

На правах рукописи

ГАСПАРЯН

Стелла Сетраковна

**КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПРЕДИКТОРОВ ТЕМПА РАЗВИТИЯ И
ПРОГНОЗИРОВАНИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА У
БОЛЬНЫХ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ**

14.01.04 - внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва - 2014

Работа выполнена в ФГКУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Минобороны России.

Научный руководитель: доктор медицинских наук Чернавский С.В.

Официальные оппоненты:

Симоненко Владимир Борисович, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, ФКУ «Медицинский учебно-научный клинический центр имени П.В. Мандрыка» Минобороны России, начальник кафедры терапии усовершенствования врачей Института усовершенствования врачей;

Мычка Виктория Борисовна, доктор медицинских наук, профессор, ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова», профессор кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи.

Ведущее учреждение:

ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России.

Защита диссертации состоится « 07 » ноября 2014 г. в 14.00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.123.01 при ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России по адресу: Москва, Нижняя Первомайская, 70.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института усовершенствования врачей ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России по адресу: Москва, Нижняя Первомайская, 65 и на сайте: www.pirogov-center.ru

Ученый секретарь совета по защите
диссертаций на соискание ученой степени
кандидата наук, ученой степени доктора наук
Д 208.123.01
доктор медицинских наук, профессор

Матвеев С.А.

Актуальность проблемы

Распространенность метаболического синдрома (МС) среди трудоспособного населения экономически развитых стран составляет от 20 до 50% [Дедов И.И., 2011; Ройтберг Г.Е., 2007; Чазова И.Е., 2002; Alberti K. G. M. 2009]. В 90% случаев клиническим исходом МС является сахарный диабет 2 типа (СД 2), представляющий собой закономерную эволюцию от инициальных обменных нарушений до формирования конкретных нозологических форм [Бойцов С.А., 2013; Оганов Р.Г., 2007; Митченко Е.И., 2007; Чазова И.Е., 2008; Шустов С.Б., 2011; Hanefeld M., 2013]. В нашей стране СД 2 страдает около 8 млн. человек [Гинзбург М.М., 2010; Дедов И.И., 2013].

Выделение МС имеет большое клиническое значение т.к. это состояние является обратимым, и, при соответствующем лечении, можно добиться исчезновения или, по крайней мере, уменьшения выраженности основных его проявлений, лежащих в основе ассоциированных с ним сердечно-сосудистых и эндокринных заболеваний [Беленков Ю.Н., 2003; Мычка В.Б., 2009; Симоненко В.Б., 2011; Dahlof V. et al., 2005, Lund G, 2009].

В настоящее время в ходе клинических исследований все чаще применяются методы математического моделирования, в частности, корреляционный и дискриминантный анализы, позволяющие с позиции синдромологического подхода определить основные составляющие биологических процессов и прогнозировать их развитие [Абакумов М.В. и др., 2000; Гельфанд И.М., 1983; Флетчер Р. и др., 1998; Шевченко Ю.Л., 1998]. В частности, изучение особенностей течения МС, как последовательности связанных между собой событий, начиная от факторов риска и заканчивая формированием нозологических форм, позволяет разработать целенаправленные подходы к профилактике развития тех или иных заболеваний, формирование которых индуцировано обменными

нарушениями, входящими в понятие МС.

С практической точки зрения важным является выделение тех компонентов МС, которые оказывают влияние на темпы формирования СД 2, так как учет их при составлении индивидуальных лечебно-профилактических программ позволит, если не предотвратить, то замедлить его формирование [Бутрова С.А., 2008; Задионченко В.С, 2005; Чазова И.Е., Мычка В.Б., 2010; Rucker D, 2007]. Все это определяет актуальность настоящего исследования, его научную и практическую значимость.

Цель исследования

В интересах совершенствования профилактики сахарного диабета 2 типа у больных с впервые выявленным метаболическим синдромом определить предикторы темпа его развития с оценкой их клинической значимости, разработать критерии прогнозирования.

Задачи исследования

1. Исследовать частоту развития сахарного диабета 2 типа у больных с впервые выявленным метаболическим синдромом по данным 10-летнего наблюдения.
2. Выделить исходные особенности клинического статуса больных с впервые выявленным метаболическим синдромом, у которых развился сахарный диабет 2 типа за 10-летний период наблюдения.
3. Определить основные клинические характеристики больных с метаболическим синдромом, влияющие на темп развития сахарного диабета 2 типа по результатам 10-летнего наблюдения.
4. Оценить возможность прогнозирования развития сахарного диабета 2 типа у больных с впервые выявленным метаболическим синдромом на основе методов математического моделирования.
5. Обосновать комплекс лечебно-профилактических мероприятий по предупреждению или замедлению развития сахарного диабета 2 типа у

больных с впервые выявленным метаболическим синдромом.

Научная новизна

На основании длительного 10-летнего периода наблюдения за больными с впервые выявленным МС проведена оценка распространенности метаболического синдрома среди пациентов терапевтических отделений многопрофильного лечебного учреждения ФГКУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» и выявлена частота развития у них в течение 10-ти летнего периода наблюдения сахарного диабета 2 типа.

Доказано, что особенностями исходного клинического статуса больных с впервые выявленным МС, у которых развился СД 2, являлись: отягощенная наследственность по СД 2, показатели индекса массы тела (ИМТ), уровень систолического АД (САД), постпрандиальной гликемии, триглицеридов, кортизола, «печеночных» трансаминаз, микроальбуминурия, а также тенденция к увеличению толщины стенок миокарда, что предполагает в последующем развитие концентрической гипертрофии левого желудочка, и начальными объемными перегрузками его полости.

Показано, что темп развития СД 2 у больных с впервые выявленным МС зависит от возраста больного, степени выраженности у него абдоминального ожирения (АО), наличия вредных привычек, в частности, злоупотребление алкоголем и малоподвижный образ жизни, а также от их сочетания с дислипидемией и нормально повышенным уровнем АД. В тоже время исходные значения показателей углеводного обмена в дебюте заболевания не столь значимы.

Предложена на основе методов многомерной статистики прогностическая формула развития СД 2 у больных с впервые выявленным МС, позволяющая обосновать основные направления его профилактики.

Практическая значимость

Использование методов математического моделирования позволяет

выделить среди больных с впервые выявленным МС группу лиц с повышенным риском развития СД 2.

Показано, что темпы развития СД 2 у больных с впервые выявленным МС зависят не столько от уровня исходной гликемии, сколько от наличия провоцирующих факторов (вредные привычки, малоподвижный образ жизни, абдоминальное ожирение, дислипидемия) и уровня САД, что необходимо учитывать при проведении лечебно-профилактических мероприятий.

Предложен стратификационный показатель риска (СПР), позволяющий оптимизировать лечебно-диагностические мероприятия по предупреждению или замедлению развития СД 2 у больных с впервые выявленным МС.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

У 71,9% больных с впервые выявленным МС в течение последующих 10-ти лет развивается СД 2.

Существует достоверная зависимость между клиническими проявлениями впервые выявленного МС и последующим его течением, что позволяет с помощью методов математического моделирования прогнозировать развитие СД 2.

Темпы развития СД 2 у больных с впервые выявленным МС зависят не столько от уровня исходной гликемии, сколько от возраста, наличия провоцирующих факторов и уровня САД.

Стратификационный показатель риска у больного с впервые выявленным МС позволяет обосновать комплекс лечебно-диагностических мероприятий для целенаправленной профилактики у них СД 2.

Апробация диссертации

Диссертация выполнена в соответствии с планом НИР ГВКГ им. Н.Н.Бурденко, тема диссертационного исследования утверждена на Ученом совете госпиталя 17 апреля 2014 г. и основана на клиническом

материале отделений терапевтического профиля Главного военного клинического госпиталя им. Н.Н. Бурденко.

Диссертационная работа апробирована на заседании Ученого совета Главного военного клинического госпиталя им. Н.Н.Бурденко 17 июня 2014 года. Основные положения диссертации доложены на ежегодной научно-практической конференции ГВКГ им. Н.Н.Бурденко, 2013 г.; на XXI Российском Национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2014 г.), Московском международном форуме кардиологов и терапевтов (Москва, 2014 г.).

Внедрение в практику

Выводы и практические рекомендации настоящей диссертации используются в диагностике и лечении больных МС и СД 2 в терапевтических отделениях ФГКУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко», Московской Городской клинической больницы № 36, нашли свое применение в лекционном материале кафедры эндокринологии Российской медицинской академии последиplomного образования.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работах, из них 2 - в центральных медицинских журналах.

Структура диссертации

Диссертация изложена на 115 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной характеристике материалов и методов исследования, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций. Библиографический указатель включает 229 источника (106 отечественных, 123 иностранных авторов). Работа иллюстрирована 20 таблицами и 6 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

За период с 2004 по 2013 год было проанализировано 9299 историй болезни больных, находившихся на лечении в специализированных терапевтических отделениях ГВКГ им. Н.Н.Бурденко. МС диагностировался у 1501 (16,1%) пациентов.

Для решения поставленных задач нами от момента выявления метаболических нарушений (начальная точка исследования) и в течение последующих 10 лет (конечная точка исследования) удалось проследить судьбу 201 больного. Эти пациенты были включены в основную группу исследования. Критериями отбора пациентов для включения в исследование явились рекомендации ВНОК по МС (2004-2013 гг.), при отсутствии клинически значимой соматической патологии на момент начала исследования.

Программа обследования больных с впервые выявленным МС, наряду с данными анамнеза, жалоб, объективного осмотра с оценкой окружности талии (ОТ), включала биохимические и гормональные исследования. Кроме этого использовали инструментальные методы, которые были представлены электро- и эхокардиографией (ЭхоКГ), суточным мониторингом ЭКГ по Холтеру (ХМ ЭКГ) и АД (СМАД), велоэргометрией (ВЭМ) и ультразвуковым триплексным сканированием экстра- и интракраниальных отделов брахицефальных артерий (УЗТС БЦА).

Из 201 больного с МС мужчин было 115, женщин - 86. Средний возраст к началу исследования составил $42,8 \pm 3,4$ года. К конечной точке исследования (10-летнее наблюдение) больные были распределены на 2 группы: лица у которых сформировался СД 2 (I группа – 144 чел.) и лица, у которых данная нозология сформироваться не успела (II группа - 57 чел.). Для проверки решающего правила прогнозирования развития СД 2

методом случайной выборки была использована независимая группа больных с МС (контрольная группа), состоящая из 40 больных, которые не вошли в основную группу. Клиническая характеристика этих пациентов по основным показателям не отличалась от основной группы исследования.

Статистическая обработка данных и методология прогнозирования

Расчет полученных данных проводился с применением пакета прикладных статистических программ BRIOMED COMPUTER PROGRAMS (BMDP-87), разработанных в вычислительном центре Медицинского центра Калифорнийского университета в Лос-Анджелесе. В качестве статистического критерия достоверности различий использовали t-критерий Стьюдента. Различия считали достоверными при $p \leq 0,05$. В процессе корреляционного анализа оценивали коэффициент корреляции по Пирсону (r) и коэффициент достоверности по Стьюденту (p), определявших направленность и выраженность корреляционных связей. Корреляционная связь признаков считалась высокой, если « r » был больше или равнялся 0,7; средней при $0,7 > r \geq 0,5$; умеренной при $0,5 > r \geq 0,3$; слабой при $0,3 > r \geq 0,2$; очень слабой при $r \leq 0,19$. Для получения решающего правила прогнозирования использовался дискриминантный анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Оценка исходных клинико-инструментальных данных у больных с метаболическим синдромом с развившимся и неразвившимся сахарным диабетом 2 типа

Полученные нами результаты проспективного наблюдения за 201 больным с МС, позволили выделить группу лиц, у которых к концу 10-летнего периода сформировался СД 2 (I группа) и группу пациентов, у которых данная нозология сформироваться не успела, а в клинике преобладали иные проявления симптомокомплекса, в частности

дислипидемия (ДЛП), артериальная гипертензия (АГ) (II группа).

В первые 3 года наблюдения СД 2 развился у 41 (28,5%) пациента, в период с 5 по 7 год - еще у 82-х (57,2%), а к окончанию наблюдения – еще у 21 (14,3%).

В целях выявления различий в исходном состоянии пациентов групп сравнения нами проведено сопоставление результатов их клинико-инструментального обследования, полученных при включении пациентов в исследование. Данные сопоставления, позволяют выделить конкретные признаки, учет которых, на наш взгляд, позволит в последующем разработать индивидуальные программы профилактики СД 2 у лиц с впервые выявленным МС.

При анализе клинических данных избыточный вес и одышка были наиболее распространенными жалобами у больных МС, однако у пациентов I группы ИМТ был достоверно больше ($33,8 \pm 4,3$ и $30,0 \pm 1,8$ случаев соответственно). У больных II группы отмечался более высокий уровень как САД, так и диастолического АД (ДАД) ($p < 0,01$), тогда как у больных с «диабетическим» сценарием развития метаболических нарушений (I группа) эти показатели были достоверно ниже (табл. 1).

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных лиц

Признак, единицы измерения	I группа (n=144)	II группа (n=57)
Одышка при физ. нагрузке	22 (15,3%)	12 (21,1%)
ОТ, см	$93,6 \pm 2,1$	$94,1 \pm 3,2$
ИМТ	$33,8 \pm 4,3$	$30,0 \pm 1,8^{***}$
САД «рабочее», мм рт.ст.	$135,1 \pm 3,1$	$142,1 \pm 6,1^*$
ДАД «рабочее», мм рт.ст.	$90,1 \pm 4,1$	$93,1 \pm 2,0^*$
Отягощенная наследственность АО	84 (58,4%)	28 (51,1%)
Отягощенная наследственность АГ	19 (13,2%)	23 (39,9%)*
Отягощенная наследственность ДЛП	84 (58,1%)	9 (15,7%)**
Отягощенная наследственность СД-2	52 (36%)	5 (8,1%)*
Курение	56 (38,9%)	23 (39,6%)
Злоупотребление алкоголем	74 (51,4%)	15 (27,0%)**
Гиподинамия	94 (65,3%)	33 (57,8%)
Избыточное употребление NaCl	36 (25,3%)	31 (53,9%)**
Нарушение режима питания	19 (82,4%)	3 (75,1%)*

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ - достоверность различий между I и II группами

Оценивая факторы риска развития полиметаболических нарушений, следует отметить, что для обследованных I и II групп в равной степени характерны отягощенная наследственность по избыточному весу, гиподинамия, нарушение режима питания. В то же время, у пациентов I группы кроме этого преобладали отягощенная наследственность по СД 2, злоупотребление алкоголем и ДЛП. При оценке лабораторных показателей существенных изменений в показателях общего анализа крови обследованных выявлено не было. Результаты биохимического исследования крови показали, что изменения в углеводном и пуриновом обменах были более выраженными у обследованных I группы и проявлялись повышением глюкозы и мочевой кислоты ($p < 0,05$). У всех больных МС выявлялись те или иные нарушения липидного обмена. При этом у лиц I группы повышение уровня общего холестерина (ОХС) и ЛПНП (липопротеидов низкой плотности) протекало на фоне нормальных значений липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), тогда как во II группе на фоне «субнормальных» значений ОХС и ЛПНП имели место низкие уровни «антиатерогенного» холестерина ЛПВП, что предполагало особенности дальнейшего развития системного атеросклероза. Уровень триглицеридов (ТГ) был достоверно большим у пациентов I группы ($p < 0,05$). Кроме того, результаты биохимического анализа крови выявили у обследованных I группы достоверное повышение уровней «печеночных» аспартат- и аланинаминотрансфераз (АСТ, АЛТ) ($p < 0,05$). Анализ состояния гормонального статуса обследованных показал, что для лиц I группы было характерным повышение активности симпато-адреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). При этом отмечалось достоверное повышение концентрации адренокортикотропного гормона (АКТГ), ангиотензина-1 и кортизола в утренние часы ($p < 0,01$), тогда как у обследованных II группы эти показатели были в пределах нормы. При изучении показателей основного обмена у больных I группы

отмечалось достоверное ($p < 0,05$) изолированное повышение значений тиреотропного гормона (ТТГ) (табл.2).

Таблица 2

Лабораторные показатели

Признак, ед. измерения	I группа (n=144)	II группа (n=57)
Гемоглобин, г/л	136,6±11,1	134,0±8,3*
Эритроциты $\times 10^{12}$ /л	4,31±0,15	4,29±0,55
Лейкоциты $\times 10^9$ /л	6,17±0,21	6,23±0,15
Микроальбуминурия, мг/л	12,0±0,11	4,0±0,11**
Глюкоза натощ., ммоль/л	5,70±0,03	5,66±0,12*
Глюкоза постпр., ммоль/л	7,24±1,16	6,42±0,59**
АСТ, ед/л	40,1±7,33	30,4±7,0**
АЛТ, ед/л	38,1±7,49	29,7±6,46**
ОХС, ммоль/л	5,82±0,84	5,36±0,71**
ТГ, моль/л	2,90±0,03	2,18±0,02**
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,06±0,20	0,94±0,18*
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,67±0,78	3,46±0,74**
Мочевая кислота, ммоль/л	6,52±2,38	6,13±1,25*
Креатинин, ммоль/л	88,0±17,0	79,1±12,8**
СКФ, мл/мин	89,0±1,8	94,1±2,1*
АКТГ, пг/мл	33,6±10,09	25,1±9,16*
Кортизол (у), мкг\дл	21,2±3,59	16,8±3,6**
Кортизол (в), мкг\дл	13,6±3,39	12,9±4,89
Альдостерон, нг\дл	12,6±2,60	12,5±2,29
Ангиотензин-1, нг/мл/час	1,39±0,66	1,22±0,62*
ТТГ, мке/мл	2,97±1,13	2,47±0,62**
Т3, нмоль/л	1,50±0,38	1,62±0,39**
Т4, нмоль/л	123,9±13,9	121,8±15,2

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ - достоверность различий между I и II группами

Следует также отметить достоверное повышение уровня микроальбуминурии у обследованных I группы, что свидетельствовало о субклиническом поражении органов-мишеней (почек). Это нашло свое подтверждение и в достоверно меньшей скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у этих пациентов.

Результаты инструментальных методов обследования продемонстрировали, что у больных I группы показатели внутрисердечной гемодинамики свидетельствуют о начальных проявлениях объемной перегрузки левого желудочка (ЛЖ) с увеличением показателей его конечного систолического (КСО) и конечного диастолического (КДО)

объема, что находило свое отражение в относительно меньшем значении насосной функции миокарда- фракции выброса (ФВ) и минутного объема кровообращения (МОК) (табл.3).

Таблица 3

Инструментальные показатели

Признак, ед. измерения	I группа (n=144)	II группа (n=57)
КСО, мл (ЭхоКГ)	64,9±7,9	59,7±7,1**
КДО, мл (ЭхоКГ)	152,9±11,7	148,2±12,5**
ФВ,% (ЭхоКГ)	57,0±4,97	59,6±3,77**
МОК, л/мин (ЭхоКГ)	5,98±0,81	6,14±0,74*
ММЛЖ, гр (ЭхоКГ)	212,8±39,8	188,4±20,5**
САД max, мм рт.ст. (СМАД)	144,1±6,2	148,3±16,6*
САД min, мм рт.ст. (СМАД)	117,4±6,4	126,6±8,3**
ДАД max, мм рт.ст. (СМАД)	99,9±8,7	99,0±8,4
ДАД min, мм рт.ст. (СМАД)	74,4±6,9	78,2±8,7**
Ср.АД, мм рт.ст. (СМАД)	115,5±9,1	119,7±9,9**

* $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$ - достоверность различий между I и II группами

Обращает на себя внимание тенденция к увеличению толщины межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ) на фоне более выраженной массы и индекса массы миокарда ЛЖ у больных I группы ($p < 0,01$), что предполагает в последующем развитие концентрической гипертрофии левого желудочка. У лиц II группы имело место лишь незначительная гипертрофия ЛЖ на фоне субнормальных значений толщины его стенок, что предполагает в последующем развитие эксцентрической гипертрофии левого желудочка.

Остановившись на показателях СМАД, следует отметить, что у обследованных II группы отмечалось достоверное повышение по сравнению с лицами I группы показателей как САД, так и ДАД ($p < 0,01$).

Влияние показателей исходного статуса пациентов с метаболическим синдромом на темпы формирования у них сахарного диабета 2 типа

Дальнейший анализ вышеуказанных особенностей течения МС в группах сравнения с применением методов многомерной статистики

показал возможность выделить клинические характеристики, влияющие на темп развития СД 2, оценить возможность прогнозирования его развития и обосновать комплекс лечебно-профилактических мероприятий по предупреждению или замедлению этой нозологии.

Для выполнения клинической оценки предикторов темпа развития СД 2 у больных МС нами был применен корреляционный анализ, позволяющий установить взаимосвязь между двумя переменными величинами. Одна из них является конкретным исходным показателем пациента с МС, другая – сроки диагностики у него СД 2. Корреляционный анализ выполнен у 144 пациентов (I группа исследования) по 42 исходным признакам. Для простоты анализа признаки были сгруппированы в клинико-anamнестические, лабораторные и инструментальные.

Сразу необходимо отметить, что ни один из признаков не показал высокой корреляционной связи со сроками формирования СД 2, что, на наш взгляд, вполне объяснимо, т.к. величины большинства исследованных признаков достаточно лабильны и менялись под действием различных внешних факторов в процессе наблюдения за пациентами. Однако, наличие высокой достоверности ряда признаков в отношении сроков развития СД 2 даже при слабой или умеренной корреляционной связи изученных признаков, позволяет с уверенностью говорить о существовании уже на ранних стадиях МС определенных тенденций.

При рассмотрении признаков из группы клинико-anamнестических такие не модифицируемые признаки как пол и наследственность по СД 2 не продемонстрировали достоверной корреляционной связи со сроками формирования СД 2, что, на наш взгляд, вполне логично, так нарушения углеводного обмена при МС уже генетически детерминированы и, соответственно, развитие СД 2 априори рано или поздно должно наступить у всех пациентов с МС причем независимо от половой принадлежности.

Несколько иные результаты корреляционный анализ дал при

рассмотрении модифицируемых признаков, вошедших как в группу клинико-anamnestических, так и лабораторных. Оказалось, что возраст пациента, в котором был установлен диагноз МС, напрямую отражается на темпах развития СД 2, и хотя коэффициент корреляции при этом показал слабую связь признаков ($r=0,23$), но достоверность ее была достаточно высокой ($p<0,001$). Таким образом, исходя из того вытекают соответствующие практические мероприятия – необходимость ранней диагностики МС с последующей коррекцией его составляющих.

В дальнейшем мы рассмотрели вклад каждого из основных компонентов МС на темпы формирования СД 2 с позиций корреляционного анализа. Нами получена достоверная обратная корреляционная зависимость между величиной ИМТ и сроками формирования СД 2 типа ($r=-0,24$, $p<0,02$). Подобная закономерность прослеживается и при оценке значения АО ($r=-0,30$, $p<0,04$). Эти данные подтверждают тезис о значении борьбы с избыточным весом как средства профилактики СД 2 у лиц с МС. Аналогичную ИМТ направленность корреляционных взаимосвязей с темпами развития СД 2 показали и такие признаки как курение ($r=-0,11$; $p<0,01$), злоупотребление алкоголем ($r=-0,61$; $p<0,02$), малоподвижный образ жизни ($r=-0,14$; $p<0,03$). При этом если курение и гиподинамия показали очень слабую, но, вместе с тем, достоверную связь со сроками развития СД 2, то избыточное употребление алкогольных напитков, несомненно, ускоряет формирование данной нозологической формы у лиц с МС (табл.4).

Таким образом, полученные нами данные еще раз подтверждают необходимость комплексного подхода к коррекции таких модифицируемых факторов риска развития СД 2, как диетические ограничения, направленные на снижение массы тел, исключение алкоголя, обязательные дозированные физические нагрузки.

Таблица 4

Корреляционные связи некоторых показателей исходного статуса лиц с МС со сроками развития у них СД 2 типа (n=144)

Признак	Коэфф. r	Коэфф p	Признак	Коэфф. R	Коэфф. p
Пол м/ж	0,02	0,1	Микроальбуминурия	-0,31	0,01
Возраст	0,23	0,001	Ангиотензин I	-0,34	0,003
Наследств по СД	0,05	0,2	Альдостерон	0,27	0,001
ИМТ	-0,24	0,02	Кортизон	0,27	0,002
АО	-0,30	0,04	ТТГ	-0,17	0,002
Курение	-0,11	0,01	Т3	-0,43	0,001
Злоуп. алкоголем	-0,61	0,02	Т4	0,14	0,10
Гиподинамия	-0,14	0,03	QT (ЭКГ)	0,31	0,002
Гемоглобин	0,37	0,003	Нар. ритма (ХМЭКГ)	0,27	0,001
Глюкоза натощак	-0,19	0,005	САД max (СМАД)	0,30	0,001
Глюкоза постпранд.	0,11	0,5	ДАД min (СМАД)	-0,24	0,002
АСТ	-0,47	0,001	КДО (ЭхоКГ)	0,34	0,01
АЛТ	-0,43	0,003	КСО (ЭхоКГ)	0,62	0,04
ОХС	-0,23	0,001	УО (ЭхоКГ)	-0,08	0,87
ТГ	0,31	0,004	МО (ЭхоКГ)	-0,26	0,002
ЛПВП	0,30	0,004	ОФВ (ЭхоКГ)	-0,42	0,001
ЛПНП	0,06	0,08	ММЛЖ (ЭхоКГ)	-0,21	0,001
Креатинин	-0,33	0,023	скорость ВСА (УЗДГ)	-0,11	0,9
Натрий	0,22	0,041	скорость ПМА (УЗДГ)	-0,23	0,01
Калий	-0,15	0,09	скорость СМА (УЗДГ)	-0,03	0,20
СКФ	-0,28	0,05	скорость ЗМА (УЗДГ)	-0,05	0,12

Интересные данные, подтверждающие негативное значение злоупотребления алкоголем, получены нами при рассмотрении зависимости сроков формирования СД 2 у больных с МС от исходного уровня АСТ и АЛТ. Оказалось, что уровень, как АСТ, так и АЛТ исходно был ниже у тех пациентов, у которых СД 2, как нозологическая форма, развился в более поздние сроки (соответственно, $r=-0,47$, $p<0,001$; $r=-0,43$, $p<0,003$).

Рассматривая вопрос взаимосвязи различных лабораторных показателей пациентов с МС со сроками развития у них СД 2, логично было бы ожидать существенных влияний на этот процесс исходного уровня гликемии. Однако, полученные данные, не подтвердили данное предположение. И, если уровень «тощаковой» гликемии продемонстрировал хоть и очень слабую, но все же достоверную связь со

сроками формирования СД 2 ($r=-0,19$; $p<0,005$), то доказательств значения постпрандиальной концентрации глюкозы крови в данном процессе мы не получили.

Кажущееся, на первый взгляд, несоответствие полученных результатов находит объяснение в следующем. Во-первых, корректно выполненный отбор пациентов в исследование исключил случаи ранних стадий СД 2 у них. Во-вторых, в формировании СД 2 у лиц с МС большое, а может, и большее значение, имеет не столько исходный уровень гликемии, сколько провоцирующие факторы, или факторы риска, такие как ИМТ, АО, малоподвижный образ жизни, курение, алкоголь и др.

При изучении влияния атерогенной ДЛП на темпы формирования СД 2 были выявлены умеренные или слабые положительные корреляционные связи, обладающие, однако, высокой достоверностью с исходным уровнем в крови ОХС ($r=0,23$, $p<0,001$) и ТГ ($r=0,31$, $p<0,004$) и обратная связь с уровнем ЛПВП ($r=-0,3$, $p<0,004$). Корреляционные связи с ЛПНП оказались не только очень слабыми, но и недостоверными. Представленные данные говорят о том, что коррекция нарушений липидного обмена у больных с МС может способствовать замедлению прогрессирования нарушений углеводного обмена, причем наибольшее значение для этого имеет контроль динамики ТГ.

Необходимо отметить, что одним из ранних маркеров почечной эндотелиальной дисфункции является микроальбуминурия. Проведенный нами корреляционный анализ показал существование умеренной обратной корреляционной зависимости между сроками формирования СД 2 и уровнем микроальбуминурии ($r=-0,31$) при достаточно высокой достоверности результата ($p<0,01$). Близкие результаты получены при оценке значения в исследуемом процессе содержания креатинина сыворотки крови ($r=-0,33$; $p<0,023$) и СКФ ($r=-0,28$; $p<0,05$). Таким образом, данные позволяют говорить о том, что микроальбуминурия у

больных с МС отражает не только темпы формирования у них СД 2, но и является ранним предиктором развития почечной дисфункции в рамках диабетической нефропатии.

В регуляции СКФ непосредственное участие принимает РААС. Получена обратная умеренная корреляционная связь между активностью ангиотензина плазмы и сроками развития СД 2 у пациентов рассматриваемой группы ($r=-0,34$; $p<0,003$). На наш взгляд, эта связь имеет косвенное значение, отражая вышеописанные процессы у лиц с МС, по мере формирования у них диабетической нефропатии, а не, собственно, темпы развития СД 2.

Оценивая гормональный статус больных МС и его влияние на темпы развития СД 2, было выявлено, что исходная концентрация альдостерона и кортизола была тем выше, чем позже отмечалось развитие СД 2 (соотв. $r=0,27$; $p<0,001$ и $r=0,27$; $p<0,002$). Данный факт не находит пока достаточно убедительного объяснения, хотя наличие его в нашем исследовании подтверждается той же направленностью в отношении сроков формирования СД 2, со стороны электролитов крови, таких как натрий ($r=0,22$; $p<0,04$) и калий ($r=-0,15$; $p<0,09$), в регуляции обмена которых непосредственное участие принимают гормоны коры надпочечников. Возможную связь исходной концентрации гормонов щитовидной железы со сроками развития СД 2 при МС мы рассматривали с позиций их контринсулярного механизма действия. При этом наличия значимых корреляционных связей тироксин (Т4) не показал, в то время как трийодтиронин (Т3) продемонстрировал достоверную умеренную и высоко достоверную корреляционную связь ($r=-0,43$; $p<0,001$) с исследуемым явлением.

АГ является ведущим компонентом МС, причем как показали результаты корреляционного анализа, это в наибольшей степени касается САД. Получена умеренная корреляционная зависимость между сроками

формирования СД 2 и уровнем САД ($r=0,30$) при достаточно высокой достоверности результата ($p<0,001$).

Рассмотрен также большой спектр инструментальных параметров, отражающих исходное состояние гемодинамики у лиц с МС и связь их с темпами формирования СД 2. Данные показатели скорее характеризуют функциональные нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы на ранних, донозологических, стадиях МС, являясь вторичными по отношению к различным дисметаболическим проявлениям синдрома, чем определяющими в плане темпов развития его нозологических исходов, в нашем случае – СД 2.

Таким образом, корреляционный анализ позволил нам обосновать наличие целого ряда характеристик в исходном состоянии пациентов с МС, раннее выявление которых и целенаправленное лечебно-профилактическое воздействие дает возможность если не исключить формирование у них СД 2, то значимо замедлить его развитие. Особое внимание должно быть направлено на изменение образа жизни, направленное на борьбу с гиподинамией, вредными привычками, на нормализацию массы тела, улучшение липидного профиля, достижения целевых уровней АД. При этом темпы развития СД 2 при МС зависят не столько от уровня исходной гликемии, сколько от возраста и наличия провоцирующих факторов и АГ.

Математическое моделирование прогноза развития сахарного диабета 2 типа у больных метаболическим синдромом

Одним из достоинств математических методов статистического анализа является возможность прогнозирования течения биологических процессов. По нашему мнению, течение МС, представляет собой цепь связанных между собой событий, начиная от факторов риска и заканчивая формированием нозологических форм заболеваний, в частности СД 2. В

связи с этим можно предположить, что развернутая донозологическая картина МС несет в себе информацию о последующем развитии событий и дает возможность прогнозировать развитие СД 2, предложить мероприятия по предупреждению или замедлению развития этой нозологии. В основу построения уравнений прогнозирования положен дискриминантный анализ, суть которого составляет дифференциальная оценка наиболее значимых клинических признаков по отношению к рассматриваемому состоянию (развитие и неразвитие СД 2). Уравнение прогноза строилось на выделении комплекса наиболее значимых начальных проявлениях заболевания по отношению к прогнозируемому явлению, в нашем случае СД 2, развившемся в 10-летнем периоде проспективного наблюдения. В результате машинной обработки исходных данных обследования 201 больного с МС, включавших 108 признаков, всего в решающее уравнение вошли 12 признаков, которые, являлись предикторами развития СД 2.

Уравнение прогнозирования СД 2 представляло собой следующее равенство:

$$G(x)=0,27 \cdot x_1+0,28 \cdot x_2+5,03 \cdot x_3+0,25 \cdot x_4+0,12 \cdot x_5+1,93 \cdot x_6-3,13 \cdot x_7+0,28 \cdot x_8+1,05 \cdot x_9 \\ +0,17 \cdot x_{10}+0,06 \cdot x_{11}+0,59 \cdot x_{12},$$

где x_1 – АСТ; x_2 – КСО (по данным ЭхоКГ); x_3 – КДР (по данным ЭхоКГ); x_4 – АЛТ; x_5 – САД; x_6 – левое предсердие (по данным ЭхоКГ); x_7 – ТГ; x_8 – кортизол; x_9 – постпрандиальная глюкоза; x_{10} – возраст; x_{11} – ИМТ; x_{12} –отягощенная наследственность по СД 2.

При значении $G(x) \geq 88,1$ у больного прогнозируется высокий риск развития СД 2, при $G(x) < 88,1$ – риск развития СД 2 незначительный. Процент правильной и неправильной классификации в I группе составил 93,7 и 6,3 соответственно, во II группе – 98,5 и 1,5 соответственно. Суммарная прогностическая корректность классификации составила 96,9%. Специфичность метода для больных с отсутствием развития СД 2 составила 92,9%, чувствительность – 91,4%, в то время как для больных I

группы эти показатели равнялись 94,3% и 96,5% соответственно. Нами для проверки решающего правила прогнозирования развития СД 2 была использована контрольная группа из 40 больных (у 29 больных МС диагностировался СД 2, у остальных 11 – не было отмечено его развитие). Процент правильной и неправильной классификации в I группе контроля составил 93,1 и 6,9 соответственно, во II группе контроля – 90,1 и 8,9 соответственно. Специфичность метода для больных МС в группе контроля составила: с развитием СД 2 - 93,4%, чувствительность – 93,1%, тогда как для пациентов без него – 91,1 и 90,1% соответственно. Апробированная прогностическая формула развития СД 2 у больных контрольной группы подтверждает высокую чувствительность и специфичность предложенной нами методики.

Лечебно-диагностические подходы к профилактике развития сахарного диабета у больных метаболическим синдромом

По нашему мнению, абсолютная величина результата уравнения является СПР. Оценка тяжести больного по разработанной нами методике осуществляется с учетом вероятности как развития, так и не развития СД 2 у пациентов с полиметаболическими нарушениями. Динамический контроль за больными с МС должен предусматривать ежегодное выполнение антропометрических исследований с оценкой ИМТ, определением уровня глюкозы крови натощак, ее постпрандиальной концентрации, показателей липидного обмена и «печеночных» трансаминаз. Инструментальные методы исследования должны включать в себя выполнение ЭКГ, ЭхоКГ (динамика гипертрофии и фракция выброса ЛЖ), СМАД (уровень и циркадность АД). При высоком риске развития СД 2 профилактические мероприятия должны быть направлены на изменение образа жизни, борьбу с гиподинамией и вредными привычками, нормализацию массы тела, улучшение липидного профиля, достижение целевых уровней АД. Нормализация показателей АД должна проводиться

с помощью назначение антигипертензивной терапии (предпочтительно монотерапия иАПФ или низкодозовая комбинированная терапия иАПФ с тиазидовым диуретиком).

Таким образом, из результатов проведенного исследования следуют вполне обоснованные, на наш взгляд, теоретические выводы и конкретные практические рекомендации.

ВЫВОДЫ

1. По данным 10-летнего наблюдения за больными с впервые выявленным метаболическим синдромом, сахарный диабет 2 типа развивается у них в 71,7% случаев, при этом в первые 3 года наблюдения у 29%, к 7-му году еще у 57%, а к окончанию периода наблюдения – у 14% пациентов.
2. Группа больных с впервые выявленным метаболическим синдромом, у которых за период 10-летнего наблюдения развился сахарный диабет 2 типа исходно характеризовалась повышенным уровнем активности симпато-адреналовой и ренин-ангиотензи-альдостероновой системы, нарушенной толерантностью к глюкозе, признаками стеатогепатоза, дислипидемией с гипертриглицеридемией, тенденцией к увеличению толщины стенок миокарда левого желудочка и начальными объемными перегрузками его полости, микроальбуминурией.
3. Темп развития сахарного диабета 2 типа у больных с впервые выявленным метаболическим синдромом зависит в первую очередь не столько от нарушений углеводного обмена в дебюте заболевания, сколько от возраста больного, степени выраженности у него абдоминального ожирения, склонности к вредным привычкам, их сочетанием с нарушенным липидным обменом и уровнем систолического АД.
4. Между клиническими проявлениями впервые выявленного метаболического синдрома и последующим его развитием существует высокая достоверная зависимость, позволяющая с помощью методов

математического моделирования прогнозировать развитие сахарного диабета 2 типа с точностью до 93,9%.

5. Комплекс лечебно-диагностических мероприятий, разработанных на основании характера течения и прогноза впервые выявленного метаболического синдрома, позволяют проводить целенаправленную профилактику по предупреждению или замедлению развития сахарного диабета 2 типа.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- Среди больных с впервые выявленным метаболическим синдромом для выявления лиц с высоким риском развития сахарного диабета 2 типа целесообразно использовать предлагаемую прогностическую формулу: $G(x) = 0,27 \cdot x_1 + 0,28 \cdot x_2 + 5,03 \cdot x_3 + 0,25 \cdot x_4 + 0,12 \cdot x_5 + 1,93 \cdot x_6 - 3,13 \cdot x_7 + 0,28 \cdot x_8 + 1,05 \cdot x_9 + 0,17 \cdot x_{10} + 0,06 \cdot x_{11} + 0,59 \cdot x_{12}$, где x_1 – АСТ; x_2 – КСО (по данным ЭхоКГ); x_3 – КДР (по данным ЭхоКГ); x_4 – АЛТ; x_5 – САД; x_6 – ЛП (по данным ЭхоКГ); x_7 – ТГ; x_8 – кортизол; x_9 – постпрандиальная глюкоза; x_{10} – возраст; x_{11} – ИМТ; x_{12} – отягощенная наследственность по СД 2 типа.
- При разработке индивидуальных профилактических программ развития сахарного диабета 2 типа у больных с впервые выявленным метаболическим синдромом следует учитывать значения стратификационного показателя риска, величина которого 88,1 и более предполагает формирование сахарного диабета 2 типа в ближайшем будущем.
- Для предупреждения или замедления формирования сахарного диабета 2 типа у больных с впервые выявленным метаболическим синдромом профилактические мероприятия должны быть направлены на изменение образа жизни, борьбу с гиподинамией и вредными привычками, нормализацию массы тела, улучшение липидного профиля, достижение целевых уровней АД.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

А В изданиях, рекомендованных ВАК:

1. Гаспарян, С.С. Влияние ряда гормональных показателей на ремоделирование миокарда у больных артериальной гипертензией и метаболическим синдромом / С.С.Гаспарян, Н.П.Потехин, А.Н.Фурсов, Ф.А.Орлов, С.В.Чернавский // Воен.-мед. журнал. – 2011.- № 12. –С. 45.
2. Гаспарян, С.С. Клиническая оценка влияния некоторых показателей исходного статуса пациентов с метаболическим синдромом на темпы формирования у них сахарного диабета второго типа / С.С.Гаспарян, Н.П.Потехин, А.Н.Фурсов, С.В.Чернавский, К.А.Саркисов // Клин. мед. – 2014.- № 10. – С. 45-50.
3. Гаспарян, С.С. Предикторы сахарного диабета 2 типа у лиц с метаболическим синдромом (данные 7-летнего проспективного наблюдения) // Воен.-мед. журнал. – 2014.- № 2. – С. 21.
4. Гаспарян, С.С. Оценка эффективности галвуса и метформина у больных метаболическим синдромом / С.С. Гаспарян, Н.П. Потехин, А.Н. Фурсов, С.В. Чернавский // Матер. XXI Российского национального конгресса «Человек и лекарство». – Москва, 2014. - С. 33.
5. Гаспарян, С.С. Метаболический синдром: прогноз развития сахарного диабета / С.С. Гаспарян, Н.П. Потехин, А.Н. Фурсов, С.В. Чернавский, М.И. Барсов // Матер. III Международного форума кардиологов и терапевтов. – Москва, 2014. - С. 28-29.