

# Особенности нутриционного статуса у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, находящихся на программном гемодиализе

Н.А. Михайлова<sup>1</sup>, С.В. Тишкина<sup>2</sup>, В.М. Ермоленко<sup>1</sup>, А.М. Керцев<sup>2</sup>,  
А.В. Пушкина<sup>3</sup>, А.В. Тишкина<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России,

125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

<sup>2</sup> ГБУЗ «Городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения г. Москвы», 117049, Россия, Москва, Ленинский просп., д. 8

<sup>3</sup> ООО «Компания «Фесфарм», 121309, Россия, Москва, Физкультурный проезд, д. 6

## Particularities of nutritional status in patients with diabetes mellitus on maintenance hemodialysis

N.A. Mikhaylova<sup>1</sup>, S.V. Tishkina<sup>2</sup>, V.M. Ermolenko<sup>1</sup>, A.M. Kertsev<sup>2</sup>, A.V. Pushkina<sup>3</sup>, A.V. Tishkina<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Russian medical academy of continuous professional education,  
2/1 Barrikadnaya st, build 1, 125993, Moscow, Russia

<sup>2</sup> N.I. Pirogov Moscow City Clinical Hospital №1, 8 Leninsky av., 117049, Moscow, Russia

<sup>3</sup> ООО "Fespharm Company", 6 Fizkulturny proezd, 121309, Moscow, Russia

**Ключевые слова:** белково-энергетическая недостаточность, нутриционный статус, программный гемодиализ, сахарный диабет II типа

### Резюме

**Введение:** неблагоприятные изменения нутриционного статуса и состава тканей тела широко распространены среди пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) на диализе. Сахарный диабет 2 типа (СД2) в сочетании с ХБП является дополнительным фактором нарушения питания вследствие большей активности воспаления и инсулинорезистентности. Количество исследовательских работ по оценке нутриционного статуса у диализных пациентов с СД2 и ХБП ограничено, несмотря на увеличивающееся количество таких пациентов в диализной популяции.

**Цель исследования:** сравнить нутриционный статус пациентов на гемодиализе с СД2 и без СД2 и выявить взаимосвязи между нутриционным статусом этих пациентов и параметрами воспаления.

**Материал и методы:** 79 пациентов (в возрасте от 50 до 70 лет) были разделены на 2 группы: 40 с СД2 и 39 без СД2. В исследование не включались пациенты с тяжелыми осложнениями СД2 или декомпенсацией. Обследование включало антропометрию, определение состава тканей тела методами биоимпеданса, биохимический анализ крови (включая основные параметры нутриционного статуса и воспаления). Все пациенты вели 3-х дневные пищевые дневники для оценки потребления нутриентов и калорий.

**Результаты:** группы не различались по возрасту, полу, коморбидности, продолжительности и адекватности гемодиализа. ИМТ и степень абдоминального ожирения были достоверно выше в группе СД2, но тощая масса (ТМ), сила кисти и скорость ходьбы – достоверно ниже. У пациентов с СД2 был достоверно ниже уровень транстиретина, который более точно отражает белково-энергетическую недостаточность, чем альбумин. Уровни КППГ и СРБ не различались между группами, но были в 2 раза выше нормы. Другие маркеры воспаления (ИЛ 1, ИЛ 6) были достоверно выше в группе с СД2. Потребление белка и калорий было ниже диетических рекомендаций для диализ-

Адрес для переписки: Наталья Алексеевна Михайлова

e-mail: natmikhailova@mail.ru

Corresponding author: Dr. Nataliia A. Mikhailova

e-mail: natmikhailova@mail.ru

ных пациентов в группе с СД2. Мы выявили позитивную корреляцию между потребляемым белком и уровнем альбумина и транстиретина в крови и отрицательную с уровнями ИЛ 1, И 6 и КРП в группе с СД2. У пациентов без СД2 выявлена негативная корреляция между ТМ и СРБ.

**Заключение:** степень персистирующего воспаления и саркопении более выражены у пациентов с СД2. Возможной причиной более низкого потребления белка и калорий у этих пациентов является отсутствие аппетита вследствие усиления хронического воспаления.

### Abstract

**Background:** unfavorable changes in nutrition and body composition is highly prevalent in patients with chronic kidney disease (CKD) on hemodialysis. Diabetes mellitus type 2 (DM2) coupled with CKD should be considered as an additional factor for nutrition abnormalities in dialysis patients due to more a prominent inflammatory status and insulin resistance. Only limited number of investigations addressed the nutritional status of patients with combined CKD and DM2 pathology, in spite of increasing number of patients with diabetes in the dialysis population.

**Objectives:** the aims of our study were to compare the nutritional status in hemodialysis patients with and without DM2 and to evaluate relationship between nutritional status parameters and inflammatory markers.

**Methods:** 79 dialysis patients (50 to 70 years) were divided in two groups: 40 with DM2 and 39 without it. In the DM2 group. None of the patients had heavy diabetes complications or decompensation. The examination included anthropometry, measurement of body composition by bioimpedance analysis, biochemical assays (including the main parameters of nutritional status and inflammation). All patients kept a 3-days food diary for assessment of nutrient and energy intake.

**Results:** the groups did not differ by age, gender, comorbidity, dialysis duration and adequacy. BMI and degree of abdominal obesity were significantly higher in the DM2 group, but lean mass (LM), handgrip strength and gait velocity were significantly less. The transthyretin level, a more accurate characterizes of protein-energy waste than albumin was significantly decreased in the DM2 group. The levels of AGE and CRP did not differ between the groups, although were twice higher than normal values. Other inflammatory markers (IL1, IL6) were significantly higher in the DM2 group. Protein and energy intake were under dietary recommendations for patients in the DM2 group. A positive correlation between protein intake and levels of albumin and transthyretin and negative association with IL1, IL6 and AGE in patients with DM2 was identified. A negative correlation between LM and CRP was found in patients without DM2.

**Conclusion:** persistent inflammation and sarcopenia were more prominent in hemodialysis patients with DM2. An absence of appetite due to inflammation is a probable cause of low protein and energy intake in those patients.

**Key words:** protein-energy wasting, nutritional status, maintenance hemodialysis, diabetes mellitus type 2

## Введение

Согласно определению ВОЗ, нутриционный статус – это комплекс клинических, антропометрических и лабораторных показателей, характеризующих количественное соотношение мышечной и жировой массы тела пациента. В 1961 г. Объединенным комитетом экспертов ФАО/ВОЗ (Продовольственная и сельскохозяйственная ассоциация/Всемирная организация здравоохранения – специализированные организации ООН) по вопросам питания был предложен термин «белково-энергетическая недостаточность» (БЭН): алиментарно-зависимое состояние, вызванное достаточным по длительности и/или интенсивности преимущественно белковыми и/или энергетическим голоданием, проявляющееся дефицитом массы тела и/или роста, комплексным нарушением гомеостаза организма в виде изменения основных метаболических процессов, водно-электролитного дисбаланса, изменения состава тела, нарушения нервной регуляции, эндокринного дисбаланса, угнетения иммунной системы, дисфункции

желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), других органов и систем. С 1999 г, когда в российское здравоохранение была внедрена Международная классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10, пересмотр ВОЗ от января 1993 г), такая терминология принята и в отечественной практике (коды по МКБ-10 E40-E46). При недостаточном потреблении или усиленном распаде белка и дефиците энергии уменьшается мышечная масса тела (что обозначается термином саркопении) и количество жировой ткани, причем один из этих процессов может быть более выраженным. Неблагоприятные изменения в питании и нутриционном статусе, широко распространенные среди пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), находящихся на гемодиализе (ГД), приводят к повышению заболеваемости и смертности, в том числе от сердечно-сосудистых причин [1, 2]. По современным представлениям, на нутриционный статус пациентов с ХБП влияет совокупность специфических для уремии изменений метаболизма, гормонального дисбаланса, состояния системного воспаления, а также снижение аппетита

и сама процедура гемодиализа. Основным изменением является прогрессирующая потеря мышечной массы (саркопения) и возрастание удельного веса жировой ткани, даже в тех случаях, когда индекс массы тела (ИМТ) остается в пределах нормы [3]. Саркопения диагностируется у половины диализных пациентов и является независимым фактором риска повышенной смертности от любых и сердечно-сосудистых причин [4]. Изменения лабораторных показателей, характерные для БЭН (снижение уровней альбумина, трансферина и абсолютного числа лимфоцитов) выявляются у 65-70% пациентов на ГД. Значительные изменения нутриционного статуса также присутствуют у лиц, страдающих сахарным диабетом 2 типа (СД2). Жировая ткань при абдоминальном ожирении, характерном для СД2, является источником усиленной секреции провоспалительных цитокинов – интерлейкина 6 (ИЛ 6) и фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ) [5], провоцирующих гиперкатаболизм и саркопению. Заметную роль в индукции хронического воспаления и оксидативного стресса у пациентов с СД2 отводят так же повышению уровня конечных продуктов гликозилирования (КПГ). Через активацию специфических КПГ- и Toll-подобных рецепторов, эти соединения способствуют выделению провоспалительных цитокинов моноцитами/макрофагами и усилению катаболических процессов в миоцитах [6, 7]. Диабетическая автономная нейропатия нарушает перистальтику ЖКТ, что неблагоприятно отражается на процессах пищеварения.

По данным Регистра Российского диализного общества за 2015 г. (данные по 2013 г. включительно) доля больных СД2 на программном ГД составляет около 20% и имеет тенденцию к увеличению, поскольку СД2, наряду с сосудистыми заболеваниями, является одной из ведущих причин терминальной ХБП в современном мире [8]. Сочетание ХБП и СД2 обладает взаимоотношающим влиянием на нутриционный статус, что подтверждается результатами исследований. Наличие СД2 при ХБП является предиктором ускоренной потери тощей массы и повышенного катаболизма белка на фоне возросшей инсулинорезистентности [9]. У таких пациентов степень увеличения % жировой и уменьшения % мышечной массы более выражена, по сравнению с популяцией ХБП без СД2. Расход энергии в покое увеличивается на ГД с 12% у пациентов с ХБП до 20% при сочетании ХБП с СД2 [10], что также усиливает гиперкатаболизм. Около 30% пациентов с СД2, длительно находящихся на ГД, перестают нуждаться в инсулинотерапии вследствие сниженного всасывания глюкозы. Этот синдром «выгорания» СД2 на диализе не свидетельствует об улучшении компенсации диабета, но связан с БЭН и сопровождается повышенной общей и ССЗ смертностью [11].

Несмотря на то, что проблеме БЭН у пациентов на программном ГД и у страдающих СД2 с сохран-

ной функцией почек уделяется много внимания, мало работ посвящено оценке нутриционного статуса при сочетанной патологии терминальной ХБП и СД2.

**Целью** нашего исследования было проведение сравнительного анализа степени выраженности БЭН и хронического воспаления, а также оценка взаимосвязи маркеров хронического воспаления с клиническими и лабораторными показателями БЭН в группах пациентов с СД2 и без СД2, находящихся на программном гемодиализе.

## Пациенты и методы

В исследование были включены 79 пациентов, получающих программный гемодиализ (ПГД) в отделении гемодиализа ГБУЗ ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова и в центре диализа ООО «Компания «Фесфарм» в 2015-2017 гг.: 39 – без СД2 и 40 – с СД2. Критериями включения были: подписанное информированное согласие на участие в исследовании, возраст от 50 до 70 лет, продолжительность пребывания на ПГД не менее 1 года, для пациентов с СД2 – уровень тощачковой глюкозы в пределах 10 ммоль/л. В исследование не включались пациенты с наличием тяжелых осложнений СД2 (трофические язвы, диабетическая стопа); тяжелым поражением печени (уровни АСТ, АЛТ, ГГТП более 3 норм); перенесшие ОИМ и ОНМК в течение последних 3 месяцев; имеющие онкологические заболевания. 23 пациента с СД2 получали в качестве сахароснижающей терапии инсулин, 8 – диабетон; оставшиеся 9 пациентов медикаментозную сахароснижающую терапию не получали.

Всем пациентам проводился бикарбонатный гемодиализ 3 раза в неделю длительностью 4 часа с использованием полисульфоновых капиллярных анализаторов с мембранами площадью 1,2-2 м<sup>2</sup>.

Обследование пациентов включало:

- общую клиническую характеристику: возраст, длительность ХБП и пребывания на ПГД, индекс коморбидности Charlson, длительность СД;
- антропометрические данные: масса тела (МТ), рост, индекс массы тела (ИМТ), толщина кожных складок над трехглавой мышцей плеча, подлопаточной и выше пупартовой связки, окружность средней трети плеча, окружность талии;
- оценку степени саркопении по скорости ходьбы (10-метровый тест), мышечной силе кисти доминантной руки (динамометр), соотношению тощей и жировой массы тела (метод биоэлектрического импеданса);
- оценку качества жизни по результатам «опросника оценки качества жизни SF-36», используемого в международных клинических исследованиях по рекомендации американского (FDA) и европейского (EFSA/EMA) агентств по контролю за лекарственными и пищевыми продуктами;

– оценку пищевого рациона по 3-дневным пищевым дневникам;

– лабораторные исследования, позволяющие оценить факторы риска и степень развития БЭН, выраженность хронического воспаления у пациентов на гемодиализе: показатель адекватности гемодиализа КТ/V, общий анализ крови, биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, транстиретин, мочевины, креатинин), показатели хронического воспаления (СРБ, ферритин, интерлейкины 1 и 6), конечные продукты гликозилирования (КПГ). Наличие ацидоза до начала процедуры ГД определяли по уровню рН ( $\leq 7,34$ ) или уровню стандартных бикарбонатов ( $SB \leq 22$  ммоль/л). Уровень  $SB > 22$  ммоль/л определен как «отсутствие ацидоза», хотя оптимальный интервал составляет 24–26 ммоль/л. Но для пациентов на диализе риск неблагоприятных исходов начинает возрастать только в случае преддиализного уровня SB ниже 22 ммоль/л, поэтому в большинстве исследований, проводимых в гемодиализной популяции, это значение принято считать границей между наличием и отсутствием ацидоза. Отсутствие ацидоза оценивалось в 0 баллов, наличие – в 1 балл;

– инструментальные исследования, позволяющие оценить коморбидность и тяжесть состояния больных: ЭКГ, Эхо-КГ, УЗИ органов брюшной полости. Выявленные изменения оценивались в баллах. Для ЭКГ – 0 баллов соответствовало отсутствию изменений; незначительные изменения (блокада правой ножки пучка Гиса, атриовентрикулярная блокада 1 степени, единичные экстрасистолы) – оценивались в 1 балл; наличие значительных изменений (признаки постинфарктного кардиосклероза, постоянная форма мерцания предсердий) – в 2 балла. С помощью Эхо-КГ определялась степень гипертрофии миокарда левого желудочка (ГМЛЖ), наличие кальцификации аорты и клапанов сердца, сократительная способность миокарда по % фракции выброса (ФВ). Отсутствие ГМЛЖ принималось за 0 баллов, увеличение толщины задней стенки левого желудочка в пределах 2 мм оценивалось в 1 балл, более 2 мм – в 2 балла. Отсутствие кальцификации аорты и клапанов соответствовало 0 баллов, признаки изолированной кальцификации аорты или клапанов – 1 баллу, наличие сочетанной кальцификации аорты и клапанов – 2 баллам. УЗИ органов брюшной полости позволяло выявить наличие неалкогольной жировой болезни печени (НЖБП), которое оценивалось 1 баллом, отсутствие признаков НЖБП – соответствовало 0 баллов.

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием общепринятых методов параметрической и непараметрической статистики. Рассчитывали средние величины, стандартные средние ошибки, доверительный интервал, медиану, квартили и стандартное отклонение. Оценка межгрупповых различий проводилась с помощью непараметрических критериев Манна-Уитни для

несопряженных совокупностей и критерия Вилкоксона для сопряженных совокупностей. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимался равным 0,05. Статистическая обработка данных выполнялась с использованием стандартных пакетов программ прикладного статистического анализа (Statistica 10).

### Результаты исследования

Данные клинической характеристики и показателей нутриционного статуса пациентов представлены в таблице 1. Как видно из таблицы, сравниваемые группы не различались по возрасту, гендерному распределению, продолжительности ХБП и адекватности ГД.

В то же время, длительность пребывания на ПГД была в среднем почти вдвое короче у пациентов с СД, а индекс коморбидности (ИК) Charlson – предсказуемо достоверно выше. Но разница в ИК объясняется тем, что все пациенты в группе с СД2 получили дополнительные 2 балла за наличие СД с конечно-органными поражениями. Без дополнительных 2 баллов ИК в группах уравнивается. МТ была выше в группе с СД, и, хотя по этому показателю статистическая достоверность различия не была достигнута, но ИМТ был значимо выше у пациентов с СД (28,7 vs 26,0). Сравнительный анализ антропометрических показателей в группах позволяет выделить несколько существенных достоверных различий. В обеих группах пациенты имели абдоминальное ожирение, но выраженность его была больше у пациентов с СД как в целом по группам, так и по гендерным подгруппам (109,7 vs 100,8 см, 109,5 vs 105,1 у мужчин, 109,9 vs 93,7 у женщин). Это закономерно отразилось и на соотношении жировой и тощей массы: в группе с СД % ЖМ выше, а % ТМ ниже, чем в группе без СД. Поскольку ТМ прямо коррелирует с мышечной массой, её уменьшение у пациентов с СД отражается в снижении мышечной силы, определенной по динамометрии силы кисти (37,5 vs 54,1 кг у мужчин и 25,2 vs 35,8 кг у женщин). Хотя сила кисти в обеих группах выше границы, характерной для саркопении, однако скорость ходьбы в группе СД соответствует показателю саркопении (0,8 м/с). Общая сумма баллов и сумма баллов в разделе «жизнеспособность» опросника SF-36 не различалась у пациентов в обеих группах, но показательно, что свое физическое состояние пациенты с СД оценили ниже, чем пациенты без СД.

Данные лабораторного и инструментального обследования представлены в таблице 2.

Сопоставление лабораторных и инструментальных показателей между группами также выявило как достоверные различия, так и различия, не достигшие границы достоверности, но, возможно, отражающие тенденцию, которая реализовалась бы в достоверную разницу при большем числе наблюдений.

Таблица 1 | Table 1

## Общая клиническая характеристика и данные антропометрии пациентов в группах ХБП без СД (СД-) и ХБП с СД (СД+)

General characterization and anthropometry of the CKD patients without and with DM2 (DM2- and DM2+)

Показатель	СД- (n=39)	СД+ (n=40)	p
Возраст	62,64±10,95	64,18±6,73	<b>0,3</b>
Соотношение мужчин и женщин (м/ж)	(24/15)	(21/19)	...
Длительность ХБП (лет)	10,08±5,43	10,8±4,68	<b>0,46</b>
Длительность ПГД (лет)	6,9±4,2	3,9±1,9	0,0001
Длительность СД (лет)	-	13,15±6,73	
ИК Charlson	5,3±1,6	7,5±1,7	<0,00001
ИК Charlson без учета баллов за наличие СД	5,3±1,6	6,5±1,8	<b>0,02</b>
Адекватность ГД КТ/У	1,30±0,15	1,32±0,15	<b>0,542</b>
МТ кг	79,93±17,51	84,81±14,63	<b>0,093</b>
ИМТ кг/м <sup>2</sup> (N 18,5-24,99 согласно определению ВОЗ 1991)	26,02±3,48	28,71±4,50	0,002
Окружность плеча см (единой нормы не существует)			
В целом по группам	31,05±12,67	31,81±4,22	<b>0,06</b>
Мужчины	30,1±10,4	31,2±3,3	<b>0,15</b>
Женщины	27,9±5,1	32,5±5,1	0,003
Окружность талии см (N ≤80 для женщин, ≤94 для мужчин)			
В целом по группам	100,82±14,32	109,71±14,74	0,012
Мужчины	105,3±10,4	109,5±14,5	0,007
Женщины	93,7±17,0	109,9±15,5	0,005
Жировая масса % (N для лиц старше 50 лет ~20-30)	27,43±4,89	31,6±6,47	0,002
Тощая масса % (N для лиц старше 50 лет ~70-80)	72,58±4,87	68,4±6,47	0,002
Сила кисти кг (достоверное наличие саркопении для лиц старше 60 лет: женщины <20, мужчины <30)			
В целом по группам	54,26±9,42	48,6±8,96	0,006
Мужчины	54,1±8,3	37,5±7,2	0,002
Женщины	35,8±9,1	25,2±8,9	0,01
Скорость ходьбы м/сек (N>0,8)	0,93±0,19	0,8±0,18	<b>0,054</b>
SF-36 сум	70,95±15,93	70,15±17,01	<b>0,662</b>
SF-36 физ баллы	17±4,85	14,97±3,19	0,046
SF-36 жизнеспособность баллы	13,74±2,96	13,74±2,96	<b>0,582</b>

Таблица 2 | Table 2

## Основные лабораторные показатели и данные инструментальных методов обследования пациентов в группах ХБП без и с СД (СД- и СД+)

The main laboratory parameters and data of instrumental methods of investigation in the CKD patient's groups without and with DM2 (DM- and DM+)

Показатели	СД- (n=39)	СД+ (n=40)	p
Гемоглобин г/л (N 120-160)	113,49±10,04	110,98±9,69	<b>0,449</b>
Лейкоциты тыс/мкл (N 4-9)	6,07±1,79	7,78±2,02	0,0002
Креатинин мкмоль/л (N 53-97)	787,03±197,73	666,9±214,60	0,023
Альбумин г/л (N 35-50)	39,64±3,66	37,82±5,11	<b>0,172</b>
Транстиретин мг/л (N 200-300)	186,13±65,61	170,85±72,43	0,42
Холестерин общий ммоль/л (N 4-7)	5,25±3,12	4,85±1,14	<b>0,715</b>
Глюкоза тощаковая ммоль/л (3,5-5,5)	4,7±0,5	9,0±1,9	0,0001
КПГ пг/мл (N<33)	71,22±18,05	64,85±19,3	<b>0,19</b>
Наличие ацидоза до ГД баллы	0,00	0,75±0,44	0,0002
ИЛ-1 пг/мл (N<5)	3,65±2,80	4,55±3,23	0,01
ИЛ-6 пг/мл (N<5,9)	3,50±2,03	5,73±1,70	0,0002
СРБ мг/л (N<5)	9,14±6,90	10,28±5,81	<b>0,267</b>
ЭКГ баллы	1,051±0,394	1,25±0,74	<b>0,205</b>
ГМЛЖ баллы	0,89±0,384	1,3±0,52	0,005
Кальциноз аорты и клапанов баллы	0,67±0,577	1,03±0,77	0,049
НЖБП баллы	0,308±0,468	3,18±15,87	0,004

Из показателей, характеризующих нутриционный статус, в группе с СД был достоверно ниже преддиализный уровень креатинина (666,9 vs 787,0 мкмоль/л), чаще фиксировался декомпенсированный ацидоз. Уровни альбумина и холестерина сыворотки в группе с СД имеют отчетливо более низкие значения, чем в группе без СД, хотя статистической достоверности в различии не достигнуто. Уровень транстиретина (преальбумина), который более точно отражает нутриционный статус при ХБП и не уступает альбумину в прогностической значимости, был снижен в обеих группах, но достоверно ниже у пациентов с СД (171 vs 186 мг/л). Уровни КПГ и СРБ не имели достоверных различий, но показательно, что в обеих группах они в 2 раза превысили верхнюю границу референтного интервала (рис. 1). Это свидетельствует о наличии хронического воспаления в обеих группах, но если учитывать дополнительно достоверно более высокие уровни ИЛ-1 (4,55 vs 3,65 пг/мл) и ИЛ-6 (5,73 vs 3,50 пг/мл) в группе пациентов с СД, то можно предположить, что степень хронического воспаления была у них выше. По данным инструментального обследования, зафиксированная степень изменений на ЭКГ не различалась в группах, но, в соответствии с параметрами ЭХО-КГ, пациенты с СД имели более выраженную ГМЛЖ и в полтора раза чаще демонстрировали кальциноз аорты и клапанов. Кроме того, в группе с СД в 3 раза чаще обнаруживались признаки НЖБП.

Изучение представленных пациентами трехдневных пищевых дневников позволило выявить заметные различия в рационе сравниваемых групп. Среднесуточное потребление основных нутриентов и калорий представлено в таблице 3.

Как видно из таблицы, рацион пациентов с СД достоверно значительно беднее как по калорийности, так и по потреблению отдельных нутриентов. Если

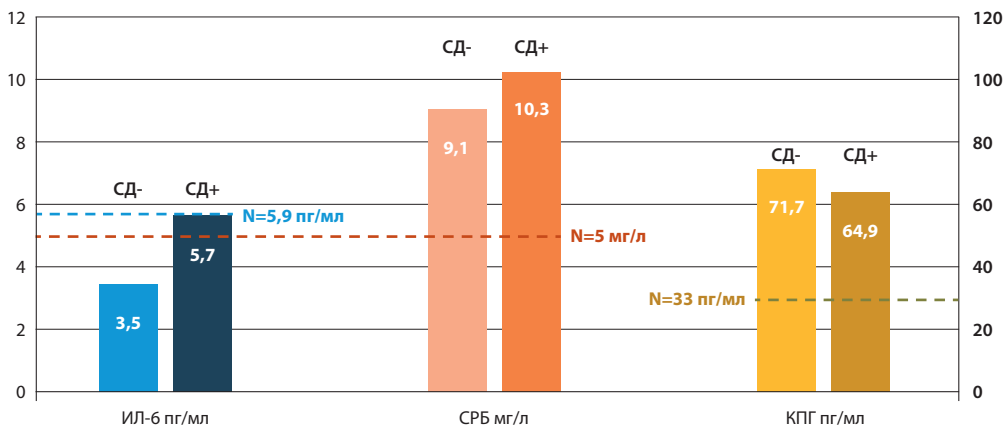


Рис. 1. Показатели хронического воспаления в сравниваемых группах

Fig. 1. Parameters of chronic inflammation in comparable groups

ИЛ-6 интерлейкин 6 (interleukin 6) – референтный уровень < 5,9 пг/мл;

СРБ – С-реактивный белок (CRP – C reactive protein) – референтный уровень < 5 мг/л;

КПГ – конечный продукты гликозилирования (AGE – Advanced glycation endproducts) референтный уровень < 33 пг/мл

пациенты без СД выдерживали рекомендуемые параметры калорийности (не менее 35 ккал/кг) и потребления белка (не менее 1,1-1,2 г/кг), то у пациентов с СД и энергетическая составляющая, и потребление белка не соответствовали рекомендациям. Также значительно ниже было потребление жиров и углеводов в группе с СД.

Между некоторыми параметрами нутриционного статуса, рациона пациентов и маркерами хронического воспаления были обнаружены слабые и умеренно выраженные коррелятивные связи (таблица 4).

Так, у пациентов с СД потребление белка и калорий имело слабую прямую корреляцию с уровнями альбумина, транстретина и креатинина и умеренную обратную – с уровнями ИЛ-1, ИЛ-6 и КПГ. В этой группе индекс ТМ слабо прямо коррелировал с уровнями альбумина и креатинина и умеренно обратно – с ИЛ-6. Индекс ЖМ умеренно прямо коррелировал с уровнями креатинина и холестерина. В группе без СД индексы ТМ и ЖМ имели слабую обратную корреляцию с СРБ, а индекс ЖМ – слабую прямую с уровнем альбумина. Потребление белка и калорий слабо коррелировало с уровнем альбумина и обратно – с уровнями ИЛ-1 и ИЛ-6. Других заметных корреляций между показателями выявлено не было.

Таблица 3 | Table 3

Состав рациона пациентов в группах ХБП без СД и с СД (СД- и СД+)  
Dietary composition in the groups of CKD patients without and with DM2 (DM- and DM+)

Показатели	СД- (n=39)	СД+ (n=40)	p
Калорийность, ккал	3235,350±1930,046	2024,93±1098,20	0,005
Калорийность, ккал/кг (N 30-35)	41,57±25,44	23,64±12,99	0,001
Белки, г	155,217±100,296	91,39±50,56	0,003
Белки, г/кг (N 1,1-1,2)	1,95±1,42	1,08±0,66	0,005
Жиры, г	150,511±149,373	71,49±41,37	0,001
Углеводы, г	319,103±226,701	171,47±127,44	0,001

Таблица 4 | Table 4

Коэффициент корреляции Пирсона (r) между лабораторными показателями и параметрами нутриционного статуса и рациона пациентов в группах ХБП без и с СД (СД- и СД+)

Pearson correlation coefficient between laboratory parameters and parameters of nutritional status of CKD patients without and with DM2 (DM- and DM+)

	Показатели	ТМ кг/м <sup>2</sup>	ЖМ кг/м <sup>2</sup>	Ккал/кг	Белок г/кг
ХБП + СД (n=40)	альбумин	0,18	-	0,16	0,15
	транстретин	-	-	0,13	0,17
	креатинин	0,15	0,23	-	0,16
	холестерин	-	0,22	-	-
	ИЛ-1	-	-	-	-0,26
	ИЛ-6	-0,25	-	-0,19	-
ХБП – СД (n=39)	КПГ	-	-	-	-0,29
	альбумин	-	0,15	0,17	0,15
	ИЛ-1	-	-	-0,16	-0,12
	ИЛ-6	-	-	-0,14	-0,11
	СРБ	-0,18	-0,19	-	-

## Обсуждение

БЭН можно охарактеризовать как состояние сниженных резервов белка и энергетических запасов (в частности, жировой ткани) организма. Международное общество питания и метаболизма при ХБП (ISRNM) предложило диагностировать у пациента БЭН при наличии не менее 3 из следующих признаков:

1. сниженный уровень альбумина, транстиретина (преальбумина) или холестерина;
2. сниженная масса тела (ИМТ < 19 или непроизвольная потеря веса, или сниженная жировая масса);
3. сниженная мышечная масса (уменьшение окружности середины плеча, низкий уровень креатинина или анамнестические сведения о недавней потере мышечной массы);
4. непроизвольное низкое потребление белка и калорий [12].

Дополнительные симптомы, которые помогут установить диагноз БЭН, включают сниженную силу скелетной мускулатуры (например, сниженная сила кисти или скорость ходьбы) [13, 14]. Основываясь на этих диагностических критериях, БЭН выявляется у 6-30% пациентов на додиализном этапе (в зависимости от стадии ХБП) и у 40-75% пациентов на ПГД, по данным разных исследований [15, 16]. Следует отметить, что во всех публикациях указывается общая распространенность БЭН, без детализации по нозологическим формам ХБП. В нашем исследовании критериям БЭН по версии ISRNM удовлетворяли 37 (47%) из 79 пациентов, включенных в исследование, что соответствует литературным данным. В основном триада признаков БЭН формировалась из таких показателей, как низкий уровень альбумина ( $\leq 35$  г/л), транстиретина ( $< 200$  мг/л), холестерина ( $< 4$  ммоль/л), мышечной массы (наличие признаков саркопении по скорости ходьбы и снижению % ТМ, которая четко коррелирует с мышечной), а также непроизвольного низкого потребления белка и калорий. ИМТ менее 19 встречался нечасто: у 1 пациента в группе без СД и у 2 в группе с СД. Это еще раз свидетельствует о том, что ИМТ не имеет существенного значения для оценки БЭН в диализной популяции. Частота БЭН в группе без СД составила 28% (11 пациентов), а в группе с СД 65% (26 пациентов), что в 2 с лишним раза больше. По сравнению с пациентами без СД у них чаще выявлялась сниженная ТМ, низкий уровень холестерина, неадекватное потребление белка и калорий. Более выраженная степень инсулинорезистентности пациентов с СД реализовалась в повышенную частоту выявления НЖБП. Состояние нутриционного статуса остальных пациентов также не идеально. Исследования показывают, что пациенты могут быть хорошо адаптированы к диализу и не высказывают каких-либо жалоб, но при этом имеют низкий уро-

вень альбумина, сниженный ИМТ или потерю веса, низкое потребление нутриентов, прежде всего калорий [1, 17]. В нашем исследовании у всех пациентов без диагноза БЭН в обеих группах имелись 1-2 признака снижения запасов энергии и белка, что можно расценить как фактор риска развития БЭН в неблагоприятных условиях (например, при возникновении инфекции, сердечно-сосудистых осложнений, снижении адекватности диализа и т.п.).

Согласно недавнему исследованию, сочетание центрального ожирения и саркопении, независимо от ИМТ, является широко распространенной особенностью нутриционного статуса при ХБП всех стадий [18], причем наличие СД повышает риск абдоминального ожирения. В то же время, наличие СД2 и связанных с ним инсулинорезистентности и повышения уровня КПП, является причиной утяжеления саркопении и динапении в общей популяции [19] и у пациентов на гемодиализе [9]. В нашем исследовании выявленные различия в составе тканей тела между исследуемыми группами также позволяют говорить о более частом развитии «саркопенического ожирения» у пациентов с СД. Отдельно от потери мышечной массы в группе СД нужно отметить снижение качества мышечной массы, а именно – потерю мышечной силы (динапению), которая, как показывают исследования, опережает потерю мышечной массы и в большей степени соответствует неблагоприятному прогнозу в отношении инвалидизации и смертности [20].

ХБП рассматривается как состояние хронического воспаления, повышенный уровень маркеров которого (ИЛ1, ИЛ6, СРБ, TNF- $\alpha$  и другие) определяется у 30-75% пациентов в зависимости от индивидуальных особенностей [21]. Существует также четкая прямая зависимость между уровнем маркеров воспаления и степенью саркопении [22]. В нашем исследовании значимо более высокая степень воспаления у пациентов с СД согласуется с худшими показателями нутриционного статуса. Более того, цитокины хронического воспаления воздействуют на специфические центры головного мозга, ответственные за регуляцию аппетита, и повышение их уровня является одной из причин анорексии при уремии [23]. Частично анорексию при уремии объясняют прогрессирующим снижением обоняния по мере усугубления ХБП [24]. Среди причин снижения обоняния фигурирует автономная нейропатия. В нашем исследовании снижение потребления нутриентов, в частности белка, и энергии пациентами с СД2 возможно связано со снижением аппетита на фоне достоверно более выраженного воспаления, о чем свидетельствует обратная корреляционная связь между потреблением белка и уровнями ИЛ 1, ИЛ 6 и КПП в этой группе. Также закономерно предположить, что СД сопровождается ускоренно прогрессирующей автономной нейропатией по сравнению с ХБП без СД и, следовательно, более выраженным

ольфакторным дефицитом. Еще одним фактором, который привел к несбалансированному рациону пациентов с СД, могло быть их опасение спровоцировать гипергликемию и обусловленное этим опасением более жесткое ограничение потребления углеводов, являющихся основным источником энергии. Влияние воспаления на степень сохранности мышечной и жировой ткани отмечено и в группе без СД, где выявлена обратная корреляция между ТМ и ЖМ с одной стороны, и такими показателями воспаления как СРБ и уровни интерлейкинов, с другой стороны.

Отдельного внимания заслуживает тот факт, что худший нутриционный статус и более активное воспаление у пациентов с СД сочетались с неблагоприятными изменениями сердечно-сосудистой системы: повышенной частотой кальцификации аорты и клапанов и ГМЛЖ. Это наблюдение подтверждает выводы многочисленных работ, подчеркивающих взаимосвязь выраженности БЭН и риска неблагоприятных исходов у пациентов на ГД. Из наших данных следует, что у пациентов с СД2 на ГД эти риски более высоки.

### Заключение

Проведенное нами исследование продемонстрировало существенные различия нутриционного статуса у диализных пациентов с СД2 по сравнению с пациентами без диабета. При сочетании СД2 и ХБП 5Д реализуется худший вариант БЭН: развитие саркопении и динапении в сочетании с центральным ожирением. Этому способствует более выраженная инсулинорезистентность, активное хроническое воспаление, автономная диабетическая нейропатия, неправильное понимание пациентами специфики диеты на программном ГД. В свою очередь, абдоминальное ожирение является источником провоспалительных цитокинов, что поддерживает активность воспаления и замыкает порочный круг усугубления БЭН. Скомпрометированный нутриционный статус ассоциируется у этих пациентов с худшим состоянием сердечно-сосудистой системы и повышенными рисками неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. Очевидна необходимость коррекции диеты и специального диетического консультирования пациентов с СД2 на программном ГД.

*Авторы не имеют конфликта интересов*

*The authors declare no conflict of interests*

### Список литературы

1. Pifer T.B., McCullough K.P., Port F.K., et al. Mortality risk in hemodialysis patients and changes in nutritional indicators: DOPPS. *Kidney Int* 2002; 62:2238-2245. DOI:10.1046/j.1523-1755.2002.00658.x
2. de Mulser R., Grootendorst D.C., Boeschoten E.W., et al. Subjective global assessment of nutritional status is strongly associated with mortality in chronic dialysis patients. *Am J Clin Nutr* 2009; 89:789-793. DOI: 10.3945/ajcn.2008.26970
3. Cheema B., Abas H., Smith B. et al. Investigation of skeletal muscle quantity and quality in end-stage renal disease. *Nephrology* 2010; 15(4):454-463. DOI:10.1111/j.1440-1797.2009.01261.x
4. Stenvinkel P., Carrero J.J., von Walden F. et al. Muscle wasting in end-stage renal disease promulgates premature death: established, emerging and potential novel treatment strategies. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2016; 31(7):1070-1077. DOI: 10.1093/ndt/gfv122
5. Семенченко И.Ю., Шарафетдинов Х.Х., Плотникова О.А. и соавт. Маркеры иммунного воспаления у больных сахарным диабетом типа 2 с ожирением. *Вопросы питания*, 2013; 82(5):46-50
6. Semenchenko I.U., Sharafetdinov H.H., Plotnikova O.A. et al. Immune inflammatory markers in patients with diabetes mellitus type 2 and obesity. *Voprosy Pitania* 2013; 82(5):46-50
7. Chiu C.Y., Yang R.S., Sheu M.L. et al. Advanced glycation end-products induce skeletal muscle atrophy and dysfunction in diabetic mice via a RAGE-mediated, AMPK-down-regulated, Akt pathway. *J Pathol* 2016; 238: 470-482. DOI:10.1002/path.4674
8. Ramamurthy B., Hook P., Jones A.D. et al. Changes in myosin structure and function in response to glycation. *FASEB J* 2001; 15: 2415-2422. DOI: 10.1096/fj.01-0183com
9. Бикбов Б.Т., Томили娜 Н.А. Состав больных и показатели качества лечения на заместительной терапии терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 1998-2013 гг. Отчет по данным регистра заместительной почечной терапии Российского Диализного Общества. Часть вторая. *Нефрология и диализ*, 2016; 18(2):98-164
10. Bikbov B.T., Tomilina N.A. The contingent and treatment quality indicators in patients on replacement therapy of end stage renal disease in the Russian Federation in 1998-2013 years. Report of the Register of Renal Replacement Therapy of the Russian Dialysis Society Part II. *Nephrology and Dialysis* 2016; 18(2):98-164
11. Pupim L.B., Heimbürger O., Qureshi A.R. et al. Accelerated lean body mass loss in incident chronic dialysis patients with diabetes mellitus. *Kidney Int* 2005; 68:2368-2374. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2005.00699.x
12. Neyra R., Chen K.Y., Sun M. et al. Increased resting energy expenditure in patients with end-stage renal disease. *JPEN* 2003; 27(1):36-42. DOI:10.1177/014860710302700136
13. Kalantar-Zadeh K., Derose S.F., Nicholas S. et al. Burnt-out diabetes: impact of chronic kidney disease progression on the natural course of diabetes mellitus. *J Ren Nutr*. 2009;19:33-37. DOI: 10.1053/j.jrn.2008.11.012
14. Fouque D., Kalantar-Zadeh K., Kopple J. et al. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2008; 73:391-398. DOI: 10.1038/sj.ki.5002585
15. Roshanravan B. Gait speed in patients with kidney failure treated with long-term dialysis. *Am J Kidney Dis* 2015; 66(2):190-192. DOI: 10.1053/j.ajkd.2015.05.007
16. Chang Y-T, Wu H-L, Guo H-R. et al. Handgrip strength



is an independent predictor of renal outcomes in patients with chronic kidney diseases. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26:3588-3595. DOI: 10.1093/ndt/gfr013

15. Яковенко А.А., Румянцев А.И. Распространенность белково-энергетической недостаточности у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом. *Нефрология и диализ*, 2019; 21(1): 66-71. DOI: 10.28996/2618-9801-2019-1-66-71

*Jakovenko A.A., Rumyantsev A.Sh.*, The prevalence of protein-energy wasting in haemodialysis patients. *Nephrology and Dialysis* 2019; 21(1): 66-71. DOI: 10.28996/2618-9801-2019-1-66-71

16. *Kalantar-Zadeh K., Ikizler T.A., Block G. et al.* Malnutrition-inflammation complex syndrome in dialysis patients: causes and consequences. *Am J Kidney Dis* 2003; 42:864-881. DOI: 10.1016/j.ajkd.2003.07.016

17. *Tabibi H., As'habi A., Heshmati B.N. et al.* Prevalence of protein-energy wasting and its various types in Iranian hemodialysis patients: a new classification. *Ren Fail* 2012; 34(10):1200-1205. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2002.00658.x

18. *Dierkes J., Dahl H., Lervaag Welland N. et al.* High rates of central obesity and sarcopenia in CKD irrespective of renal replacement therapy – an observational cross-sectional study. *BMC Nephrology* 2018; 19:259. DOI: 10.1186/s12882-018-1055-6

19. *Mori H., Kuroda A., Ishizu M. et al.* Association of accumulated advanced glycation end-products with a high prevalence of sarcopenia and dynapenia in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Investig* 2019, 10(5):1332-1340. DOI: 10.1111/jdi.13014

20. *Mitchell W.K., Williams J., Atherton P. et al.* Sarcopenia, dynapenia, and the impact of advancing age on human skeletal muscle size and strength; a quantitative review. *Front. Physiol* 2012; V3, article 260. Doi: 10.3389/fphys.2012.00260

21. *Stenvinkel P., Alvestrand A.* Inflammation in end-stage renal disease: sources, consequences and therapy. *Semin Dial* 2002; 15:329-337. DOI: 10.1046/j.1525-139x.2002.00083.x

22. *Kaizu Y., Ohkawa S., Odamaki M. et al.* Association between inflammatory mediators and muscle mass in long-term hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2003; 42:295-302. DOI: 10.1016/s0272-6386(03)00654-1

23. *Kalantar-Zadeh K., Block G., McAllister C.J. et al.* Appetite and inflammation, nutrition, anemia and clinical outcome in hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr* 2004; 80:299-307. DOI: 10.1093/ajcn/80.2.299

24. *Nigwekar S.U., Weiser J.M., Kalim S. et al.* Characterization and correction of olfactory deficits in kidney disease. *JASN* 2017; 28:3395-3403. DOI: 10.1681/ASN.2016121308

Дата получения статьи: 29.02.2020

Дата принятия к печати: 08.05.2020

Submitted: 29.02.2020

Accepted: 08.05.2020