



Клиническая значимость оценки экспрессии циркулирующих миРНК и толщины эпикардальной жировой ткани по данным МРТ сердца у молодых пациентов с сахарным диабетом 1-го типа

О.И. Венгржиновская[✉], И.З. Бондаренко, О.А. Шашкая, Н.В. Тарбаева, А.Ю. Корнелюк, В.Ю. Калашников, М.В. Шестакова, Н.Г. Мокрышева

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) при сахарном диабете 1-го типа (СД 1) предшествуют бессимптомные изменения в геометрии сердца. Одними из ранних показателей начала ремоделирования сердца и одновременно предикторами неблагоприятного кардиоваскулярного прогноза являются утолщение эпикардальной жировой ткани (ЭЖТ), секретирующей ряд адипокинов, и кардиоспецифические миРНК. Для повышения эффективности первичной профилактики ССЗ у молодых пациентов с СД 1 провели поиск новых структурно-функциональных и эпигенетических маркеров.

Цель. Оценить состояние сердечно-сосудистой системы (ССС) по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца с T1-картированием при СД 1 без ССЗ. Выявить связь эпигенетических маркеров (циркулирующие miR-126-5p, miR-21-5p) и адипокинов с состоянием ССС при СД 1. Предложить персонализированный подход для пациентов с СД 1 с начальными признаками ремоделирования миокарда и/или при отклонениях кардиоспецифических миРНК.

Материалы и методы. В исследование включили 40 пациентов: 30 с СД 1 (возраст 26,2±7,4 года), 10 без СД 1 (26,4±8,2 года). Пациентам провели общеклиническое обследование, биоимпедансометрию, электрокардиографию, МРТ сердца с T1-картированием, определение адипонектина, резистина, висфатина, N-концевого натрийуретического пептида проВ-типа, miR-126-5p, miR-21-5p.

Результаты. У пациентов с СД 1 выявили более низкие уровни кардиопротективного miR-126-5p ($p=0,046$). По данным МРТ сердца при СД 1 выявили признаки ремоделирования миокарда – утолщение межжелудочковой перегородки ($p=0,001$), задней стенки ($p=0,012$) и относительной толщины стенок ($p=0,048$) левого желудочка, увеличение толщины ЭЖТ ($p=0,001$). У 16% пациентов из группы СД 1 обнаружили диффузный фиброз миокарда. При СД 1 увеличена экспрессия висфатина ($p=0,036$) и снижена экспрессия адипонектина ($p=0,043$).

Заключение. При СД 1 уже в молодом возрасте наблюдаются структурно-функциональные изменения ССС (в том числе утолщение ЭЖТ), смещение экспрессии miR-126-5p и адипокинового профиля. При СД 1 у 16% пациентов выявили диффузный фиброз миокарда. Полученные данные могут быть использованы для выделения групп повышенного риска развития ССЗ при СД 1 и послужить основой для определения срока начала превентивной терапии.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа, МРТ сердца, T1-картирование, T1 mapping, висфатин, резистин, адипонектин, миРНК, miR-126-5p, miR-21-5p, биоимпедансометрия

Для цитирования: Венгржиновская О.И., Бондаренко И.З., Шашкая О.А., Тарбаева Н.В., Корнелюк А.Ю., Калашников В.Ю., Шестакова М.В., Мокрышева Н.Г. Клиническая значимость оценки экспрессии циркулирующих миРНК и толщины эпикардальной жировой ткани по данным МРТ сердца у молодых пациентов с сахарным диабетом 1-го типа. Терапевтический архив. 2023;95(10):839–844.

DOI: 10.26442/00403660.2023.10.202426

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Венгржиновская Оксана Игоревна – врач-эндокринолог отд. координации оказания стационарной помощи. E-mail: vengrzhinovskay@gmail.com; ORCID: 0000-0003-3370-8630

Бондаренко Ирина Зиятовна – д-р мед. наук, врач-кардиолог, гл. науч. сотр. отд. кардиологии и сосудистой хирургии. ORCID: 0000-0002-5178-6029

Шашкая Ольга Александровна – канд. мед. наук, врач-эндокринолог, науч. сотр. отд. кардиологии и сосудистой хирургии. ORCID: 0000-0003-1831-8052

Тарбаева Наталья Викторовна – канд. мед. наук, врач-рентгенолог, зав. отд-нием компьютерной и магнитно-резонансной томографии. ORCID: 0000-0001-7965-9454

Корнелюк Анастасия Юрьевна – врач-рентгенолог отд-ния компьютерной и магнитно-резонансной томографии. ORCID: 0009-0007-4475-8752

Калашников Виктор Юрьевич – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., врач-кардиолог, зам. дир. Центра по координации эндокринологической службы, зав. отд. кардиологии и сосудистой хирургии. ORCID: 0000-0001-5573-0754

Шестакова Марина Владимировна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., врач-эндокринолог, дир. Института диабета, зам. дир. ORCID: 0000-0003-3893-9972

Мокрышева Наталья Георгиевна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., врач-эндокринолог, врач высшей квалификационной категории, зав. каф. персонализированной и трансляционной медицины, дир. ORCID: 0000-0002-9717-9742

[✉]Oksana I. Vengrzhinovskaya. E-mail: vengrzhinovskay@gmail.com; ORCID: 0000-0003-3370-8630

Irina Z. Bondarenko. ORCID: 0000-0002-5178-6029

Olga A. Shatskaya. ORCID: 0000-0003-1831-8052

Natalia V. Tarbaeva. ORCID: 0000-0001-7965-9454

Anastasya Yu. Korneluk. ORCID: 0009-0007-4475-8752

Victor Yu. Kalashnikov. ORCID: 0000-0001-5573-0754

Marina V. Shestakova. ORCID: 0000-0003-3893-9972

Natalia G. Mokrysheva. ORCID: 0000-0002-9717-9742

Clinical importance of evaluation of circulating miRNA expression and epicardial adipose tissue thickness as predictors of cardiovascular pathology in young patients with type 1 diabetes mellitus

Oksana I. Vengrzhinovskaya[✉], Irina Z. Bondarenko, Olga A. Shatskaya, Natalia V. Tarbaeva, Anastasya Yu. Korneluk, Victor Yu. Kalashnikov, Marina V. Shestakova, Natalia G. Mokrysheva

National Medical Research Center for Endocrinology, Moscow, Russia

Abstract

Cardiovascular disease (CVD) in type 1 diabetes mellitus (T1DM) is preceded by asymptomatic changes in the geometry of the heart. The only symptoms of the beginning of cardiac remodeling and concomitant predictors of an unfavorable cardiovascular prognosis are: thickening of epicardial fat (EAT), secreting a number of adipokines, and cardiospecific miRNAs. To improve the effectiveness of prevention of CVD in young patients with DM1, a search was made for structural-functional and epigenetic markers.

Aim. To assess the state of the cardiovascular system according to MRI-heart with T1 mapping in T1DM without CVD. To reveal the relationship of epigenetic markers (circulating miR-126-5p, miR-21-5p) and adipokines with cardiovascular system in T1DM. Suggested personalized approach to patients with T1DM with initial manifestations of joint remodeling and/or exclusion of cardiospecific microRNA.

Materials and methods. The study included 40 patients: 30 with T1DM (age 26.2±7.4 years), 10 without T1DM (26.4±8.2). The patients underwent a general clinical examination, bioimpedancemetry, electrocardiography, MRI of the heart with T1 mapping, determination of adiponectin, resistin, visfatin, NT-proBNP, miR-126-5p, miR-21-5p.

Results. Patients with T1DM had lower levels of cardioprotective miR-126-5p ($p=0.046$). According to MRI of the heart in T1DM, signs of vascular remodeling were revealed – thickening of the interventricular septum ($p=0.001$), posterior wall ($p=0.012$) and relative size of the walls ($p=0.048$) of the left ventricle, an increase in EAT density ($p=0.001$). Diffuse vascular fibrosis was found in 16% of patients from the T1DM group. Also, in T1DM, the expression of visfatin is increased ($p=0.036$) and adiponectin is reduced ($p=0.043$).

Conclusion. Structural and functional changes in the cardiovascular system (including thickening of the EAT), shifts in miR-126-5p expression and adipokines profile are observed already at a young age in patients with T1DM. In T1DM, diffuse vascular fibrosis is detected in 16% of patients. The data obtained were used to identify the group increased risk of developing CVD in T1DM and served as the basis for determining the timing of the start of preventive therapy.

Keywords: type 1 diabetes mellitus, MRI-heart, T1 mapping, visfatin, resistin, adiponectin, microRNA, miR-126-5p, miR-21-5p, impedance measurement

For citation: Vengrzhinovskaya OI, Bondarenko IZ, Shatskaya OA, Tarbaeva NV, Korneluk AYU, Kalashnikov VYu, Shestakova MV, Mokrysheva NG. Clinical importance of evaluation of circulating miRNA expression and epicardial adipose tissue thickness as predictors of cardiovascular pathology in young patients with type 1 diabetes mellitus. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(10):839–844. DOI: 10.26442/00403660.2023.10.202426

Введение

Сахарный диабет 1-го типа (СД 1) – одно из наиболее распространенных заболеваний, поражающих молодое трудоспособное население. По данным Государственного регистра СД, в 2021 г. СД выявлен у 4 799 552 человек (3,23% населения Российской Федерации) [1]. Преобладающая доля (более 1/3) причин смертности трудоспособного населения с СД 1 приходится на сердечно-сосудистые события [2], что обуславливает необходимость персонализированного подхода к молодым пациентам с СД 1.

В настоящее время для молодых пациентов с СД 1 не разработана стратификация риска развития сердечно-сосудистой патологии. Скрининг сердечно-сосудистой патологии ограничивается ежегодной электрокардиографией, при отсутствии жалоб более углубленное кардиологическое обследование не проводится. В свою очередь, именно для молодых пациентов с СД 1 описан феномен «Died in bed», точного объяснения которому нет до сих пор. Это подчеркивает необходимость выделения групп повышенного риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) при СД 1 и использования более чувствительных методов диагностики.

Среди актуальных и чувствительных методов диагностики сердечно-сосудистой патологии используют лабораторные маркеры и инструментальные методы. Особый интерес представляет проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца с технологией T1-картирования. Данный метод основан на измерении времени расслабления миокарда при T1-картировании. Преимущества в сравнении с методикой классической МРТ сердца заключаются в возможности проведения количественной оценки зон фиброза миокарда и выявления диффузного фиброза, со-

стояния внеклеточного матрикса, построения пиксельной модели сердца с выделением зон фиброза [3]. В настоящее время референтные значения для T1-картирования не определены, по этой причине за основу берутся показатели, полученные в здоровых группах исследования [4].

Эпикардальная жировая ткань (ЭЖТ) гормонально активная, она вырабатывает ряд адипокинов, непосредственно влияющих на сердце и его сосуды из-за анатомической близости [5]. Адипокины выполняют роль медиаторов кардиометаболических взаимоотношений. Дисбаланс между уровнем провоспалительных и противовоспалительных адипокинов способствует развитию сердечно-сосудистых патологий. Протекторную роль для кардиомиоцитов играет адипонектин, но его уровень экспрессии снижается при увеличении толщины и объема ЭЖТ [6]. При нормальном уровне экспрессии адипонектин повышает чувствительность кардиомиоцитов к инсулину [7], снижает секрецию фактора некроза опухоли α , пролиферацию гладкомышечных клеток, замедляя прогрессию развития атеросклероза.

В случае дисбаланса усиливается действие провоспалительных адипокинов на кардиомиоциты. Усугубляет данный дисбаланс утолщение ЭЖТ, прямо пропорционально усиливающее секрецию резистина, висфатина и других провоспалительных адипокинов [8]. Висфатин ускоряет процессы фиброза в миокарде, пагубно влияет на атерогенез и усиливает каскад воспалительных реакций [9]. Резистин усиливает инсулинорезистентность (снижает утилизацию глюкозы скелетными мышцами) и, по данным одного из исследований, ухудшает течение ишемической болезни сердца [10].

Помимо влияния адипокинов на состояние сердца накопление ЭЖТ смещает физиологическую ось сердца,

Таблица 1. Клиническая характеристика групп пациентов (Q1; Q3 [Me])**Table 1. Clinical characteristics of patient groups (Q1; Q3 [Me])**

| | СД 1 (n=30) | Без СД 1 (n=10) | p* |
|------------------------|---------------------|-------------------|-------|
| Мужчины/женщины | 14/16 | 4/6 | 0,794 |
| Возраст, лет | 22; 30,2 [26] | 24; 31,5 [26] | 0,131 |
| ИМТ, кг/м ² | 19,9; 24,12 [22,25] | 20; 23,8 [21,05] | 0,432 |
| Содержание жира, % | 16,8; 27,8 [20,4] | 15,7; 25,9 [19,5] | 0,450 |

* Здесь и далее в табл. 2–4: по критерию Манна–Уитни.

Таблица 2. Характеристика адипокинового профиля (Q1; Q3 [Me])**Table 2. Characterization of the adipokines profile (Q1; Q3 [Me])**

| | СД 1 (n=30) | Без СД 1 (n=10) | p* |
|---------------------|---------------------|--------------------|--------------|
| Адипонектин, мкг/мл | 6,32; 9,8 [7,35] | 8,12; 13,35 [9,5] | 0,043 |
| Резистин, нг/мл | 4,29; 6,4 [4,85] | 2,88; 6,2 [5,34] | 0,612 |
| Висфатин, нг/мл | 58,32; 95,1 [76,65] | 42,61; 78,2 [54,8] | 0,036 |

нарушая его сократительную функцию и вызывая ремоделирование миокарда [11]. По данным когортного исследования подтверждено неблагоприятное влияние увеличения толщины и объема ЭЖТ на сердечно-сосудистый прогноз [12]. Одним из самых точных и объективных методов диагностики структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой системы (ССС) и оценки толщины ЭЖТ является МРТ сердца. Данный метод позволяет оценить основные структурные параметры сердца, наличие диффузного фиброза миокарда и спрогнозировать развитие жизнеугрожающих аритмий и сердечной недостаточности [13]. МРТ сердца также используют в диагностике диастолической дисфункции (частая патология при СД), которая в большинстве случаев протекает бессимптомно [14].

Особую актуальность для прогнозирования и влияния на течение ССЗ набирают микроРНК (миРНК). Это класс малых некодирующих РНК длиной 18–25 нуклеотидов, регулирующих около 1/3 генома на посттранскрипционном уровне. Их определение возможно как внутриклеточно, так и в различных биологических жидкостях (кровь, слюна, моча), что обуславливает интерес к ним как к ранним биомаркерам многих патологий. Но в настоящее время отсутствие стандартов в обработке образцов, методах анализа и интерпретации результатов не позволяет применять их повсеместно. Если говорить о специфических циркулирующих миРНК у пациентов с СД 1, то наибольшее количество исследований описывает miR-126-5p и miR-21-5p [15]. Для выявления их роли в прогнозе ССЗ у пациентов с СД 1 мы оценили их уровни и сопоставили с результатами МРТ сердца с T1-картированием. MiR-126-5p выбрана как кардиопротективная миРНК, учитывая ее подтвержденное замедление атерогенеза и снижение дисфункции эндотелиальных клеток [16]. Роль miR-21-5p неоднозначна.

Таблица 3. Уровни циркулирующих миРНК (Q1; Q3 [Me])**Table 3. Circulating miRNA levels (Q1; Q3 [Me])**

| | СД 1 (n=30) | Без СД 1 (n=10) | p* |
|------------|---------------------|-----------------------|-------|
| miR-126-5p | 0,01; 0,25 [0,0131] | 0,013; 0,026 [0,0134] | 0,046 |
| miR-21-5p | – | – | – |

Таблица 4. Показатели МРТ сердца (Q1; Q3 [Me])**Table 4. Heart MRI parameters (Q1; Q3 [Me])**

| | СД 1 (n=30) | Без СД 1 (n=10) | p* |
|----------|-------------------|--------------------|--------------|
| МЖП, см | 0,6; 0,81 [0,73] | 0,47; 0,62 [0,6] | 0,001 |
| ЗСЛЖ, см | 0,45; 0,56 [0,5] | 0,4; 0,5 [0,45] | 0,012 |
| ОТС, см | 0,16; 0,22 [0,19] | 0,15; 0,147 [0,16] | 0,048 |
| ЭЖТ, см | 0,5; 0,8 [0,6] | 0,3; 0,5 [0,4] | 0,001 |
| T1+ КУ | 451; 547,5 [499] | 421; 524 [463] | 0,469 |

Примечание. T1+КУ – картирование по T1 после контрастного усиления (КУ).

По данным ряда исследований, она выступает в качестве маркера неблагоприятного кардиоваскулярного прогноза, влияет на гипертрофию миокарда, усиливает фибротические процессы в миокарде [17], способствует развитию сердечной недостаточности и ассоциирована с тяжестью течения ишемической болезни сердца [18]. Но в последние годы стали появляться исследования, показывающие ее кардиопротективные свойства при инфаркте миокарда путем улучшения ангиогенеза и замедления апоптоза кардиомиоцитов [19]. В связи с отсутствием общепринятых референтных значений для уровней циркулирующих miR-126-5p и miR-21-5p в исследовании за них приняты показатели в группе контроля.

Для оценки состава тела у пациентов с СД 1 и их сверстников без диабета использовали метод измерения композиционного состава тела – биоимпедансометрию. В исследовании актуальность применения биоимпедансометрии обуславливает элиминацию ошибок при оценке показателей МРТ сердца и адипокинового профиля.

Материалы и методы

Исследование проводили на базе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» с 2020 по 2022 г. В исследование вошли 40 пациентов, разделенных на 2 группы: 30 человек с СД 1 и 10 человек без СД 1. Критерии включения: возраст от 18 до 40 лет включительно, длительность СД 1 от 1 года до 15 лет и отсутствие СД, индекс массы тела (ИМТ) – от 18,5 до 29,9 кг/м². Критерии исключения: наличие диабетической нейропатии, скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м², синдром диабетической стопы, диабетическая ретинопатия, артериальная гипертензия любой степени и другие ССЗ, инсульт.

Анализ данных проведен с помощью программ IBM SPSS Statistics 27 (2020 г.), Microsoft Excel 2019. Параметры исследования: Me [25; 75] – медиана, 25 и 75-й перцентили; n – объем анализируемой подгруппы; r – коэффициент линейной корреляции; p – достигнутый уровень статистической значимости. Различия значений частот в подгруппах оценивали с помощью критерия Манна–Уитни. Критическое значение уровня статистической значимости приняли равным 5%, или p<0,05.

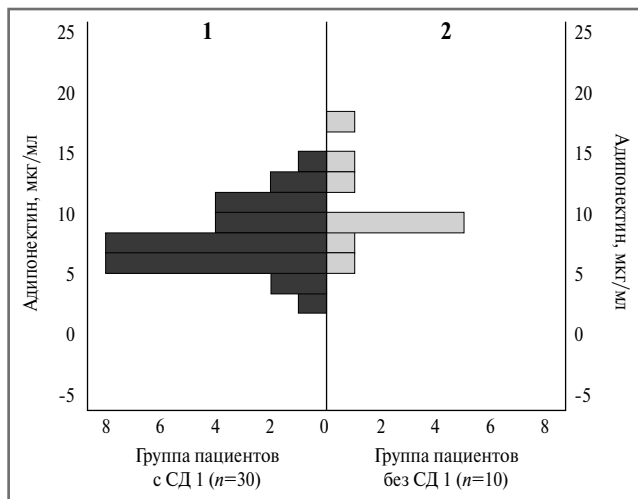


Рис. 1. Уровень экспрессии адипонектина.

Fig.1. Adiponectin expression level.

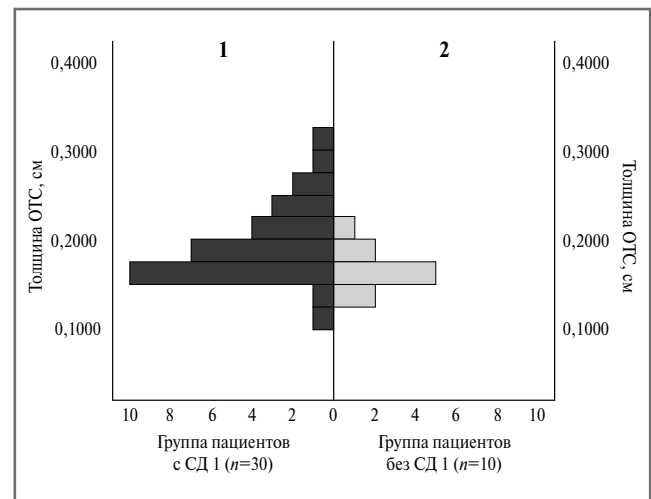


Рис. 3. ОТС ЛЖ.

Fig. 3. Relative wall thickness of the left ventricle.

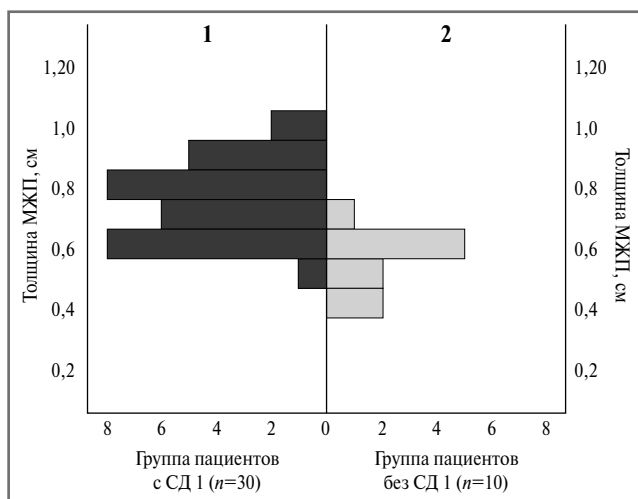


Рис. 2. Толщина МЖП.

Fig. 2. Thickness of the interventricular septum.

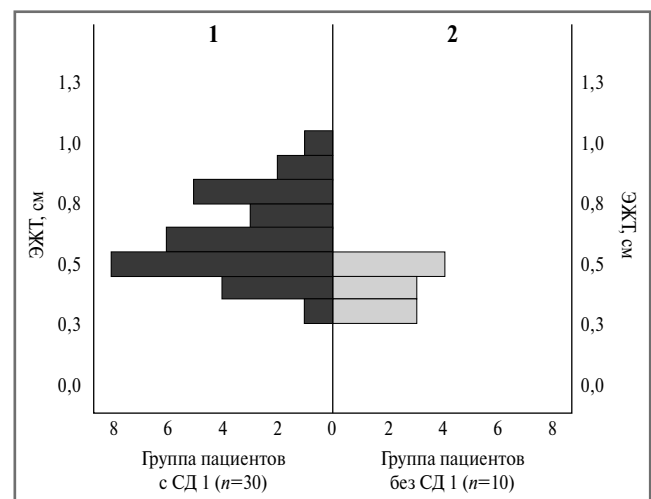


Рис. 4. Толщина ЭЖТ.

Fig. 4. Thickness of epicardial adipose tissue.

План обследования групп: консультация эндокринолога и кардиолога; клинический (Sysmex XN-1000) и биохимический (Architect c8000) анализы крови; гликированный гемоглобин [D-10 Bio-Rad, референтный интервал (РИ) 4–6%], тиреотропный гормон (Cobas6000, РИ 0,25–3,5 мМЕ/л). Количественное измерение адипонектина, резистина, висфатина и уровня N-концевого натрийуретического пептида проВ-типа (NT-proBNP). Содержание висфатина определяли иммуноферментным методом (BioVendor). РИ: адипонектин 18–39 мкг/мл, резистин 3,5–6,2 нг/мл, NT-proBNP 0–125 пг/мл, висфатин 9,8–282 нг/мл. Оценка уровня экспрессии циркулирующих miR-126-5p и miR-21-5p проводили с применением qRealTime-PCR (праймеры stem-loop). Регистрация электрокардиограммы (Cardioline ECG200s), МРТ сердца (GE SIGNA Pioneer 3.0 T, с введением гадолиния 0,2 мл/кг), толщину ЭЖТ измеряли в конце систолы кпереди от правого желудочка, расчет по T1-mapping (MOLLI – modified look-locker inversion recovery), со съемкой до контраста и на 15 мин после контраста; биоимпедансометрия (InBody 770).

Цель исследования – изучить вклад эпигенетических маркеров (циркулирующие miR-126-5p и miR-21-5p) и адипокинов (адипонектин, висфатин, резистин) в развитие структурно-функциональной перестройки ССС при СД 1 по данным МРТ сердца с применением T1-картирования.

В будущем будет предложен алгоритм выделения групп повышенного риска развития кардиоваскулярной патологии при СД 1 в молодом возрасте.

Результаты

Группы пациентов с СД 1 и без такового сопоставимы по возрасту, полу, ИМТ, процентному содержанию мышечной и жировой ткани. Клиническая характеристика участников исследования представлена в **табл. 1**.

При оценке адипокинового профиля среди групп выявлены значения, указанные в **табл. 2**.

Уровень NT-proBNP в обеих группах был в РИ, различий между группами не выявлено. В группе пациентов с СД 1 обращает на себя внимание достоверное снижение адипонектина ($p=0,043$), **рис. 1**; увеличение висфатина ($p=0,036$).

В обеих группах провели оценку уровня экспрессии циркулирующих miРНК (miR-126-5p и miR-21-5p). Полученные значения приведены в **табл. 3**.

В группе пациентов с СД 1 обнаружен более низкий уровень кардиопротективного miR-126-5p ($p=0,046$) по сравнению с группой без СД 1.

Несмотря на соблюдения правил хранения образцов и методов анализа, из 40 образцов циркулирующего miR-21-5p экспрессия выявлена всего в 5 (одна в группе пациентов без СД 1 и четыре в группе пациентов с СД 1). В связи с этим анализ miR-21-5p не проводился.

Данные о структурно-функциональном состоянии сердца, полученные при проведении МРТ с T1-картированием, приведены в табл. 4.

В группе пациентов с СД 1 отмечено увеличение толщины межжелудочковой перегородки – МЖП ($p=0,001$), рис. 2; задней стенки межжелудочковой перегородки – ЗСЛЖ ($p=0,012$), относительной толщины стенки – ОТС ($p=0,048$), рис. 3; увеличение толщины ЭЖТ ($p=0,001$), рис. 4.

При оценке с помощью T1-картирования у 5 пациентов (16% от группы СД 1) выявлен диффузный фиброз миокарда, в группе контроля ни у одного из участников исследования такие изменения не выявлены.

В ходе исследования получили положительные корреляционные взаимосвязи в группе пациентов с СД 1. Резистин с уровнем экспрессии miR-21-5p ($p=0,033$; $r=0,388$); висфатин с толщиной МЖП ($p=0,009$; $r=0,405$); висфатин с толщиной ЗСЛЖ ($p=0,041$; $r=0,324$); висфатин с ОТС ($p=0,031$; $r=0,341$). Получили отрицательные взаимосвязи в группе пациентов с СД 1: фракция выброса (ФВ) с толщиной ЗСЛЖ ($p=0,048$; $r=-0,314$) и ФВ с толщиной ЭЖТ ($p=0,025$; $r=-0,355$).

Обсуждение

Принимая во внимание отсутствие валидизированных шкал для стратификации сердечно-сосудистого риска, высокий уровень инвалидизации, сердечно-сосудистых осложнений и смертности среди пациентов с СД 1, вопрос о пересмотре терапевтической тактики среди данной группы стоит крайне остро. Трудность в отношении диагностики ССЗ при СД 1 обусловлена отсутствием клинических проявлений на раннем обратимом этапе.

В ходе исследования у молодых пациентов с СД 1 отсутствовали данные явной патологии сердечно-сосудистой системы. Однако при проведении сравнительного анализа со сверстниками без СД выявили, что при СД 1 отмечается тенденция к ремоделированию миокарда, которая в свою очередь является первой ступенью к развитию дисталической дисфункции и хронической сердечной недостаточности. При более глубоком исследовании сердечно-сосудистой системы, проведении МРТ сердца также выявлена тенденция к ремоделированию миокарда, увеличение толщины ЭЖТ, но в связи с отсутствием стандартизированных показателей ЭЖТ не представляется возможным обозначить эти изменения как патологию ССС. По результатам T1-картирования почти у каждого 6-го пациента выявлен диффузный фиброз миокарда, хотя выборка была небольшой. У сверстников без СД 1 подобные изменения не выявлены. Возможно, эти результаты могут частично объяснить феномен «Died in bed». Для получения более точных данных по распространенности диффузного фиброза миокарда среди молодых пациентов с СД 1 необходимо проведение более обширных клинических исследований. Мы также предлагаем выделять пациентов с признаками ремоделирования миокарда в группу высокого риска развития ССЗ для подбора персонализированной терапии.

Уровень провоспалительного адипокина – висфатина в исследовании имел четкую положительную связь с показателями патологического ремоделирования миокарда по данным МРТ сердца. Учитывая, что высокотехнологичные методы диагностики малодоступны в регионах России, полезно выделять группы высокого сердечно-сосудистого риска среди пациентов с СД 1 посредством лабораторной диагностики – контроля адипокинового профиля.

За последние два десятилетия многочисленные исследования в области идентификации биомаркеров и разработки таргетной терапии выдвинули на первый план изучение miРНК. Уже существуют работы, демонстрирующие кардиопротективное воздействие экзосомальных miРНК (miR-126-5p и miR-21-5p) стволовых клеток [20]. Здесь показаны более низкие уровни кардиопротективного miR-126-5p в группе пациентов с СД 1. В этой связи можно предположить, что в будущем будет востребовано воздействие на уровень экспрессии miРНК посредством таргетной терапии.

Заключение

У пациентов с СД 1 наблюдались более низкие уровни кардиопротективного miРНК – miR-126-5p. У молодых пациентов с СД 1 без ССЗ больше толщина ЭЖТ, чем у их здоровых сверстников.

По данным МРТ сердца у пациентов с СД 1 выявили начальные признаки ремоделирования миокарда, а у некоторых пациентов с СД 1 без ССЗ выявили диффузный фиброз миокарда. Увеличение экспрессии висфатина у пациентов с СД 1 имеет положительную корреляционную связь с показателями геометрии сердца – толщиной МЖП, ЗСЛЖ и ОТС. Увеличение толщины ЭЖТ у молодых пациентов с СД 1 отрицательно влияет на ФВ ЛЖ.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Источник финансирования. Госзадание «Дисфункция миокарда и формирование сердечной недостаточности в исходе морфологических, молекулярно-генетических и биохимических нарушений в сердечной мышце у пациентов с эндокринопатией». НИР №123021000043-0.

Funding source. The study was supported by the Governmental Task, assignment number 123021000043-0.

Список сокращений

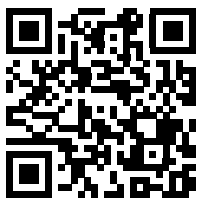
ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка
ИМТ – индекс массы тела
ЛЖ – левый желудочек
миРНК – микроРНК
МЖП – межжелудочковая перегородка
МРТ – магнитно-резонансная томография
ОТС – относительная толщина стенки

РИ – референтный интервал
СД 1 – сахарный диабет 1-го типа
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ССС – сердечно-сосудистая система
ФВ – фракция выброса
ЭЖТ – эпикардальная жировая ткань
NT-proBNP – N-концевой натрийуретический пептид проВ-типа

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. *Сахарный диабет*. 2021;24(3):204-21 [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the diabetes register data as of 01.01.2021. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(3):204-21 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM12759
2. Шестакова М.В., Викулова О.К., Исаков М.А., Дедов И.И. Сахарный диабет и COVID-19: анализ клинических исходов по данным регистра сахарного диабета Российской Федерации. *Проблемы эндокринологии*. 2020;66(1):35-46 [Shestakova MV, Vikulova OK, Isakov MA, Dedov II. Diabetes and COVID-19: analysis of the clinical outcomes according to the data of the Russian Diabetes Registry. *Probl Endokrinol (Mosk)*. 2020;66(1):35-46 (in Russian)]. DOI:10.14341/probl12458
3. Баев М.С., Рыжков А.В., Гаврилова Е.А., Труфанов Г.Е. Клиническое применение T1-картирования миокарда: обзор литературы и первый опыт клинического применения. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2022;37(1):17-26 [Baev MS, Ryzhkov AV, Gavrilova EA, Trufanov GE. Clinical application of T1 mapping of the myocardium: a review of the literature and the first experience of clinical application. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2022;37(1):17-26 (in Russian)]. DOI:10.29001/2073-8552-2022-37-1-17-26
4. Reiter G, Reiter C, Kräuter C, et al. Cardiac magnetic resonance T1 mapping. Part 1: Aspects of acquisition and evaluation. *Eur J Radiol*. 2018;109:223-34. DOI:10.1016/j.ejrad.2018.10.011
5. Baker AR, Silva NF, Quinn DW, et al. Human epicardial adipose tissue expresses a pathogenic profile of adipocytokines in patients with cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol*. 2006;5:1. DOI:10.1186/1475-2840-5-1
6. Мустафина И.А., Ионин В.А., Долганов А.А., и др. Роль эпикардальной жировой ткани в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(1S):4872 [Mustafina IA, Ionin VA, Dolganov AA, et al. Role of epicardial fat tissue in the development of cardiovascular diseases. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(1S):4872 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2022-4872
7. Fu Y, Luo N, Klein RL, Garvey WT. Adiponectin promotes adipocyte differentiation, insulin sensitivity, and lipid accumulation. *J Lipid Res*. 2005;46(7):1369-79. DOI:10.1194/jlr.M400373-JLR200
8. Malavazos AE, Di Leo G, Secchi F, et al. Relation of echocardiographic epicardial fat thickness and myocardial fat. *Am J Cardiol*. 2010;105(12):1831-5. DOI:10.1016/j.amjcard.2010.01.368
9. Bailey SD, Loredi-Osti JC, Lepage P, et al. Common polymorphisms in the promoter of the visfatin gene (PBEF1) influence plasma insulin levels in a French-Canadian population. *Diabetes*. 2006;55(10):2896-902. DOI:10.2337/db06-0189
10. Moon B, Kwan JJ-M, Duddy N, et al. Resistin inhibits glucose uptake in L6 cells independently of changes in insulin signaling and GLUT4 translocation. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2003;285(1):E106-15. DOI:10.1152/ajpendo.00457.2002
11. Mahabadi AA, Massaro JM, Rosito GA, et al. Association of pericardial fat, intrathoracic fat, and visceral abdominal fat with cardiovascular disease burden: the Framingham Heart Study. *Eur Heart J*. 2009;30(7):850-6. DOI:10.1093/eurheartj/ehn573
12. Ding J, Hsu FC, Harris TB, et al. The association of pericardial fat with incident coronary heart disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Clin Nutr*. 2009;90(3):499-504. DOI:10.3945/ajcn.2008.27358
13. Ambale-Venkatesh B, Armstrong AC, Liu CY, et al. Diastolic function assessed from tagged MRI predicts heart failure and atrial fibrillation over an 8-year follow-up period: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014;15(4):442-9. DOI:10.1093/ehjci/jet189
14. Bozkurt B, Coats AJ, Tsutsui H, et al. Universal Definition and Classification of Heart Failure: A Report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *J Card Fail*. 2021;S1071-9164(21)00050-6. DOI:10.1016/j.cardfail.2021.01.022
15. Гареев И.Ф., Бейлерли О.А. Циркулирующие микроРНК как биомаркеры: какие перспективы? *Профилактическая медицина*. 2018;21(6):142-50 [Gareev IF, Beylerli OA. Circulating microRNAs as biomarkers: what are perspectives? *Profilakticheskaya Meditsina*. 2018;21(6):142-50 (in Russian)]. DOI:10.17116/profmed201821061142
16. Nazari-Jahantigh M, Egea V, Schober A, Weber C. MicroRNA-specific regulatory mechanisms in atherosclerosis. *J Mol Cell Cardiol*. 2015;89(Pt. A):35-41. DOI:10.1016/j.yjmcc.2014.10.021
17. Zhang Y, Yuan B, Xu Y, et al. MiR-208b/miR-21 Promotes the Progression of Cardiac Fibrosis Through the Activation of the TGF- β 1/Smad-3 Signaling Pathway: An in vitro and in vivo Study. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:924629. DOI:10.3389/fcvm.2022.924629
18. Стоногина Д.А., Желанкин А.В., Аксельрод А.С., и др. Циркулирующие микроРНК как биомаркеры риска сердечно-сосудистых осложнений у больных с ИБС: достижения и трудности последних лет. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2019;12(1):17-24 [Stonogina DA, Zhelankin AV, Akselrod AS, et al. Circulating microRNAs as biomarkers of the risk of cardiovascular complications in patients with coronary artery disease: achievements and difficulties in recent years. *Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2019;12(1):17-24 (in Russian)]. DOI:10.17116/kardio20191201117
19. Sothivel V, Hasan MY, Saffian SM, et al. Revisiting miRNA-21 as a Therapeutic Strategy for Myocardial Infarction: A Systematic Review. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2022;80(3):393-406. DOI:10.1097/FJC.0000000000001305
20. Moghaddam AS, Afshari JT, Esmaeili SA, et al. Cardioprotective microRNAs: Lessons from stem cell-derived exosomal microRNAs to treat cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 2019;285:1-9. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2019.03.016

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.05.2023



OMNIDOCTOR.RU