

## ВОЗРАСТ-ОРИЕНТИРОВАННАЯ ТАКТИКА ПРОФИЛАКТИКИ СИНДРОМА СТАРЧЕСКОЙ АСТЕНИИ У ПАЦИЕНТОВ С ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКИМИ СОСТОЯНИЯМИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ ВТОРОГО ТИПА

Шарова А.А.<sup>1,2</sup>, Мурсалов А.У.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>АНО «Научно-исследовательский медицинский центр «Геронтология», Москва, e-mail: [nimcgerontologija@mail.ru](mailto:nimcgerontologija@mail.ru);

<sup>2</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, e-mail: [rsmu@rsmu.ru](mailto:rsmu@rsmu.ru);

<sup>3</sup>АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии», Санкт-Петербург, e-mail: [ibg@gerontology.ru](mailto:ibg@gerontology.ru)

В статье изложены данные исследования гериатрического статуса у пациентов пожилого возраста с гипогликемическими состояниями при сахарном диабете 2 типа. Была изучена распространённость таких гериатрических синдромов, как падения; когнитивные расстройства; нарушения зрения; головокружение; нарушения стула; нарушения слуха; болевой синдром; синдром мальнутриции; синдром недержания мочи; пролежни. Оценены проокислительные процессы и антиокислительные процессы. Далее сформировано мнение о влиянии синдрома старческой астении на состояние пациентов с гипогликемическими состояниями при сахарном диабете 2 типа. Разработана возраст-ориентированная модель тактики ведения таких пациентов. Оценена ее эффективность по изменениям нейрониммуноэндокринного и оксидативного статусов и по динамике гериатрического статуса.

Ключевые слова: возраст-ориентированная тактика, гериатрические синдромы, сахарный диабет, пожилой и старческий возраст, гипогликемическое состояние, синдром старческой астении.

## AGE-ORIENTED TACTICS OF PREVENTION OF THE FRAILTY SYNDROME IN THE PATIENTS WITH HYPOGLYCEMIC STATE IN DIABETES OF THE SECOND TYPE

Sharova A.A.<sup>1,2</sup>, Mursalov A.U.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Autonomous non-commercial organization "Research medical center "Gerontology", Moscow, e-mail: [nimcgerontologija@mail.ru](mailto:nimcgerontologija@mail.ru);

<sup>2</sup>Russian national research medical University named after N.I. Pirogov Ministry of health of Russia, Moscow, e-mail: [rsmu@rsmu.ru](mailto:rsmu@rsmu.ru);

<sup>3</sup>Autonomous non-profit scientific organization of higher education research centre "Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and gerontology", Saint-Petersburg, e-mail: [info@gerontology.ru](mailto:info@gerontology.ru)

The article presents research data of the geriatric status in elderly patients with hypoglycemic state in diabetes type 2 diabetes. We studied the prevalence of such geriatric syndromes, like falls; cognitive impairment; visual disturbances; vertigo; disorders of the chair; hearing loss; pain syndrome; syndrome malnutrition; syndrome urinary incontinence; pressure sores. We described the procyclically processes and antioxidant processes. Further we formed an opinion about the impact of the frailty syndrome in the patients with hypoglycemic state in diabetes type 2 diabetes. WE developed age-oriented model of tactics of management of such patients. We evaluated its effectiveness for changes neuroimmune endocrine and oxidative status and dynamics geriatric status.

Keywords: age-oriented tactics, geriatric syndromes, diabetes mellitus, elderly age, hypoglycemic state, the frailty syndrome.

**Актуальность проблемы.** Актуальным представляется вопрос изучения нарушения толерантности к глюкозе, что часто выявляется среди пациентов пожилого и старческого возраста. В исследованиях последних лет показано, что если у лиц старшего возраста частота встречаемости нарушения толерантности к глюкозе или сахарного диабета второго типа встречается в 10 раз чаще, чем у лиц среднего возраста, и достигает более 20 % случаев [1,3,8]. Стёртая клиническая картина нарушения толерантности к глюкозе и сахарного

диабета приводит к тому, что такие патологические состояния диагностируются редко и достигают равного количества пациентов с диагностированными формами этих нарушений. Эти данные были получены путём проведения масштабного рандомизированного исследования в США под названием NHANES II [6-8]. Развитие сахарного диабета у лиц пожилого и старческого возраста часто осложнено гипогликемическими состояниями. По данным различных исследований, гипогликемические состояния при сахарном диабете второго типа у пациентов пожилого возраста встречаются в 20–30 % случаев, а в старческом возрасте в 50 % случаев [1,8,9]. Мало изученным остаётся вопрос патогенеза формирования гипогликемических эпизодов у лиц старших возрастных групп в зависимости от наличия старческой астении и существующего гериатрического статуса [4-6]. Актуальным представляется изучение этих вопросов.

**Цель исследования.** Разработать возраст-ориентированную тактику профилактики синдрома старческой астении у пациентов с гипогликемическими состояниями при сахарном диабете 2 типа.

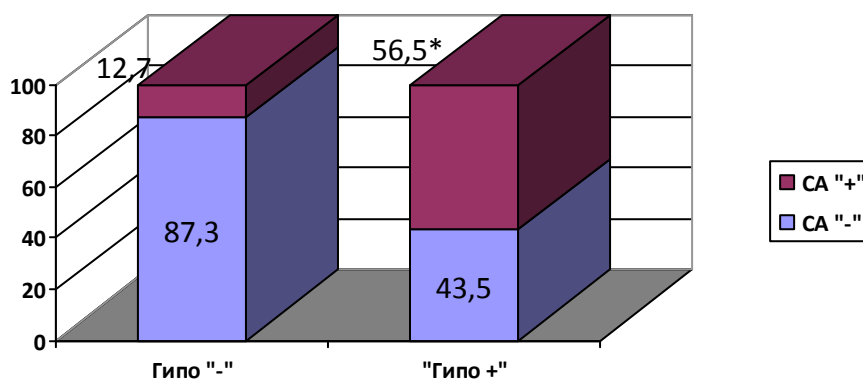
#### **Материал и методы**

Нами была изучена распространенность старческой астении и клинических гериатрических синдромов, ассоциированных с гипогликемическими состояниями при сахарном диабете второго типа у лиц пожилого возраста. В проведённое исследование было включено 949 пациентов, среди них контрольную группу составляли лица пожилого возраста (в возрасте от 60 до 74 лет) с сахарным диабетом второго типа в объёме 574 человека без гипогликемических состояний в течении 1 года (из них 288 женщин и 286 мужчин, средний возраст  $68,1 \pm 1,2$  лет), основную группу составляли 375 пациентов пожилого возраста (из них 181 женщина и 194 мужчины, средний возраст  $69,0 \pm 1,3$  лет), у которых наблюдался 1 и более гипогликемических эпизодов в течение года. Гериатрический осмотр и диагностика старческой астении проводились в соответствии с методическим руководством «Специализированный гериатрический осмотр» (свидетельство о государственной регистрации № 2015620486) [4]. Проокислительные процессы определялись нами по показателю 8-OH-DG(8-оксо-2'-дезоксигуанозин) и антиокислительные процессы – по показателям SODM (супероксиддисмутаза) и CTLS (каталаза). Для статистической обработки результатов исследования использован метод оценки значимости различий двух совокупностей путем применения критерия t-Стьюдента. Разность показателей является достоверной при  $t^3 \geq 2$ , в этом случае  $p < 0,05$ . Критерий t Стьюдента использован для выявления достоверных различий между количественными характеристиками исследуемых процессов.

#### **Результаты и обсуждение**

## Распространенность синдрома старческой астении и гериатрических синдромов при сахарном диабете 2 типа

У пациентов с гипогликемическими состояниями на фоне сахарного диабета второго типа синдром старческой астении регистрировался достоверно чаще, чем у пациентов без гипогликемических эпизодов,  $p < 0,05$  (рис. 1).



*Рис. 1. Распространенность синдрома старческой астении у пожилых пациентов с сахарным диабетом второго типа (%)*

\*  $p < 0,05$  по сравнению с группой пациентов без гипогликемических эпизодов.

При изучении распространенности клинических гериатрических синдромов без гипогликемических состояний выявлены следующие особенности, представленные в табл.1.

Таблица 1

Распространенность основных гериатрических синдромов при сахарном диабете 2 типа в пожилом возрасте (абс.,%)

Гериатрический синдром	Без гипогликемических эпизодов (n=574)	С гликемическими эпизодами (n=375)
	%	%
Падения	31,9	80,3*
Нарушение зрения	31,0	33,6
Головокружение	29,6	37,3
Нарушения стула	21,6	21,3
Нарушения слуха	17,8	18,4
Саркопения	10,1	56,5*
Синдром мальнутриции	9,1	21,9*
Недержание мочи	2,9	3,2
Когнитивный дефицит	15,0	38,4*

\*  $p < 0,05$  по сравнению с группой пациентов без гипогликемических эпизодов.

Частота гериатрических синдромов при сахарном диабете второго типа с гипогликемическими эпизодами была следующей. Падения были наиболее

распространенным синдромом и встретились в исследуемой когорте пациентов в 80,3 % случаев. Далее самыми распространенными были нарушение зрения, нарушение слуха (табл. 1). У изучаемого контингента пациентов преобладают нарушения со стороны нервной системы, причем, они статистически значимо более выражены в группе с наличием гипогликемических состояний. Вероятно, корректируя гипогликемические состояния, возможно влиять на частоту выявляемых нарушений со стороны нервной системы у этой категории больных, что требует дальнейшего изучения.

Таким образом, в изученной когорте пациентов пожилого возраста, страдающих сахарным диабетом с гипогликемическими состояниями, такие гериатрические синдромы как падения, мальнутриция, саркопения и когнитивные расстройства были распространены достоверно чаще ( $p < 0,05$ ), чем у пациентов без гипогликемических эпизодов.

### **Возраст-ориентированная модель профилактики синдрома старческой астении пациентам пожилого возраста с гипогликемическими состояниями при сахарном диабете второго типа**

Описанные данные позволили сформулировать основную концепцию модели совершенствования оказания помощи пациентам пожилого и старческого возраста с гипогликемическими состояниями. Она заключается в следующем. Действующая система помощи при гипогликемических состояниях направлена на их профилактику и коррекцию, но не направлена на коррекцию последствий в виде прогрессирования старческой астении. В связи с этим, при гипогликемических состояниях у людей старших возрастных групп сохраняется повышенный риск неблагоприятных исходов. Однако этот риск связан не с выбираемой по действующим критериям стратегией лечения. Клиническим выражением нейроиммуноэндокринного дисбаланса является прогрессирование таких гериатрических синдромов как саркопения, когнитивный дефицит и мальнутриция, что определяет и прогрессирование старческой астении. Кроме того, сам по себе синдром мальнутриции является дополнительным фактором развития гипогликемических состояний и может замыкать патологические круги при сочетании старческой астении и сахарного диабета второго типа.

В связи с этим перспективной нишей совершенствования помощи является дополнение стандартных стратегий ведения пациентов пожилого возраста следующими клиничко-патофизиологически обоснованными позициями: 1) проведение специализированного гериатрического осмотра; 2) использование препаратов, которые будут способствовать нормализации показателей оксидативного статуса; 3) коррекция синдрома мальнутриции путем применения мер нутритивной поддержки; 4) вопрос коррекции цитокинового дисбаланса средствами фармакотерапии является спорным, так как средств

подобного механизма действия, которые можно было бы применять в соответствии с показаниями у людей с сахарным диабетом второго типа и старческой астенией, на сегодняшний день нет, однако можно ожидать его опосредованной нормализации за счет остальных компонентов модифицированной стратегии.

В рамках нашего исследования пациенты прошли обследование в соответствии с официальным методическим руководством «Специализированный гериатрический осмотр» (свидетельство о государственной регистрации № 2015620486) перед началом исследования и через 6 месяцев. В отношении пациентов контрольной группы была выбрана стандартная стратегия терапии в соответствии с клиническими рекомендациями «Алгоритмы специализированной помощи больным сахарным диабетом» [2]. В отношении пациентов основной группы стандартная стратегия была дополнена периодическим проведением специализированного гериатрического осмотра в 3 месяца с коррекцией гериатрического статуса в зависимости от результатов осмотра и назначением препарата Нутризон (Nutricia, Нидерланды) по 1 порции в день. Нутризон – это питательная смесь со сбалансированным составом и высоким содержанием белка, применяющаяся в качестве дополнительного или основного питания; энергетическая ценность 100 мл смеси Нутризон – 100 ккал, белков в ней содержится 4 г, жиров – 3,9 г, углеводов – 12,3 г. В состав Нутризона входят также натрий, калий, кальций, фосфор, магний, цинк, железо, медь, молибден, фтор, марганец, селен, хром, йод, витамины А, D3, К, Е, В1, В2, В5, В12, С, которые в совокупности обладают потенциальным протективным действием в отношении окислительного статуса. При применении препарата аллергических реакций у пациентов отмечено не было.

Выработанная стратегия в целом достигла поставленных целей. Так, удалось достоверно ( $p < 0,05$ ) изменить показатели окислительного статуса в сторону ингибции проокислительных процессов по показателю 8-OH-DG и активации антиокислительных процессов по показателям SODM и CTLS (табл. 2).

Таблица 2

Динамика показателей окислительного статуса у людей пожилого возраста в процессе лечения

Маркер	В начале исследования		Через 6 мес.	
	Контрольная группа (n=574)	Основная группа (n=375)	Контрольная группа (n=574)	Основная группа (n=375)
Проокислительные процессы				
8-OH-DG, пкмоль/л	46,0±0,9	46,4±1,3	43,2±8,8	29,4±4,1***
Антиокислительные процессы				
SODM, пкмоль/л	214,2±2,9	212,8±4,1	220,5±9,9	284,2±7,1***
CTLS, пкмоль/л	111,4±6,3	110,0±8,2	122,4±10,3	181,3±5,3*,**

\*  $p < 0,05$  по сравнению с показателем до начала лечения.

\*\*  $p < 0,05$  по сравнению с показателем в контрольной группе пациентов.

Существенных изменений в цитокиновом статусе ожидаемо не произошло. Так, в начале исследования ИЛ – 1 в контрольной группе составил  $400,2 \pm 8,1$  пг/мл, в основной –  $404,4 \pm 10,1$  пг/мл, ИЛ – 2 в контрольной группе составил  $182,4 \pm 5,3$  мг/мл, в основной –  $191,3 \pm 11,2$  мг/мл, ИЛ – 6 в контрольной группе составил  $9,8 \pm 0,9$  мг/мл, в основной –  $9,5 \pm 1,0$  пг/мл, однако эти данные статистически не достоверны. Через 6 месяцев наблюдения ИЛ – 1 в контрольной группе составил  $390,3 \pm 14,2$  пг/мл, в основной –  $382,4 \pm 10,3$  пг/мл, ИЛ – 2 в контрольной группе составил  $174,3 \pm 13,2$  мг/мл, в основной –  $176,4 \pm 8,3$  мг/мл, ИЛ – 6 в контрольной группе составил  $9,2 \pm 0,3$  мг/мл, в основной –  $9,1 \pm 2,8$  пг/мл, однако эти данные статистически не достоверны. Такая же закономерность отмечалась при изучении провоспалительных процессов по уровню ИЛ-4 и ИЛ-10. Данные приведены в таблице 3. Тем не менее произошло снижение активности провоспалительных процессов по показателю TNF- $\alpha$  с  $204,2 \pm 6,2$  до  $202,3 \pm 7,4$  ( $p < 0,05$ ) (табл. 3).

Таблица 3

Динамика показателей цитокинового статуса у людей пожилого возраста в процессе лечения

Маркер	В начале исследования		Через 6 мес.	
	Контрольная группа (n=574)	Основная группа (n=375)	Контрольная группа (n=574)	Основная группа (n=375)
<b>Провоспалительные процессы</b>				
ИЛ-1, пг/мл	$400,2 \pm 8,1$	$404,4 \pm 10,1$	$390,3 \pm 14,2$	$382,4 \pm 10,3$
ИЛ-2, мг/мл	$182,4 \pm 5,3$	$191,3 \pm 11,2$	$174,3 \pm 13,2$	$176,4 \pm 8,3$
ИЛ-6, мг/мл	$9,8 \pm 0,9$	$9,5 \pm 1,0$	$9,2 \pm 0,3$	$9,1 \pm 2,8$
TNF- $\alpha$ , пг/мл	$261,4 \pm 9,1$	$258,4 \pm 7,2$	$204,2 \pm 6,2$	$202,3 \pm 7,4^*, **$
<b>Противовоспалительные процессы</b>				
ИЛ-4, нг/мл	$8,7 \pm 1,6$	$8,2 \pm 0,9$	$8,5 \pm 1,7$	$8,6 \pm 1,4$
ИЛ-10, пг/мл	$4,1 \pm 0,5$	$4,3 \pm 0,4$	$4,7 \pm 0,5$	$4,4 \pm 0,3$

\*  $p < 0,05$  по сравнению с показателем до начала лечения.

\*\*  $p < 0,05$  по сравнению с показателем в контрольной группе пациентов.

В результате применения возраст-ориентированной стратегии оказания помощи людям пожилого возраста с сахарным диабетом второго типа, сопровождающимся гипогликемическим состоянием, произошло достоверное изменение структуры старческой астении через 6 месяцев за счет перехода из более тяжелых форм в преастению и увеличения ее доли в структуре с 21,8 % до 35,7 % (т.е. на 13,8 %) и соответственно уменьшению доли пациентов с умеренной астенией с 23,8 % до 11,9 % (т.е. на 12,9 %) (табл. 4).

Таблица 4

Старческая астения у пациентов пожилого и старческого возраста с гипогликемическими состояниями (доля пациентов с определенным состоянием здоровья, %)

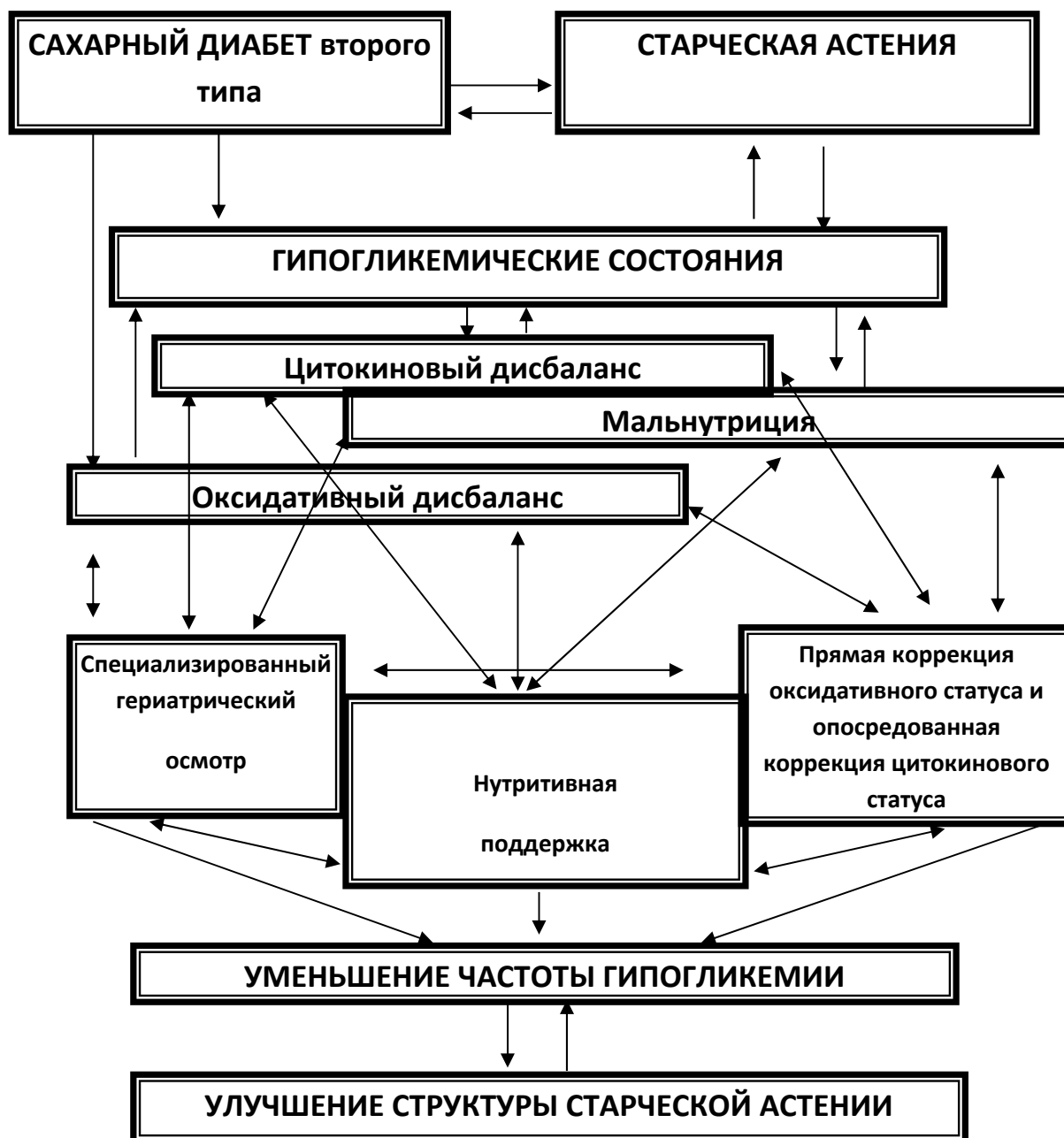
Состояние пациентов по индексу старческой астении	В начале исследования		Через 6 мес.	
	Контрольная группа (n=574)	Основная группа (n=375)	Контрольная группа (n=574)	Основная группа (n=375)
Хорошее здоровье	10,7	10,6	11,0	12,2
Преастения	20,9	21,8	20,5	35,7*
Легкая астения	32,6	30,6	29,9	26,2
Умеренная астения	21,4	23,8	23,4	11,9*
Выраженная астения	14,4	13,2	15,2	14,0
Всего	100	100	100	100

\* $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой.

Такое изменение распределения стало возможным благодаря обеспечению более стабильного гериатрического статуса по показателям мальнутриции, саркопении и когнитивных расстройств у пациентов, которых вели согласно модифицированной стратегии.

В отношении синдрома мальнутриции были получены следующие данные. Так, в динамике наблюдения при изначально одинаковой степени выраженности мальнутриции в группах пациентов, проведенных по возраст-ориентированной модели и по стандартной модели, через 6 месяцев были получены статистически значимые различия. При изначально выраженной степени мальнутриции у пациентов, проведенных с использованием возраст-ориентированной модели в  $23,8 \pm 0,4$  балла и проведенной по стандартной модели в  $22,9 \pm 1,1$  балл, через 6 месяцев степень выраженности мальнутриции при реализации возраст-ориентированной стратегии снизилась до  $12,4 \pm 0,2$  баллов ( $p < 0,05$ ), а при стандартной модели достоверно не изменилась –  $21,9 \pm 2,2$  балла ( $p > 0,05$ ).

В отношении саркопении были получены следующие данные. В динамике наблюдения при изначально одинаковой степени выраженности саркопении в группах пациентов, проведенных по возраст-ориентированной модели и по стандартной модели, через 6 месяцев были получены достоверные различия. При изначально выраженной степени саркопении у пациентов, проведенных с использованием возраст-ориентированной модели в  $31,4 \pm 0,9$  баллов и проведенной по стандартной модели в  $32,2 \pm 3,3$  балла, через 6 месяцев степень выраженности саркопении при реализации возраст-ориентированной стратегии снизилась до  $22,4 \pm 0,8$  баллов ( $p < 0,05$ ), а при стандартной модели достоверно не изменилась –  $31,2 \pm 3,7$  балла ( $p > 0,05$ ).



*Рис. 2. Возраст-ориентиварованная модель профилактики возникновения и прогрессирования старческой астении у людей пожилого возраста при сахарном диабете второго типа с гипогликемическими состояниями*

Что касается когнитивных расстройств, то при изначально одинаковой степени выраженности мальнутриции в группах пациентов, проведенных по возраст-ориентированной модели и по стандартной модели, через 6 месяцев были получены достоверные различия. При изначально выраженной степени когнитивных расстройств у пациентов, проведенных с использованием возраст-ориентированной модели в  $58,2 \pm 4,2$  балла и проведенной по стандартной модели в  $53,8 \pm 5,1$  балла, через 6 месяцев степень выраженности когнитивных расстройств при реализации возраст-ориентированной стратегии



снизилась до  $34,2 \pm 2,9$  баллов ( $p < 0,05$ ), а при стандартной модели достоверно не изменилась –  $50,3 \pm 5,4$  балла ( $p > 0,05$ ).

Также важным является снижение доли пациентов с гипогликемическими эпизодами. Так, в контрольной группе в течение полугода наблюдения гипогликемические эпизоды были зарегистрированы у 27 из 35 пациентов, т.е. в 77,1 % случаев, в основной – значительно реже – только у 11 из 41 пациента, т.е. у 26,8 % случаев.

Таким образом, разработанная клиничко-патофизиологическая модель профилактики возникновения и прогрессирования старческой астении у людей пожилого возраста при сахарном диабете второго типа с гипогликемическими состояниями на основе коррекции оксидативного, цитокинового и нутритивного дисбаланса позволяет достоверно изменить структуру старческой астении через 6 месяцев путем увеличения доли пациентов с преастенией на 13,8 % за счет перехода из более тяжелых форм и, соответственно, уменьшения доли пациентов с умеренной астенией на 12,9 % (рис. 2).

### **Выводы**

1. Старческая астения у пациентов сахарным диабетом второго типа, сопровождающимся гипогликемическими эпизодами, диагностируется достоверно чаще (в 56,5 % случаев) по сравнению с пациентами, у которых гипогликемические эпизоды отсутствуют (12,7 % случаев). При этом такие гериатрические синдромы как падения, мальнутриция, саркопения и когнитивные расстройства у них также распространены достоверно чаще ( $p < 0,05$ ), чем у пациентов без гипогликемических эпизодов.

2. Разработанная возраст-ориентированная модель профилактики возникновения и прогрессирования старческой астении у людей пожилого возраста при сахарном диабете второго типа с гипогликемическими состояниями на основе коррекции оксидативного, цитокинового и нутритивного дисбаланса позволяет достоверно изменить структуру старческой астении через 6 месяцев путем увеличения доли пациентов с преастенией на 13,8 % за счет перехода из более тяжелых форм и, соответственно, уменьшения доли пациентов с умеренной астенией на 12,9 %, а также снизить частоту гипогликемических эпизодов с 77,1 % до 26,8 %.

### **Список литературы**

1. Вёрткин А.Л., Сотников А.С., Магомедова А.Ю. Терапия коморбидного больного сахарным диабетом: фокус на гипогликемию /А.Л. Вёрткин, А.С. Сотников, А.Ю. Магомедова // Лечащий врач. – 2013. – № 3. – С.7.

2. Дедов И.И., Шестакова М.В. Алгоритмы специализированной помощи больным сахарным диабетом / И.И. Дедов, М.В. Шестакова // Министерство здравоохранения и социального развития РФ. – 2015. – № 7. – С. 11-14.
3. Калашникова М.Ф., Белоусов Д.Ю., Сунцов Ю.И. Фармакоэпидемиологический анализ потребления сахароснижающих лекарственных средств у больных сахарным диабетом 2 типа в городе Москве / М.Ф. Калашникова, Д.Ю. Белоусов, Ю.И. Сунцов // Сахарный диабет. – 2015. – № 18(2). – С.32-46.
4. Прощаев К.И., Ильницкий А.Н., Кривецкий В.В., Варавина Л.Ю., Колпина Л.В., Горелик С.Г., Фесенко В.В., Кривцунов А.Н. Особенности клинического осмотра пациента пожилого и старческого возраста /К.И. Прощаев [и др.] // Успехи геронтологии. – 2013. – № 3. – С. 79-82.
5. Abbatecola A., Olivieri F., Corsonello A. Frailty and safety: the example of diabetes // Drug Saf. – 2012. – № 35(1). – P.63-71.
6. Berrut G., Andrieu S., Bergma H., Cassim B., Cerreta F., Cesari M., Cha H.B., Chen L.K., Cherubini A., Forette F., Franco A., Guimaraes R., Robledo L.M., Jauregui J., Khavinson V., Lee W.J., Benetos A. Promoting access to innovation for frail old persons // The Journal of Nutrition, Health & Aging. – 2013. – Vol.17, no. 8. – P. 688-693.
7. Moreira Bde S., Sampaio R., Furtado S. The Relationship Between Diabetes Mellitus, Geriatric Syndromes, Physical Function, and Gait: A Review of the Literature // Curr. Diabetes Rev. – 2016. – №12(3). – P.240-251.
8. Scheen A., Paquot N., Bauduceau B. Diabetes mellitus in the elderly: from the epidemiological challenge to a personalized approach // Rev. Med. Liege. – 2014. – № 69(5–6). – P. 323-328.
9. Sumantri S., Setiati S., Purnamasari D., Dewiasty E. Relationship between metformin and frailty syndrome in elderly people with type 2 diabetes // Acta Med. Indones. – 2014. – № 46(3). – P.183-188.