

32. Hazlehurst J.M., Woods C., Marjot T. Non-alcoholic fatty liver disease et al. and diabetes. *Metabolism*. 2016. № 65 (8). P. 1096-1108.
33. Arase Y., Kawamura Y., Seko Y. et al. Efficacy and safety in sitagliptin therapy for diabetes complicated by non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatol Res*. 2013. № 43. P. 1163-1168. <http://dx.doi.org/10.1111/hepr.12077>.
34. Iwasaki T., Yoneda M., Inamori M. et al. Sitagliptin as a novel treatment agent for non-alcoholic fatty liver disease patients with type 2 diabetes mellitus. *Hepatogastroenterology*. 2011. № 58. P. 2103-2105. <http://dx.doi.org/10.5754/hge11263>.
35. Macauley M., Hollingsworth K.G., Smith F.E. et al. Effect of vildagliptin on hepatic steatosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015. № 100. P. 1578-1585.
36. Svegliati-Baroni G., Saccomanno S., Rychlicki C. et al. Glucagon-like peptide-1 receptor activation stimulates hepatic lipid oxidation and restores hepatic signalling alteration induced by a high-fat diet in nonalcoholic steatohepatitis. *Liver Int*. 2011. № 31. P. 1285-1297.
37. Klonoff D.C., Buse J.B., Nielsen L.L. et al. Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes treated for at least 3 years. *Curr Med Res Opin*. 2008. № 24. P. 275-286.
38. Armstrong M., Gaunt P., Aithal G., Parker R. Liraglutide is effective in the histological clearance of non-alcoholic steatohepatitis in a multicentre, doubleblinded, randomised, placebocontrolled phase. *Abstr G01, EASL*. 2015.
39. Hayashizaki-Someya Y., Kurosaki E., Takasu T. et al. Ipragliflozin, an SGLT2 inhibitor, exhibits a prophylactic effect on hepatic steatosis and fibrosis induced by choline-deficient L-amino acid-defined diet in rats. *Eur J Pharmacol*. 2015. № 754. P. 19-24.



УДК: 616-053.5/8:616.379-008.64

Код специальности ВАК: 14.01.02

## ИДЕНТИФИКАЦИЯ ТИПОВ И ВАРИАНТОВ САХАРНОГО ДИАБЕТА ВЗРОСЛЫХ БЕЗ ОЖИРЕНИЯ

**Г.С. Туриев,**

ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия», г. Владикавказ

*Туриев Георгий Сергеевич – e-mail: diacentre@rambler.ru*

 Дата поступления  
11.10.2017

Цель исследования. Разработать алгоритм идентификации вариантов СДВ с необходимостью в лечении инсулином по жизненным показаниям (тип 1) и с целью контроля (инсулинопотребный вариант (ИПВ), типа 2) у субъектов без ожирения. Объект. 96 больных (60 женщин и 36 мужчин) в возрасте к моменту установления диагноза 45,96±0,81 года, средняя продолжительность заболевания составила 9,22±0,69 года. 79 (51 женщина и 28 мужчин) из них в силу различных причин и в разные сроки от установления диагноза получали инсулинотерапию. Пять клинических признаков, ассоциируемых с дефицитом инсулина (1-й – острое или подострое начало с потерей массы тела (МТ) на ≥10% от исходной; 2-й – первичная резистентность на пероральные сахароснижающие средства (ПСС); 3-й – ранняя (до 4 лет) резистентность на ПСС с кетозом или снижением МТ на ≥10% от исходной; 4-й – поздняя (после 4 лет от момента постановки диагноза) резистентность на ПСС со снижением МТ на ≥10%; 5-й – эпизоды кетоза (в дебюте и в дальнейшем течении заболевания) сопоставлены с результатами определения базального и стимулированного С-пептида (СП). Результаты. У 55 (38%) из 79 больных, получавших инсулинотерапию, диагностирован тип 1, у 25 (31,6%) – ИПВ типа 2 СПН (нормальные параметры СП), у 24 (30,4%) – сложно идентифицируемый на момент обследования вариант, определенный как ИПВ типа 2TRANS. У больных без ожирения, в отличие от больных с ожирением, сложно идентифицируемый вариант СДВ встречался в 2 раза чаще. Заключение. Почти у каждого третьего (30,4%) из общей группы больных ИПВ типа 2 заболевание определено как ИПВ типа 2TRANS с высокой вероятностью формирования инсулинозависимости в будущем.

**Ключевые слова:** сахарный диабет взрослых (СДВ) без ожирения, тип 1, инсулинопотребный вариант (ИПВ) типа 2, ИПВ типа 2СПН, ИПВ типа 2TRANS, пероральные сахароснижающие средства (ПСС), С-пептид (СП).

Research Objective. Algorithm's development of identification variants of AODM (adult onset diabetes mellitus) with the necessity of insulin therapy in accordance with life indices (type 1) and for the purpose of control (insulin requirement variant (IRV) of type 2) in the non obese subjects. Subject. 96 patients (60 women and 36 men) at the age of 35 and more by the time of establishing diagnosis (45,96±0,81), average disease duration 9,22±0,69 years, 79 (51 women and 28 men) of them needed insulin therapy due to different reasons and within different terms from establishment diagnosis. Five clinical sings associated with insulin deficit (1 – acute or subacute beginning with body weight loss by ≥10% in comparison with initial weight, 2 – primary resistance to peroral hypoglycemic agents (PHA); 3 – early (up to 4 years) resistance to PHA with ketosis or body weight loss in comparison with the initial one by ≥10% in comparison with the initial weight; 4 – late (after 4 years from the moment of the diagnosis establishment) resistance to PHA with the body weight loss by ≥10%; 5 – ketosis episodes (at the initial stage and during further progress of the disease) comparison with the results of C-peptide establishment. Results. Clinical traits were compared to the data of establishing C-peptide, and that allows to identify diabetes mellitus of type 1 (38%), IRV of type 2CPN (31,6%) and discover a subgroup with a possible transformation to insulin dependence (IRV of type 2TRANS) in 30,4%. Conclusion. Combination of 3 clinical traits with the reduction of both C-peptide parameters allows to clearly identify AODM of type 1. The patients not included in this category shall be conventionally described as type 1 or IRV of type 2: IRVCPN and IRVTRANS. In non obese AODM patients, compared obese patients differently diagnosing variant occurrences of two times more often that suggesting the prevalence this variant DM similar to type 1 DM identify us type IRV type 2TRANS, with a possible transformation into insulin dependence in the future.

**Key words:** adult onset diabetes mellitus (AODM), type 1, insulin requirement variant (IRV) of type 2, non obesity, AODM variants identification, peroral hypoglycemic agents (PHA), C-peptide.

### Введение

Имеются существенные различия в распространенности сахарного диабета (СД) типа 2 с ожирением и без ожирения в различных регионах мира [1]. В Европе, Америке и Австралии среди пациентов с СД типа 2 преобладают субъекты с избытком массы тела и ожирением, и поэтому подавляющее большинство исследований посвящено этой категории пациентов, ассоциируемых с эндогенным гиперинсулинизмом и инсулинорезистентностью [2, 3]. Вместе с тем в Азиатско-Тихоокеанском регионе около половины пациентов по общепринятым для кавказоидов стандартам не являются полными, а некоторые являются просто худыми, что предопределило введение понятия СД типа 2 худых [4, 5, 6]. Исследования показали, что они отличались как от пациентов с типом 1, так и от фенотипического СД типа 2 [7]. Большая доля пациентов без ожирения была выявлена среди исследуемых с СД типа 2 и возникшей вторичной резистентностью на пероральные сахароснижающие средства (ПСС) [8], у которых, прежде всего, следует подозревать латентно протекающий или медленно прогрессирующий тип 1 со снижением секреции инсулина (SPIDDM) [9]. Сахарный диабет взрослых (СДВ), или общепринятый термин Adult Onset Diabetes [10], представлен фенотипическим СД типа 2 с ожирением и существенно реже (до 10–15%) без ожирения. Эта гетерогенная совокупность заболеваний включает и вариант подобный типу 1, и так называемый инсулинопотребный или нуждающийся в инсулине (Insulin requirement) вариант с инсулинотерапией с целью контроля [8, 11, 12].

Так, около ¼ больных с вторичной резистентностью на ПСС никогда не были полными, при этом постпрандиальные уровни С-пептида (СП) у них были ниже по сравнению с другими пациентами. Это предопределяет поиск среди них пациентов с медленно прогрессирующим типом 1 [10, 13]. Наряду с определением секреторной функции  $\beta$ -клеток важное значение в идентификации степени потребности (requirement) или зависимости (dependence) в инсулинотерапии имеют клинические признаки, ассоциируемые с дефицитом инсулина. Среди последних обсуждались острые симптомы, длительность периода от постановки диагноза до назначения инсулинотерапии, BMI < 25 [14, 15, 16]. Главным же критерием дефицита инсулина и, следовательно, инсулинозависимости считается инсулинотерапия по жизненным показаниям [2, 11, 12].

**Цель исследования:** разработать алгоритм идентификации вариантов СДВ с необходимостью в лечении инсулином по жизненным показаниям (тип 1) и с целью контроля (инсулинопотребный вариант (ИПВ) типа 2) у субъектов без ожирения.

### Материал и методы

Под наблюдением находились 96 (60 женщин и 36 мужчин) больных с СДВ с возрастом к установлению диагноза  $45,96 \pm 0,81$  года, к моменту обследования  $54,63 \pm 1,13$  года, средняя продолжительность заболевания составила  $9,22 \pm 0,69$  года. BMI варьировал от 18 до 26,0 кг/м<sup>2</sup>, составив в среднем  $23,22 \pm 0,19$  кг/м<sup>2</sup>. У 79 (51 женщина и 28 мужчин) – в силу различных причин и в разные сроки от установления диагноза возникла необходимость в лечении инсулином; возраст к установлению диагноза составил  $45,15 \pm 0,88$  года; к моменту обследования –  $53,73 \pm 1,29$

года, средняя продолжительность заболевания –  $9,25 \pm 0,77$  года. У 17 обследованных (9 женщин и 8 мужчин) на протяжении заболевания не возникло необходимости в лечении инсулином (классический фенотипический диабет типа 2); возраст к установлению диагноза составил  $49,75 \pm 1,92$  года, к моменту обследования –  $58,81 \pm 1,95$  года; средняя продолжительность заболевания –  $9,05 \pm 1,62$  года. В соответствии с принятыми критериями, к категории без ожирения мы относили больных, имеющих BMI < 27 [17]. Для идентификации типа 1 или ИПВ типа 2 использован двухэтапный подход [11]: сопоставление пяти клинических признаков (на 1-м этапе) с параметрами СП (на 2-м этапе). Клиническими признаками, ассоциированными с дефицитом инсулина, считали: острое с кетозом или подострое начало с потерей массы тела (MT) на  $\geq 10\%$  от исходной (1); первичную резистентность (ПР) на ПСС – до 1-го месяца от момента установления диагноза (2); вторичную раннюю (до четырех лет от момента установления диагноза) резистентность на ПСС с кетозом или снижением MT от исходной на  $\geq 10\%$  от исходной (BPP) (3); вторичную позднюю (после четырех лет) резистентность на ПСС со снижением MT на  $\geq 10\%$  (BPP) (4); эпизоды кетоза в дебюте и/или в дальнейшем течении заболевания (5). Наличие одного признака соответствовало 1 баллу. На 1-м этапе дифференцирующим признаком, разделяющим тип 1 и ИПВ типа 2, считали наличие не менее трех из пяти клинических баллов. Кардинальным признаком, идентифицирующим тип 1 от ИПВ типа 2, считали необходимость в инсулинотерапии по жизненным показаниям, то есть в безальтернативной моноинсулинотерапии (БМИТ) и снижение обоих параметров СП (базального (0') < 0,24 пмоль/л и стимулированного (60') < 0,6 пмоль/л). ИПВ типа 2 однозначно определялся при достаточности режима инсулинотерапии с целью контроля (ИТК) и при наличии не более двух клинических признаков при нормальных обоих параметрах СП (0' > 0,24 пмоль/л; на 60' > 0,6 пмоль/л) [ИПВ типа 2<sub>СПН</sub>]. Пациентов ИПВ типа 2, которые не соответствовали этим критериям, относили к ИПВ типа 2 условно с вероятным развитием типа 1 в будущем, которых мы ранее определили как ИПВ типа 2<sub>TRANS</sub> [18].

Статистическая обработка данных проведена с использованием статистического программного пакета Microsoft Office Excel 2010 с помощью методов параметрической (t-критерий Стьюдента) статистики, считая значения достоверно статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ . Расчет корреляции клинических признаков (типа 1 по сравнению с ИПВ типа 2) проводили с использованием четырехпольных таблиц и расчета коэффициента сопряженности (C). Слабо выраженной считали связь при  $C < 0,3$ ; умеренной – от 0,3 до 0,5, заметной – от 0,5 до 0,7, высокой – от 0,7 до 0,9, весьма высокой – от 0,9 до 0,99.

### Результаты исследования

**Женщины.** Алгоритм идентификации типа 1 и ИПВ типа 2 СДВ у женщин без ожирения представлен на рис. 1. Анализ клинического течения заболевания показал, что всего 20 женщин нуждались в лечении инсулином и имели по три и более клинических балла. На 2-м этапе оказалось, что у 15 из них выявлено выраженное снижение секреции инсулина: 0' < 0,23 (от 0,01 до 0,22); 60' < 0,6 (от 0,01 до 0,47) пмоль/л, что позволило однозначно диагностировать у них тип 1. Еще трех женщин при снижении только стимулированного

параметра СП, но с наличием  $\geq 3$  клинических баллов мы также условно отнесли к типу 1. К типу 1 мы также условно отнесли двух женщин со снижением как базального, так и стимулированного СП с наличием только двух клинических баллов. Принимая во внимание то, что каждая из этих пяти женщин на момент обследования имела кардинальный клинический признак дефицита инсулина, а именно БМИТ, все они окончательно были отнесены к типу 1. Таким образом, тип 1 диагностирован у 20 женщин, получавших инсулинотерапию.

Остальные (31 женщина) не нуждались в БМИТ и не имели выраженных клинических проявлений ( $\leq 2$  балла) дефицита инсулина. При определении СП у 15 из них были нормальные уровни как базального, так и стимулированного СП, что позволило однозначно определить у них ИПВ типа  $2_{\text{СПН}}$ .

Проблема идентификации варианта СДВ возникла в ситуации, когда при снижении только одного из двух параметров СП клинические признаки или отсутствовали, или их было не более двух, или, напротив, при наличии трех клинических признаков были нормальные показатели СП. Как видно из рис. 1, эти 14 женщин со сниженным только одним параметром СП, но с малым количеством клинических баллов, и 2 – с нормальными обоими параметрами СП, но с наличием трех клинических баллов, были расценены как ИПВ типа 2 условно (у) и включены в подгруппу ИПВ типа  $2_{\text{TRANS}}$ . В результате, группа с ИПВ типа 2 включала 15 человек – с ИПВ типа  $2_{\text{СПН}}$  и 16 – с ИПВ типа  $2_{\text{TRANS}}$ .

Для подтверждения значимости двухэтапного подхода в идентификации типов и вариантов СДВ суммы клинических баллов и дозы инсулина сопоставлены с параметрами СП при типе 1, классическом СД типа 2 и ИПВ типа 2, в рамках которого выделены подгруппы ИПВ типа  $2_{\text{СПН}}$  ( $n = 15$ ) и ИПВ типа  $2_{\text{TRANS}}$  ( $n = 16$ ), представленные в таблице 1.

Женщины с типом 1 (таблица 1) по всем показателям с высокой степенью достоверности отличались от женщин с ИПВ типа  $2_{\text{СПН}}$ : по СП ( $p_{1-2} < 0,001$  для всех). Низким параметрам соответствовали более высокий клинический балл и доза инсулина ( $p_{1-2} < 0,001$  и  $p_{1-2} = 0,012$ , соответственно). Подгруппа ИПВ типа  $2_{\text{TRANS}}$  по параметрам СП занимала промежуточное положение между типом 1 и ИПВ типа  $2_{\text{СПН}}$ : в этой подгруппе различия по всем параметрам были достоверно выше по сравнению с типом 1 ( $p_{3-1} < 0,001$  для всех), в то время как по сравнению с подгруппой ИПВ типа  $2_{\text{СПН}}$  параметры СП оказались достоверно ниже: на  $0'$   $p_{3-2} = 0,017$ ; на  $60'$   $p_{3-2} < 0,001$ ;  $120'$   $p_{3-2} = 0,0017$ ;  $\Sigma_{60'+120'}$   $p_{3-2} < 0,001$ . Вместе с тем между подгруппами ИПВ типа  $2_{\text{TRANS}}$  и ИПВ типа  $2_{\text{СПН}}$  не установлено различий по клиническому баллу ( $p_{3-2} = 0,089$ ) и дозе инсулина ( $p_{3-2} > 0,05$ ). Если в группе с классическим СД типа 2 средние параметры СП были практически идентичны таковым в подгруппе ИПВ типа  $2_{\text{СПН}}$ , то, напротив, по сравнению с подгруппой ИПВ типа  $2_{\text{TRANS}}$  они (за исключением базального уровня:  $0,85 \pm 0,23$  и  $0,46 \pm 0,06$ ,  $p_{4-3} = 0,147$ ), оказались статистически достоверно выше: на  $60'$  ( $p_{4-3} = 0,052$ ),  $120'$  ( $p_{4-3} = 0,007$ ) и  $\Sigma_{60'+120'}$  ( $p_{4-3} = 0,018$ ).

Расчет корреляции (сопряженности) каждого из пяти признаков у больных с классическим СД типа 1 (не менее трех клинических признаков + снижение обоих параметров СП) и ИПВ типа  $2_{\text{СПН}}$  ( $\leq 2$  клинических признака + нормальные оба показателя СП) показал, что у женщин в целом наиболее сопряженными с дефицитом инсулина были наличие эпизодов кетоза ( $C = 0,63$ ), ПР на ПСС ( $C = 0,43$ ), острое (подострое) начало ( $C = 0,26$ ), ВРР с острой или подострой декомпенсацией метаболизма ( $C = 0,26$ ) обнаружили слабую степень тесноты связи.

**Мужчины.** Алгоритм идентификации типа 1 и ИПВ типа 2 СДВ у мужчин без ожирения представлен на рис. 2.

**ТАБЛИЦА 1.**

Сопоставление клинических признаков с параметрами С-пептида (пмоль/л) и дозой инсулина (кг/МТ) у женщин

Тип СДВ	Признаки 1–5 (баллы, $M \pm m$ )	С-пептид (пмоль/л)				Доза инсулина (на кг/МТ)
		$0'$	$60'$	$120'$	$\Sigma_{60'+120'}$	
Тип 1 ( $n=20$ )	$3,25 \pm 0,14$	$0,17 \pm 0,03$	$0,21 \pm 0,03$	$0,24 \pm 0,04$	$0,45 \pm 0,07$	$0,64 \pm 0,03$
ИПВ типа $2_{\text{СПН}}$ ( $n=15$ )	$0,87 \pm 0,17$	$0,85 \pm 0,13$	$1,23 \pm 0,12$	$1,38 \pm 0,17$	$2,6 \pm 0,27$	$0,47 \pm 0,05$
ИПВ типа $2_{\text{TRANS}}$ ( $n=16$ )	$1,38 \pm 0,22$	$0,46 \pm 0,06$	$0,6 \pm 0,07$	$0,63 \pm 0,09$	$1,23 \pm 0,14$	$0,5 \pm 0,03$
Классический СД типа 2 ( $n=9$ )	$0,11 \pm 0,11^*$	$0,85 \pm 0,23$	$1,31 \pm 0,3$	$1,33 \pm 0,17$	$2,65 \pm 0,45$	

**Примечание:** \* у одной женщины было снижение массы тела 10% от исходной.

**ТАБЛИЦА 2.**

Сопоставление клинических признаков ( $M \pm m$ ) с параметрами С-пептида (пмоль/л) и дозой инсулина (кг/МТ) у мужчин ( $n=36$ )

Тип СДВ	Признаки 1–5 (баллы, $M \pm m$ )	С-пептид (пмоль/л)				Доза инсулина (на кг/МТ)
		$0'$	$60'$	$120'$	$\Sigma_{60'+120'}$	
Тип 1 ( $n=10$ )	$3,4 \pm 0,16$	$0,13 \pm 0,02$	$0,18 \pm 0,04$	$0,23 \pm 0,1$	$0,41 \pm 0,13$	$0,56 \pm 0,03$
ИПВ типа $2_{\text{СПН}}$ ( $n=10$ )	$0,6 \pm 0,22$	$0,59 \pm 0,09$	$0,98 \pm 0,12$	$0,88 \pm 0,12$	$1,85 \pm 0,22$	$0,29 \pm 0,04$
ИПВ типа $2_{\text{TRANS}}$ ( $n=8$ )	$1,5 \pm 0,27$	$0,37 \pm 0,03$	$0,42 \pm 0,06$	$0,43 \pm 0,08$	$0,87 \pm 0,11$	$0,44 \pm 0,05$
Классический СД типа 2 ( $n=8$ )	$0,13 \pm 0,13^*$	$1,14 \pm 0,26$	$1,41 \pm 0,22$	$1,64 \pm 0,36$	$3,06 \pm 0,5$	

**Примечание:** \* у одного мужчины было снижение массы тела 10% от исходной.

Анализ клинического течения заболевания показал, что 10 из 28 мужчин без ожирения нуждались в лечении инсулином по жизненным показаниям (БМИТ). На 1-м этапе обследования (рис. 2) у каждого из них было  $\geq 3$  клинических балла, ассоциируемых с дефицитом инсулина, что на 2-ом этапе сочеталось с выраженным нарушением секреции инсулина:  $0' < 0,23$  (от 0,03 до 0,23);  $60' < 0,6$  (от 0,02 до 0,38) пмоль/л. Это позволило у 10 больных однозначно диагностировать тип 1 СДВ. На 2-м этапе у 10 из 17 мужчин установлены нормальные уровни как базального, так и стимулированного СП, что позволяло однозначно определить у них ИПВ типа 2<sub>СПН</sub>. Проблема идентификации варианта СДВ возникла в ситуации, когда малое количество признаков ( $\leq 2$ ) сочеталось со снижением только одного из параметров СП или, напротив, весомое их количество ( $\geq 3$ ) с нормальными уровнями СП. Как видно из рис. 2, таковых было 7 и 1, соответственно. Эти 8 мужчин, исходя из принятых нами критериев, не могли быть идентифицированы ни как тип 1, ни как ИПВ типа 2<sub>СПН</sub> и были отнесены в группу ИПВ типа 2<sub>TRANS</sub>. В результате общая группа ИПВ типа 2 включала подгруппы ИПВ типа 2<sub>СПН</sub> (n=10) и ИПВ типа 2<sub>TRANS</sub> (n=8). В таблице 2 сопоставлены клинические баллы, параметры СП и дозы инсулина у мужчин с типом 1, классическим СД типа 2 и подгруппы ИПВ типа 2<sub>СПН</sub> (n=10) и ИПВ типа 2<sub>TRANS</sub> (n=8).

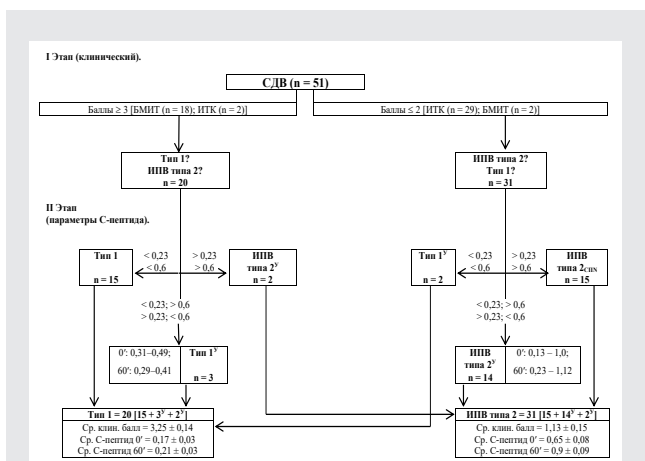
У мужчин с типом 1 (таблица 2) все параметры СП были достоверно ниже от таковых с ИПВ типа 2<sub>СПН</sub>:  $p_{1-2} < 0,001$  – для базального, на  $60'$   $p = 0,003$ ,  $\Sigma_{60'+120}' p < 0,001$ ; для параметра на  $120'$   $p = 0,0027$ , что сочеталось с более высоким клиническим баллом ( $p_{1-2} < 0,001$ ) и дозой инсулина ( $p_{1-2} < 0,001$ ). Мужчины с ИПВ типа 2<sub>TRANS</sub>, так же, как и женщины этой подгруппы по всем сравниваемым параметрам занимали промежуточное положение между типом 1 и ИПВ типа 2<sub>СПН</sub>. Вместе с тем у мужчин с ИПВ типа 2<sub>TRANS</sub> достоверные различия по сравнению с типом 1 установлены только по клиническому баллу ( $p_{1-3} < 0,001$ ), базальному ( $p_{1-3} < 0,001$ ), на  $60'$  ( $p_{1-3} = 0,013$ ) и  $\Sigma_{60'+120}'$  ( $p = 0,034$ ) уровням СП. Не установлено достоверных различий по уровню СП на  $120'$  ( $0,43 \pm 0,08$  и  $0,23 \pm 0,1$ ,  $p_{1-3} = 0,17$ ) и дозе инсу-

лина ( $0,56 \pm 0,03$  и  $0,44 \pm 0,05$ ,  $p_{1-3} = 0,083$ ). В подгруппе ИПВ типа 2<sub>TRANS</sub> по сравнению с подгруппой ИПВ типа 2<sub>СПН</sub> все параметры СП оказались достоверно более низкими:  $0'$  –  $p_{3-2} = 0,055$ ; на  $60'$  –  $p_{3-2} = 0,0044$ ; на  $120'$  –  $p_{3-2} = 0,018$ , а клинический балл и доза инсулина достоверно выше:  $p_{3-2} = 0,04$  и  $p_{3-2} = 0,052$ , соответственно. Следует отметить, что в отличие от женщин, в подгруппе мужчин с классическим СД типа 2, по сравнению с ИПВ типа 2<sub>СПН</sub>, все параметры СП оказались более высокими, но для каждого из них установлена только тенденция к статистической достоверности:  $0'$  –  $p_{4-2} = 0,089$ ; на  $60'$  –  $p_{4-2} = 0,138$ ; на  $120'$  –  $p_{4-2} = 0,088$  и  $\Sigma_{60'+120}'$  –  $p_{4-2} = 0,065$ . В группе с классическим СД типа 2 по сравнению с ИПВ типа 2<sub>TRANS</sub> все параметры СП оказались статистически достоверно выше:  $0'$  –  $p_{4-3} = 0,023$ ; на  $60'$  –  $p_{4-3} = 0,0038$ ; на  $120'$  –  $p_{4-3} = 0,014$ ;  $\Sigma_{60'+120}'$  –  $p_{4-3} = 0,004$ .

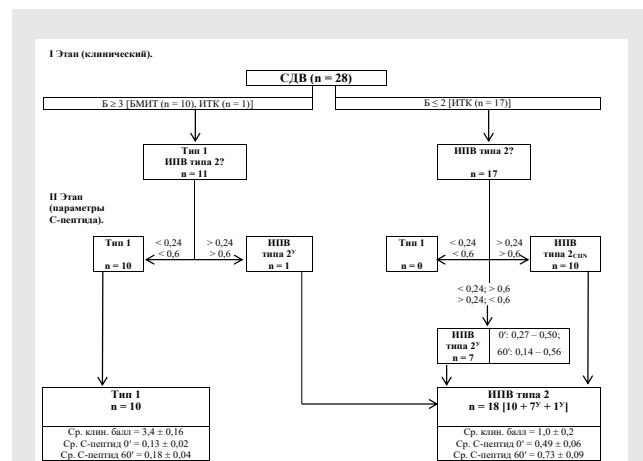
У мужчин, в целом, наиболее высокая степень тесноты связи обнаружена для острого начала ( $C = 0,76$ ) и ПР на ПСС ( $C = 0,46$ ). Эпизоды кетоза ( $C = 0,35$ ) и ВРР на ПСС ( $C = 0,32$ ) обнаружили менее выраженную тесноту связи. ВРР у женщин ( $C = -0,22$ ), так же, как и у мужчин ( $C = -0,35$ ), с дефицитом инсулина не ассоциировалась (слабая и умеренно отрицательная связь, соответственно).

### Обсуждение

Не вызывает сомнения, что изначально фенотипический СД типа 2 является неоднородным. В этой связи наиболее важными представляются идентификация типа и варианта СДВ на момент обследования и прогнозирование его эволюции. Это особенно касается пациентов без ожирения, у которых, как было показано, наиболее трудно идентифицировать тип заболевания [19, 20, 21, 22] и которые в большей мере и в более ранние сроки, в отличие от пациентов с ожирением, являются претендентами стать инсулинозависимыми в последующем. Нормальные уровни СП, как правило, коррелируют с отсутствием клинических признаков. Вместе с тем на несовпадение клинических критериев дефицита инсулина и параметров СП указывалось ранее [10]. Поэтому необходимо выделение среди пациентов с СДВ с инсулинотерапией с целью



**РИС. 1.**  
 Алгоритм идентификации типа 1 и ИПВ типа 2 СДВ у женщин без ожирения (BMI < 27).  
 Примечание: √ – здесь условно.



**РИС. 2.**  
 Алгоритм идентификации типа 1 и ИПВ типа 2 СДВ у мужчин без ожирения (BMI < 27).  
 Примечание: √ – здесь условно.

контроля подгруппы с неизменными параметрами СП (ИПВ типа 2<sub>СПН</sub>) и подгруппы со снижением только одного из них или наличием  $\geq 3$  клинических признаков при нормальных параметрах СП. Вероятнее всего, именно у этих пациентов возможно развитие инсулинозависимости в будущем течении заболевания. Исходя из этого, эта подгруппа определена как ИПВ типа 2 с возможной инсулинозависимостью в будущем (ИПВ типа 2<sub>TRANS</sub>).

Как женщины, так и мужчины ИПВ типа 2<sub>СПН</sub> по всем параметрам СП, сумме клинических баллов и дозе инсулина статистически достоверно отличались от типа 1. В подгруппе ИПВ типа 2<sub>TRANS</sub> у женщин параметры СП оказались достоверно выше, а сумма клинических баллов и доза инсулина, напротив, достоверно ниже, чем при типе 1. Такая же тенденция установлена и для мужчин, за исключением уровня СП на 120` и дозы инсулина. Сопоставление подгрупп ИПВ типа 2<sub>СПН</sub> и ИПВ типа 2<sub>TRANS</sub> показало, что в подгруппе ИПВ типа 2<sub>TRANS</sub> у женщин все параметры СП оказались статистически достоверно ниже, однако по сумме клинических баллов и дозе инсулина достоверных различий не выявлено. У мужчин по параметрам СП наблюдалась такая же закономерность, но, в отличие от женщин, сумма клинических баллов и доза инсулина в подгруппе ИПВ типа 2<sub>TRANS</sub> оказались достоверно выше. Сопоставление ИПВ типа 2<sub>СПН</sub> с классическим СД типа 2 у женщин обнаружило практически идентичные параметры СП, у мужчин – только тенденцию к снижению его параметров. Можно предполагать, что на момент обследования пациенты, позиционированные как ИПВ типа 2<sub>TRANS</sub> еще не полностью соответствуют классическому СД типа 1, но более вероятно, чем больные с ИПВ типа 2<sub>СПН</sub>, могут стать инсулинозависимыми.

Ранее нами представлен алгоритм идентификации типа 1 и ИПВ типа 2 у больных СДВ с ожирением [23]. Сопоставление клинических признаков и данных определения СП показало, что 15,2% пациентов, изначально позиционированных как ИПВ типа 2, в ходе двухэтапного обследования были расценены как ИПВ типа 2<sub>TRANS</sub> с вероятной инсулинозависимостью в будущем развитии заболевания. В настоящем исследовании доля таких больных возросла до 30,4%, равнозначно у женщин (31,4%) и мужчин (28,6%). Интересно, что у мужчин преобладание пациентов с ИПВ типа 2<sub>TRANS</sub> без ожирения, по сравнению с ожирением, оказалось более выраженным, чем у женщин: 28,6% vs 9,8% (2,92 : 1), и 31,4% vs 17,6% (1,78 : 1). В отличие от пациентов с ожирением трудно дифференцируемые случаи у пациентов без ожирения встречались в 2 раза чаще. Это косвенно свидетельствует о том, что среди «худых» больных СДВ больше случаев, подобных типу 1, нежели среди полных [11, 23].

### Заключение

На основании двухэтапного подхода тип и вариант СДВ определенно идентифицирован у 55 (69,6%) из 79 пациентов, получающих инсулинотерапию: у 30 (38%) – тип 1, у 25 (31,6%) – ИПВ типа 2<sub>СПН</sub>. У 24 (30,4%) трудно идентифицируемых пациентов на момент обследования СДВ расценен как ИПВ типа 2<sub>TRANS</sub> с вероятностью формирования инсулинозависимости в последующем течении заболевания. Расчет коэффициента сопряженности клинических признаков, ассоциируемых с дефицитом инсулина,

обнаружил, что у женщин наиболее сопряженными с дефицитом инсулина оказались эпизоды кетоза (С=0,63) и ПР на ПСС (С=0,43). У мужчин наиболее высокая степень тесноты связи обнаружена для острого начала (С=0,76) и ПР на ПСС (С=0,46). Эпизоды кетоза (С=0,35) и ВРР на ПСС (С=0,32) у мужчин обнаружили менее выраженную тесноту связи, чем у женщин. ВРР у женщин, так же, как и у мужчин с дефицитом инсулина, не ассоциировалась.

Идентификация типа и варианта СДВ, несомненно, представляет определенные трудности, но необходима в связи с выбором оптимального режима инсулинотерапии: безальтернативная моноинсулинотерапия для типа 1 и инсулинотерапия с целью контроля для ИПВ типа 2.

### ЛИТЕРАТУРА

1. National Institutes of Health/National Heart, Lung, and Blood Institute, author. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults—the evidence report. *Obes Res.* 1998. № 6. Suppl. 2. P. 51-209.
2. Alberti K.G.M., Zimmet P.Z. New diagnostic criteria and classification of diabetes – again? *Diabet Med.* 1998. № 15. P. 535-536.
3. Zimmet P, Magliano D, Matsuzawa Y, Alberti G, Shaw J. The metabolic syndrome: a global public health problem and a new definition. *J Atheroscler Thromb.* 2005. № 12 (6). P. 295-300.
4. Brunetti P. The lean patient with type 2 diabetes: characteristics and therapy challenge. *International Journal of Clinical Practice.* 2007. № 61. Suppl. 153. P. 3-9.
5. Dalton M., Cameron A. J., Zimmet P. Z., Shaw J. E., Jolley D., Dunstan D. W., Welborn T. A. On Behalf Of The Ausdiab Steering Committee Waist circumference, waist-hip ratio and body mass index and their correlation with cardiovascular disease risk factors in Australian adults. *Journal of Internal Medicine.* 2003. № 254. P. 555-563.
6. Vaag A. and Lund S.S. Non-obese patients with type 2 diabetes and prediabetic subjects: distinct phenotypes requiring special diabetes treatment and (or) prevention? *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 2007. № 32 (5). P. 912-920.
7. Mohan V., Vijayaprabha R., Rema M., Premalatha G., Poongothai S. et al. Clinical profile of lean NIDDM in South India. *Diabetes Res Clin Pract.* 1997. № 38 (2). P. 101-108.
8. Genuth S. Insulin use in NIDDM. *Diabetes Care.* 1990. Dec. № 13 (12). P. 1240-1264.
9. Suzuki C., Hirai Y., Terui K., Konsaka A. et al. Slowly Progressive Type 1 Diabetes Mellitus Associated with Vitiligo Vulgaris, Chronic Thyroiditis, and Pernicious Anemia. *Internal Medicine.* 2004. Vol. 43. № 12. P. 1183-1185.
10. Zimmet P., Turner R., McCarty D., Rowley M., Mackay I. Type 2 diabetes or slow type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 1999. № 22. Suppl. 2. P. 59-64.
11. Туриев Г.С. Сахарный диабет у взрослых: Монография. ГБОУ ВПО СОГМА Минздравсоцразвития РФ. Владикавказ. 2011. 142 с.
12. Turiev G.S. *Saharnii diabet u vzroslih: Monografiya. GBOU VPO SOGMA Minzdravsocrazvitiya RF. Vladikavkaz. 2011. 142 str.*
12. Tuomi T. Type 1 and Type 2 Diabetes. What Do They Have in Common? *Diabetes.* 2005. Dec. № 54 (2). P. 40-45.
13. Gottsater A., Landin-Olsson M., Fernlund P., Lernmark A., Sundkvist G. B-cell function in Relation to islet cell antibodies during the first 3 years after clinical diagnosis of diabetes in type II diabetes patients. *Diabetes Care.* 1993. June. Vol. 16. № 6. P. 902-911.
14. Fourlanos S., Harrison L.C. and Colman P.G. A Clinical Screening Tool Identifies Autoimmune Diabetes in Adults. Response to Davis et al. *Diabetes Care.* 2006. № 29. P. 2560-2561.
15. Hitt E. Clinical Screening Tool Developed for Identifying Adult Latent Autoimmune Diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:970-975.
16. Lutgens M.W., Meijer M., Peeters B., Poulsen M.-L.N.F., Rutten M.J. et al. Easily obtainable clinical features increase the diagnostic accuracy for latent

autoimmune diabetes in adults: An evidence-based report. Primary care diabetes. 2008, № 2 (4). P. 207-211.

17. Garcia-Estevez D.A., Araujo-Vilar D., Saavedra-González A., Fiestras-Janeiro G., Cabezas-Cerrato J. Glucose metabolism in lean patients with mild type 2 diabetes mellitus: evidence for insulin-sensitive and insulin-resistant variants. *Metabolism*. 2002. № 51 (8). P. 1047-1052.

18. Туриев Г.С. Можно ли только лишь с помощью иммунологических маркеров прогнозировать инсулинозависимость у больных с изначально фенотипическим сахарным диабетом типа 2? *Медицинский альманах*. 2012. № 4 (23). С. 81-85.

*Turiev G.S. Mozhno li tolko lish s pomosh' u immunologicheskikh markerov prognozirovat insulinozavisimost' u bol'nih s iznachalno fenoticheskim saharnym diabetom tipa 2? Medicinski almanah. 2012. № 4 (23). S. 81-85.*

19. Buzzetti R., Di Pietro S., Giaccari A., Petrone A., Locatelli M. et al. and for the Non Insulin Requiring Autoimmune Diabetes (NIRAD) Study Group. High Titer of Autoantibodies to GAD Identifies a Specific Phenotype of Adult-Onset Autoimmune Diabetes. *Diabetes Care*. 2007. April. № 30 (4). P. 932-938.

20. Davis T.M., Wright A.D., Mehta Z.M., Cull C.A., Stratton I.M. et al. Islet autoantibodies in clinically diagnosed type 2 diabetes: prevalence and relationship with metabolic control (UKPDS 70). *Diabetologia*. 2005. Apr. № 48 (4). P. 695-702.

21. Turner R., Stratton I., Horton V., Manley S., Zimmet P. et al. UKPDS25: autoantibodies to islet-cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes: UK Prospective Diabetes Study Group. *Lancet*. 1997. № 350. P. 1288-1293.

22. Van Deutekom A.W., Heine R.J., Simsek S. The islet autoantibody titres: their clinical relevance in latent autoimmune diabetes in adults (LADA) and the classification of diabetes mellitus. *Diabetic Medicine*. 2008. № 25 (2). P. 117-125.

23. Туриев Г.С. Идентификация типов и вариантов сахарного диабета у взрослых с ожирением. *Медицинский альманах*. 2014. № 5 (35). P. 118-123.

*Turiev G.S. Identifikacia tipov i variantov saharnogo diabeta u vzroslih s ozireniem. Medicinski almanah. 2014. № 5 (35). P. 118-123.*



УДК: 575.191:616.379-008.64:616.631.11+616.61

Код специальности ВАК: 14.01.02

## ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

С.В. Берстнева, И.И. Дубинина, Ю.Ю. Бяловский, А.А. Никифоров, А.С. Приступа, ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова»

*Берстнева Светлана Вячеславовна – e-mail: berst.ru@mail.ru*

Дата поступления  
20.09.2017

С целью выявления ассоциации полиморфных маркеров I/D гена ACE, M234T гена AGT, T-786C гена NOS3, Lys198Asp гена EDN1 с развитием диабетической нефропатии обследованы 92 пациента с сахарным диабетом 2 типа. Их них 40 человек – с длительностью заболевания до 10 лет, с наличием диабетической нефропатии, 52 человека – с длительностью сахарного диабета более 15 лет, без диабетической нефропатии. Генотипирование проводилось методом полимеразной цепной реакции. Исследование показало ассоциацию аллеля D и генотипа DD гена ACE и аллеля C и генотипа CC гена NOS3 с риском развития диабетической нефропатии у больных сахарным диабетом 2-го типа в исследуемой популяции.

**Ключевые слова:** диабетическая нефропатия, ген, полиморфизм, ангиотензин-превращающий фермент, ангиотензиноген, синтаза оксида азота, эндотелин.

The aim of the present study was to determine the association of I/D polymorphism ACE gene, M234T AGT gene, T-786C NOS3 gene, Lys198Asp EDN1 gene with diabetic nephropathy. 92 patients with Diabetes Mellitus type 2 were examined. The patients were subdivided into two groups: nephropathic (n=40, diabetes duration <10 years) and normoalbuminuric patients (n=52, diabetes duration more 15 years). Genotyping was done by PCR-based assays. Conclusion: D allele and DD genotype of ACE gene and C allele and CC genotype of NOS3 gene are associated with diabetic nephropathy in patients with Diabetes Mellitus type 2.

**Key words:** diabetic nephropathy, gene, polymorphism, angiotensin-converting enzyme, angiotensinogen, nitric oxide synthase, endothelin.

С увеличением продолжительности жизни больных с сахарным диабетом (СД) диабетическая нефропатия (ДН) становится все более актуальной проблемой в ряду поздних осложнений СД, вызывающих раннюю инвалидизацию и смертность. Сложным вопросом диabetологии является поражение почек у больных СД 2-го типа. Установлено, что у пациентов с впервые выявленным СД 2-го типа микроальбуминурия (МАУ) обнаруживается в 15–40% случаев, протеинурия – в 7–10%, уремия – в 1%, что отражает трудности своевременной диагностики СД 2-го типа [1]. Под маской ДН при СД 2 типа могут прогрессировать другие причины хронической болезни почек (ХБП): стеноз почечных артерий, инфекция мочевыводящих путей, интерстициальный нефрит, контраст-индуцированная нефропатия, тубулоинтерстициальный фиброз и другие [2].

Как известно, развитие ДН является результатом воздействия метаболических и гемодинамических факторов. При одинаковом гликемическом контроле и длительности заболевания ДН может иметь различные сроки возникновения и темпы прогрессирования у разных пациентов, что позволило предположить значимое модулирующее действие генетических факторов.

В настоящее время в патогенезе развития микро- и макрососудистых осложнений СД доминирующее место отдают эндотелиальной дисфункции, сопровождающейся дефицитом вазодилататоров – оксида азота (NO), и активацией локальной секреции вазоконстрикторов, таких как эндотелин-1 (Э-1). В патогенезе ДН также большое значение имеет активация локальной почечной ренин-ангиотензиновой системы (РАС), приводящая к развитию системной