – Vol. 133. – P. 294–299.

52. Vant Riet E., Schram M.T., Abbink E.J. et al. The Diabetes Pearl: Diabetes biobanking in The Netherlands // *BMC Public Health*. – 2012. – Vol. 12. – P. 949.

53. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Викулова О.К. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом– 8-й выпуск // Сахарный диабет. – 2017. – №20(1S). – С.1-121.
54. Stratton I.M., Adler A.I., Neil H.A. et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study // BMJ. – 2000. – Vol. 321. – P. 405–412.
55. Monnier L., Colette C., Dunseath G.J., Owens D.R. The loss of postprandial glycemic control precedes stepwise deterioration of fasting with worsening diabetes // Diabetes Care. – 2007. – Vol. 30. – P. 263–269.
56. Trovati M., Burzacca S., Mularoni E. et al. A comparison of the predictive power for overall blood glucose control of a ‘good’ fasting level in type 2 diabetic patients on diet alone or with oral agents // Diabet Med. – 1992. – Vol. 9. – P. 134–137.
57. Ceriello A., Colagiuri S. International Diabetes Federation guideline for management of postmeal glucose: a review of recommendations // Diabet Med. – 2008. – Vol. 25. – P. 1151–1156.
58. Woo V., Shestakova M.V., Orskov C., Ceriello A. Targets and tactics: the relative importance of HbA_{1c}, fasting and postprandial plasma glucose levels to glycaemic control in type 2 diabetes // Int J Clin Pract. – 2008. – Vol. 62. – P. 1935–1942.
60. Lapinski H, Collette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of Type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA_{1c}. Diabetes Care. 2003;26:881-885.
61. Mitrakou A., Kelley D., Mokan M. et al. Role of reduced suppression of glucose production and diminished early insulin release in impaired glucose tolerance // N Engl J Med. – 1992. – Vol. 326. – P. 22–29.
62. Nomura K., Saitoh T., Kim G. U., Yamanouchi T. Glycemic profiles of healthy individuals with low fasting plasma glucose and HbA_{1c} // ISRN Endocrinol. – 2011. – Vol. 2011, Article ID 435047. – P. 1-6.
63. Климонтов В.В. Влияние вариабельности гликемии на риск развития сердечно-сосудистых осложнений при сахарном диабете // Кардиология. – 2018. – № 58(10). – С. 80–87.
64. Fleischer J. Diabetic autonomic imbalance and glycemic variability // Diabetes Sci Technol. – 2012. – Vol. 6. – P. 1207-1215.
65. Rodbard D. Clinical interpretation of indices of quality of glycemic control and glycemic variability // Postgrad Med. – 2011. – Vol. 123. – P. 107–118.
66. Kovatchev B., Cobelli C. Glucose variability: timing, risk analysis, and relationship to hypoglycemia in diabetes // DiabetesCare. – 2016. – Vol. 39. – P. 502–510.
67. Cryer P. Glycemic goals in diabetes: trade - off between glycemic control and iatrogenic hypoglycemia // Diabetes. – 2014. – Vol. 63. – P. 2188–2195.
68. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of the long-term complications of insulin-dependent diabetes mellitus // N Engl J Med. – 1993. – Vol. 329. – P. 977–986.

- 69.U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) // *Lancet*. – 1998. – Vol. 352. – P. 837–853.
- 70.Pitkanen E. The serum protein pattern and the urinary polyol excretion in diabetic and in uremic patients // *Clin Chim Acta*. – 1972. – Vol. 38. – P. 211–230.
- 71.Pitkanen E. Occurrence of 1,5-anhydroglucitol in human cerebrospinal fluid // *Clin Chim Acta*. – 1973. – Vol. 48. – P. 159–166.
- 72.Kametani S., Hashimoto Y., Yamanouchi T. et al. Reduced renal reabsorption of 1,5-anhydroglucitol in diabetic rats and mice // *J Biochem*. – 1987. – Vol. 102. – P. 1599–1607.
- 73.Yoshioka S., Saitoh S., Negishi C. et al. Variations of 1-deoxyglucose (1,5-anhydroglucitol) content in plasma from patients with insulin-dependent diabetes mellitus // *Clin Chem*. – 1983. – Vol. 29. – P. 1396–1398.
- 74.Yamanouchi T., Minoda S., Yabuuchi M. et al. Plasma 1,5-anhydroglucitol as new clinical marker of glycemic control in NIDDM patients // *Diabetes*. – 1989. – Vol. 38. – P. 723–729.
- 75.Yamanouchi T., Tachibana Y., Akanuma H. et al. Origin and disposal of 1,5-anhydroglucitol, a major polyol in the human body // *Am J Physiol*. – 1992. – Vol. 236. – P. E268–E273.
- 76.Lowe J., Bruce E., Kiss A. Glucose variability as a predictor of poor clinical outcomes among hospital in patients with diabetes mellitus // *JDiabetesSciTechnol*. – 2012. – Vol. 6. – P. A16.
- 77.Selvin E., Rawlings A., Lutsey P., Maruthur N. et al. Association of 1,5-Anhydroglucitol With Cardiovascular Disease and Mortality // *Diabetes*. – 2016. - Vol65(1). – P. 201-208. doi: 10.2337/db15-0607.
- 78.Bergenstal R.M. Glycemic variability and diabetes complications: does it matter? simply put, there are better glycemic markers! // *DiabetesCare*. – 2015. – Vol. 38. – P. 1615–1621.
- 79.Cox D.J., Gonder-Frederick L., Ritterband L. et al. Prediction of severe hypoglycemia // *Diabetes Care*. – 2007. – Vol. 30. – P. 1370–1373.
- 80.Piconi L., Quagliari L., Assaloni R., et al. Constant and intermittent high glucose enhances endothelial cell apoptosis through mitochondrial superoxide overproduction // *Diabetes Metab. Res. Rev*. – 2006. – Vol. 22, №3. – P. 198–203.
- 81.Wentholti M.E., Kulik W., Michels R.P.J. et al. Glucose fluctuations and activation of oxidative stress in patients with type 1 diabetes // *Diabetologia*. – 2008. – Vol. 51, №1. – P.183–190.
- 82.Ceriello A., Esposito K., Piconi L. et al. Oscillating Glucose Is More Deleterious to Endothelial Function and Oxidative Stress Than Mean Glucose in Normal and Type 2 Diabetic Patients // *Diabetes*. – 2008. – Vol. 57, №5. – P. 1349–1354.
- 83.Azuma K. Repetitive Fluctuations in Blood Glucose Enhance Monocyte Adhesion to the Endothelium of Rat Thoracic Aorta // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2006. – Vol. 26, №10. – P. 2275–2280.

- 84.El-Osta A., Brasacchio D., Yao D. et al. Transient high glucose causes persistent epigenetic changes and altered gene expression during subsequent normoglycemia // *Journal of Experimental Medicine*. – 2008. – Vol. 205, №10. – P. 2409–2417.
- 85.Ceriello P.A. Oxidative stress and diabetes-associated complications // *Endocrine Practice*. – 2006. – Vol. 12(s1). – P. 60–62.
- 86.Pitsillides A.N., Anderson S.M., Kovatchev B. Hypoglycemia Risk and Glucose Variability Indices Derived from Routine Self-Monitoring of Blood Glucose Are Related to Laboratory Measures of Insulin Sensitivity and Epinephrine Counterregulation // *Diabetes Technology & Therapeutics*. – 2011. – Vol.13. – P. 11–17.
- 87.Goldstein R.E., Skelton C.L., Levey GS. Et al. Effects of chronic heart failure on the capacity of glucagon to enhance contractility and adenyl cyclase activity of human papillary muscles // *Circulation*. – 1971. – Vol. 44. – P. 638–648.
- 88.Ali S., Drucker D.J. Benefits and limitations of reducing glucagon action for the treatment of type 2 diabetes // *Am J Physiol Endocrinol Metab*. – 2009. – Vol. 296. – P. E415–E421.
- 89.Park S., Sadanala K.C., Kim E.K. A metabolomic approach to understanding the metabolic link between obesity and diabetes // *Mol Cells*. – 2015. – Vol. 38, №7. – P. 587–96.
- 90.Seok H, Huh JH, Kim HM, et al. 1,5-Anhydroglucitol as a Useful Marker for Assessing Short-Term Glycemic Excursions in Type 1 Diabetes // *Diabetes Metab J*. – 2015. – Vol. 39. – P. 164-170.
- 91.Takahashi S., Shimada K., Miyauchi K., et al. Low and exacerbated levels of 1,5-anhydroglucitol are associated with cardiovascular events in patients after first-time elective percutaneous coronary intervention // *Cardiovasc Diabetol*. – 2016. – Vol. 15. – P.145.
- 92.Wadén J., Forsblom C., Thorn L.M. et al. FinnDiane Study Group. Adult stature and diabetes complications in patients with type 1 diabetes: the FinnDiane Study and the diabetes control and complications trial // *Diabetes*. – 2009. – Vol. 58, №8. – P. 1914-1920.
- 93.Zinman B., Marso S.P., Poulter N.R. et al. Day-to-day fasting glycaemic variability in DEVOTE: associations with severe hypoglycaemia and cardiovascular outcomes (DEVOTE 2) // *Diabetologia*. – 2018. – Vol. 61. – P. 48–57.
- 94.Hietala K., Wadén J., Forsblom C. et al. HbA1c variability is associated with an increased risk of retinopathy requiring laser treatment in type 1 diabetes // *Diabetologia*. – 2013. – Vol. 56, №4. – P. 737–745.
- 95.Muggeo M., Zoppini G., Bonora E. et al. Fasting plasma glucose variability predicts 10-year survival of type 2 diabetic patients: the Verona Diabetes Study // *Diabetes Care*. – 2000. – Vol. 23, №1. – P. 45–50.
- 96.Muggeo M., Verlato G., Bonora E. et al. Long-term instability of fasting plasma glucose, a novel predictor of cardiovascular mortality in elderly patients with non insulin-dependent diabetes mellitus: the Verona diabetes study // *Circulation*. – 1997. – Vol. 96, №6. – P. 1750–1754.

97. Zhang X., Xu X., Jiao X. et al. The effects of glucose fluctuation on the severity of coronary artery disease in type 2 diabetes mellitus // *J Diabetes Res.* – 2013. – Vol. 58, №8. – P. 1914-1920.
98. Su G., Mi S., Tao H. et al. Association of glycemic variability and the presence and severity of coronary artery disease in patients with type 2 diabetes // *Cardiovasc Diabetol.* – 2011. – Vol. 10, №1. – P. 1–9.
99. Починка И.Г., Стронгин Л.Г., Стручкова Ю.В. Вариабельность гликемии и желудочковые нарушения ритма у больных с хронической сердечной недостаточностью, страдающих сахарным диабетом 2 типа // *Кардиология.* – 2013. – Vol. 9, № 53. – С. 47–51.
100. Subramaniam B., Lerner A., Novack V. et al. Increased glycemic variability in patients with elevated preoperative HbA1c predicts adverse outcomes following coronary artery bypass grafting surgery // *Anesth Analg.* – 2014. – Vol. 118, №2. – P. 277–287.
101. Folli F., Corradi D., Fanti P. et al. The role of oxidative stress in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus micro and macrovascular complications: a venues for a mechanistic-based therapeutic approach // *Curr Diabetes Rev.* – 2011. – Vol. 7. – P. 313–324.
102. Xu F., Zhao L-H., Su J-B. et al. The relationship between glycemic variability and diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes with well-controlled HbA1c // *Diabetol Metab Syndr.* – 2014. – Vol. 6. – P. 139.
103. Jun J.E., Jin S.M., Baek J. et al. The association between glycemic variability and diabetic cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes // *Cardiovasc Diabetol.* – 2015. – Vol. 14. – P. 20.
104. Bajaj H., Venn K., Ye C. et al. Least glucose variability is observed with the combination of a GLP-1 receptor agonist and basal insulin among four commonly used insulin regimens in type 2 diabetes // *CanJDiabetes.* – 2014. – Vol. 38(Suppl5). – P. S41.
105. Sainsbury C.A., Cunningham S.G., Jones G.C. Sulphonylurea use positively and metformin inversely associated with an increased rate of hypoglycaemia, glucose variability and 5 year mortality amongst in patients with Type 2 diabetes in a retrospective matched cohort study // *DiabetMed.* – 2016. – Vol. 33(Suppl1). – P. 193.
106. Abdul-Ghani M.A., DeFronzo R.A. Pathogenesis of Insulin Resistance in Skeletal Muscle // *J Biomed Biotechnol.* - 2010. - №2010. - С. 1-19.
107. Laakso M. Cardiovascular Disease in Type 2 Diabetes From Population to Man to Mechanisms: The Kelly West Award Lecture 2008 // *Diabetes Care.* - 2010. - Vol. 2, №33. - P. 442-449.
108. Iguchi T., Hasegawa T., Otsuka K. et al. Insulin resistance is associated with coronary plaque vulnerability: insight from optical coherence tomography analysis // *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* – 2014. – Vol. 15, №3. – P. 284–291.
109. Uetani T., Amano T., Harada K. et al. Impact of insulin resistance on post-procedural myocardial injury and clinical outcomes in patients who underwent

- elective coronary interventions with drug-eluting stents // *JACC Cardiovasc Interv.* – 2012. – Vol. 5, №11. – P. 1159–1167.
110. Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man // *Diabetologia.* – 1985. – Vol. 28, №7. – P. 412–419.
111. Bonora E., Targher G., Alberiche M. et al. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity // *Diabetes Care.* – 2000. – Vol. 23, №1. – P. 57–63.
112. Gruden G., Landi A., Bruno G. Natriuretic peptides, heart, and adipose tissue: new findings and future developments for diabetes research // *Diabetes Care.* – 2014. – Vol. 37, №11. – P. 2899–2908.
113. Tenenbaum A., Adler Y., Boyko V. et al. Insulin resistance is associated with increased risk of major cardiovascular events in patients with preexisting coronary artery disease // *Am Heart J.* – 2007. – Vol. 153, №4. – P. 559–565.
114. Hedblad B., Nilsson P., Engstrom G. et al. Insulin resistance in non-diabetic subjects is associated with increased incidence of myocardial infarction and death // *Diabet Med.* – 2002. – Vol. 19, №6. – P. 470–475.
115. Stähli B.E., Nozza A., Schrieks I.C. et al. Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance and Survival in Patients with Diabetes and Acute Coronary Syndrome // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2018. – Vol. 103, №7. – P. 2522-2533.
116. Bonora E., Formentini G., Calcaterra F. et al. HOMA-estimated insulin resistance is an independent predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetic subjects: prospective data from the Verona Diabetes Complications Study // *Diabetes Care.* – 2002. – Vol. 25, №7. – P. 1135–1141.
117. Ahrén B. Glucagon—early breakthroughs and recent discoveries // *Peptides.* – 2015. – Vol. 67. – P. 74–81.
118. Surapon T. Oxidative stress, insulin resistance, dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus // *World J Diabetes.* – 2015. – Vol. 6, №3. – P. 456-480.
119. Monnier L., Colette C., Dunseath G.J., Owens D.R. The loss of postprandial glycemic control precedes stepwise deterioration of fasting with worsening diabetes // *Diabetes Care.* – 2007. – Vol. 30. – P. 263–269.
120. Keane K.N., Cruzat V.F., Carlessi R. et al. Molecular Events Linking Oxidative Stress and Inflammation to insulin resistance and β -Cell Dysfunction // *Oxid Med Cell Longev.* – 2015. – Vol. 18. – P. 16-43.
121. Barre D.E., Mizier-Barre K.A., Griscti O., Hafez K. Flaxseed oil supplementation manipulates correlations between serum individual free fatty acid levels and insulin resistance in type 2 diabetics. Insulin resistance and percent remaining pancreatic β -cell function are unaffected // *Endocr Regul.* – 2016. – Vol. 50, №4. – P. 183-193.
122. Cree-Green M., Gupta A., Coe G.V. et al. Insulin resistance in type 2 diabetes youth relates to serum free fatty acids and muscle mitochondrial dysfunction // *J Diabetes Complications.* – 2017. – Vol. 31, №1. – P. 141-148.

123. Zhao L., Ni Y., Ma X. et al. A panel of free fatty acid ratios to predict the development of metabolic abnormalities in healthy obese individuals // *Sci Rep.* – 2016. – Vol. 6. – P. 28418.
124. Masoud G.N., Li W. HIF-1 α pathway: role, regulation and intervention for cancer therapy // *Acta Pharm Sin B.* – 2015. – Vol. 5, №5. – P. 378-89.
125. Jamaludin M., Nazratun N., Zariyantey A. et al. Mechanisms of Diabetes-Induced Liver Damage The role of oxidative stress and inflammation // *Endoth Sultan Qaboos University Med J.* – 2016. – Vol. 16, №2. – P. 132–141.
126. Maschirow L., Khalaf K., Al-Aubaidy H., Jelinek, H. Inflammation, coagulation, endothelial dysfunction and oxidative stress in prediabetes - biomarkers as a possible tool for early disease detection for rural screening // *Clinical biochemistry.* – 2015. – Vol. 48, №9. – P. 581-585.
127. Pereira S., Park E., Mori Y. et al. FFA-induced hepatic insulin resistance in vivo is mediated by PKC, NADPH oxidase, and oxidative stress // *Am J Physiol Endocrinol Metab.* – 2014. – Vol. 307. – P. E34–E46.
128. Yin J., Peng Y,1 Wu J. et al. Toll-like receptor 2/4 links to free fatty acid-induced inflammation and B-cell dysfunction // *Journal of Leukocyte Biology.* – 2013. – Vol. 95. – P. 47-52.
129. Gutowski M., Kowalczyk S. A study of free radical chemistry: their role and pathophysiological significance // *Acta Biochim Pol.* – 2013. – Vol. 60. – P. 1-16.
130. Adam B. Salmon Review Beyond Diabetes: Does Obesity-Induced Oxidative Stress Drive the Aging Process? // *Antioxidants.* – 2016. – Vol. 5. – P. 24.
131. Wu J., Jin Z., Zheng H., Yan L.J. Sources and implications of NADH/NAD(+) redox imbalance in diabetes and its complications // *Diabetes Metab Syndr Obes.* – 2016. – Vol. 9. – P. 145-153.
132. Yuen A., Laschinger C., Talior, I. et al. Methylglyoxal-modified collagen promotes myofibroblast differentiation // *Matrix Biol.* – 2010. – Vol. 29. – P. 537–548.
133. Guan S.S., Sheu M.L., Yang R.S. et al. The pathological role of advanced glycation end products-downregulated heat shock protein 60 in islet β -cell hypertrophy and dysfunction // *Oncotarget.* – 2016. – Vol. 7, №17. – P. 23072-23087.
134. Palomer X., Salvadó L., Barroso E., Vázquez-Carrera M. An overview of the crosstalk between inflammatory processes and metabolic dysregulation during diabetic cardiomyopathy // *Spain International Journal of Cardiology.* – 2013. – Vol. 168. – P. 316–317.
135. Brown, J.C., Pederson, R.A., Jorpes, E., Mutt, V. Preparation of highly active enterogastrone // *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology.* – 1969. – Vol. 47. – P. 113–114.
136. Dupre J., Ross S.A., Watson, D., Brown, J.C. Stimulation of insulin secretion by gastric inhibitory polypeptide in man // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* – 1973. – Vol. 37. – P. 826–828.
137. Drucker D.J., Nauck M.A. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes // *Lancet.* – 2006. – Vol. 368. – P. 1696-1705.

138. Lauritsen K.B., Moody A.J., Christensen K.C., Lindkaer Jensen S. Gastric inhibitory polypeptide (GIP) and insulin release after small-bowel resection in man // *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. – 1980. – Vol. 15. – P. 833–840.
139. Holst J.J., Orskov C., Nielsen O.V., Schwartz T.W. Truncated glucagon-like peptide I, an insulin-releasing hormone from the distal gut // *FEBS Letters*. – 1987. – Vol. 169. – P. 169–174.
140. Drucker D.J., Philippe J., Mojsov S. et al. Glucagon-like peptide I stimulates insulin gene expression and increases cyclic AMP levels in a rat islet cell line // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 1987. – Vol. 84. – P. 3434–3438.
141. Love J.N., Sachdeva D.K., Bessman E.S. et al. A potential role for glucagon in the treatment of drug-induced symptomatic bradycardia // *Chest*. – 1998. – Vol. 114, №1. – P. 323–326.
142. Bak M.J., Albrechtsen N.W., Pedersen J. Specificity and sensitivity of commercially available assays for glucagon and oxyntomodulin measurement in humans // *Eur J Endocrinol*. – 2014. – Vol. 170, №4. – P. 529–538.
143. Weston C., Lu J., Li N. et al. Modulation of glucagon receptor pharmacology by receptor activity-modifying protein-2 (RAMP2) // *J Biol Chem*. – 2015. – Vol. 290, №38 – P. 23009–23022.
144. Grøndahl M.F., Keating D.J., Vilsbøll T., Knop F.K. Current therapies that modify glucagon secretion: what is the therapeutic effect of such modifications? // *Curr Diab Rep*. – 2017. – Vol. 17, №12. – P. 128.
145. Dias S., Welton N.J., Caldwell D.M., Ades A.E. Checking consistency in mixed treatment comparison meta-analysis // *Stat Med*. – 2010. – Vol. 29. – P. 932-944.
146. Goud A., Zhong J., Peters M. GLP-1 agonists and blood pressure: A review of the evidence // *Curr Hypertens Rep*. – 2016. – Vol. 18, №2. – P. 16.
147. Mora P.F., Johnson E.L. Cardiovascular outcome trials of the incretin-based therapies: What do we know so far? // *Endocrine Practice*. – 2016. – Vol. 23, №1. – P. 89-99.
148. Monami M., Dicembrini I., Nardini C. et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on cardiovascular risk: A meta-analysis of randomized clinical trials // *Diabetes, Obesity and Metabolism*. – 2014. – Vol. 16, №1. – P. 38-47.
149. Uccellatore A., Genovese S., Dicembrini I. et al. Comparison review of short-acting and long-acting glucagon-like peptide-1 receptor agonists // *Diabetes Ther*. – 2015. – Vol. 6, №3. – P. 239-256.
150. Davies M.J., Drexel H., Jornayvaz F.R., Pataky Z., Seferović P.M., Wanner C. Cardiovascular outcomes trials: a paradigm shift in the current management of type 2 diabetes // *Cardiovasc Diabetol*. – 2022. – Vol. 21, – P. 1-144.
151. Vartiainen E, Laatikainen T, Salomaa V, Jousilahti P, Peltonen M, Puska P. The FINRISK FUNCTION: Estimation of the risk of coronary events and stroke in the Finnish population. *SLL*. 2007;62:4507 – 13. Available at: www.fi.mnet.fi/cgi-cug/brs/artikkeli.cgi?docn_000029286 (in Finnish; abstract and functions in English)

152. Summary of the 2007 European Society of Hypertension (ESH) and European Society of Cardiology (ESC) guidelines for the management of arterial hypertension // *Vasc Health Risk Manag.* – 2007, Vol 3, № 6. – P. 783-795.
153. Dworacka M., Winiarska H. The application of plasma 1,5-anhydro-D-glucitol for monitoring type 2 diabetic patients // *Dis Markers.* – 2005. – Vol. 21, №3. – P. 127-132.
154. Winnick J.J., Kraft G., Gregory J.M. et al. Hepatic glycogen can regulate hypoglycemic counterregulation via a liver-brain axis // *J Clin Invest.* – 2016. – Vol. 126. – P. 2236–2248.
155. Godoy-Matos A.F. The role of glucagon on type 2 diabetes at a glance // *Diabetol Metab Syndr.* – 2014. – Vol. 6. – P. 91.

ПРИЛОЖЕНИЯ

ПРИЛОЖЕНИЕ А. Авторские свидетельства

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ  **РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН**

**АВТОРЛЫҚ ҚҰҚЫҚПЕН ҚОРҒАЛАТЫН ОБЪЕКТІЛЕРГЕ ҚҰҚЫҚТАРДЫҢ
МЕМЛЕКЕТТІК ТІЗІЛІМГЕ МӘЛІМЕТТЕРДІ ЕНГІЗУ ТУРАЛЫ**

КУӘЛІК

2018 жылғы « 8 » қараша № 458

Автордың (лардың) жөні , аты, әкесінің аты (егер ол жеке басын куәландыратын құжатта көрсетілсе):
Бәшсеева Татьяна Аристановна; ДОСМАҒАМБЕТОВА РАУШАН СУЛТАНОВНА; ТУРМУХАМБЕТОВА АНАР АҚЫЛБЕКОВНА; ТУРГУНОВА ЛЮДМИЛА ГЕННАДЬЕВНА; ЛАРИОШИНА ЕЛЕНА МИХАЙЛОВНА
ИБРАЕВА ЛЯЗАТ КАТАЕВНА; БАЧЕВА ИРИНА ВИКТОРОВНА; НИЛЬДИБАЕВА ФАРИДА УСТАРОВНА; ШЕРЬЯЗДАНОВА ДИНАРА НУРЛАНОВНА; ШАЛЫГИНА АННА АНДРЕЕВНА

Авторлық құқық объектісі: ғылыми туынды

Объектінің атауы: Анкета участника клинического исследования в рамках научно-технической программы «Разработка и совершенствование технологий
воздействия на управляемые факторы риска сердечно - сосудистых заболеваний на уровне ПМСР»

Объектіні жасаған күні: 01.10.2018

СВИДЕТЕЛЬСТВО

**О ВНЕСЕНИИ СВЕДЕНИЙ В ГОСУДАРСТВЕННЫЙ РЕЕСТР
ПРАВ НА ОБЪЕКТЫ, ОХРАНЯЕМЫЕ АВТОРСКИМ ПРАВОМ**

№ 458 от « 8 » ноября 2018 года

Фамилия, имя, отчество, (если оно указано в документе, удостоверяющем личность) автора (ов):
Бәшсеева Татьяна Аристановна; ДОСМАҒАМБЕТОВА РАУШАН СУЛТАНОВНА; ТУРМУХАМБЕТОВА АНАР АҚЫЛБЕКОВНА; ТУРГУНОВА ЛЮДМИЛА ГЕННАДЬЕВНА; ЛАРИОШИНА ЕЛЕНА МИХАЙЛОВНА
ИБРАЕВА ЛЯЗАТ КАТАЕВНА; БАЧЕВА ИРИНА ВИКТОРОВНА; НИЛЬДИБАЕВА ФАРИДА УСТАРОВНА; ШЕРЬЯЗДАНОВА ДИНАРА НУРЛАНОВНА; ШАЛЫГИНА АННА АНДРЕЕВНА

Вид объекта авторского права: произведение науки

Название объекта: Анкета участника клинического исследования в рамках научно-технической программы «Разработка и совершенствование технологий
воздействия на управляемые факторы риска сердечно - сосудистых заболеваний на уровне ПМСР»

Дата создания объекта: 01.10.2018





Құжат түпнұсқалығын <http://www.kazpatent.kz/ru> сайтының
"Авторлық құқық" бөлімінде тексеруге болады <https://copyright.kazpatent.kz>

Подлинность документа возможно проверить на сайте kazpatent.kz
в разделе «Авторское право» <https://copyright.kazpatent.kz>

Подписано ЭЦП Оспанов Е. К.

ПРИЛОЖЕНИЕ 2. Акты внедрения результатов исследования в практику

«Jysan med»
жауапкершілігі шектеулі серіктестігі
Қарағанды қаласы
Степной 4 ы.а., құрылыс 2/2

НАО «МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ КАРАГАНДЫ»

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор поликлиники ТОО
«JYSAN MED» г. Караганды

Г.Т. Игимбаева

«19» авг 2022г.

АКТ

внедрения результатов научно-исследовательской работы Поликлиника ТОО «JYSAN MED» г. Караганды

Наименование предложения: «Калькулятор расчета риска развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с сахарным диабетом 2 типа на основании показателей постпрандиальной вариабельности гликемии и инсулинорезистентности»

Работа включена из НИР на основании результатов диссертационной работы на соискание степени доктора философии Шерьяздановой Д.Н. на тему: «Биомаркеры регуляции гликемии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и сердечно-сосудистыми событиями».

Форма внедрения: метод диагностики в лечебно-профилактическом учреждении

Ответственный за внедрение и исполнители: Хамитова А.М., Ларюшина Е.М., Шерьязданова Д.Н.

Эффективность внедрения: диагностическая: внедрение калькулятора позволит оценить риск развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с сахарным диабетом 2 типа на основании показателей постпрандиальной вариабельности гликемии и инсулинорезистентности и своевременно проводить ранние профилактические мероприятия

Предложения, замечания, учреждения, осуществляющего внедрение: предложений нет

Сроки внедрения: 2022 г.

Председатель комиссии



Хамитова А.М.

Члены (ответственные за внедрение)

Ларюшина

Д.Н. Шерьязданова

НАО «МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ КАРАГАНДЫ»



«УТВЕРЖДАЮ»
Главный врач поликлиники
ТОО «МФ «Гиппократ» Пришахтинск
Мадиярова И.А.
«12» 05 2022г.

АКТ
внедрения результатов научно-исследовательской работы
Поликлиника ТОО «МФ«Гиппократ» Пришахтинск

Наименование предложения: «Калькулятор расчета риска развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с сахарным диабетом 2 типа на основании показателей постпрандиальной вариабельности гликемии и инсулинорезистентности»

Работа включена из НИР на основании результатов диссертационной работы на соискание степени доктора философии Шерьяздановой Д.Н. на тему: «Биомаркеры регуляции гликемии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и сердечно-сосудистыми событиями».

Форма внедрения: метод диагностики в лечебно-профилактическом учреждении

Ответственный за внедрение и исполнители: Ботабекова Г.К., Ларюшина Е.М., К.Т.Тусупбекова, Шерьязданова Д.Н.

Эффективность внедрения: диагностическая: внедрение калькулятора позволит оценить риск развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с сахарным диабетом 2 типа на основании показателей постпрандиальной вариабельности гликемии и инсулинорезистентности и своевременно проводить ранние профилактические мероприятия

Предложения, замечания, учреждения, осуществляющего внедрение: предложений нет

Сроки внедрения: 2022 г.

Председатель комиссии

 Г.К. Ботабекова

Члены
(ответственные за внедрение)



 Е.М. Ларюшина

 К.Т.Тусупбекова



 Д.Н. Шерьязданова



НАО «МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ КАРАГАНДЫ»

ЖШС «Қалалық алғашқы
медициналық-санитарлық көмек орталығы»
Нұрсұлтан Назарбаев даңғылы, 28, тел: 56-16-90
ТОО «Городской центр первичной
медико-санитарной помощи»
пр. Нұрсұлтан Назарбаев, стр. 28, тел: 56-16-90



«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ЦПМСП г. Караганды

Баширова Т.П.

12 маус 2022 г.

АКТ

внедрения результатов научно-исследовательской работы
Городской центр первичной медико-санитарной помощи г. Караганды

Наименование предложения: «Калькулятор расчета риска развития кардиоваскулярный событий у пациентов с сахарным диабетом 2 типа на основании показателей постпрандиальной вариабельности гликемии и инсулинорезистентности»

Работа включена из НИР на основании результатов диссертационной работы на соискание степени доктора философии Шерьяздановой Д.Н. на тему: «Биомаркеры регуляции гликемии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и кардиоваскулярными событиями».

Форма внедрения: метод диагностики в лечебно-профилактическом учреждении

Ответственный за внедрение и исполнители: Кветцис, Ларюшина Е.М., Шерьязданова Д.Н.

Эффективность внедрения: диагностическая: внедрение калькулятора позволит оценить риск развития кардиоваскулярный событий у пациентов с сахарным диабетом 2 типа на основании показателей постпрандиальной вариабельности гликемии и инсулинорезистентности и своевременно проводить ранние профилактические мероприятия

Предложения, замечания, учреждения, осуществляющего внедрение: предложений нет

Сроки внедрения: 2022 г.

Председатель комиссии

Члены (ответственные за внедрение) Е.М. Ларюшина
Д.Н. Шерьязданова

