

Особенности течения сахарного диабета 1-го типа и его осложнений на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани

С.И. Мазепа*, Е.Ф. Котовщикова, И.А. Вейцман, Н.А. Ломакина, М.Н. Нечаева

Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул, Россия

Реферат

Изменение соединительной ткани на фоне гипергликемии у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа — морфологический субстрат формирования диабетических осложнений. Наличие у пациента с абсолютной инсулиновой недостаточностью недифференцированной дисплазии соединительной ткани, распространённость отдельных внешних проявлений которой среди молодых людей составляет 85,4%, может увеличить риск развития и прогрессирования осложнений сахарного диабета. Цель обзора — обобщение данных литературы, посвящённых влиянию недифференцированной дисплазии соединительной ткани на течение сахарного диабета 1-го типа и его осложнений при их сочетании у одного больного. Анализ литературы показал, что на сегодняшний день существуют единичные исследования, в которых изучали специфику течения сахарного диабета 1-го типа и его осложнений на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани, причём одни аспекты проанализированы на детях и подростках, другие — на взрослых, что не позволяет делать однозначных выводов. Результаты этих исследований продемонстрировали более раннее развитие и прогрессирование таких диабетических осложнений, как нефропатия, невропатия, постинъекционные липодистрофии у пациентов с повышенной диспластической стигмацией. По мнению отдельных экспертов, пациентов с сахарным диабетом 1-го типа и сопутствующей недифференцированной дисплазией соединительной ткани следует выделять в отдельную группу диспансерного наблюдения, поскольку они могут иметь более высокие риск развития и скорость прогрессирования хронических осложнений сахарного диабета, что ведёт к сопутствующему снижению качества жизни и увеличению риска инвалидизации. Однако на сегодняшний день вопрос влияния повышенной диспластической стигмации на течение сахарного диабета 1-го типа изучен не до конца.

Ключевые слова: недифференцированная дисплазия соединительной ткани, диспластическая стигмация, сахарный диабет 1-го типа, диабетические осложнения, обзор.

Для цитирования: Мазепа С.И., Котовщикова Е.Ф., Вейцман И.А., Ломакина Н.А., Нечаева М.Н. Особенности течения сахарного диабета 1-го типа и его осложнений на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани. *Казанский мед. ж.* 2023;104(6):877–884. DOI: 10.17816/KMJ340788.

REVIEW | DOI: 10.17816/KMJ340788

Features of the course of type 1 diabetes mellitus and its complications against the background of undifferentiated connective tissue dysplasia

S.I. Mazepa*, E.F. Kotovshchikova, I.A. Veitsman, N.A. Lomakina, M.N. Nechaeva
Altai State Medical University, Barnaul, Russia

Abstract

Changes in connective tissue against the background of hyperglycemia in patients with type 1 diabetes mellitus is a morphological substrate for the formation of diabetic complications. The presence of undifferentiated connective tissue dysplasia in a patient with absolute insulin deficiency, the prevalence of individual external manifestations of which among young people is 85.4%, can increase the risk of developing and progressing complications of diabetes mellitus. The purpose of the review is to summarize the literature data on the impact of undifferentiated connective

*Для переписки: svetlana-mazepa@yandex.ru
Поступила 08.06.2023; принята в печать 17.07.2023;
опубликована 26.10.2023.

© Эко-Вектор, 2023. Все права защищены.

*For correspondence: svetlana-mazepa@yandex.ru
Submitted 08.06.2023; accepted 17.07.2023;
published 26.10.2023.

© Eco-Vector, 2023. All rights reserved.

tissue dysplasia on the course of type 1 diabetes mellitus and its complications when they are combined in one patient. An analysis of the literature has shown that today there are single studies that have studied the specifics of the course of type 1 diabetes mellitus and its complications against the background of undifferentiated connective tissue dysplasia, with some aspects analyzed in children and adolescents, others in adults, which does not allow to draw clear conclusions. The results of these studies demonstrated earlier development and progression of such diabetic complications as nephropathy, neuropathy, post-injection lipodystrophy in patients with increased dysplastic stigma. According to some experts, patients with type 1 diabetes mellitus and concomitant undifferentiated connective tissue dysplasia should be allocated to a separate group of dispensary observation, since they may have a higher risk of developing and progressing rate of chronic complications of diabetes mellitus, which leads to a concomitant decrease in quality of life and increased risk of disability. However, to date, the question of the influence of increased dysplastic stigmatization on the course of type 1 diabetes mellitus has not been fully studied.

Keywords: undifferentiated connective tissue dysplasia, dysplastic stigma, type 1 diabetes mellitus, diabetic complications, review.

For citation: Mazepa SI, Kotovshchikova EF, Veitsman IA, Lomakina NA, Nechaeva MN. Features of the course of type 1 diabetes mellitus and its complications against the background of undifferentiated connective tissue dysplasia. *Kazan Medical Journal*. 2023;104(6):877–884. DOI: 10.17816/KMJ340788.

Введение

Накопление признаков соединительнотканной дисплазии встречается у каждого шестого жителя России. Распространённость отдельных внешних проявлений дисморфогенеза соединительной ткани составляет 85,4% у людей молодого возраста [1]. В настоящее время проблема недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ) интенсивно привлекает внимание исследователей [2].

Сахарный диабет (СД), поразивший более 537 млн взрослых во всём мире, у 47% из которых есть осложнения, стал одной из ключевых медицинских и социальных проблем [3–6].

Вероятность одновременного наличия двух данных состояний (СД 1-го типа и НДСТ), согласно исследованиям И.С. Масловой и В.Е. Кеннер, составляет 40 и 43% соответственно [7, 8]. Оба вида патологии имеют системный уровень поражения и с большой вероятностью ухудшают течение каждого из них. Влияние НДСТ на течение СД и его осложнений при сочетании у одного пациента — на сегодняшний день вопрос, изученный не до конца.

Целью обзора являлся анализ актуальной информации о влиянии повышенной диспластической стигмации на течение СД 1-го типа и прогрессирование его осложнений при сочетании у одного пациента. Нами проведён обзор источников литературы за период с 2005 по 2023 г., опубликованных в базах данных eLibrary, Google Scholar, PubMed, посвящённых влиянию НДСТ на течение СД 1-го типа и прогрессирование его осложнений при сочетании данных патологических процессов у одного пациента. По ключевым словам «дисплазия соединительной ткани», «сахарный диабет 1-го типа», «connective tissue dysplasia», «type 1

diabetes mellitus» было найдено 149 источников, после анализа соответствия аннотации тематике обзора их стало 52.

Патология соединительной ткани при сахарном диабете 1-го типа

Соединительная ткань — главный морфологический субстрат для формирования диабетических микро- и макроангиопатий на тканевом уровне. Однако коллагенопатии у пациентов с СД могут быть не только прямым следствием нарушения углеводного обмена, но и проявлением других сопутствующих заболеваний [9–13].

Хроническая гипергликемия при СД запускает ряд метаболических и гемодинамических нарушений, которые затрагивают обмен крупных молекул соединительной ткани, прежде всего коллагена. Усиленное образование коллагена и фибрина способствует утолщению базальной мембраны мелких сосудов и капилляров (ретиальных сосудов, капилляров почечных клубочков, *vasa nervorum*), что становится морфологической основой развития и прогрессирования осложнений СД [14–16].

Профилактика развития и прогрессирования осложнений при СД связана с длительным контролем гипергликемии [17]. Метаболические последствия, выходящие за рамки нарушения обмена глюкозы, могут оказать влияние практически на каждую ткань и систему органов [18]. Даже у пациентов с хорошим гликемическим контролем сосудистые осложнения могут прогрессировать ввиду наличия явления, известного как «метаболическая память» [19]. Повышение уровня глюкозы способно привести к микро- и макрососудистым осложнениям, связанным с потерей зрения, периферической полиневропатией, почечной недостаточностью,

инфарктом миокарда, инсультами, атеросклерозом [20, 21].

Так, несмотря на улучшение медицинской помощи пациентам с СД 1-го типа, риск развития хронической болезни почек и сердечно-сосудистых осложнений, а также преждевременной смерти у этих пациентов остаётся выше, чем у людей без абсолютной инсулиновой недостаточности [22–25]. Исследования, в которых изучали взаимосвязь нарушения обмена коллагена и прогрессирования осложнений СД, показывают увеличение синтеза коллагена уже на начальных стадиях диабетической нефропатии [24].

Опыты *in vitro* показали, что при концентрации глюкозы 30 ммоль/л синтез коллагена IV типа возрастает в 2–3 раза. При этом после компенсации углеводного обмена и достижения целевых показателей гликемии нормализации метаболизма коллагена не происходило.

В условиях гипергликемии повышается синтез коллагена I и VI типов. Медиаторами эффекта гипергликемии и продуктов гликирования выступают протеинкиназа C и факторы роста, такие как трансформирующий фактор роста, фактор роста соединительной ткани и др. Важную роль в повышении синтеза коллагена при диабетической нефропатии играют ангиотензин и эндотелин I. При этом на фоне повышенного образования коллагена в почках происходит уменьшение активности коллагенолитических ферментов, активируется гликирование коллагена. В данных условиях накапливается избыточное количество коллагена, являющееся ключевым фактором в формировании и прогрессировании диабетического нефросклероза [25].

Доказательством увеличенного образования коллагена служит повышение экскреции с мочой коллагена IV типа, пептидносвязанного гидроксипролина и относительной активности коллагенолитических ферментов в сыворотке крови [23]. На доклиническом этапе ранним чувствительным маркёром диабетической нефропатии может служить именно экскреция коллагена IV типа с мочой [25–27].

Распространённость недифференцированной дисплазии соединительной ткани у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа

НДСТ оказывает системное влияние на структуру соединительной ткани, при этом данные изменения носят как качественный, так и количественный характер [28]. Главным этиологическим фактором этой патологии считают мутации генов, ответственных за образова-

ние и организацию коллагена, компонентов внеклеточного матрикса, а также ферментов, участвующих в метаболизме коллагена и фибрилlogenезе [28, 29].

Вместе с тем, кроме мутации и вариабельности генов, большое значение придают факторам среды, которые также могут оказывать влияние на дезорганизацию соединительной ткани. К факторам риска, способствующим формированию НДСТ, относят хроническую гипоксию плода, а также течение беременности матери на фоне хронических заболеваний, токсикоза, эклампсии, анемии [30].

Среди эпигенетических факторов, влияющих на развитие НДСТ, выделяют нерациональное питание (дефицит макро- и микроэлементов, гиповитаминозы, белково-энергетическая недостаточность и пр.), несбалансированные физические нагрузки, загрязнение окружающей среды, стресс, изменение климата и пр. [1]. Клинически признаки дисплазии соединительной ткани настолько многообразны, что с трудом поддаются какой-либо унификации [31].

В.Е. Кеннер выявила, что у 43% пациентов с СД встречается диагностически значимое количество признаков НДСТ. Самыми распространёнными среди пациентов с СД малыми аномалиями развития оказались сколиоз, плоскостопие, кровоточивость дёсен [7].

И.С. Маслова и соавт. обнаружили повышенную диспластическую стигмацию у 40% пациентов с СД 1-го типа и изучили распространённость отдельных малых аномалий развития у них. Выявлено, что самые распространённые признаки дисплазии у больных с абсолютной недостаточностью инсулина — гипермобильность суставов, плоскостопие, астенический тип конституции, повышенная эластичность кожи, варикозное расширение вен, опущение внутренних органов, отношение роста к размаху рук более 1,1, пролапс митрального клапана и кисты почек. Наиболее редкими проявлениями НДСТ у пациентов с СД 1-го типа бывают готическое нёбо, деформация грудной клетки, деформация жёлчных путей, арахнодактилия. Наиболее частыми малыми аномалиями развития у больных СД 1-го типа оказались умение сворачивать язык в трубочку, миопия, оттопыренные ушные раковины (табл. 1) [8].

Среди детей и подростков с абсолютной инсулиновой недостаточностью наиболее распространённым фенотипическим признаком дисплазии оказался сколиоз (70%). На втором по распространённости месте — плоскостопие (60%). Также среди частых малых анома-

Таблица 1. Распространённость отдельных диспластических признаков у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа [8]

Наиболее распространённые признаки НДСТ у взрослых с сахарным диабетом 1-го типа	Наиболее распространённые признаки НДСТ у детей с сахарным диабетом 1-го типа	Наименее распространённые признаки НДСТ у взрослых с сахарным диабетом 1-го типа
Миопия. Гипермобильность суставов. Плоскостопие. Астенический тип конституции. Повышенная эластичность кожи. Варикозное расширение вен. Опущение внутренних органов	Сколиоз. Плоскостопие. Видимая венозная сеть. «Натоптыши» на стопах	Готическое нёбо. Деформация грудной клетки. Деформация жёлчных путей. Арахнодактилия

Примечание: НДСТ — недифференцированная дисплазия соединительной ткани.

лий развития оказались видимая венозная сеть и «натоптыши» на стопах [21].

Влияние дисплазии соединительной ткани на течение сахарного диабета 1-го типа и его осложнений

В настоящее время существуют единичные исследования, в которых изучали особенности течения СД у пациентов с сопутствующей дисплазией. Известно, что индекс коморбидности у больных с абсолютной недостаточностью инсулина в сочетании с НДСТ больше, чем у пациентов без малых аномалий развития [8].

Исследование И.В. Друк и соавт. показало, что пациенты молодого возраста с НДСТ имеют особенности психоэмоционального статуса: тенденции к субклиническим проявлениям тревоги и депрессии [32, 33]. При одновременном наличии у пациента НДСТ и СД этот факт может оказать негативное влияние на качество гликемического контроля, способствовать ухудшению компенсации заболевания [34–38] и привести к более раннему развитию и прогрессированию осложнений СД.

И.Л. Алимова и соавт. в своём исследовании изучали клинические особенности СД 1-го типа и микро- и макрососудистых осложнений на фоне сопутствующей НДСТ у детей и подростков. Было показано, что в первые 5 лет течения заболевания у этих пациентов нефропатия и невропатия развивались чаще, чем у пациентов без проявлений НДСТ, и имели более тяжёлое течение. При длительности СД более 5 лет существенной разницы в распространённости нефро- и невропатии у пациентов с НДСТ и без данной патологии обнаружено не было. Клинические проявления полиневропатии наиболее выраженными оказались у больных с сопутствующей НДСТ. Корреляции между фенотипами НДСТ и распространённостью диабетических осложнений обнаружено не было.

Также И.Л. Алимова и соавт. отмечают, что при сочетании НДСТ и СД 1-го типа частота

невропатии, нефропатии и липодистрофий выше, чем у пациентов без сопутствующей НДСТ. Исключение составила ретинопатия, которая была выявлена только у 11,8% пациентов с дисплазией и СД. Авторы объясняют данный факт вероятными недостаточными возможностями офтальмологической службы на базе исследования и возможными субъективными факторами [21].

Исследования И.А. Курниковой и соавт., направленные на изучение взаимосвязи обмена коллагена с синдромом диабетической стопы, показали, что у пациентов, имеющих одновременно СД и НДСТ, выше риск формирования синдрома диабетической стопы [39].

Автономная невропатия — ещё одно осложнение СД [3, 40], вызванное гликированием структурных и функциональных белков, прежде всего коллагена. Клинические симптомы диабетической автономной невропатии многообразны и могут включать урогенитальные, гастроинтестинальные, сердечно-сосудистые проявления и нарушение потоотделения [41]. Т.Е. Чернышова и соавт. выявили корреляцию между риском развития, скоростью прогрессирования диабетической автономной невропатии и степенью выраженности диспластической стигмации пациентов [42].

Гастроинтестинальный вариант диабетической автономной невропатии может быть представлен нарушением моторики желудка и кишечника, дискинезией пищевода, холецистопатией, аноректальной дисфункцией и др. [40, 43, 44]. В свою очередь, основными гастроэнтерологическими проявлениями НДСТ бывают нарушения развития, размеров, фиксации полых органов и моторно-тонические расстройства [45].

В исследовании И.А. Курниковой и соавт. было установлено, что врождённые изменения метаболизма коллагена, то есть НДСТ, не оказывают значимого воздействия на риск формирования патологии пищеварения у пациентов с СД 1-го типа. Более весомую роль в разви-

тии патологии пищеварения у больных с абсолютной инсулиновой недостаточностью, как показали результаты исследования, играют приобретённые нарушения обмена коллагена, которые меняют течение СД, ухудшают качество гликемического контроля. При этом необходимо учитывать, что такой признак, как гиперсимпатикотония, оказывает значимое влияние на функциональное состояние органов пищеварения, способствуя патологии моторно-эвакуаторной и секреторной функций [46].

Кардиоваскулярная автономная невропатия проявляется нарушением автономного контроля над сердечно-сосудистой системой [40, 41, 47]. Это тяжёлое, изнурительное и недостаточно диагностируемое осложнение СД [48, 49], которое встречается у 17–73% пациентов с СД (в зависимости от демографических факторов) [50]. Основными проявлениями диабетической кардиоваскулярной автономной невропатии бывают синусовая тахикардия в покое без синусовой аритмии, плохая переносимость физических нагрузок, безболевого ишемия миокарда, ортостатическая гипотензия, внезапная остановка сердца, внезапная смерть [45, 48].

Установлено, что сердечно-сосудистая автономная невропатия является и значимым осложнением дисплазии соединительной ткани [51, 52]. В исследовании Т.Е. Чернышовой и соавт. особенностью диабетической кардиоваскулярной автономной невропатии на фоне НДСТ стало быстрое прогрессирование гиперсимпатикотонии с развитием её угрожающих жизни проявлений: удлинения и дисперсии интервала QT , электрической нестабильности миокарда и «фиксированного» ритма сердца [42].

Таким образом, сочетание НДСТ и СД 1-го типа у одного пациента может увеличивать вероятность возникновения кардиоваскулярной автономной невропатии и скорость её формирования, приводить к внезапной смерти, однако в настоящее время данный вопрос остаётся открытым.

Заключение

Сочетание патологии соединительной ткани при НДСТ и вторичной диабетической модификации структуры соединительной ткани играет важную роль в процессе формирования и прогрессирования осложнений СД. В единичных исследованиях, существующих на сегодняшний день и посвящённых изучению данного научного вопроса, описаны лишь некоторые аспекты влияния сопутствующей НДСТ на течение и прогрессирование СД 1-го типа, причём одни моменты изучены на детях и подрост-

ках, другие — на взрослых, что не позволяет сделать однозначных выводов.

Необходимы дополнительные исследования, направленные на изучение влияния НДСТ на течение СД 1-го типа, на базе которых стало бы возможным выделение пациентов с СД 1-го типа и НДСТ в отдельную группу наблюдения с более частым скринингом на диабетические осложнения с целью уменьшения риска их развития, прогрессирования и, соответственно, сохранения качества жизни пациентов.

Участие авторов. С.И.М. — идея рукописи, поиск литературных источников, написание статьи, редактирование рукописи; И.А.В. — научное консультирование; Н.А.Л. — редактирование текста; М.Н.Н. — поиск литературных источников; Е.Ф.К. — кооперация авторского состава, утверждение окончательного варианта рукописи.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани (первый пересмотр). *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2018; 13(1-2):137–209. [Guidelines of the Russian scientific medical society of internal medicine on the diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with the connective tissue dysplasia (first edition). *Medical news of North Caucasus*. 2018;13(1-2):137–209. (In Russ.)] DOI: 10.14300/mnnc.2018.13037.
2. Нечаева Г.И., Мартынов А.И. *Современный подход при дисплазии соединительной ткани в кардиологии: диагностика и лечение*. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2023. с. 13. [Nechaeva GI, Martynov AI. *Sovremennyy podkhod pri displazii soedinitel'noy tkani v kardiologii: diagnostika i lechenie*. Rukovodstvo dlya vrachey. (Modern approach to connective tissue dysplasia in cardiology: diagnosis and treatment. Guide for doctors.) М.: GEOTAR-Media; 2023. p. 13. (In Russ.)]
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. *Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом*. 10-й выпуск. М.: Российская ассоциация эндокринологов; Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 2021. с. 14–15. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorova AYU. *Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus. 10th edition*. М.: Rossiyskaya assotsiatsiya endokrinologov; Natsional'nyy meditsinskiy issledovatel'skiy tsentr endokrinologii; 2021. p. 14–15. (In Russ.)]
4. Glovaci D, Fan W, Wong ND. Epidemiology of diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Curr Cardiol Rep*. 2019;21(4):21. DOI: 10.1007/s11886-019-1107-y.
5. Cloete L. Diabetes mellitus: an overview of the types, symptoms, complications and management. *Nurs Stand*. 2022;37(1):61–66. DOI: 10.7748/ns.2021.e11709.

6. Htay T, Soe K, Lopez-Perez A, Doan AH, Romagosa MA, Aung K. Mortality and cardiovascular disease in type 1 and type 2 diabetes. *Curr Cardiol Rep.* 2019; 21(6):45. DOI: 10.1007/s11886-019-1133-9.
7. Кеннер В.Е. Частота встречаемости мезенхимальной дисплазии у пациентов с сахарным диабетом 1 типа. Влияние мезенхимальной дисплазии на течение сахарного диабета 1 типа. *Scientist (Russia).* 2019;(4):13. [Kenner VE. The incidence of mesenchymal dysplasia in patients with type 1 diabetes mellitus. Effect of mesenchymal dysplasia on the course of type 1 diabetes mellitus. *Scientist (Russia).* 2019;(4):13. (In Russ.)] EDN: RJDQZD.
8. Маслова И.С., Курникова И.А., Кузнецова И.А., Зыкина С.А., Климентьева Г.И. Реабилитационный прогноз у больных сахарным диабетом на фоне повышенной диспластической стигмации. *Фундаментальные исследования.* 2011;(6):112–115. [Maslova IS, Curnikova IA, Kuznetsova IA, Zikina SA, Klimentjeva GI. The rehabilitation forecast at patients with a diabetes mellitus and increased dysplastic stigmation. *Fundamental research.* 2011;(6):112–115. (In Russ.)] EDN: NQWOFT.
9. Tuleta I, Frangogiannis NG. Diabetic fibrosis. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2021;1867(4):166044. DOI: 10.1016/j.bbdis.2020.166044.
10. Luo XM, Yan C, Feng YM. Nanomedicine for the treatment of diabetes-associated cardiovascular diseases and fibrosis. *Adv Drug Deliv Rev.* 2021;172:234–248. DOI: 10.1016/j.addr.2021.01.004.
11. Juin SK, Pushpakumar S, Tyagi SC, Sen U. Glucosidase inhibitor, Nimbidiol ameliorates renal fibrosis and dysfunction in type 1 diabetes. *Sci Rep.* 2022;12(1):21707. DOI: 10.1038/s41598-022-25848-1.
12. Xu L, Zhang Y, Chen J, Xu Y. Thrombospondin-1: A key protein that induces fibrosis in diabetic complications. *J Diabetes Res.* 2020;2020:8043135. DOI: 10.1155/2020/8043135.
13. Ma T, Dong LJ, Du XL, Niu R, Hu BJ. Research progress on the role of connective tissue growth factor in fibrosis of diabetic retinopathy. *Int J Ophthalmol.* 2018;11(9):1550–1554. DOI: 10.18240/ijo.2018.09.20.
14. Kostov K, Blazhev A. Use of glycosylated hemoglobin (A_{1c}) as a biomarker for vascular risk in type 2 diabetes: Its relationship with matrix metalloproteinases-2, -9 and the metabolism of collagen IV and elastin. *Medicina (Kaunas).* 2020;56(5):231. DOI: 10.3390/medicina56050231.
15. Gatseva A, Sin YY, Brezzo G, Van Agtmael T. Basement membrane collagens and disease mechanisms. *Essays Biochem.* 2019;63(3):297–312. DOI: 10.1042/EBC20180071.
16. Sandler CN, McDonnell ME. The role of hemoglobin A_{1c} in the assessment of diabetes and cardiovascular risk. *Cleve Clin J Med.* 2016;83(5 Suppl 1):S4–S10. DOI: 10.3949/ccjm.83.s1.02.
17. Kohnert KD, Heinke P, Zander E, Vogt L, Salzrieder E. Glycemic key metrics and the risk of diabetes-associated complications. *Rom J Diabetes Nutr Metab Dis.* 2016;(23):403–413. DOI: 10.1515/rjdnmd-2016-0047.
18. Lyons TJ, Basu A. Biomarkers in diabetes: Hemoglobin A_{1c}, vascular and tissue markers. *Transl Res.* 2012;(159):303–312. DOI: 10.1016/j.trsl.2012.01.009.
19. Keating ST, van Diepen JA, Rixsen NP, El-Osta A. Epigenetics in diabetic nephropathy, immunity and metabolism. *Diabetologia.* 2018;(61):6–20. DOI: 10.1007/s00125-017-4490-1.
20. Qaseem A, Wilt TJ, Kansagara D, Horwitch C, Barry MJ, Forcica MA, Fitterman N, Balzer K, Boyd C, Humphrey LL, Iorio A, Lin J, Maroto M, McLean R, Mustafa R, Tufte J. Hemoglobin A_{1c} targets for glycemic control with pharmacologic therapy for nonpregnant adults with type 2 diabetes mellitus: A guidance statement update from the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2018;(168):569–576. DOI: 10.7326/M17-0939.
21. Алимова И.Л., Пашинская Н.Б., Плещачевская Т.А. Особенности течения сахарного диабета 1 типа у детей и подростков на фоне дисплазии соединительной ткани. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2016;(11):271–275. [Alimova IL, Pashinskaya NB, Pleskachevskaya TA. Peculiarities of diabetes mellitus type 1 in children and adolescents against the background of connective tissue dysplasia. *Medical news of the North Caucasus.* 2016;(11):271–275. (In Russ.)] DOI: 10.14300/mnnc.2016.11053.
22. Pilemann-Lyberg S, Rasmussen DGK, Hansen TW, Tofte N, Winther SA, Holm Nielsen S, Theilade S, Karsdal MA, Genovese F, Rossing P. Markers of collagen formation and degradation reflect renal function and predict adverse outcomes in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2019;42(9):1760–1768. DOI: 10.2337/dc18-2599.
23. Genovese F, Manresa AA, Leeming DJ, Karsdal MA, Boor P. The extracellular matrix in the kidney: A source of novel non-invasive biomarkers of kidney fibrosis? *Fibrogenesis Tissue Repair.* 2014;7(1):4. DOI: 10.1186/1755-1536-7-4.
24. Климонтов В.В., Еременко Н.В., Мякина Н.Е., Фазуллина О.Н. Цистатин С и коллаген 4 типа в диагностике хронической болезни почек у больных с сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет.* 2015;(1):87–93. [Klimontov VV, Eremenko NV, Myakina NE, Fazullina ON. Cystatin c and collagen type iv in diagnostics of chronic kidney disease in type 2 diabetic patients. *Diabetes mellitus.* 2015;(1):87–93. (In Russ.)] DOI: 10.14341/DM2015187-93.
25. Бондарь И.А., Климонтов В.В. Изменения метаболизма коллагена при диабетической нефропатии. *Проблемы эндокринологии.* 2005;51(2):23–28. [Bondar IA, Klimontov VV. Collagen metabolic changes in diabetic nephropathy. *Problems of Endocrinology.* 2005;51(2):23–28. (In Russ.)] DOI: 10.14341/probl200551223-28.
26. Бондарь И.А., Климонтов В.В., Парфентьева Е.М., Романов В.В., Надеев А.П. Мочевая экскреция коллагена IV типа ранний маркер фибрирования почек при сахарном диабете. *Сахарный диабет.* 2011;(4):29–31. [Bondar IA, Klimontov VV, Parfentyeva EM, Romanov VV, Nadeev AP. Urinary excretion of type IV collagen as an early marker of renal fibrosis in patients with diabetes mellitus. *Diabetes mellitus.* 2011;(4):29–31. (In Russ.)] DOI: 10.14341/2072-0351-5813.
27. Калмыкова А.С., Абдуллина А.Э. Роль коллагена IV типа в развитии диабетической нефропатии при сахарном диабете 1 типа. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2020;(4):600–604. [Kalmykova AS, Abdullina AE. Role of type IV collagen in the development of diabetic nephropathy in patients with diabetes mellitus. *Medical news of the North Caucasus.* 2020;(4):600–604. (In Russ.)] DOI: 10.14300/mnnc.2020.15143.
28. Маслова И.С., Курникова И.А. Особенности течения сахарного диабета типа 2 в сочетании с патологией соединительной ткани. *Фундаментальные исследования.* 2010;(8):41–45. [Maslova IS, Kurnikova IA. Peculiarities of diabetes mellitus in combination with connective tissue disorders. *Fundamental research.* 2010;(8):41–45. (In Russ.)] EDN: MUVVCX.
29. Румянцева В.А., Захлязьминская Е.В. Клиническое и генетическое разнообразие наследственных

- дисплазий соединительной ткани. *Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского* 2015;2(8):5–17. [Rumyantseva VA, Zaklyazminskaya EV. Clinical and genetic diversity of hereditary connective tissue dysplasia. *Clinical and experimental surgery. Petrovsky journal*. 2015;2(8): 2015;2(8):5–17. (In Russ.)] EDN: UMAUVL.
30. Калаева Г.Ю., Хохлова О.И., Деев И.А., Михеенко Г.А. Факторы риска, ассоциированные с развитием недифференцированной дисплазии соединительной ткани. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018;(2):41–48. [Kalaeva GYu, Khokhlova OI, Deev IA, Mikheenko GA. Risk factors associated with the development of undifferentiated connective tissue dysplasia. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2018;(2):41–48. (In Russ.)] DOI: 10.20538/1682-0363-2018-2-41-48.
31. Кильдиярова Р.Р., Нечаева Г.И., Чернышова Т.Е. Дисплазия соединительной ткани. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. с. 27–28. [Kil'diyarova RR, Nechaeva GI, Chernyshova TE. *Displaziya soedinitel'noy tkani*. (Connective tissue dysplasia.) М.: GEOTAR-Media; 2020. p. 27–28. (In Russ.)]
32. Друк И.В., Логинова Е.Н., Вершинина М.В., Лялюкова Е.А., Дрокина О.В. Особенности психологического статуса лиц молодого возраста с дисплазией соединительной ткани. *Омский психиатрический журнал*. 2019;(3):5–9. [Druk IV, Loginova EN, Verшинina MV, Lyalyukova EA, Drokina OV. Features of the psychological status of persons of young age with connective tissue dysplasia. *Omskiy psikiatricheskij zhurnal*. 2019;(3):5–9. (In Russ.)] EDN: ZDAXDG.
33. Галеева В.Р. Психологическое состояние людей молодого возраста с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. *Scientist (Russia)*. 2022;(4):179–180. [Galeeva VR. The psychological state of young people with undifferentiated connective tissue dysplasia. *Scientist (Russia)*. 2022;(4):179–180. (In Russ.)] EDN: TYEMGN.
34. Юнилайнен О.А. Тревожные расстройства у больных с сахарным диабетом. *Эффективная фармакотерапия*. 2016;(37):18–24. [Yunilaynen OA. Anxiety disorders in patients with diabetes mellitus. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2016;(37):18–24. (In Russ.)] EDN: XWUOTV.
35. Buchberger B, Huppertz H, Krabbe L, Lux B, Mattivi JT, Siafarikas A. Symptoms of depression and anxiety in youth with type 1 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2016;70:70–84. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2016.04.019.
36. Franquez RT, de Souza IM, Bergamaschi CC. Interventions for depression and anxiety among people with diabetes mellitus: Review of systematic reviews. *PLoS One*. 2023;18(2):e0281376. DOI: 10.1371/journal.pone.0281376.
37. Liu X, Haagsma J, Sijbrands E, Buijks H, Boogaard L, Mackenbach JP, Erasmus V, Polinder S. Anxiety and depression in diabetes care: Longitudinal associations with health-related quality of life. *Sci Rep*. 2020;10(1):8307. DOI: 10.1038/s41598-020-57647-x.
38. Chopera P, Mbambo SG, Matsungu TM. Relationships of depression and anxiety to readmission rates among patients with diabetes from Harare and Parirenyatwa referral hospitals in Zimbabwe. *Afr Health Sci*. 2021;21(3):1291–1300. DOI: 10.4314/ahs.v21i3.40.
39. Курникова И.А., Чернышова Т.Е., Климентьева Г.И., Маслова И.С. Метаболизм коллагена в оценке риска развития синдрома диабетической стопы. *Сибирский медицинский журнал (Томск)*. 2011;(3-2):106–108. [Kurnikova IA, Chernishova TE, Klimentieva GI, Maslova IS. Collagen metabolism in the risk assessment of development of diabetic foot syndrome. *Siberian medical journal*. 2011;(3-2):106–108. (In Russ.)] EDN: OFXMKP.
40. Feldman EL, Callaghan BC, Pop-Busui R, Zochodne DW, Wright DE, Bennett DL, Bril V, Russell JW, Viswanathan V. Diabetic neuropathy. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):41. DOI: 10.1038/s41572-019-0092-1.
41. Строков И.А., Зилов А.В., Альбекова Ж.С., Фокина А.А. Диабетическая автономная кардиоваскулярная невропатия. *Русский медицинский журнал*. 2011;(30):1874–1877. [Strokov IA, Zilov AV, Al'bekova ZhS, Fokina AA. Diabetic autonomic cardiovascular neuropathy. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2011;(30):1874–1877. (In Russ.)] EDN: QZIZJL.
42. Котов С.В., Рудакова И.Г., Исакова Е.В., Волченкова Т.В. Диабетическая невропатия: разнообразие клинических форм (лекция). *Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение*. 2017;25(11):822–830. [Kotov SV, Rudakova IG, Isakova EV, Volchenkova TV. Diabetic neuropathy: a variety of clinical forms (lecture). *RMJ. Medical review*. 2017;25(11):822–830. (In Russ.)]
43. Чернышова Т.Е., Курникова И.А., Маслова И.С. Дисплазия соединительной ткани: прогностическое значение в диабетологии. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2009;(6):76–79. [Chernyshova TE, Curnikova IA, Maslova IS. Connective tissue dysplasia: prognostic significance in diabetologia. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik*. 2009;(6):76–79. (In Russ.)] EDN: KWJIAP.
44. Kurniawan AH, Suwandi BH, Kholili U. Diabetic gastroenteropathy: A complication of diabetes mellitus. *Acta Med Indones*. 2019;51(3):263–271. PMID: 31699951.
45. Александрова М.Р., Мартюкова А.В. Дисплазия соединительной ткани и гастроэнтерологическая патология. Точки соприкосновения. *Бюллетень медицинских Интернет-конференций*. 2019;(9):396. [Aleksandrova MR, Martyukova AV. Connective tissue dysplasia and gastroenterological pathology. Points of contact. *Bulletin of medical internet conferences*. 2019;(9):396. (In Russ.)] EDN: PCCZTW.
46. Курникова И.А., Климентьева Г.И., Маслова И.С. К проблеме влияния дисплазии соединительной ткани на риск развития патологии желудочно-кишечного тракта у больных сахарным диабетом. *Сибирский медицинский журнал (Томск)*. 2011;26(3-2):71–74. [Kurnikova IA, Klimentyeva GI, Maslova IS. To the problem of the influence of connective tissue dysplasia on the risk of gastrointestinal diseases in patients with diabetes. *Siberian medical journal*. 2011;26(3-2):71–74. (In Russ.)] EDN: OFXMKP.
47. Agashe S, Petak S. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes mellitus. *Methodist Debaquey Cardiovasc J*. 2018;14(4):251–256. DOI: 10.14797/mdcj-14-4-251.
48. Алимова И.Л. Диабетическая кардиоваскулярная автономная невропатия у детей и подростков. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2020;(1):196–210. [Alimova IL. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy in children and adolescents. *Vestnik Smolenskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii*. 2020;(1):196–210. (In Russ.)] EDN: CYXKCH.
49. Dimitropoulos G, Tahrani AA, Stevens MJ. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus. *World J Diabetes*. 2014;5(1):17–39. DOI: 10.4239/wjdv.5.1.17.
50. Williams S, Raheim SA, Khan MI, Rubab U, Kanagala P, Zhao SS, Marshall A, Brown E, Alam U. Cardiac autonomic neuropathy in type 1 and 2 diabetes: Epidemiology, pathophysiology, and management. *Clin Ther*. 2022;44(10):1394–1416. DOI: 10.1016/j.clinthera.2022.09.002.

51. Сметанин М.Ю., Чернышова Т.Е., Пименов Л.Т., Кононова Н.Ю. Вегетативная дисфункция как проявление дисплазии соединительной ткани у женщин. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2018;13(4):594–596. [Smetanin MYu, Chernyshova TE, Pimenov LT, Kononova NYu. Autonomic dysfunction as a manifestation of connective tissue dysplasia in women. *Medical news of the North Caucasus*. 2018;13(4):594–596. (In Russ.)] DOI: 10.14300/mnnc.2018.13112.

52. Сметанин М.Ю., Логинова Е.Н. Диспластическое сердце. Деформация миокарда левого желудочка при недифференцированной дисплазии соединительной ткани. *Практическая медицина*. 2022;20(5):13–18. [Smetanin MYu, Loginova EN. Dysplastic heart. Left ventricular myocardial deformation in undifferentiated connective tissue dysplasia (literature review). *Prakticheskaya meditsina*. 2022;20(5):13–18. (In Russ.)] EDN: GWIZPE.

Сведения об авторах

Мазепа Светлана Игоревна, асс., каф. пропедевтики внутренних болезней им. проф. З.С. Баркагана, ФГБОУ ВО Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Барнаул, Россия; svetlana-mazepa@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3232-8540>

Котовщикова Елена Фёдоровна, докт. мед. наук, проф., каф. пропедевтики внутренних болезней им. проф. З.С. Баркагана, ФГБОУ ВО Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Барнаул, Россия; kotov-l@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3246-5609>

Вейцман Инна Александровна, канд. мед. наук, доц., каф. пропедевтики внутренних болезней им. проф. З.С. Баркагана, ФГБОУ ВО Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Барнаул, Россия; inna_veits@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5826-1068>

Ломакина Наталья Александровна, канд. мед. наук, доц., каф. пропедевтики внутренних болезней им. проф. З.С. Баркагана, ФГБОУ ВО Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Барнаул, Россия; darij.85@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1237-526X>

Нечаева Мария Николаевна, студ., Институт клинической медицины, ФГБОУ ВО Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Барнаул, Россия; nelostons@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4837-1444>

Author details

Svetlana I. Mazepa, Assist., Depart. of Propaedeutics of Internal Diseases named after Prof. Z.S. Barkagan, Altai State Medical University, Barnaul, Russia; svetlana-mazepa@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3232-8540>

Elena F. Kotovshchikova, M.D., D. Sci. (Med.), Prof., Depart. of Propaedeutics of Internal Diseases named after Prof. Z.S. Barkagan, Altai State Medical University, Barnaul, Russia; kotov-l@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3246-5609>

Inna A. Veitsman, M.D., Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Depart. of Propaedeutics of Internal Diseases named after Prof. Z.S. Barkagan, Altai State Medical University, Barnaul, Russia; inna_veits@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5826-1068>

Natalia A. Lomakina, M.D., Cand. Sci. (Med.), Depart. of Propaedeutics of Internal Diseases named after Prof. Z.S. Barkagan, Altai State Medical University, Barnaul, Russia; darij.85@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1237-526X>

Mariya N. Nechaeva, Stud., Institute of Clinical Medicine, Altai State Medical University, Barnaul, Russia; nelostons@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4837-1444>