

Роль вариабельности гликемии в процессах клеточного и сосудистого старения у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Дудинская Е. Н.¹, Браилова Н. В.¹, Ткачева О. Н.^{1,2}, Стражеско И. Д.², Шарашкина Н. В.¹, Исайкина О. Ю.², Озерова И. Н.², Скворцов Д. А.⁴, Василькова Д. П.⁴, Бойцов С. А.⁵, Шестакова М. В.³

¹ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России — ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр». Москва; ²ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России. Москва; ³ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России. Москва; ⁴Химический факультет ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова». Москва; ⁵ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России. Москва, Россия

Цель. Изучить наличие и характер взаимосвязи между вариабельностью гликемии (ВГ) и показателями сосудистой стенки, хронического воспаления, окислительного стресса, биологией теломер у больных сахарным диабетом 2 типа (СД-2).

Материал и методы. В одномоментное исследование были включены 50 пациентов с СД-2 без клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). У всех участников исследования оценивали: углеводный обмен, вариабельность гликемии; выполняли дуплексное сканирование сонных артерий с определением толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ), а также наличия атеросклеротических бляшек; измеряли каротидно-фemorальную скорость распространения пульсовой волны; оценивали эндотелий-зависимую вазодилатацию; измеряли длину теломер и активность теломеразы (АТ).

Результаты. Параметры сосудистой стенки, наряду с классическими факторами риска ССЗ, независимо связаны с различными показателями углеводного обмена: гликированным гемоглобином, глюкозой плазмы натощак, индексом НОМА-ИР, С-пептидом, иммунореактивным инсулином. Показатель ВГ средней амплитуды колебаний гликемии (MAGE) связан с повышением ТКИМ у больных СД-2. Выявлена достоверная связь длины теломер (ДТ) не только с хронической гипергликемией, но и с колебаниями глюкозы, а именно,

с показателями ВГ стандартное отклонение (SD), MAGE, показатель непрерывного частичного перекрывающегося изменения гликемии (CONGA), и эта связь становится больше при анализе «самых длинных» теломер. Связь ДТ с ВГ не зависит от факторов риска ССЗ, хронического воспаления и АТ, но зависит от глюкозы плазмы натощак. Не получено достоверной связи АТ с показателями ВГ при СД-2. Установлена прямая корреляционная связь между показателем ВГ CONGA и маркером окислительного стресса малонового диальдегида и независимая обратная связь ВГ (MAGE, SD, CONGA) с ДТ.

Заключение. ВГ связана с субклиническим атеросклерозом (ТКИМ) и более «короткой» ДТ у пациентов с СД-2, что может быть обусловлено активацией окислительного стресса в условиях колебаний гликемии.

Ключевые слова: вариабельность гликемии, длина теломер, сосудистое старение, сахарный диабет, активность теломеразы.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2017; 16(3): 39–45
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-3-39-45>

Поступила 18/04-2017

Принята к публикации 10/05-2017

The role of glycemia variability in the processes of cellular and vascular ageing in patients with type 2 diabetes

Dudinskaya E. N.¹, Brailova N. V.¹, Tkacheva O. N.^{1,2}, Strajesko I. D.², Sharashkina N. V.¹, Isaykina O. Yu.², Ozerova I. N.², Skvortsov D. A.⁴, Vasilkova D. P.⁴, Boytsov S. A.⁵, Shestakova M. V.³

¹N. I. Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU) — SD «Russian Gerontological Scientific-Clinical Center». Moscow; ²National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health. Moscow; ³FSBI Endocrinology Scientific Center of the Ministry of Health. Moscow; ⁴Faculty of Chemistry of the Lomonosov Moscow State University. Moscow; ⁵Russian Cardiological Research-and-Production Complex of the Ministry of Health. Moscow, Russia

Aim. To investigate on the presence and relation characteristics of glycemia variability (GV) and vascular wall parameters, chronic

inflammation, oxidation status, telomere biology in type 2 diabetes patients (DM2).

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (903) 191-46-90

e-mail: katarina.gin@gmail.com

[Дудинская Е. Н. — к. м. н., зав. лабораторией возрастных метаболических эндокринных нарушений, Браилова Н. В. — м. н. с. лаборатории, Ткачева О. Н. — д. м. н., профессор, директор ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр», руководитель отдела изучения процессов старения и профилактики возраст-ассоциированных заболеваний, Стражеско И. Д. — к. м. н., в. н. с. отдела изучения процессов старения и профилактики возраст-ассоциированных заболеваний, Шарашкина Н. В. — к. м. н., зав. лабораторией амбулаторной гериатрии, Исайкина О. Ю. — с. н. с. отдела первичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний в системе здравоохранения, Озерова И. Н. — к. б. н., в. н. с. отдела изучения биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний, Скворцов Д. А. — с. н. с. кафедры химии природных соединений, Василькова Д. П. — инженер кафедры химии природных соединений, Бойцов С. А. — д. м. н., профессор, чл.-корр. РАН, и. о. директора, Шестакова М. В. — д. м. н., профессор, академик РАН, директор Института диабета, заместитель директора по научной работе].

Material and methods. Into the single-movement study, 50 DM2 patients included, with no signs of cardiovascular diseases. All participants were evaluated on the carbohydrate metabolism, glycemia variability, underwent duplex scan of carotid arteries with intima-media complex (IMC) measurement, and assessment for atherosclerotic plaques; underwent carotid-femoral pulse wave velocity measurement, endothelium dependent vasodilation, telomere length measurement and telomerase activity (TA).

Results. The parameters of vessel wall, together with the classical CVD risk factors, independently related with the various carbohydrate metabolism parameters: glycated hemoglobin, fasting glucose plasma, HOMA-IR index, C-peptide, immune reactive insulin. The GV of moderate amplitude of glycemia (MAGE) was related to IMC increase in DM2 patients. There was significant relation of telomere length (TL) not just with a chronic hyperglycemia, but with glucose level fluctuations as well, e.g. with GV standard deviation (SD), MAGE, CONGA (continuous overall

net glycemic action), and such relation is higher in the analysis of “the longest” telomeres. Relation of TL and GV is not dependent on the cardiovascular risk factors, chronic inflammation and TA, but depends on fasting plasma glucose. There was no significant relation of TA with GV in DM2. There was direct correlation of GV CONGA and oxidative stress marker malonic dialdehyde, and independent negative correlation of GV (MAGE, SD, CONGA) with TL.

Conclusion. GV is related with subclinical atherosclerosis (IMC) and shorter TL in DM2 patients, which is mediated by activated oxidation stress under glycemia fluctuations.

Key words: glycemia variability, telomere length, vascular ageing, diabetes mellitus, telomerase activity.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2017; 16(3): 39–45
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-3-39-45>

АГ — артериальная гипертония, АД — артериальное давление, АСБ — атеросклеротические бляшки, АТ — активность теломеразы, ВГ — вариабельность гликемии, ГПН — глюкоза плазмы натощак, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, ДТ — длина теломер, ИЛ-6 — интерлейкин-6, ИМТ — индекс массы тела, КИМ — комплекс интима-медиа, КПГ — конечные продукты гликирования, МДА — малоновый диальдегид, ПЦР — полимеразная цепная реакция, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СРБ — С-реактивный белок, СРПВ — скорость распространения пульсовой волны, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТКИМ — толщина комплекса интима-медиа, ФР — фактор риска, ЭД — эндотелиальная дисфункция, ЭЗВД — эндотелий-зависимая вазодилатация, ЭКГ — электрокардиограмма, CGMS — Continuous Glucose Monitoring System (система постоянного мониторингирования глюкозы), CONGA — Continuous Overlapping Net Glycemic Action (показатель непрерывного частичного перекрывающегося изменения гликемии), CV — coefficient of variation (коэффициент вариации), HbA_{1c} — гликированный гемоглобин, MAGE — Mean Amplitude of Glycemic Excursions (показатель средней амплитуды колебаний гликемии), MODD — Mean of Daily Differences (показатель межсуточных различий), MPPGE — Mean Postprandial Glucose Excursion (показатель средней пострандиальной изменчивости гликемии), NF-κB — нуклеарный (ядерный) транскрипционный фактор “каппа-би”, QIV ДТ — IV квартал распределения длины теломер (> 10,00 усл. ед.), что соответствует “самым длинным” теломерам, SD — Standard Deviation (стандартное отклонение).

Введение

Оценка состояния углеводного обмена включает не только определение уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), гликемии натощак, пострандиальной гликемии, но и изучение вариабельности гликемии (ВГ) с помощью системы непрерывного мониторингирования глюкозы (CGMS). ВГ характеризует состояние дисгликемии при сахарном диабете (СД) наряду с хронической гипергликемией и увеличивается по мере прогрессирования нарушений углеводного обмена [1]. Известно, что ВГ не влияет на уровень HbA_{1c} и является дополнительным самостоятельным фактором риска (ФР) развития осложнений СД 1 и 2 типов (СД-1 и СД-2) [2, 3]. Необходимо отметить, что у пациентов со сходными уровнями глюкозы и HbA_{1c} экскурсии глюкозы могут сильно отличаться, что может быть одной из причин развития у них осложнений СД разной степени тяжести.

ВГ содержит наибольшие (“пики”) и наименьшие (“надиры”) значения гликемической кривой. “Пики” выявляются преимущественно в пострандиальный период, “надиры” — в период между приемами пищи. Оценивается как внутрисуточная ВГ, так и межсуточная ВГ в различные выбранные исследователем интервалы [4]. Наибольший вклад во внутрисуточную ВГ вносит уровень колебаний глюкозы после приема пищи [5].

Для оценки ВГ применяют преимущественно такие показатели, как стандартное отклонение (standard deviation — SD), средняя амплитуда колебаний гликемии (mean amplitude of glycemic excursions — MAGE), различие суточных средних (mean of daily differences — MODD), непрерывное частично перекрывающееся изменение гликемии (continuous

overlapping net glycemic action — CONGA), коэффициент вариации (coefficient of variation — CV), средняя пострандиальная изменчивость гликемии” (mean post prandial glucose excursion — MPPGE). SD представляет собой степень разброса данных гликемии, и долю его от среднего уровня глюкозы определяет CV [6]. Наиболее часто применяемым показателем ВГ является MAGE, при расчете которого не учитываются колебания с амплитудой менее чем одно SD [7]. У людей без нарушений гликемии MAGE составляет 0–2,8 ммоль/л. MODD рассчитывается, как средняя разница между значениями глюкозы в одно и то же время в два последующих дня. При расчете CONGA учитывается абсолютная разница значений глюкозы в конкретный момент времени и n часов назад. Для оценки MPPGE определяется усредненная разница значений глюкозы после еды и перед приемом пищи.

ВГ и сосудистое старение

Данные некоторых клинических исследований установили, что ВГ может быть независимым ФР сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД и играть самостоятельную роль в развитии инволютивных изменений сосудов и сердца [8]. В крупном исследовании The Verona Diabetes Study было установлено, что вариабельность тощачевой гликемии (показатель CV) может выступать как независимый предиктор развития сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с СД-2 [9], а негативное влияние, оказываемое ВГ, сопоставимо с негативным воздействием артериальной гипертонии (АГ), дислипидемии и пожилого возраста на прогрессирование сосудистых осложнений СД-2 [10] и выражено более, чем влияние HbA_{1c} в разви-

тии острых кардиоваскулярных состояний [11]. Тем не менее, в ряде работ не подтверждено участие ВГ в развитии ССЗ [12, 13].

Установлена независимая связь ВГ с развитием атеросклероза [14–16] и эндотелиальной дисфункцией (ЭД) [17, 18] у больных СД-2. Колебания постпрандиальной глюкозы связаны с повышением толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) и образованием атеросклеротических бляшек (АСБ) [19, 20]. С ТКИМ сонных артерий у пациентов с СД-2 была установлена независимая связь для MAGE [21, 22], MODD и SD [23]. Обнаружена связь эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) с MAGE [24] и MPPGE [20]. В исследовании [25] не установлена связь ВГ с ЭД, вероятно, в связи с невысокой ВГ. Участие ВГ в повышении жесткости артериальной стенки у пациентов с СД-2 не исследовалось, а у лиц с СД-1 выявлена только корреляционная взаимосвязь [26].

ВГ усиливает выраженность окислительного стресса [27], хронического воспаления, повышает процесс гликирования белков и снижает активность синтазы оксида азота [28], что является причиной развития ЭД и атеросклероза, составляющих основу сосудистых осложнений у пациентов с СД-2.

ВГ и биология теломер

В литературе встречаются единичные исследования по изучению связи ВГ с длиной теломер (ДТ) и активностью теломеразы (АТ). Необходимо отметить работу Maeda M, et al. (2010), в которой не отмечено изменений в ДТ и АТ в клетках эндотелия [29].

Таким образом, учитывая недостаточно известную роль ВГ в сосудистых изменениях и механизмов этих изменений при СД-2, практически отсутствие данных о связи ВГ с биологией теломер, актуально проведение дальнейших исследований по изучению процессов клеточного и сосудистого старения у пациентов с СД-2.

Цель исследования — изучить наличие и характер взаимосвязи между ВГ и показателями состояния сосудистой стенки, хронического воспаления, окислительного стресса, биологией теломер при СД-2.

Материал и методы

Отбор участников

В одномоментное исследование были включены пациенты, прошедшие амбулаторное обследование в ФГБУ “Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины” (ФГБУ “ГНИЦПМ”) в 2012–2013 гг. Группу исследования составили пациенты с СД-2 в возрасте 45–75 лет, не имеющие клинических признаков сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), с длительностью заболевания не более 12 мес. после установки диагноза, содержанием HbA_{1c} — 6,5–9,0% и не получающие сахароснижающей терапии в анамнезе.

Критерии исключения: СД-1 и специфические типы СД, другие эндокринные заболевания, кетоацидотические, гипогликемические, лактатацидозные события в анамнезе, морбидное ожирение — индекс массы тела (ИМТ) >40 кг/м²,

семейная гиперхолестеринемия, клинические проявления атеросклероза: ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярная болезнь, хронические облитерирующие заболевания периферических артерий, АГ 2 и 3 степеней, вторичные формы АГ, регулярный прием антигипертензивных препаратов, операции ревазуляризации на сосудах сердца и периферических артериях, диабетические микроангиопатии: препролиферативная, пролиферативная и терминальная стадии диабетической ретинопатии, хроническая болезнь почек 3, 4 и 5 стадий, клинически значимые нарушения ритма сердца и проводимости; кардиомиопатии, хроническая сердечная недостаточность II–IV функциональных классов (NYHA), наличие клапанных пороков сердца; хроническая печеночная и почечная недостаточность, онкологические заболевания, беременность, период лактации, отказ от участия в исследовании,

Всеми пациентами было подписано информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ “ГНИЦПМ” Минздрава России. Протокол заседания локального этического комитета № 8 от 29 ноября 2011 г.

На этапе скрининга все пациенты прошли стандартное клиническое обследование: сбор анамнеза, клинический осмотр, в т.ч. измерение веса и роста с расчетом ИМТ, измерение систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) на калиброванном приборе с использованием плечевой манжеты (HEM-7200 M3, Omron Healthcare, Kyoto, Japan). АД измеряли после 10-минутного отдыха на правой руке в положении сидя 3 раза с интервалом 2 мин, в анализ включали среднее из 3 измерений. АГ диагностировали при АД ≥140/90 мм рт.ст. У участников забирали кровь для лабораторных анализов (клинический и биохимический), регистрировали электрокардиограмму (ЭКГ) и выполняли пробу с физической нагрузкой — тредмил-тест по протоколу BRUCE (In NF-kB rack, SCHILLER)). Лица с отклонениями в анализах крови, нарушениями ритма и проводимости сердца по данным ЭКГ и положительной пробой с физической нагрузкой считались не соответствовавшими критериям включения в исследование.

Из 90 пациентов, прошедших скрининг, 50 соответствовали критериям включения. Всем участникам, включенным в исследование, была выполнена оценка углеводного обмена с изучением ВГ, окислительного стресса, хронического воспаления, определение ДТ и АТ, оценивалось состояние сосудистой стенки.

Оценка углеводного обмена. Для оценки углеводного обмена определяли концентрацию глюкозы плазмы натощак (ГПН) глюкозооксидазным методом на анализаторе SAPHIRE-400 с использованием диагностических наборов DiaSys; содержание HbA_{1c} методом жидкостной хроматографии на анализаторе Sapphire 400 (Niigata Mechatronics, Япония) по стандартной методике производителя.

Оценка биологии теломер. Измерение относительной ДТ периферических лимфоцитов проводилось на генной дезоксирибонуклеиновой кислоте (ДНК). Методика определения основана на работе Sawthon RM с некоторыми модификациями [13]. В ходе анализа методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени оценивалось количество ДНК с теломерной последовательностью в геноме. Параллельно проводилась ПЦР в реальном времени к однокопийному участку геномной ДНК. Считалось, что отношение количеств теломерной и однокопийной матриц пропорционально ДТ.

Таблица 1
Клиническая характеристика участников исследования

Показатель	СД-2 n=50
Возраст (годы), M±SD	58,4±7,90
Мужской пол, n (%)	23 (46)
ИМТ (кг/м ²), M±SD	30,28±5,42
ОТ (см), M±SD	102,7±13,82
ОТ/ОБ (см), M±SD	0,96±0,08
САД (мм рт.ст.), M±SD	131,76±14,73
ДАД (мм рт.ст.), M±SD	83,02±11,35
Наличие АГ, n (%)	21 (42)
Курение, n (%)	16 (32)
HbA _{1c} (%)	7,27±0,69
ГПН (ммоль/л), M±SD	8,20±1,72
ДТ (усл. ед.), M±SD	9,59±0,54
АТ, Мед. (Нкв-Вкв)	0,33 (0,22-0,60)
вчСРБ (мг/л), Мед. (Нкв-Вкв)	3,6 (2,2-6,7)
Фибриноген (г/л), M±SD	3,57±0,87
ИЛ-6 (пг/мл), Мед. (Нкв-Вкв)	1,0 (0,5-2,0)
МДА (мкмоль/л), M±SD	3,19±0,98
СРПВ (м/с), M±SD	12,98±3,40
ТКИМ (мм), M±SD	0,92±0,17
Количество АСБ (n), M±m	2,02±0,22
ЭЗВД (%), M±SD	9,40±3,56

Примечание: ОТ — окружность талии, ОБ — окружность бедер, вчСРБ — высокочувствительный СРБ.

АТ измерялась на основе метода Kim NW с некоторыми модификациями [14]. АТ определяли на чисто выделенной моноцитарной фракции клеток крови (~10 тыс. клеток на анализ). Клетки моноцитов лизировались буфером с мягким детергентом, отделялся экстракт. С полученным экстрактом проводилась полимеразная реакция, далее готовилась смесь, и полученные продукты амплифицировались с помощью ПЦР в реальном времени. Количество продуктов теломеразной реакции пропорционально АТ (амплификатор Mastercycler (“Eppendorf”, Германия)).

Оценка окислительного стресса и хронического воспаления. Для оценки окислительного стресса исследовали концентрацию малонового диальдегида (МДА) методом люминолзависимой хемилуминисценции в цельной крови.

Для оценки хронического воспаления исследовали концентрацию фибриногена, высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ) (иммунотурбодиметрическим методом с использованием анализатора SAPHIRE-400), интерлейкина-6 (ИЛ-6) (иммуоферментным методом).

Оценка ВГ. ВГ оценивали с помощью непрерывного мониторинга гликемии (прибор iPro-2, Medtronic, США) в течение 3 сут. Пациенты выполняли самоконтроль глюкозы и регистрировали приемы пищи. Данные мониторинга обрабатывались с помощью программного обеспечения CareLink iPro™, статистическая обработка осуществлялась в программе Excel, с помощью калькулятора EasyGV (version 9.0). ВГ оценивали по следующим параметрам: SD, MAGE, MODD, CONGA, MPPGE.

Измерение жесткости артериальной стенки. Для оценки состояния сосудистой стенки измеряли каротидно-фемо-

ральную скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) с помощью прибора SphygmoCor (AtCorMedical, Австралия) методом аппланационной тонометрии. Пульсовые волны регистрировались последовательно высокоточным аппланационным тонометром, который накладывался на проксимальную (сонную) и с коротким промежутком на дистальную (бедренную) артерии, при этом одновременно регистрировалась ЭКГ и измерялось центральное АД, САД и ДАД. СРПВ вычисляли с использованием времени прохождения волны между точками регистрации, определяемого с помощью зубца R на ЭКГ. Для этого определяли время между зубцом R на ЭКГ и возникновением пульсации. Повышенной СРПВ считали значение ≥ 12 м/с [1].

Оценка ТКИМ и субклинического атеросклероза. Дуплексное сканирование экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий выполняли в В-режиме при параллельной записи кривой ЭКГ с помощью специального приложения программы Q-LAB (Philips). ТКИМ измеряли по задней стенке общей сонной артерии. Структурная характеристика ТКИМ включала анализ экзогенности и оценку сохранности дифференцировки на слои. За условный эталон при определении экзогенности интимы принималась экзогенность окружающих сосуд тканей, меди — экзогенность просвета сосуда. Наличие АСБ было идентифицировано как увеличение ТКИМ $>1,3$ мм для общей сонной артерии или как локальное увеличение ТКИМ на 0,5 мм или 50% от значения близлежащего участка КИМ. Использовался датчик высокого разрешения (7,5 МГц).

Оценка эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД). Исследование ЭЗВД на ультразвуковом приборе фирмы “Philips” проводили с помощью пробы с реактивной гиперемией с оценкой изменения диаметра плечевой артерии до и после сдавливания ее манжетой в течение 5 мин с последующим расчетом дельты прироста диаметра плечевой артерии в %. Нормальной реакцией плечевой артерии принято считать $\geq 10\%$.

Статистический анализ. Результаты обрабатывали и анализировали с помощью статистической системы SAS 9.1 (SAS Institute, Cary, NC, USA). Результаты представлены в % для качественных переменных и в виде M±SD — для количественных параметров с нормальным распределением, M (нижняя квартиль — верхняя квартиль) или M±m для параметров с ненормальным распределением. Для сравнения средних по независимым выборкам использовался t-критерий Стьюдента при отсутствии значимых отклонений от нормального распределения, при ненормальном распределении U-критерий Манна-Уитни. Частота распространения признаков по группам сравнивалась при помощи точного двустороннего критерия Фишера. Проводили корреляционный анализ (корреляции Пирсона, Спирмена); многофакторный линейный регрессионный анализ с построением регрессионных моделей; многофакторный логистический регрессионный анализ с применением статистики Вальда χ^2 и построением моделей бинарной логистической регрессии. Различие считалось достоверным при $p < 0,05$.

Результаты

В исследование включены 50 пациентов с СД-2. Длительность СД-2 составила $0,9 \pm 0,089$ лет. Средний возраст пациентов — $58,4 \pm 7,9$ лет. В группе было 23 мужчины и 27 женщин (46/54%). Основные характеристики пациентов представлены в таблице 1.

Таблица 2

Взаимосвязь показателей состояния сосудистой стенки с показателями ВГ в группе лиц с СД-2. Значение коэффициента корреляции Спирмена

Показатель	MAGE	SD	CONGA	MODD	MPPGE
СРПВ	0,15 (p=0,37)	0,19 (p=0,25)	0,17 (p=0,30)	0,18 (p=0,26)	0,30 (p=0,09)
ТКИМ	0,42 (p=0,007)	0,41 (p=0,009)	0,27 (p=0,093)	0,06 (p=0,71)	0,37 (p=0,036)
АСБ	0,28 (p=0,08)	0,28 (p=0,08)	0,25 (p=0,11)	-0,16 (p=0,32)	0,28 (p=0,11)
ЭЗВД	-0,03 (p=0,84)	-0,07 (p=0,96)	-0,14 (p=0,40)	0,13 (p=0,43)	-0,17 (p=0,35)

ВГ была изучена у 50 больных СД-2. Были получены следующие показатели ВГ: MAGE $3,67 \pm 1,57$ ммоль/л, SD $1,41 \pm 0,58$ ммоль/л, CONGA $1,22 \pm 0,41$ ммоль/л, MODD $2,65 \pm 1,64$ ммоль/л, MPPGE $1,31 \pm 0,72$ ммоль/л. Корреляционная связь параметров ВГ установлена только с ГПН ($p < 0,05$).

Большинство изучаемых показателей ВГ продемонстрировали достоверную положительную корреляционную взаимосвязь с ТКИМ ($p < 0,05$). Связь, близкая к статистически значимой ($p < 0,1$), выявлена между СРПВ и MPPGE, ТКИМ и CONGA, количеством АСБ и MAGE, SD. Межсуточная вариабельность (MODD) оказалась не связана с состоянием сосудистой стенки (таблица 2).

Для определения независимого характера взаимосвязей, полученных в корреляционном анализе, был выполнен многофакторный линейный регрессионный анализ. Зависимыми переменными были параметры сосудистой стенки — ТКИМ, СРПВ, АСБ, ЭЗВД, а в качестве независимых переменных были взяты параметры ВГ, показатели ГПН либо HbA_{1c} и ФР ССЗ: возраст, САД, ДАД, антропометрические показатели, которые продемонстрировали статистически значимые взаимосвязи с показателями сосудистой стенки в корреляционном анализе.

В результате только показатель ВГ MAGE продемонстрировал независимую достоверную положительную связь с ТКИМ. Других связей с парамет-

Таблица 3

Многомерный регрессионный анализ ТКИМ в зависимости от показателя ВГ MAGE

Объясняющие переменные: возраст, ГПН, MAGE				
Предиктор	$\beta \pm S.E.$	F	p	R ²
intercept	$0,457 \pm 0,212$	4,62	0,039	
Возраст	$0,006 \pm 0,003$	3,88	0,057	
ГПН	$-0,005 \pm 0,013$	0,13	0,719	
MAGE	$0,039 \pm 0,019$	4,22	0,047	0,281

Примечание: SE — стандартная ошибка регрессии, β — коэффициент регрессии.

рами состояния сосудистой стенки установлено не было. Результаты многофакторного линейного регрессионного анализа представлены в таблице 3.

Таким образом, утолщение КИМ у больных СД-2 зависит не только от HbA_{1c} , но и от показателя внутрисуточной ВГ MAGE.

Для оценки связи ВГ с ДТ и АТ был проведен корреляционный анализ, и обнаружена отрицательная корреляционная взаимосвязь ДТ и показателя ВГ CONGA ($p = 0,054$) (таблица 4). При анализе взаимосвязи с пониженной ДТ ($< 9,75$) получены положительные корреляционные взаимосвязи практически у всех показателей ВГ: MAGE, SD, CONGA, MPPGE ($p < 0,01$). Наиболее сильная связь обнаружена между показателями ВГ (SD, CONGA) и наличием “самых длинных” теломер (QIV ДТ) ($p = 0,007$ и $p = 0,008$, соот-

Таблица 4

Взаимосвязь показателей ВГ с биологией теломер у больных СД-2. Значение коэффициента корреляции Спирмена

Показатель	MAGE	SD	CONGA	MODD	MPPGE
ДТ	-0,22 (p=0,17)	-0,24 (p=0,14)	-0,31 (p=0,054)	-0,11 (p=0,53)	-0,29 (p=0,10)
ДТ < 9,75	0,29 (p=0,076)	0,31 (p=0,055)	0,27 (p=0,097)	0,11 (p=0,50)	0,33 (p=0,063)
QIV ДТ	-0,39 (p=0,015)	-0,43 (p=0,007)	-0,42 (p=0,008)	-0,24 (p=0,14)	-0,45 (p=0,010)
АТ	-0,21 (p=0,27)	-0,20 (p=0,28)	-0,02 (p=0,92)	-0,20 (p=0,28)	-0,15 (p=0,47)

Примечание: при ДТ $> 10,00$ усл. ед., что соответствовало IV квартили распределения длины теломер (QIV ДТ), теломеры считались “самыми длинными”.

Таблица 5

Многомерный регрессионный анализ ДТ в зависимости от показателя ВГ SD

Объясняющие переменные: возраст, пол, ТГ, ОТ/ОБ, СРБ, SD				
Предиктор	$\beta \pm S.E.$	F	p	R ²
intercept	11,336 \pm 1,360	69,48	0,0001	
Возраст	-0,0005 \pm 0,013	0,00	0,968	
Пол	0,168 \pm 0,197	0,73	0,401	
ТГ	-0,045 \pm 0,086	0,28	0,604	
ОТ/ОБ	-0,900 \pm 1,155	0,61	0,442	
СРБ	-0,034 \pm 0,012	7,97	0,008	
SD	-0,428 \pm 0,184	5,42	0,027	0,323

Примечание: SE — стандартная ошибка регрессии, β — коэффициент регрессии, ОТ — окружность талии, ОБ — окружность бедер.

ветственно). Связи показателей ВГ с АТ не выявлено (таблица 4).

Для установления независимого характера взаимосвязей, полученных в корреляционном анализе, был проведен множественный линейный регрессионный анализ, в котором зависимой переменной была ДТ, а в качестве независимых переменных взяты показатели ВГ, ФР ССЗ и СРБ, продемонстрировавшие взаимосвязи с ДТ в корреляционном анализе. В результате получена независимая связь ДТ с SD ($p=0,027$) и близкая к достоверной связь с MAGE ($p=0,052$). Результаты линейного регрессионного анализа представлены в таблице 5.

Независимая отрицательная связь с ДТ в уравнениях с другим набором показателей была установлена для MAGE, SD и CONGA. Результаты многомерного линейного регрессионного анализа представлены в таблице 6.

Связь ВГ с хроническим воспалением и окислительным стрессом была изучена на основании корреляционного анализа, в котором обнаружена положительная взаимосвязь параметров окислительного стресса МДА и ВГ CONGA ($p=0,043$), отрицательная связь уровня ИЛ-6 и показателя варибельности постпрандиальной гликемии MPPGE ($p=0,036$) (таблица 7).

Обсуждение

ВГ играет важную роль в сосудистых осложнениях у пациентов с СД-2. Полученная связь MAGE

Таблица 6

Многомерный регрессионный анализ ДТ в зависимости от ВГ, СРБ и “низкой” АТ в группе больных СД-2

Модель 1. Объясняющие переменные: MAGE, СРБ, “низкая” АТ				
Предиктор	$\beta \pm SE$	F	p	R ²
intercept	10,430 \pm 0,242	1851,9	0,0001	
MAGE	-0,122 \pm 0,057	4,53	0,043	
СРБ	-0,026 \pm 0,010	7,54	0,011	
“низкая” АТ	-0,361 \pm 0,174	4,29	0,048	0,422
Модель 2. Объясняющие переменные: SD, СРБ, “низкая” АТ				
Предиктор	$\beta \pm SE$	F	p	R ²
intercept	10,507 \pm 0,234	2012,06	0,0001	
SD	-0,376 \pm 0,144	6,81	0,015	
СРБ	-0,029 \pm 0,009	9,42	0,005	
“низкая” АТ	-0,337 \pm 0,169	3,98	0,056	0,461
Модель 3. Объясняющие переменные: CONGA, СРБ, “низкая” АТ				
Предиктор	$\beta \pm SE$	F	p	R ²
intercept	10,617 \pm 0,288	1363,29	0,0001	
CONGA	-0,512 \pm 0,213	5,78	0,023	
СРБ	-0,024 \pm 0,009	7,02	0,013	
“низкая” АТ	-0,418 \pm 0,167	6,24	0,019	0,444

Примечание: SE — стандартная ошибка регрессии, β — коэффициент регрессии.

с ВГ соответствует результатам других исследований [22, 30]. Под влиянием постоянно меняющихся уровней глюкозы в течение дня снижается эластичность сосудов, происходит более активное накопление конечных продуктов гликирования (КПГ) в стенке сосудов и как результат повышение жесткости сосудистой стенки с более быстрым развитием атеросклероза [31]. Тем не менее, связи ВГ с СРПВ в представленном исследовании не получено, что согласуется с данными литературы на популяции пациентов с СД-1 [26, 32]. Связь ВГ с ЭЗВД также не продемонстрирована в этом исследовании, что может быть объяснимо невысокой ВГ у пациентов с СД-2 длительностью <1 года.

Связь ДТ с показателями ВГ в настоящем исследовании выявлена впервые, но достоверной связи показателей ВГ с АТ не получено. В литературе практически не описано исследований, посвященных изучению связи биологии теломер с ВГ, за исключе-

Таблица 7

Взаимосвязь показателей хронического воспаления и окислительного стресса с ВГ при СД-2. Значение коэффициента корреляции Спирмена

Показатель	MAGE	SD	CONGA	MODD	MPPGE
СРБ	-0,27 ($p=0,10$)	-0,29 ($p=0,069$)	-0,13 ($p=0,43$)	-0,18 ($p=0,28$)	-0,11 ($p=0,43$)
Фибриноген	-0,12 ($p=0,48$)	-0,16 ($p=0,34$)	-0,05 ($p=0,78$)	-0,21 ($p=0,21$)	-0,22 ($p=0,21$)
ИЛ-6	-0,15 ($p=0,37$)	-0,12 ($p=0,45$)	-0,07 ($p=0,67$)	-0,20 ($p=0,23$)	-0,37 ($p=0,036$)
МДА	0,15 ($p=0,35$)	0,14 ($p=0,39$)	0,33 ($p=0,043$)	0,24 ($p=0,15$)	0,12 ($p=0,51$)

нием работы Maeda M, et al. (2010). Однако в этой работе, напротив, изменение ДТ в эндотелиальных клетках наблюдалось только в условиях постоянно повышенной концентрации глюкозы, изменений АТ не происходило, а под влиянием колебаний глюкозы развивалось повреждение ДНК и увеличение β -галактозидазы, т.е. наблюдались признаки старения, вызываемого стрессом [29].

Объяснением выявленной ВГ с субклиническим атеросклерозом является активация окислительного стресса в клетках сосудов в условиях колебаний гликемии, что подтверждает полученная авторами связь CONGA с МДА, и это согласуется с данными литературы [27, 33]. Усиленное образование активных форм кислорода вызывает также повреждение теломер, чувствительных к этому воздействию, и приводит в итоге к более быстрому старению сосудистых клеток. Связи маркеров хронического воспаления с ВГ

в настоящем исследовании не получено, хотя в исследовании [34] подобная связь была установлена.

Заключение

Взаимосвязь ВГ с процессами клеточного старения, степенью выраженности субклинических морфофункциональных изменений состояния сосудистой стенки и окислительного стресса может обуславливать развитие ускоренных сосудистых изменений у пациентов с СД-2. Предупреждение этих изменений и коррекция ВГ может послужить основанием для профилактики ССЗ у больных СД-2, особенно у лиц с “короткими” теломерами.

Благодарности: коллектив авторов благодарит за помощь в проведении исследования Кругликову А.С., Плохову Е.В., Пыхтину В.С., Гомыранову Н.В., Выгодина В.А.

Литература

- Chen LZ, Wang B, Zhang H, Yang JM. Analyses of carotid intima-media thickness and quantitative arterial stiffness in type 2 diabetes mellitus patients with follow-ups Zhonghua Yi Xue Za Zhi 2013; 93 (12): 927-9.
- Mukai N, Ninomiya T, Hata J. Association of hemoglobin A1C and glycated albumin with carotid atherosclerosis in community-dwelling Japanese subjects: the Hisayama Study., No. Cardiovasc Diabetol. 2015 Jun; 14: 84.
- Temelkova-Kurktschiev TS, Koehler C, Henkel E, et al. Postchallenge plasma glucose and glycemic spikes are more strongly associated with atherosclerosis than fasting glucose or HbA1c level. Diabetes Care 2000; 23 (12): 1830-4.
- Monnier L, Colette C, Owens DR. Glycemic variability: the third component of the dysglycemia in diabetes. Is it important? How to measure it? J Diabetes Sci Technol 2008; 2(6): 1094-100.
- Kohnert KD, Augstein P, Zander E, et al. Glycemic variability correlates strongly with postprandial beta-cell dysfunction in a segment of type 2 diabetic patients using oral hypoglycemic agents. Diabetes Care 2009; 32: 1058-62.
- Tracy TS, Dace TL. Glycemic Variability: Looking Beyond the A1C. Diabetes Spectrum 2012; 25(3): 149-53.
- Rodbard D. Interpretation of continuous glucose monitoring data: glycemic variability and quality of glycemic control. Diabetes Technol Ther 2009; 11, Suppl 1: 55-67.
- Su G, Mi S, Hth, Li Z, et al. Impact of Admission Glycemic Variability, Glucose, and Glycosylated Hemoglobin on Major Adverse Cardiac Events After Acute Myocardial Infarction. Diabetes Care 2013; 36(4): 1026-32.
- 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; 10: 19.
- Standl E, Shnell O, Serriello A. Postprandial Hyperglycemia and Glycemic Variability Should we care? Diabetes Care 2011; 34(Suppl. 2): S120-7.
- Stehouwer C D, Henry RM, Ferreira I. Arterial stiffness in diabetes and the metabolic syndrome: a pathway to cardiovascular disease. Diabetologia 2008; 51: 527-39.
- Lipska KJ, Venkitachalam L, Gosch K, et al. Glucose variability and mortality in patients hospitalized with acute myocardial infarction. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2012; 5: 550-7.
- Borg R, Kuenen JC, Carstensen B, Zheng H. HbA(1)c and mean blood glucose show stronger associations with cardiovascular disease risk factors than do postprandial glycaemia or glucose variability in persons with diabetes., No. The A1C-Derived Average Glucose (ADAG) study. Diabetologia 2011; 54: 69-72.
- Hirsch IB. Glycemic Variability: It's Not Just About A1C Anymore! Diabetes Technol Ther 2005; 7(5): 780-3.
- Sutton-Tyrrell K, Newman A, Simonsick EM, et al. Aortic stiffness is associated with visceral adiposity in older adults enrolled in the study of health, aging, and body composition. Hypertension 2001; 38: 429-33.
- Watanabe K, Suzuki T, Ouchi M, et al. Relationship between postprandial glucose level and carotid artery stiffness in patients without diabetes or cardiovascular disease BMC Cardiovascular Disorders 2013; 13: 11.
- Mihm MJ, Jing L, Bauer JA. Nitrotyrosine causes selective vascular endothelial dysfunction and DNA damage. J Cardiovasc Pharmacol 2000; 36: 182-7.
- Ceriello A, Cavarape A, Martinelli L, et al. The post-prandial state in type 2 diabetes and endothelial dysfunction: effects of insulin aspart. Diabet Med 2004; 21: 171-5.
- Esposito K, Giugliano D, Nappo F, Marfella R. Regression of carotid atherosclerosis by control of postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. Circulation 2004; 110: 214-9.
- Esposito K, Ciotola M, Carleo D, et al. Post-meal glucose peaks at home associate with carotid intima-media thickness in type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 1345-50.
- Chen XM, Zhang Y, Shen XP, et al. Correlation between glucose fluctuations and carotid intima-media thickness in type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract 2010; 90: 95-9.
- Barbieri M, Rizzo MR, Marfella R. Decreased carotid atherosclerotic process by control of daily acute glucose fluctuations in diabetic patients treated by DPP-IV inhibitors. Atherosclerosis 2013; 227(2): 349-54.
- Sciacqua A, Grillo N, Quero M, et al. Asymmetric dimethylarginine plasma levels and endothelial function in newly diagnosed type 2 diabetic patients. Int J Mol Sci 2012; 13(11): 13804-15.
- Zhong Guo, Tang Niao, Bing Za Zhi. China glucose monitoring clinical application guide (2011 edition). Chinese Diabetes Society 2011; 91(10): 656-64.
- Di FA, Picconi F, Di SP, et al. Impact of glycemic and blood pressure variability on surrogate measures of cardiovascular outcomes in type 2 diabetic patients. Diabetes Care 2011; 34(7): 1605-9.
- Cesana F, Giannattasio C, Nava S. Impact of blood glucose variability on carotid artery intima media thickness and distensibility in type 1 diabetes mellitus. Blood Press 2013; 22(6): 355-61.
- Mo Y, Jian Zhou, Mei Li, Yuwei Wang. Glycemic variability is associated with subclinical atherosclerosis in Chinese type 2 diabetic patients. Cardiovascular Diabetology 2013; 12: 15.
- Maeda M, Hayashi T, Mizuno N. Intermittent high glucose implements stress-induced senescence in human vascular endothelial cells: role of superoxide production by NADPH oxidase PLoS One 2015; 10(4): e0123169.
- Makino N, Sasaki M, Maeda T, Mimori K. Telomere biology in cardiovascular disease — role of insulin sensitivity in diabetic hearts. Experimental and clinical cardiology 2010; 15(4): 128-33.
- Choi ES, Rhee EJ, Choi JH, Bae JC. The association of brachial-ankle pulse wave velocity with 30-minute post-challenge plasma glucose levels in Korean adults with no history of type 2 diabetes. Korean Diabetes J 2010; 34(5): 287-93.
- Watanabe K, Oba K, Suzuki T, et al. Oral glucose loading attenuates endothelial function in normal individual. Eur J Clin Invest 2011; 41: 465-73.
- Gordin D, Rönneback M, Forsblom C, et al. Glucose variability, blood pressure and arterial stiffness in type 1 diabetes. Diabetes Res Clin Pract 2008; 80: e4-7.
- Oliver JJ, Webb DJ. Noninvasive assessment of arterial stiffness and risk of atherosclerotic events. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2003; 23: 554-66.
- Piconi L, Quagliaro L, Da Ros R. Intermittent high glucose enhances ICAM-1, VCAM-1, E-selectin and interleukin-6 expression in human umbilical endothelial cells in culture: the role of poly (ADP-ribose) polymerase. J Thromb Haemost 2004; 2(8): 1453-9.