

acids in blood was considered as one of the main causes of type 2 diabetes mellitus development. Although precise molecular mechanisms of this process are still unclear, there are some indications that the p38 MAPK signaling pathway could be involved.

Aim, material and methods. Therefore, we tested the role of p38 MAPK signaling pathway activation in apoptosis induction by SA in human pancreatic β -cells NES2Y. Crosstalk between p38 MAPK pathway activation and accompanying ERK pathway inhibition after SA application was also tested.

Results. We have found that saturated SA at apoptosis-inducing concentration (1 mM) activated the p38 MAPK signaling pathway MKK3/6→p38 MAPK→MAPKAPK-2 and inhibited the ERK signaling pathway c-Raf→MEK1/2→ERK1/2. The inhibition of p38 MAPK expression by siRNA silencing had no significant effect on cell viability or the level of phosphorylated ERK pathway members after SA administration. The inhibition of p38 MAPK activity by the specific inhibitor SB202190 resulted in noticeable activation of ERK pathway members after SA treatment but in no significant effect on cell viability. p38 MAPK overexpression by plasmid transfection produced no significant influence on cell viability or ERK pathway activation after SA exposure. The activation of p38 MAPK by the specific activator anisomycin led to apoptosis induction similar to application of SA (PARP cleavage and caspase-7, -8, and -9 activation) and in inhibition of ERK pathway members.

Conclusions. We demonstrated that apoptosis-inducing concentrations of SA activate the p38 MAPK signaling pathway and that this activation could be involved in apoptosis induction by SA in the human pancreatic β -cells NES2Y. However, this involvement does not seem to play a key role. Crosstalk between p38 MAPK pathway activation and ERK pathway inhibition in NES2Y cells seems likely. Thus, the ERK pathway inhibition by p38 MAPK activation does not also seem to be essential for SA-induced apoptosis.

KEYWORDS

p38 MAPK; ERK; fatty acids; pancreatic beta-cells; apoptosis; NES2Y.

FOUNDING INFO

This work was supported by research projects GAUK 1270213, UNCE 204015 and PRVOUK P31 from Charles University in Prague, Czech Republic.

РОЛЬ Р38 МАРК В РЕГУЛЯЦИИ АПОПТОЗА НАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ В β -КЛЕТКАХ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

J. Šrámek, V. Němcová-Fürstová, K. Balušíková,
P. Daniel, M. Jelínek, J. Kovář

Карлов Университет Праги, Чехия

Введение. Снижение функциональной активности и апоптоза β -клеток поджелудочной железы в ответ на стойкое повышение концентрации насыщенных жирных кислот в крови ранее рассматривалось в качестве одной из основных причин развития сахарного диабета 2-го типа. Хотя точные молекулярные механизмы этого процесса до сих пор не известны, есть данные о важной роли каскада p38 MAPK.

Цель, материал и методы. В нашем исследовании была проведена оценка роли p38 MAPK каскадного пути в активации апоптоза SA β -клеток поджелудочной железы человека NES2Y. Также изучена взаимосвязь между активацией каскада p38 MAPK и ингибированием пути ERK после нанесения SA.

Результаты. Нами было выявлено, что насыщенные SA при концентрации, индуцирующей апоптоз (1 мМ), активирует p38 MAPK сигнальным каскадом MKK3/6 → p38 MAPK → MAPKAPK-2 и ингибирует ERK сигнальный путь c-Raf → MEK1/2 → ERK1/2. Ингибирование экспрессии MAPK p38 по миРНК глушителей не оказалось существенного влияния на жизнеспособность клеток или уровень фосфорилированных компонентов ERK. Ингибирование активности p38 MAPK специфическим ингибитором SB202190 привело к заметной активации компонентов ERK после применения SA, но не оказалось существенного влияния на жизнеспособность клеток. После воздействия SA на избыточную экспрессию плазмидной трансфекцией p38 MAPK не дало существенного влияния на жизнеспособность клеток или активацию пути ERK. Активация p38 MAPK специфическим активатором анизомицином привело к индукции апоптоза аналогично применению SA (PARP расщепления и каспазы-7, -8, -9 и активации) и в ингибированных компонентах ERK.

Выводы. Мы показали, что апоптоз-индуцирующие концентрации SA активируют p38 MAPK каскад и что эта реакция может влиять на индукцию апоптоза SA в человеческих β -клетках NES2Y поджелудочной железы. Тем не менее его участие, возможно, не играет ключевую роль. Вполне вероятно существование активного взаимодействия между p38 MAPK каскадом и компонентами ERK путем торможения в клетках NES2Y. Таким образом, ингибирование ERK каскада p38 MAPK не имеет столь важного значения для SA-индуцированного апоптоза.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

p38 MAPK; ERK; жирные кислоты; бета-клетки поджелудочной железы; апоптоз; NES2Y.

ИНФОРМАЦИЯ О ФИНАНСИРОВАНИИ

Эта работа была проведена при поддержке исследовательских проектов GAUK 1270213, UNCE 204015 и PRVOUK P31 из Карлова университета в Праге, Чехия.



doi: 10.14341/probl201662514-16

RENAL DYSFUNCTION MARKERS IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE 1 AFTER KIDNEY OR SIMULTANEOUS KIDNEY-PANCREAS TRANSPLANTATION

A. Glazunova¹, L. Nikankina, A. Il'in,
M. Shamkhalova¹, G. Musaeva², M. Shestakova^{1,2},
Y. Moysyuk³, I. Dedov¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

³Academician V.I. Shumakov federal research center of transplantology and artificial organs, Moscow, Russian Federation

Objective. To examine kidney transplant dysfunction markers in patients with diabetes mellitus type 1 (T1DM) after kidney transplantation (KT) and simultaneous kidney-pancreas transplantation (SPK).

Material and methods. The study included 20 patients after successful SPK (group 1) and 41 patients after KT (21 received insulin pump therapy (group 2), 20 — multiple daily injections

Table 1. Renal transplant dysfunction markers

Parametrs	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4
TGF b1 (serum, pg/ml)	32999 [24514; 3917]	24473 [21752; 33330]	25139 [11367; 2862]	26986 [17347; 4266]
VEGF A (serum, pg/ml)	471,9 [296; 530,6] [#]	407,6 [301,6; 522,2] [#]	226,6 [177,8; 367,4]	467,4 [288,3; 474,8]
CYS C, (serum, ng/ml)	1047 [985; 1295] ^{*∞}	1252,9 [1151; 1540] ^{#∞}	1113,32 [986; 1257] ^{\$}	728,8 [592,9; 765,3]
Osteopontin (serum, ng/ml)	3,51 [2,7; 4,9] ^{*∞}	4,28 [2,8; 8,2] [∞]	4,71 [3,6; 12,7] ^{\$}	2,86 [2,2; 3,1]
MMP-9 (urine, ng/ml)	1,15 [1,1; 1,7]	1,30 [1,2; 1,9] [#]	1,10 [0,9; 1,3]	1,22 [1,0; 1,3]
IP-10 (urine, ng/ml)	17,83 [17,32; 18,36]	17,83 [17,32; 18,36]	18,36 [17,83; 18,90]	18,36 [17,83; 18,90]
CYS C (urine, ng/ml)	10407 [5812; 16306]	15574 [7518; 28397]	13329 [7006; 24624]	14701 [3643; 26666]
Podocin (urine, ng/ml)	0,41 [0,18; 0,51] [#]	0,49 [0,26; 0,69]	0,56 [0,38; 0,79] ^{\$}	0,36 [0,1; 0,51]
Nephrin (urine, ng/ml)	0,0 [0,0; 0,1]	0,0 [0,0; 0,1]	0,0 [0,0; 0,07]	0,07 [0,0; 0,1]
KIM-1 (urine, ng/ml)	211,8 [83,3; 368,4]	314,9 [152,1; 508,6]	338,7 [191,3; 594,0]	359,2 [204,4; 494,5]
NGAL (urine, ng/ml)	2,4 [1,7; 6,7] [*]	7,8 [2,8; 14,5] [∞]	2,9 [1,8; 12,0] ^{\$}	2,3 [1,7; 7,3]

* — $p<0,01$ (1—2); [#] — $p<0,01$ (1,2—3); [∞] — $p<0,01$ (1,2—4); ^{\$} — $p<0,01$ (3—4).

of insulin (group 3). Post transplantation period at the time of inclusion in the KT group was 8 months [7; 8], in SPK-11 months [8; 18]. The control group consisted of 15 patients with DM1 without diabetic nephropathy (group 4). Sex, age and duration of T1DM were comparable. Donors of SPK were younger than KT: 29 [25; 33] vs 46 [30; 51] years $p<0,01$ and transplant cold ischemia time was less 8 [7; 10] vs 11,5 [1; 17] hours respectively, $p<0,01$. After 9 months of observation biomarkers of dysfunction of renal transplant: Cystatin C (serum, urine); NGAL, KIM-1, podocin, nephrin, IL-18, IP-10 (urine), TGF-β1, MMP-9, VEGF-A, Osteopontin — (OPN) (serum) were defined.

Results. the level of GFR in patients after transplantation was C2 stage, albuminuria A1 of chronic kidney disease. In the group of patients with T1DM after successful SPK and KT revealed a significant increase in markers of renal dysfunction (cystatin C (serum), NGAL, Podocin, OPN) compared with the control group despite of carbohydrate metabolism compensation (**Tabl. 1**). High level and a negative associated of blood cystatin C with GFR ($r=-0,36$; $p<0,05$) and positive with albuminuria ($r=0,40$; $p<0,05$), as well as a direct link of podocin urine-with blood creatinine ($r=0,35$; $p<0,05$) and NGAL with albuminuria ($r=0,35$; $p<0,05$) in recipients after transplantation were defined. Association between podocin with MMP-9 ($r=0,46$; $p<0,05$) and NGAL ($r=0,33$; $p<0,05$) indicated correlation of stress factors of renal microstructures in posttransplantation patients.

Conclusion. High levels of renal graft dysfunction biomarkers in the examined patients (including those after SPK) show

the persistence of damage to the microstructures with stable graft function and demonstrate the need to control all factors in the preservation of renal function.

KEYWORDS

Kidney transplant dysfunction markers; diabetes mellitus type 1; kidney transplantation; simultaneous kidney-pancreas transplantation.

ОЦЕНКА МАРКЕРОВ ДИСФУНКЦИИ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-ГО ТИПА ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ ИЛИ СОЧЕТАННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ И ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.М. Глазунова¹, Л.В. Никанкина¹,
А.В. Ильин¹, М.Ш. Шамхалова¹, Г.М. Мусаева²,
М.В. Шестакова^{1,2}, Я.Г. Мойсяк³, И.И. Дедов¹

¹ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

²ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

³ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Цель — исследовать ранние маркеры дисфункции почечного трансплантата у пациентов с сахарным диабетом

Таблица 1. Сравнение маркеров дисфункции почечного трансплантата у больных с СД1 после трансплантации

Параметр	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
TGF b1 (serum, pg/ml)	32999 [24514; 3917]	24473 [21752; 33330]	25139 [11367; 2862]	26986 [17347; 4266]
VEGF A (serum, pg/ml)	471,9 [296; 530,6] [#]	407,6 [301,6; 522,2] [#]	226,6 [177,8; 367,4]	467,4 [288,3; 474,8]
CYS C, (serum, ng/ml)	1047 [985; 1295] ^{*∞}	1252,9 [1151; 1540] ^{#∞}	1113,32 [986; 1257] ^{\$}	728,8 [592,9; 765,3]
Osteopontin (serum, ng/ml)	3,51 [2,7; 4,9] ^{*∞}	4,28 [2,8; 8,2] [∞]	4,71 [3,6; 12,7] ^{\$}	2,86 [2,2; 3,1]
MMP-9 (urine, ng/ml)	1,15 [1,1; 1,7]	1,30 [1,2; 1,9] [#]	1,10 [0,9; 1,3]	1,22 [1,0; 1,3]
IP-10 (urine, ng/ml)	17,83 [17,32; 18,36]	17,83 [17,32; 18,36]	18,36 [17,83; 18,90]	18,36 [17,83; 18,90]
CYS C (urine, ng/ml)	10407 [5812; 16306]	15574 [7518; 28397]	13329 [7006; 24624]	14701 [3643; 26666]
Podocin (urine, ng/ml)	0,41 [0,18; 0,51] [#]	0,49 [0,26; 0,69]	0,56 [0,38; 0,79] ^{\$}	0,36 [0,1; 0,51]
Nephrin (urine, ng/ml)	0,0 [0,0; 0,1]	0,0 [0,0; 0,1]	0,0 [0,0; 0,07]	0,07 [0,0; 0,1]
KIM-1 (urine, ng/ml)	211,8 [83,3; 368,4]	314,9 [152,1; 508,6]	338,7 [191,3; 594,0]	359,2 [204,4; 494,5]
NGAL (urine, ng/ml)	2,4 [1,7; 6,7] [*]	7,8 [2,8; 14,5] [∞]	2,9 [1,8; 12,0] ^{\$}	2,3 [1,7; 7,3]

* — $p<0,01$ (1—2); [#] — $p<0,01$ (1,2—3); [∞] — $p<0,01$ (1,2—4); ^{\$} — $p<0,01$ (3—4).

Table 1. Renal transplant dysfunction markers

Parametrs	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4
TGF b1 (serum, pg/ml)	32999 [24514; 3917]	24473 [21752; 33330]	25139 [11367; 2862]	26986 [17347; 4266]
VEGF A (serum, pg/ml)	471,9 [296; 530,6] [#]	407,6 [301,6; 522,2] [#]	226,6 [177,8; 367,4]	467,4 [288,3; 474,8]
CYS C, (serum, ng/ml)	1047 [985; 1295] ^{*∞}	1252,9 [1151; 1540] ^{*∞}	1113,32 [986; 1257] [§]	728,8 [592,9; 765,3]
Osteopontin (serum, ng/ml)	3,51 [2,7; 4,9] ^{*∞}	4,28 [2,8; 8,2] [∞]	4,71 [3,6; 12,7] [§]	2,86 [2,2; 3,1]
MMP-9 (urine, ng/ml)	1,15 [1,1; 1,7]	1,30 [1,2; 1,9] [#]	1,10 [0,9; 1,3]	1,22 [1,0; 1,3]
IP-10 (urine, ng/ml)	17,83 [17,32; 18,36]	17,83 [17,32; 18,36]	18,36 [17,83; 18,90]	18,36 [17,83; 18,90]
CYS C (urine, ng/ml)	10407 [5812; 16306]	15574 [7518; 28397]	13329 [7006; 24624]	14701 [3643; 26666]
Podocin (urine, ng/ml)	0,41 [0,18; 0,51] [#]	0,49 [0,26; 0,69]	0,56 [0,38; 0,79] [§]	0,36 [0,1; 0,51]
Nephrin (urine, ng/ml)	0,0 [0,0; 0,1]	0,0 [0,0; 0,1]	0,0 [0,0; 0,07]	0,07 [0,0; 0,1]
KIM-1 (urine, ng/ml)	211,8 [83,3; 368,4]	314,9 [152,1; 508,6]	338,7 [191,3; 594,0]	359,2 [204,4; 494,5]
NGAL (urine, ng/ml)	2,4 [1,7; 6,7] [*]	7,8 [2,8; 14,5] [∞]	2,9 [1,8; 12,0] [§]	2,3 [1,7; 7,3]

* — $p<0,01$ (1—2); [#] — $p<0,01$ (1,2—3); [∞] — $p<0,01$ (1,2—4); [§] — $p<0,01$ (3—4).

of insulin (group 3). Post transplantation period at the time of inclusion in the KT group was 8 months [7; 8], in SPK-11 months [8; 18]. The control group consisted of 15 patients with DM1 without diabetic nephropathy (group 4). Sex, age and duration of T1DM were comparable. Donors of SPK were younger than KT: 29 [25; 33] vs 46 [30; 51] years $p<0,01$ and transplant cold ischemia time was less 8 [7; 10] vs 11,5 [1; 17] hours respectively, $p<0,01$. After 9 months of observation biomarkers of dysfunction of renal transplant: Cystatin C (serum, urine); NGAL, KIM-1, podocin, nephrin, IL-18, IP-10 (urine), TGF- β 1, MMP-9, VEGF-A, Osteopontin — (OPN) (serum) were defined.

Results. the level of GFR in patients after transplantation was C2 stage, albuminuria A1 of chronic kidney disease. In the group of patients with T1DM after successful SPK and KT revealed a significant increase in markers of renal dysfunction (cystatin C (serum), NGAL, Podocin, OPN) compared with the control group despite of carbohydrate metabolism compensation (**Tabl. 1**). High level and a negative associated of blood cystatin C with GFR ($r=-0,36$; $p<0,05$) and positive with albuminuria ($r=0,40$; $p<0,05$), as well as a direct link of podocin urine-with blood creatinine ($r=0,35$; $p<0,05$) and NGAL with albuminuria ($r=0,35$; $p<0,05$) in recipients after transplantation were defined. Association between podocin with MMP-9 ($r=0,46$; $p<0,05$) and NGAL ($r=0,33$; $p<0,05$) indicated correlation of stress factors of renal microstructures in posttransplantation patients.

Conclusion. High levels of renal graft dysfunction biomarkers in the examined patients (including those after SPK) show

the persistence of damage to the microstructures with stable graft function and demonstrate the need to control all factors in the preservation of renal function.

KEYWORDS

Kidney transplant dysfunction markers; diabetes mellitus type 1; kidney transplantation; simultaneous kidney-pancreas transplantation.

ОЦЕНКА МАРКЕРОВ ДИСФУНКЦИИ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-ГО ТИПА ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ ИЛИ СОЧЕТАННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ И ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.М. Глазунова¹, Л.В. Никанкина¹,
А.В. Ильин¹, М.Ш. Шамхалова¹, Г.М. Мусаева²,
М.В. Шестакова^{1,2}, Я.Г. Мойсяк³, И.И. Дедов¹

¹ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

²ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

³ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Цель — исследовать ранние маркеры дисфункции почечного трансплантата у пациентов с сахарным диабетом

Таблица 1. Сравнение маркеров дисфункции почечного трансплантата у больных с СД1 после трансплантации

Параметр	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
TGF b1 (serum, pg/ml)	32999 [24514; 3917]	24473 [21752; 33330]	25139 [11367; 2862]	26986 [17347; 4266]
VEGF A (serum, pg/ml)	471,9 [296; 530,6] [#]	407,6 [301,6; 522,2] [#]	226,6 [177,8; 367,4]	467,4 [288,3; 474,8]
CYS C, (serum, ng/ml)	1047 [985; 1295] ^{*∞}	1252,9 [1151; 1540] ^{*∞}	1113,32 [986; 1257] [§]	728,8 [592,9; 765,3]
Osteopontin (serum, ng/ml)	3,51 [2,7; 4,9] ^{*∞}	4,28 [2,8; 8,2] [∞]	4,71 [3,6; 12,7] [§]	2,86 [2,2; 3,1]
MMP-9 (urine, ng/ml)	1,15 [1,1; 1,7]	1,30 [1,2; 1,9] [#]	1,10 [0,9; 1,3]	1,22 [1,0; 1,3]
IP-10 (urine, ng/ml)	17,83 [17,32; 18,36]	17,83 [17,32; 18,36]	18,36 [17,83; 18,90]	18,36 [17,83; 18,90]
CYS C (urine, ng/ml)	10407 [5812; 16306]	15574 [7518; 28397]	13329 [7006; 24624]	14701 [3643; 26666]
Podocin (urine, ng/ml)	0,41 [0,18; 0,51] [#]	0,49 [0,26; 0,69]	0,56 [0,38; 0,79] [§]	0,36 [0,1; 0,51]
Nephrin (urine, ng/ml)	0,0 [0,0; 0,1]	0,0 [0,0; 0,1]	0,0 [0,0; 0,07]	0,07 [0,0; 0,1]
KIM-1 (urine, ng/ml)	211,8 [83,3; 368,4]	314,9 [152,1; 508,6]	338,7 [191,3; 594,0]	359,2 [204,4; 494,5]
NGAL (urine, ng/ml)	2,4 [1,7; 6,7] [*]	7,8 [2,8; 14,5] [∞]	2,9 [1,8; 12,0] [§]	2,3 [1,7; 7,3]

* — $p<0,01$ (1—2); [#] — $p<0,01$ (1,2—3); [∞] — $p<0,01$ (1,2—4); [§] — $p<0,01$ (3—4).

1-го типа (СД1) после трансплантации почки (ТП) и сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы (СТПЖиП).

Материал и методы. В исследование были включены 20 пациентов после успешно проведенной СТПЖиП (гр1) и 41 пациент после ТП: (из них — 21 получал помповую инсулинотерапию (2-я группа), 20 — многократные инъекции инсулина (3-я группа). Посттрансплантационный период на момент включения пациентов с ТП 8 мес [7; 8], группы с СТПЖиП 11 мес [8; 18]. Контрольную группу составили 15 пациентов с СД1 без диабетической нефропатии (4-я группа). Пациенты были сопоставимы по полу, возрасту и длительности СД1. Доноры СТПЖиП были моложе по сравнению с ТП 29 [25; 33] vs 46 [30; 51] лет $p<0,01$ и с меньшим временем холодовой ишемии 8 [7; 10] vs 11,5 [1; 17] ч ($p<0,01$). Через 9 мес наблюдения были определены основные биомаркеры дисфункции нефротрансплантата с помощью стандартных наборов: Цистатин С (сыворотка, моча); NGAL, KIM-1, Подоцин, Нефрин, IL-18 (моча), TGF- β 1 MMP-9, VEGF-A, Остеопонтин (сыворотка крови).

Результаты. Уровень СКФ у пациентов после трансплантации соответствовал стадии С2, альбуминурия категории А1 хронической болезни почек. В группе пациентов после успешно проведенной СТПЖиП выявлено значимое повышение маркеров почечной дисфункции (Цистатин С, NGAL, Подоцин, Остеопонтин) в сравнении с контрольной группой ($p<0,05$) независимо от компенсации углеводного обмена (табл. 1). Определены высокий уровень и отрицательная связь Цистатина С крови с СКФ ($r=-0,36$; $p<0,05$) и положительная с альбуминурией ($r=0,40$; $p<0,05$), а также прямая связь Подоцина мочи с креатинином крови ($r=0,35$; $p<0,05$) и NGAL — с альбуминурией ($r=0,35$; $p<0,05$) у реципиентов после трансплантации, свидетельствующая о сопряженности факторов стресса почечных микроструктур у посттрансплантационных пациентов.

Выводы. Высокий уровень биомаркеров дисфункции почечного трансплантата у обследованных пациентов (включая лиц после СТПЖиП) отражает персистирование процесса повреждения микроструктур трансплантата при стабильной его функции и свидетельствует о необходимости управления всеми факторами сохранения функции почек.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Маркеры дисфункции почечного трансплантата; сахарный диабет 1 типа; трансплантация почки; сочетанная трансплантация почки и поджелудочной железы.



doi: 10.14341/probl201662516-17

EVALUATION OF VIBRATION SENSITIVITY VIOLATION AS EARLY DIAGNOSIS OF DIABETIC DISTAL POLYNEUROPATHY IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES

A. Sosedkova, Y. Dydysheva

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus Republic

Distal sensorimotor polyneuropathy (DSPN) is a severe complication and the most common form of peripheral neuropathies in patients with type 2 diabetes (T2D). Nowadays,

interest in the DSPN has increased significantly due to the increase of incidence of T2D, as well as the severity of its clinical manifestations.

This study aimed to assess the prevalence of DSPN in patients with T2D using Vibratip device as an alternative test for early diagnosis of vibration perception disorders.

Material and methods. This study was a cross sectional observational design. Height, weight, body mass index (BMI), systolic and diastolic blood pressure measured according to standard protocol. The information about T2D duration and treatment, diabetic complications, concomitant diseases and its treatment, data about laboratory parameters (level of HbA_{1c} during the last six months, total cholesterol and triglycerides) collected from local database. All participants examined with Vibratip on both feet. Vibratip is new device using standardized vibration for DSPN detection. Vibratip is applied to the patients feet, testing two sites on both feet (1st metatarsal head on the plantar surface and hallux pump) - once whilst non-vibrating and once whilst vibrating and the patients (with their eyes closed) is asked to indicate when they feel the vibration.

Results. 2757 women and 1546 men aged 22–89 years selected from the six regions of the Republic of Belarus and Minsk-city. Among the 4303 subjects 7.78% (n=335) took place in this study aged less than 45 years (young patients), 65.4 % (n=2814) aged 45–65 years and 26.49% (n=1140) aged more than 65 years old. Average age was 59 ± 10.4 ; average body mass index (BMI) — $32.2 \pm 5.6 \text{ kg/m}^2$. Participants with normal body mass index composed 9.02% (n=388), participants with superfluous body mass and obesity — 91% (n=3915). 710 (16.5%) participants were smoking, 2649 (61 %) suffered from high blood pressure. The most participants 1428 (33%) were treated by statins compared with fibrates 131 (3%). In patients with clinical symptoms of DSPN more often was pain (in 775 cases — 18.0%), burning (in 775 cases — 16.4%), numbness (in 1144 cases — 26.6%), feeling of pins and needles (in 921 cases — 21.4%) and feeling of electric shock (in 235 cases — 5.5%). In patients with vibration sensitivity disorders were subjects with previous diagnosis of DSPN 1813 (42.13%) and subjects without previous diagnosis of DSPN 850 (19.75%). Amount subjects with asymptomatic vibration sensitivity disorder without clinical symptoms DSPN was 1640 (38.12%).

Conclusions. In 20% of patients T2D with impaired vibration sensitivity, established with the device Vibratip, defined pre-clinical stage of DSPN. Given the ease of use of the device Vibratip advisable its use as a screening method for early diagnosis of DSPN in clinical practice.

KEYWORDS

Distal sensorimotor polyneuropathy; type 2 diabetes; Vibratip device.

ОЦЕНКА НАРУШЕНИЯ ВИБРАЦИОННОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ В КАЧЕСТВЕ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ДИСТАЛЬНОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

A. Соседкова, Ю. Дыдышко

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

Дистальная сенсомоторная полинейропатия (ДСПН) является тяжелым осложнением и наиболее распространенной

1-го типа (СД1) после трансплантации почки (ТП) и сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы (СТПЖиП).

Материал и методы. В исследование были включены 20 пациентов после успешно проведенной СТПЖиП (гр1) и 41 пациент после ТП: (из них — 21 получал помповую инсулинотерапию (2-я группа), 20 — многократные инъекции инсулина (3-я группа). Посттрансплантационный период на момент включения пациентов с ТП 8 мес [7; 8], группы с СТПЖиП 11 мес [8; 18]. Контрольную группу составили 15 пациентов с СД1 без диабетической нефропатии (4-я группа). Пациенты были сопоставимы по полу, возрасту и длительности СД1. Доноры СТПЖиП были моложе по сравнению с ТП 29 [25; 33] vs 46 [30; 51] лет $p<0,01$ и с меньшим временем холодовой ишемии 8 [7; 10] vs 11,5 [1; 17] ч ($p<0,01$). Через 9 мес наблюдения были определены основные биомаркеры дисфункции нефротрансплантата с помощью стандартных наборов: Цистатин С (сыворотка, моча); NGAL, KIM-1, Подоцин, Нефрин, IL-18 (моча), TGF- β 1 MMP-9, VEGF-A, Остеопонтин (сыворотка крови).

Результаты. Уровень СКФ у пациентов после трансплантации соответствовал стадии С2, альбуминурия категории А1 хронической болезни почек. В группе пациентов после успешно проведенной СТПЖиП выявлено значимое повышение маркеров почечной дисфункции (Цистатин С, NGAL, Подоцин, Остеопонтин) в сравнении с контрольной группой ($p<0,05$) независимо от компенсации углеводного обмена (табл. 1). Определены высокий уровень и отрицательная связь Цистатина С крови с СКФ ($r=-0,36$; $p<0,05$) и положительная с альбуминурией ($r=0,40$; $p<0,05$), а также прямая связь Подоцина мочи с креатинином крови ($r=0,35$; $p<0,05$) и NGAL — с альбуминурией ($r=0,35$; $p<0,05$) у реципиентов после трансплантации, свидетельствующая о сопряженности факторов стресса почечных микроструктур у посттрансплантационных пациентов.

Выводы. Высокий уровень биомаркеров дисфункции почечного трансплантата у обследованных пациентов (включая лиц после СТПЖиП) отражает персистирование процесса повреждения микроструктур трансплантата при стабильной его функции и свидетельствует о необходимости управления всеми факторами сохранения функции почек.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Маркеры дисфункции почечного трансплантата; сахарный диабет 1 типа; трансплантация почки; сочетанная трансплантация почки и поджелудочной железы.



doi: 10.14341/probl201662516-17

EVALUATION OF VIBRATION SENSITIVITY VIOLATION AS EARLY DIAGNOSIS OF DIABETIC DISTAL POLYNEUROPATHY IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES

A. Sosedkova, Y. Dydysheva

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus Republic

Distal sensorimotor polyneuropathy (DSPN) is a severe complication and the most common form of peripheral neuropathies in patients with type 2 diabetes (T2D). Nowadays,

interest in the DSPN has increased significantly due to the increase of incidence of T2D, as well as the severity of its clinical manifestations.

This study aimed to assess the prevalence of DSPN in patients with T2D using Vibratip device as an alternative test for early diagnosis of vibration perception disorders.

Material and methods. This study was a cross sectional observational design. Height, weight, body mass index (BMI), systolic and diastolic blood pressure measured according to standard protocol. The information about T2D duration and treatment, diabetic complications, concomitant diseases and its treatment, data about laboratory parameters (level of HbA_{1c} during the last six months, total cholesterol and triglycerides) collected from local database. All participants examined with Vibratip on both feet. Vibratip is new device using standardized vibration for DSPN detection. Vibratip is applied to the patients feet, testing two sites on both feet (1st metatarsal head on the plantar surface and hallux pump) - once whilst non-vibrating and once whilst vibrating and the patients (with their eyes closed) is asked to indicate when they feel the vibration.

Results. 2757 women and 1546 men aged 22–89 years selected from the six regions of the Republic of Belarus and Minsk-city. Among the 4303 subjects 7.78% (n=335) took place in this study aged less than 45 years (young patients), 65.4 % (n=2814) aged 45–65 years and 26.49% (n=1140) aged more than 65 years old. Average age was 59 ± 10.4 ; average body mass index (BMI) — 32.2 ± 5.6 kg/m². Participants with normal body mass index composed 9.02% (n=388), participants with superfluous body mass and obesity — 91% (n=3915). 710 (16.5%) participants were smoking, 2649 (61 %) suffered from high blood pressure. The most participants 1428 (33%) were treated by statins compared with fibrates 131 (3%). In patients with clinical symptoms of DSPN more often was pain (in 775 cases — 18.0%), burning (in 775 cases — 16.4%), numbness (in 1144 cases — 26.6%), feeling of pins and needles (in 921 cases — 21.4%) and feeling of electric shock (in 235 cases — 5.5%). In patients with vibration sensitivity disorders were subjects with previous diagnosis of DSPN 1813 (42.13%) and subjects without previous diagnosis of DSPN 850 (19.75%). Amount subjects with asymptomatic vibration sensitivity disorder without clinical symptoms DSPN was 1640 (38.12%).

Conclusions. In 20% of patients T2D with impaired vibration sensitivity, established with the device Vibratip, defined pre-clinical stage of DSPN. Given the ease of use of the device Vibratip advisable its use as a screening method for early diagnosis of DSPN in clinical practice.

KEYWORDS

Distal sensorimotor polyneuropathy; type 2 diabetes; Vibratip device.

ОЦЕНКА НАРУШЕНИЯ ВИБРАЦИОННОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ В КАЧЕСТВЕ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ДИСТАЛЬНОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

A. Соседкова, Ю. Дыдышко

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

Дистальная сенсомоторная полинейропатия (ДСПН) является тяжелым осложнением и наиболее распространенной

ненной формой периферической нейропатии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2). В настоящее время интерес к ДСПН значительно возрос в связи с увеличением частоты СД2 и тяжестью его клинических проявлений.

Цель исследования — оценка распространенности ДСПН у пациентов с СД2 с использованием устройства Вибратип в качестве альтернативного теста для ранней диагностики расстройств восприятия вибрации.

Материал и методы. Проведено скрининговое однокомпонентное исследование. Рост, масса тела, индекс массы тела (ИМТ), систолическое и диастолическое артериальное давление оценены согласно стандартному протоколу. Информация о длительности СД и лечении диабетических осложнений, сопутствующих заболеваниях и проводимой терапии, данные о лабораторных показателях (уровень HbA_{1c} в течение последних 6 мес, общего холестерина и триглицеридов) собраны из локальной базы данных. Всем участникам приведен осмотр обеих ног с использованием прибора Вибратип.

Вибратип — новое устройство, представляющее собой постоянный источник мягкой вибрации для оценки вибрационной чувствительности стоп пациента с СД. Вибратип применяется к подошвенной поверхности обеих стоп пациентов на двух участках (область головки 1-й плюсневой кости и верхушка большого пальца стопы). Исследование проводится в каждой точке 2 раза — с вибрацией и без. Пациента просят закрыть глаза и указать, когда он чувствует вибрацию.

Результаты. Обследованы 2757 женщин и 1546 мужчин в возрасте 22—89 лет, отобранных из шести регионов Республики Беларусь и Минска. Лица в возрасте менее 45 лет (молодые пациенты) составили 7,78% (*n*=335), в возрасте 45–65 лет — 65,4% (*n*=2814) и в возрасте более 65 лет — 26,49% (*n*=1140), средний возраст обследованных — 59±10,4 года. Значение ИМТ составило 32,2±5,6 кг/м², при этом нормальный ИМТ выявлен у 9,02% (*n*=388) участников, избыточная масса тела и ожирение — у 91% (*n*=3915) участников. 16,5% (710) обследованных курили, 61% (2649) имели высокое артериальное давление. Преимущественно пациенты получали статины — 33% (1428), фибрараты — только 3% (131). У пациентов с клиническими проявлениями ДСПН среди симптомов преобладала боль — у 18,0% (775) обследованных. Также имели место жжение — у 16,4% (775) обследованных, онемение — у 26,6% (1144), покалывания — у 21,4% (921), ощущение удара электрическим током — у 5,5% (235). Среди пациентов с нарушениями вибрационной чувствительности только 1813 (42,13%) человек имели ранее выявленную ДСПН, а у 850 (19,75%) пациентов полинейропатия не была диагностирована на момент исследования. Количество пациентов без нарушения вибрационной чувствительности и клинических симптомов нейропатии составило 1640 (38,12%) человек.

Выводы. У 20% пациентов с СД2 с нарушениями вибрационной чувствительности, выявленными устройством Вибратип, определены доклинические стадии ДСПН. Учитывая простоту использования прибора Вибратип целесообразно его применение в качестве скринингового метода ранней диагностики ДСПН в клинической практике.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Дистальная сенсомоторная полинейропатия; сахарный диабет 2-го типа; устройство Вибратип.



doi: 10.14341/probl201662517-18

SERUM BUT NOT SALIVARY CORTISOL LEVELS ARE INFLUENCED BY DAILY GLYCEMIC OSCILLATIONS IN TYPE 2 DIABETES

L. Scappaticcio, M. Ida Maiorino, E. Della Volpe, O. Casciano, P. Cirillo, M. Caputo, K. Esposito, D. Giugliano, G. Bellastella

Second University of Naples, Naples, Italy

Diurnal salivary and plasma cortisol variations are considered valid expression of circadian cortisol rhythmicity. The aim of this study was to assess the reliability of salivary and plasma cortisol evaluating if glycemia and glycemic oscillations may interfere with their concentration.

Material and methods. Forty-seven type 2 diabetic patients and 31 controls were studied for glycemic profile and diurnal salivary and plasma cortisol variations on two contemporary samples taken at 08:00 a.m. and 11:00 p.m (Late Night, LN). Glucose variability was evaluated in diabetic patients by considering the standard deviation of blood glucose (BGSD) readings, by calculating the mean amplitude of glycemic excursions (MAGEs) and continuous overlapping net glycemic action (CONGA).

Results. A significant correlation between LN serum cortisol and morning fasting glycemia ($r=0.78$; $p=0.004$) was observed in T2DM group but not in the control group ($r=0.09$; $p=0.74$). While LN serum cortisol significantly correlated with CONGA in diabetic patients ($r=0.50$; $p<0.001$), LN salivary cortisol did not correlate with any indices of glucose variability. Moreover, a highly significant correlation between LN salivary and LN serum cortisol concentrations was found in control group ($r=0.80$; $p<0.001$) but not in diabetic patients ($r=0.07$; $p=0.62$).

Conclusions. This study shows for the first time that late night salivary cortisol may give more information than late night plasma cortisol on the dynamic of adrenal function of type 2 diabetic patients, as it is not significantly influenced by glycemic variations.

KEYWORDS

Salivary and serum cortisol; type 2 diabetes.

УРОВЕНЬ КОРТИЗОЛА В СЫВОРОТКЕ, НО НЕ В СЛЮНЕ ЗАВИСИТ ОТ КОЛЕБАНИЙ УРОВНЯ ГЛЮКОЗЫ В ТЕЧЕНИЕ СУТОК ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2-ГО ТИПА

L. Scappaticcio, M. Ida Maiorino, E. Della Volpe, O. Casciano, P. Cirillo, M. Caputo, K. Esposito, D. Giugliano, G. Bellastella

Second University of Naples, Неаполь, Италия

Введение. Суточные колебания уровня кортизола в плазме и слюне являются отражением его циркадианного ритма. Целью исследования являлось определение досто-