

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ КАЗЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ГЛАВНЫЙ ВОЕННЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ГОСПИТАЛЬ ИМЕНИ
АКАДЕМИКА Н.Н. БУРДЕНКО» МИНОБОРОНЫ РОССИИ

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

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Чернавский Сергей Вячеславович

Москва – 2014

Оглавление		<i>Стр</i>
Список сокращений.....		4
Введение.....		7
Глава 1. Метаболический синдром – пандемия XXI века (обзор литературы).....		12
.....		
1.1. Эпидемиология метаболического синдрома.....		12
1.2. Компоненты и критерии диагностики метаболического синдрома.....		14
1.3. Клинические варианты метаболического синдрома.....		18
1.4. Значение метаболического синдрома в развитии сахарного диабета 2 типа.....		21
1.5. Применение математического моделирования в клинической практике.....		24
Глава 2. Клиническая характеристика обследованных больных, дизайн и методы исследования.....		31
2.1. Клиническая характеристика обследованных больных и дизайн исследования.....		31
2.2. Методы исследования.....		32
2.3. Статистическая обработка полученных результатов.....		47
Глава 3. Оценка исходных клинико-инструментальных данных у больных метаболическим синдромом с развившимся и неразвившимся у них сахарным диабетом 2 типа.....		50
3.1. Оценка клинико-лабораторных показателей.....		50
3.2. Оценка показателей гемодинамики и функциональных проб.....		54
Глава 4. Влияние показателей исходного статуса пациентов с метаболическим синдромом на темпы формирования у них сахарного диабета 2 типа.....		60

Глава 5. Дифференциально-диагностическая оценка риска сахарного диабета 2 типа у больных с метаболическим синдромом и целенаправленная его профилактика.....	68
5.1. Математическое моделирование прогноза развития сахарного диабета 2 типа у больных с метаболическим синдромом.....	68
..	
5.2. Лечебно-диагностические подходы к предупреждению или замедлению развития сахарного диабета 2 типа у больных с метаболическим синдромом.....	72
Глава 6. Результаты исследования и их обсуждение.....	75
Выводы.....	80
Практические рекомендации.....	91
Указатель литературы.....	92

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	артериальная гипертензия
АД	артериальное давление
АКК	антагонисты кальциевых каналов
АКТГ	адренокортикотропный гормон
АО	абдоминальное ожирение
ВСА	внутренняя сонная артерия
ВФ	внутренние факторы
ВЭМ	велоэргометрия
ГГН	гипергликемия натощак
ГИ	гиперинсулинемия
ДАД	диастолическое артериальное давление
ДЛП	дислиппротеинемия
ДТ ЗСЛЖ	диастолическая толщина задней стенки левого желудочка
ДТ МЖП	диастолическая толщина межжелудочковой перегородки
ЗМА	задняя мозговая артерия
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИВ ДАД	индекс времени диастолического артериального давления
ИВ САД	индекс времени систолического артериального давления
ИМ	инфаркт миокарда
ИММЛЖ	индекс массы миокарда левого желудочка
ИМТ	индекс массы тела
ИР	инсулинорезистентность
КДО	конечный диастолический объем
КДР	конечный диастолический размер
КСО	конечный систолический объем
КСР	конечный систолический размер
ЛЖ	левый желудочек
ЛП	левое предсердие
МА	мерцательная аритмия
ММЛЖ	масса миокарда левого желудочка
МОК	минутный объем кровообращения
МС	метаболический синдром
НТГ	нарушенная толерантность к глюкозе
ОБ	окружность бедра
ОСА	общая сонная артерия
ОТ	окружность талии
ОХС	общий холестерин
ПМА	передняя мозговая артерия
ПозА	позвоночная артерия

РААС	ренин- ангиотензин- альдостероновая система
САД	систолическое артериальное давление
САС	симпатоадреналовая система
СД 2	сахарный диабет 2 типа
СЖК	свободные жирные кислоты
СИ	суточный индекс артериального давления
СМА	средняя мозговая артерия
СМАД	суточное мониторирование артериального давления
СПКЯ	синдром поликистоза яичников
СПР	стратификационный показатель риска
СрАД	среднее артериальное давление
ССЗ	сердечно-сосудистые заболевания
СНС	симпатическая нервная система
Т3	трийодтиронин
Т4	тироксин
ТГ	триглицериды
ТТГ	тиреотропный гормон
УЗТС БЦА	ультразвуковое триплексное сканирование экстра- и интракраниальных отделов брахицефальных артерий
УО	ударный объем
ФВ	фракция выброса
ФР	факторы риска
ХМ ЭКГ	холтеровское мониторирование ЭКГ
ХС ЛПВП	холестерин липопротеидов высокой плотности
ХС ЛПНП	холестерин липопротеидов низкой плотности
ЭхоКГ	эхокардиография
SVT Ex	предсердная экстрасистолия
V	скорость
V Ex	желудочковая экстрасистолия

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Распространенность метаболического синдрома (МС) среди трудоспособного населения экономически развитых стран составляет от 20 до 50% [28, 79, 84, 221, 207]. В России МС у лиц в возрасте старше 30 лет диагностируется в 30% случаев, при этом количество больных непрерывно растет [20, 35, 40, 49, 56, 81, 96].

В 90% случаев сахарный диабет 2 типа (СД 2) сочетается с абдоминальным ожирением (АО) и является клиническим исходом МС. В нашей стране около 8 млн. человек страдает СД 2 [1, 28, 32, 96].

В ряде случаев клинические проявления СД 2 у лиц с МС со временем приобретают ведущее значение. У части больных на первый план выступают сосудистые заболевания, такие как гипертоническая болезнь (ГБ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), цереброваскулярная патология [64, 100, 109, 163, 217, 227]. В части случаев СД 2 не успевает развиваться вообще, так как исход определяется сосудистыми катастрофами в виде инфаркта миокарда (ИМ) или мозгового инсульта [61, 70, 94, 105, 182].

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

[13, 38, 76, 97, 137, 150]. 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, что 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:

1. 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
2. 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 предпалагает в последующем развитие концентрической гипертрофии левого желудочка, и начальными объемными перегрузками его полости.
3. Показано, что темп развития сахарного диабета 2 типа у больных с впервые выявленным метаболическим синдромом зависит от возраста больного, степени выраженности у него абдоминального ожирения, наличия вредных привычек, в частности, злоупотребление алкоголем и малоподвижный образ жизни, а также от их сочетания с дислипидемией и нормально повышенным уровнем артериального давления. В тоже время исходные значения показателей углеводного обмена в дебюте заболевания не столь значимы.
4. Предложена на основе методов многомерной статистики прогностическая формула развития сахарного диабета 2 типа у больных с впервые выявленным метаболическим синдромом, позволяющая обосновать основные направления его профилактики.

Практическая значимость

1. Использование методов математического моделирования позволяет

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

2. Показано, что темпы развития СД 2 типа 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 систолического артериального давления, что необходимо учитывать при проведении лечебно-профилактических мероприятий.
3. Предложен стратификационный показатель риска, позволяющий оптимизировать лечебно-диагностические мероприятия по предупреждению или замедлению развития СД 2 типа у больных с впервые выявленным МС.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. У 71,9% больных, находившихся на лечении в специализированных терапевтических отделениях многопрофильного стационара с впервые выявленным МС в течение последующих 10-ти лет развивается СД 2 типа.
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 типа.
3. Темпы развития СД 2 типа у больных с впервые выявленным МС зависят не столько от уровня исходной гликемии, сколько от возраста, наличия провоцирующих факторов и уровня САД.
4. Стратификационный показатель риска у больного с впервые выявленным МС позволяет обосновать комплекс лечебно-диагностических мероприятий для целенаправленной профилактики у

них СД 2 типа.

Апробация диссертации

Диссертация выполнена в соответствии с планом НИР ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, тема диссертационного исследования утверждена на Ученом совете госпиталя 17 апреля 2014г. 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 2013г., на XXI Российском Национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2014г.), Московском международном форуме кардиологов и терапевтов (Москва, 2014г.).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работах, из них 3 в центральных медицинских журналах.

Реализация результатов исследования

Выводы и практические рекомендации настоящей диссертации используются в прогнозировании развития сахарного диабета 2 типа у лиц с метаболическим синдромом в терапевтических отделениях ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, Московской Городской клинической больницы №36, нашли свое применение в лекционном материале кафедры эндокринологии Российской медицинской академии последиplomного образования.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 115 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 4 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций. Библиографический указатель включает 229

источников (106 отечественных, 123 иностранных авторов). Работа иллюстрирована 20 таблицами и 6 рисунками.

Глава 1. МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ – ПАНДЕМИЯ XXI ВЕКА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Эпидемиология метаболического синдрома

Распространенность МС в общей популяции составляет от 14 до 24% [37, 79, 86, 96, 98, 163, 194, 200]. Наиболее часто МС встречаются среди лиц трудоспособного возраста в индустриально развитых странах мира, в которых, по данным различных исследований, симптомокомплекс диагностируется у 35-70% населения [55, 61, 69, 81, 138, 152, 155, 196].

В Европе лидерами в этом аспекте являются жители Скандинавских стран и Средиземноморья. Так, по данным исследований KINHREFS и Botnia Study в Финляндии метаболические нарушения диагностируются у 10-15% населения, в Дании этот показатель составляет до 30-35%, а в Швеции – около 40-42% [118, 215]. Результаты эпидемиологического исследования RAMELLA показали, что в Испании полиметаболические нарушения присутствовали у 22-25% жителей, в Греции и Италии у 16% и 18% соответственно [178]. В тоже время во Франции и Германии МС диагностируется у каждого четвертого жителя, в Нидерландах – у каждого

третьего [117, 125, 161]. В странах Восточной Европы наиболее часто метаболические нарушения присутствуют у жителей Латвии и Польши - в 35 и 28% случаев [122, 136, 143]. Схожие и не менее угрожающие цифры распространенности МС были получены в ходе эпидемиологических исследований, проведенных в США. Результаты отдаленного наблюдения больных в когорте Фрамингемского исследования, а также Исследования Сердца (San Antonio Heart Study) показали, что согласно критериям ВОЗ МС присутствовал у 30,3% и 24,7% мужчин и у 18,1% и 17,2% женщин соответственно [146]. Опубликованные в 2002 г. результаты исследования состояния здоровья и питания (NHANES III) показали, что МС согласно критериям Adult Treatment Panel (АТР III) диагностируется в среднем у 23,7% населения США. При этом частота его встречаемости увеличивается с возрастом: среди лиц от 20 до 29 лет МС определяется у 6,7%, от 60 до 69 лет – у 43,5%, в 70 лет и старше – у 42% [137, 216].

МС относительно часто встречается и среди населения Юго-Азиатского региона. Так, согласно результатам проведенных исследований CUPS и TLGS в Индии МС встречается у 36,5% мужчин и 46,5% женщин, среди жителей Ирана - в 24,1% и 42% случаев соответственно, а в Турции этот показатель составил 27,1% среди мужчин и 38,6% среди женщин [210]. В Китае среди лиц в возрасте 35-65 лет частота встречаемости метаболических нарушений составляет 9,8% у мужчин и 17,8% у женщин; в Корее - у 18,2% и 12% соответственно, а в Таиланде МС диагностируется у 25,1% мужчин и 22,2% женщин [160, 212].

Высокая распространенность МС также отмечена и среди населения России. По данным обследования в рамках программы ВОЗ МОНИКА у 75,5% жителей г.Новосибирска отмечались какие-либо метаболические нарушения. При этом сочетание двух и более компонентов МС присутствовало у 40% мужчин и женщин в возрасте 25-64 лет [68]. Результаты Российского исследования, проведенного на случайной выборке

взрослого населения в г.Чебоксары показали, что МС диагностировался у 20,6% лиц в возрасте 30-69 лет, у женщин он встречался в 2,4 раза чаще, чем у мужчин [179]. По данным же Г.Е. Ройтберга, частота встречаемости МС в России также имеет возрастные и гендерные особенности. Так, согласно критериям ВОЗ распространенность МС среди мужчин до 40 лет составляет 18,6%, а в возрасте 40-55 лет – 44,4%. У женщин в возрасте до 40 лет МС встречается в 7,3% случаев и в 20,8% — в возрасте старше 40-55 лет [81]. В тоже время результаты ряда исследований свидетельствуют, что в постменопаузальном периоде, МС диагностируется у 45-50% всех женщин [73,85].

За последние два десятилетия МС демонстрирует устойчивый рост среди подростков и молодежи [140, 148, 164, 170; 219]. Избыток массы тела наблюдается у 12-14% детей в экономически развитых странах, а общая распространенность МС среди лиц юношеского возраста составляет от 10 до 22,1% [28, 60, 126, 206, 229].

Высокая распространенность МС, ее значительная вариабельность у лиц различных возрастных групп, вероятно, обусловлена разнообразными подходами к определению, диагностике и трактовке клинических вариантов метаболических нарушений.

1.2. Компоненты и критерии диагностики метаболического синдрома

В настоящее время общепризнанными основными компонентами МС являются инсулинорезистентность (ИР), компенсаторная гиперинсулинемия (ГИ) и АО [4, 10, 24, 84, 88, 162, 169, 194].

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют, что резистентность тканей к инсулину присутствует у больных с избыточной массой тела [6, 34, 46, 48, 128, 158], нарушениями как углеводного [5, 33, 96, 110, 173], так и липидного обмена [9, 23, 80, 190], а также у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) [24, 85, 193]. Значение ИР как ведущего

компонента МС обусловлена метаболическими эффектами инсулина, включая его влияние на обмен углеводов, жиров и белков, функцию эндотелия сосудов [7, 124, 127, 175]. В настоящее время установлено, что большинство больных МС генетически предрасположены к ИР, а приобретенные факторы (гиподинамия, избыточное питание, вредные привычки, стрессовые воздействия) способствуют клиническому проявлению синдрома [30, 72, 167, 181].

Не менее важная роль в развитии метаболических нарушений наряду с ИР принадлежит и АО [28, 33]. Клетки висцеральной жировой ткани в условиях ИР секретируют ряд биологически активных веществ - адипотоцитокينات [4, 90, 103, 120, 121]. Наиболее важными из них являются лептин, адипонектин, интерлейкин-6, фактор некроза опухолей- α , резистин, которые непосредственно влияют на пищевое поведение, чувствительность тканей к инсулину и метаболические процессы в гепатоцитах [135, 213]. Кроме того, в жировой ткани у больных АО синтезируется повышенное количество свободных жирных кислот (СЖК), которые в больших количествах поступают в воротную вену и печень и служат источником накопления ТГ и продуктов их неокисленного метаболизма в скелетных мышцах, миокарде [44, 119, 141, 165, 204].

ИР и ГИ, а также АО способствуют нарушениям липидного обмена [9, 23, 79, 80]. Избыток СЖК в висцеральной жировой ткани, увеличение синтеза аполипопротеида В, уменьшение активности липопротеидлипазы гепатоцитами в условиях резистентности к инсулину используются печенью как субстрат для активного образования триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) [75, 149, 154, 188, 197]. Все метаболические нарушения липидного обмена у больных с ИР приводят к развитию атерогенной дислипидемии (ДЛП) [57, 151, 201].

Одним из ранних и довольно частым проявлением МС является АГ [20, 63, 85, 132]. Большое значение в повышении артериального давления

(АД) принадлежит АО и ГИ. Высокие концентрации инсулина способны активировать симпатическую нервную систему (СНС) на уровне ее центрального звена [24, 45, 96, 179], усиливать пролиферацию эндотелиоцитов за счет анаболического эффекта [104, 168] и увеличивать ими выработку вазоконстрикторов [8, 115, 186, 209], повышать реабсорбцию натрия в проксимальных и дистальных канальцах нефрона, тем самым увеличивая периферическую сосудистую резистентность [14, 104, 166, 174, 184, 198]. Кроме того, секретируемый адипоцитами лептин и ангиотензин II приводят к активации ряда симпатических нервов (почечные, надпочечниковые и висцеральные), повышению концентрации катехоламинов [59, 133, 144, 159, 202], альдостерона в плазме крови и увеличивают синтез ростовых факторов эндотелиоцитов [34, 70, 116, 123, 187].

ИР периферических тканей лежит в основе развития нарушений углеводного обмена, которые также являются основными компонентами МС [34, 36, 53, 54, 79, 91]. В условиях резистентности к инсулину происходит снижение утилизации глюкозы в мышечных тканях, повышается продукция глюкозы печенью, что способствует развитию гипергликемии. Наряду с этим избыточные концентрации СЖК, увеличивая содержание оксида азота в крови, также оказывают прямое липотоксическое действие на β -клетки поджелудочной железы [36, 131, 203].

Необходимо отметить, что в настоящее время ИР рассматривается как основное патогенетическое звено развития не только МС, но и СД 2 [28, 33, 114]. Результаты проведенных в последнее время исследований свидетельствуют, что большинство больных, как с МС, так и СД 2 генетически предрасположены к ИР [24, 116, 172]. Воздействие факторов внешней среды (гиподинамия, избыточное питание, вредные привычки, стрессовые воздействия), а также непосредственное влияние ряда метаболических нарушений (ДЛП, АГ, АО) способствуют

прогрессирующему течению МС и формированию СД 2 [7, 59, 213]. Развивающаяся на фоне ИР компенсаторная ГИ усиливает поглощение глюкозы периферическими тканями, а также уменьшает гепатическую продукцию глюкозы, что определенное время поддерживает нормальное содержание глюкозы крови и «маскирует» нарушения липидного обмена [44, 204]. При адекватной способности β -клеток поджелудочной железы компенсировать повышение уровня глюкозы в крови избыточной продукцией инсулина сохраняется состояние нормогликемии [54, 101, 153]. Впоследствии при нарастании ИР происходит истощение их инсулиносекреторной способности и развитие СД 2 [5, 116, 199]. Наряду с этим у больных с АО избыточные концентрации СЖК оказывают прямое липотоксическое действие на β -клетки поджелудочной железы, усугубляя нарушения углеводного обмена [34, 100, 103]. Кроме того, формирующаяся на ранних стадиях МС АГ способствует увеличению активности симпатической и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, перераспределению жировой ткани в висцеральной области со снижением утилизации глюкозы [177, 222, 223]. Кроме того, при АО и атерогенной ДЛП ухудшается кровоснабжение поджелудочной железы за счет локального атеросклероза, что также приводит к формированию СД 2 [78, 103, 114, 149].

Наличие единых патогенетических звеньев позволило ряду исследователей рассматривать СД 2 как компонент симптомокомплекса, а сам МС как набор факторов риска развития этой нозологической формы. Так, в 1998 г. рабочая группа ВОЗ впервые предложила устанавливать диагноз МС при сочетании одного из 4 вариантов нарушений углеводного обмена (ИР и/или гипергликемия натощак (ГН), нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ), СД 2) и хотя бы двух из остальных признаков (АО, АГ, атерогенная ДЛП, микроальбуминурия) [221].

Разработанные в дальнейшем критерии диагностики МС, такие как NCEP АТР III (2001), ААСЕ (2005), IDF (2005), также предусматривали

включение в состав симптомокомплекса метаболических нарушений СД 2 [221, 146]. Основной целью таких критериев определения МС была оценка его возможного клинического исхода в виде СД 2 типа [221].

В настоящее время в России приняты критерии диагностики МС, разработанные экспертами ВНОК (2013) [79]. Наличие у пациента центрального ожирения и двух дополнительных критериев (АГ, снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), повышение уровня ХС ЛПНП, ГГН и НТГ) является основанием для диагностирования у него МС. Следует отметить, что ключевым звеном патогенеза МС являются первичная ИР и компенсаторная ГИ. Поэтому нельзя рассматривать МС как конгломерат всех существующих риск-факторов только лишь по тому, что они имеют какое-либо значение в развитии метаболических нарушений и их осложнений [79].

Разнообразие клинических проявлений полиметаболических нарушений, обусловленных ИР, способствует формированию различных вариантов классификации МС.

1.3 Клинические варианты метаболического синдрома

В настоящее время существуют различные подходы к выделению клинических форм МС. В большинстве случаев они основаны на сочетании компонентов симптомокомплекса с оценкой возможной степени риска развития ССЗ и СД 2, а также с учетом ассоциированных с метаболическими нарушениями заболеваний и патологией различных органов и систем.

Мамедовым М.Н. (2006) была предложена классификация клинических вариантов МС, основанная на определении у больных риска развития сердечно-сосудистых осложнений. По данным автора в 60% случаев МС диагностируется в виде сочетания АГ, АО, ДЛП с нормальной толерантностью к глюкозе. «Классический» МС встречается в 25% случаев и представляет собой сочетание АО, АГ, ДЛП с НТГ. Сочетание же АГ, АО и

нарушений углеводного обмена без ДЛП наблюдается у 15% пациентов. Выделяют также «европейский» вариант МС без наличия у больного АО: АГ + ДЛП + НТГ. При этом, первый вариант характеризуется высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений, третий и «европейский» – умеренным, а при втором варианте риск кардиоваскулярных катастроф максимален [54].

Результаты исследования Корнеевой Е.Н. (2007) показали высокую частоту сочетания МС с рядом ассоциированных с ИР заболеваний и клинических состояний. Так, наиболее часто при МС встречаются АГ (88,3%), ишемическая болезнь сердца (ИБС) в виде стабильной стенокардии (35%), СД 2 (10%), атерогенная ДЛП (51%), неалкогольный стеатогепатит (41,7%), желчнокаменная болезнь (20%). С учетом полученных данных автором было обосновано выделение клинических вариантов МС: гипертонического, коронарного, диабетического, печеночного, желчнокаменного, дислипидемического и смешанного варианта МС. В клинической практике преобладал смешанный вариант МС. Такая классификация симптомокомплекса позволила автору сформулировать подходы к диагностике и принципам его лечения [48]. В то же время она противоречит основным принципам определения МС, который представляет собой комплекс факторов риска и является обратимым состоянием [79, 96, 111].

При изучении системы пищеварения у больных МС было установлено, что патология пищевода встречается у 72% обследуемых, заболевания печени и билиарного тракта – в 64% случаев, желчнокаменная болезнь – у 23% пациентов, а жировая дистрофия печени и неалкогольный стеатогепатит у 28% и 22% обследованных соответственно. При этом патологические изменения со стороны желудка и двенадцатиперстной кишки отмечены у 66% больных [37]. Авторами проведенного исследования было показано, что развитие у больных с МС заболеваний желудочно-кишечного

тракта вносило изменения в клиническую картину МС, что обуславливало выделение его вариантов, ассоциированных с неалкогольной жировой болезнью печени, желчнокаменной болезнью, изменениями толстой кишки и т. д. При каждом из них предусматривался свой алгоритм лечения [51].

Некоторые авторы выделяют полную и неполную формы МС. Диагностика у больного двух или трех составляющих симптомокомплекса свидетельствует о неполной форме МС. Тогда как присутствие более четырех нарушений - о полной [24]. Нередко к неполному варианту относят сердечно-сосудистый и менопаузальный МС.

Впервые предположение о ведущей роли полиметаболических нарушений в развитии ИБС и СД 2 было высказано в середине прошлого века [18]. Дальнейшие многочисленные исследования подтвердили наличие тесных патогенетических взаимосвязей между АО, ИР, АГ в формировании СД 2, ИБС, что и послужило основой понятия сердечно-сосудистого МС [4].

Развитие в пострепродуктивном периоде у женщин ряда полиметаболических нарушений позволило некоторым авторам предложить термин «постменопаузальный МС». Частота его встречаемости у женщин составляет от 38 до 49%. Представляющий собой комплекс гормональных и клинических нарушений, постменопаузальный МС является доказанным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у женщин [41, 73, 85, 145, 205].

Согласно рекомендациям экспертов ВНОК по диагностике и лечению МС (2009) в зависимости от степени АГ, наличия факторов риска, ассоциированных клинических состояний и поражения органов-мишеней выделяют следующие варианты МС: без АГ, МС с АГ и умеренной степенью риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и МС с АГ и высокой и очень высокой степенью риска развития ССЗ. Эта классификация симптомокомплекса предусматривает различные подходы к тактике ведения больных и назначению лечебных мероприятий [79].

Результаты ряда проспективных исследований свидетельствуют о возрастных особенностях клинических проявлений МС. В возрасте 25-35 лет у пациента с избыточным весом чаще всего отмечается эпизодическое повышение АД и ДЛП. В дальнейшем увеличивается степень АО, отмечается стойкая АГ и значительные нарушения липидного обмена, выраженность которых существенно возрастает к 50 годам. В последующем, длительно существующие ИР и АО, а также сопутствующие метаболические нарушения способствует формированию к 55 годам ранних нарушений углеводного обмена [65]. По мнению большинства исследователей, в среднем срок формирования полного кластера МС составляет не менее 7-10 лет [66, 98].

Необходимо также отметить, что представленные в настоящее время принципы классификации МС основаны на представлении симптомокомплекса в виде «статичной», уже сформировавшейся структуры.

За последние десятилетия произошла существенная эволюция представлений о МС. Результаты исследований этиологии, патогенеза метаболических нарушений последнего десятилетия позволяют рассматривать симптомокомплекс как более широкое понятие [61, 81, 96].

В современном представлении МС - это не только конгломерат различных обменных нарушений, а состояние неразрывной взаимосвязи между нарушениями углеводного, липидного, пуринового обменов, регуляцией АД. При этом клиническая значимость МС заключается в возрастании в несколько раз суммационного индивидуального сердечно-сосудистого риска и ускоренном формировании таких нозологических форм как ИБС, СД 2 с развитием сопутствующих им кардио-васкулярных осложнений [61, 95, 100, 109, 217].

В связи с этим метаболические нарушения все чаще рассматриваются в рамках «полиметаболического континуума», позволяющего оценить предикторы формирования, клиническое течение МС, а также развитие его исходов.

1.4 Значение метаболического синдрома в развитии сахарного диабета 2 типа

Концепция формирования и течения МС в рамках полиметаболического континуума представляет собой непрерывную цепь обменных нарушений, исходами которой является ускоренное прогрессирование атеросклероза и его клинических проявлений, а также развитие СД 2 [6, 16, 116, 199, 218].

Необходимо отметить, что все основные компоненты МС – ИР и ГИ, АО, ДЛП, АГ и НТГ, а также ассоциированные с симптомокомплексом состояния (гиперурикемия, эндотелиальная дисфункция) являются установленными факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, в первую очередь ИБС, а их сочетание многократно ускоряет развитие характерных для нее кардио-васкулярных осложнений [139, 157, 163, 180, 183, 195]. Присутствие МС увеличивает риск развития сердечно-сосудистых осложнений в 2-4 раза [34, 61, 70].

Другим, не менее важным клиническим исходом, чем ИБС, у больных МС является СД 2. Каждый из компонентов симптомокомплекса имеет важное значение для его развития [5, 92, 116, 199, 218].

Метаанализ ряда проспективных исследований (IRAS, MCDC и SAHS) свидетельствует о высоком риске развития СД 2 у больных МС. В течение первых 5 лет СД 2 диагностировался в 40% случаев, что в 2,5 раза выше по сравнению с группой больных с НТГ без метаболических нарушений. При этом, у больных МС без нарушений углеводного обмена риск формирования СД 2 был в 3 раза выше по сравнению со здоровыми людьми [214]. Такая угрожающая статистика позволила ряду авторов обозначить МС как «прелюдию» СД 2 и даже как «преддиабет» [163].

По мнению ряда авторов, основными факторами, определяющими развитие СД у больных МС являются количество и степень выраженности

компонентов симптомокомплекса [112, 139, 163, 183, 218].

Большое значение в этом плане принадлежит АО. По мнению М.М. Гинзбурга (2006), у пациентов с ожирением I степени риск развития нарушений углеводного обмена и СД 2 возрастает в 2–5 раз, при ожирении II степени этот показатель возрастает в 10 раз, а при ожирении III степени - в 30–40 раз [28]. Результаты исследования Nurses' Health Study свидетельствуют, что при увеличении у больных показателя ИМТ на 3 риск развития СД 2 увеличивается в 5 раз, а при возрастании на 7 – в 93 раза [134]. Немаловажным в развитии СД у больных МС является снижение антиоксидантной тканевой защиты, которая формируется у больных с висцеральным ожирением. При этом, чем больше степень АО, тем более значительными являются указанные нарушения [52, 208].

Не менее значимым фактором в развитии СД 2 у больных с метаболическими нарушениями является уровень гликемии. Установлено, что ежегодно у 5-10% больных с МС НТГ переходит в СД 2, за 5 лет - у 20-34%. При этом, сочетание показателя гликемии натощак более 5 ммоль/л и НТГ, увеличивает частоту развития СД 2 в первый год до 20-25%, а за пять лет – до 38-65%. Необходимо отметить, что вероятность перехода НТГ в СД 2 была выше у людей с избыточной массой тела [96,129].

Выраженность и длительность АГ у больных МС также является важным фактором в развитии СД 2. По данным L. Muckenen (1994) у лиц с АГ и АО риск развития СД 2 выше в 1,56 раза, чем у пациентов с нормальным уровнем АД, и в 1,88 раза больше, чем у пациентов, получающих гипотензивную терапию. Результаты ряда исследований (ALLHAT, ASCOT, HOPE, INVEST) также свидетельствуют, что достижение целевых значений АД у больных МС способствует снижению риска развития СД 2 на 25-40% [130, 147, 211, 225]. Кроме того, ряд авторов отмечают прямую зависимость развития СД 2 у больных с МС при наличии отягощенной наследственности по АО, АГ [220], нарушений режима питания

и диеты [137, 189], а также при отсутствии своевременной и полноценной медикаментозной терапии [96, 191].

Метаанализ ряда клинических исследований свидетельствует о высокой взаимосвязи быстрого прогрессирования атеросклероза и ССЗ с нарушениями углеводного обмена [16, 30].

В настоящее время в мире 146,8 млн людей страдают СД 2, который в большинстве случаев развивается у больных с метаболическими нарушениями [108, 113, 142, 171]. В России 8 млн человек страдает СД 2 [1]. Распространенность ИБС у больных с СД 2 в 2–4 раза превышает таковую у пациентов без нарушений углеводного обмена. При этом риск развития ИМ возрастает 6–10 раз, а инфаркта головного мозга в - 4–7 раза. Смертность этих больных в 2,3 раза выше, чем среди остального населения [66, 113, 156, 224, 228].

Необходимо отметить, что согласно теории «тикающих часов», риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных с МС появляется уже на начальных стадиях нарушения углеводного обмена, гораздо раньше, чем диагностируется СД 2 [62, 67, 163, 226]. Часовой механизм «бомбы» сердечно-сосудистых катастроф также запускается задолго до клинических проявлений МС [176, 185, 192].

В связи с этим важным аспектом является выявление и клиническая оценка предикторов развития у больных МС СД 2.

1.5. Применение математического моделирования в клинической практике

В настоящее время в медицинской практике все чаще применяются методы математического моделирования, с помощью которых изучают процессы функционирования организма человека, заболевания и способы их лечения, а также популяционные и эпидемиологические процессы. При этом считается, что высокая степень математизации дисциплины является

объективной характеристикой знаний об изучаемом предмете [25, 26, 77].

Математическое моделирование, с одной стороны, позволяет на основании распределения изучаемых характеристик предмета в серии наблюдений (биомедицинского объекта) установить его свойства и сформулировать практические выводы и рекомендации [20]. С другой стороны, математические методы позволяют разрабатывать модели систем процесса (математическое моделирование), которые основываются на описании его объектов и явлений, а также их взаимодействии [71,74].

Построение математической модели предполагает ряд необходимых условий: наличие замкнутого механико-математического процесса, который описывает поведение биологической среды на основе системы уравнений; определение необходимых для решения задачи начальных и окончательных условий; разработку вычислительных методов для решения указанной задачи исследования, а также программную реализацию и визуализацию полученных результатов [2, 25].

Одной из актуальных задач современной медицинской науки является прогнозирование исходов патологических процессов. Применение этой методики математического моделирования позволяет воздействовать на лечебный процесс, основываясь не только на опыте врача, а используя весь спектр данных о больном. По мнению В.Х. Василенко (1982), «медицинский прогноз – это предвиденье возникновения, характера развития и исхода заболевания, основанное на закономерностях патологических процессов, диагностики больного и возможностей лечебного воздействия». При этом объектом медицинского прогнозирования является болезнь, а субъектом – человек [12]. В связи с этим, только составляя единое целое категории диагноза и прогноза дают полное представление о болезни. Таким образом, конечной целью диагноза является прогноз, основой которого всегда будет диагноз. И если, прогноз характеризуется как «диагноз будущего», то диагноз это – «прогноз настоящего» [25].

Математическое прогнозирование основано на достоверной оценке ведущих параметров биомедицинского процесса и построение на их основе моделей, позволяющих дать индивидуальной прогноз больному [17, 25]. Целью медицинского прогноза является определение характера течения заболевания и вероятность возникновения осложнений. Прогнозирование в медицине имеет ряд ключевых особенностей, которые необходимо учитывать при математическом моделировании [25, 102].

Основным свойством прогноза является способность воздействия на структуру объекта (болезнь) через целенаправленную деятельность субъекта (больного). То есть, медицинский прогноз позволяет разработать мероприятия, направленные на осознание прогноза и достижения цели – идеального состояния организма [12, 27, 102].

Медицинское прогнозирование должно иметь комплексно-системный характер [19, 29, 102, 107]. Это обусловлено, прежде всего, тем, что организм человека представляет собой сложную систему с многочисленными составляющими и подвергающийся множественным факторам внешней среды. В связи с этим, медицинское прогнозирование должно учитывать все закономерности и взаимосвязи процессов в организме.

Одной из важных особенностей медицинского прогнозирования является его относительная недолговечность и полиморфность. Изменение представлений о патогенезе заболевания, его клинической картины, а также совершенствование диагностики и лечения приводит к быстрому «старению» методик прогноза [27].

Не менее важной является и «индивидуальность» медицинского прогнозирования. «Приближение» к конкретному случаю болезни обусловлено, прежде всего, прикладным характером медицинского прогнозирования и его направленностью на онтогенетический уровень организации организма. Поэтому, при использовании и при проверке эффективности методики прогноза применительно к каждому случаю

обязательно разрабатывается группа обучения, сходная по своим характеристикам с субъектом исследования [3, 102].

Необходимо отметить, что постановка диагноза заболевания основывается на обобщении единичных фактов (симптомов болезни) в общее положение (диагноз). При прогнозировании же на основании частных заключений формулируется вывод. Основным логическим приемом при диагностике является синтез, а при прогнозировании – анализ [2, 102]. Наиболее часто в медицинском прогнозировании используется методика дискриминантного анализа.

Дискриминантный анализ (от лат. *discriminant* – определяющий и греч. *Analysis* – разложение, расчленение) – это метод многомерной статистики, применяемый для решения задач классификации (распознавания образов) и позволяющий отнести объект с определенным набором признаков (симптомов) к одному из известных классов [87, 106].

В медицинской практике дискриминантный анализ используется для решения диагностических, прогностических, экспертных задач, а также для выбора методов и схем лечения. В клинических исследованиях обычно классифицируют пациентов в зависимости от исхода. Методика медицинского прогнозирования с применением дискриминантного анализа выполняется в три этапа [93].

Первый из них заключается в формировании обучающей информации, так называемой матрицы, которая состоит из множества симптомов, принадлежащих к одному из прогнозируемых состояний (исходов). Отбор признаков в матрицу наблюдений производится в клинике из историй болезни или специально разработанного для этой цели первичного учетного документа. При этом, используются количественные значения признаков, измеряемые как в натуральных единицах, так и в баллах.

На втором этапе вырабатываются решающие правила с оценкой их информативности. Отнесение больного к определенному исходу выполняется

по набору его симптомов на основе расчета линейных дискриминантных функций.

На третьем этапе решается задача медицинской диагностики по выработанным ранее решающим правилам. По результатам обследования больного определяются количественные значения симптомов, включенных в линейные дискриминантные уравнения. В дальнейшем, по результатам решения уравнения больной распределяется в ту или иную группу прогнозируемых заболеваний (исходов).

Надежность применения дискриминантного анализа непосредственно зависит от достоверности обучающей информации и от количества объектов в матрице наблюдений по каждому классу состояний. При этом число признаков в матрице наблюдений не ограничивается. Однако, для решения диагностической задачи по программе дискриминантного анализа отбирается ограниченное число наиболее информативных признаков - обычно 5-10 признаков [22, 106].

Применение метода дискриминантного анализа в медицинском моделировании позволяет определить группы основных патогенетически взаимосвязанных между собой признаков биомедицинского процесса, а также классифицировать их с учетом прогноза его развития [22, 102, 106].

Центральным вопросом многих медицинских исследований является установление и оценка причинно-следственных связей между изучаемой случайной величиной Y и одной или несколькими величинами X . Различают два вида связей между случайными величинами – функциональную и корреляционную. Функциональная зависимость характеризуется полным соответствием между значениями зависимой переменной Y и «независимой» переменной X , что описывается выражением $Y=f(X)$. В медицине подобная зависимость встречается редко, поскольку обе переменные как правило подвержены воздействию множества случайных факторов. Как правило имеет место корреляционная зависимость, при которой изменение одной из

величин ведет к изменению другой, но полного соответствия значений между ними нет. Выявленная зависимость может быть как прямой (положительной), так и обратной (отрицательной). Для оценки тесноты корреляционной связи между изучаемыми признаками проводят корреляционный анализ. Для описания взаимосвязи между коррелирующими признаками используют функцию регрессии $\bar{Y} = f(X)$, где \bar{Y} - среднее значение зависимой величины Y, а X – значение «независимой» величины X. По сравнению с обычной функцией, функция регрессии является менее жесткой математической моделью, допускающей колебания значений переменной вокруг среднего.

Таким образом, регрессия – это функция, которая позволяет по значению одного корреляционно связанного признака вычислить среднее значение другого. Множественная регрессия описывает корреляционную зависимость между несколькими переменными. Определение вида функции регрессии (линейная, показательная и т.д.) и подбор коэффициентов в уравнение производится в ходе регрессионного анализа.

Корреляционный анализ (от [лат.](#) correlatio — соотношение, analysis – разложение, расчленение) - статистический метод изучения взаимосвязи между двумя и более случайными величинами [29, 42]. В медицинских исследованиях качестве эмпирических величин выступают инструментальные и лабораторные показатели, характеризующие состояния различных систем организма человека, признаки (симптомы) заболеваний, а также основные факторы биологических процессов (патогенеза) [43, 58, 89].

Основной задачей проводимого анализа является определение корреляции - взаимосвязи между двумя показателями (факторами) в одной выборке признаков (симптомов), либо между двумя различными выборками. При этом важным является изучение направленности корреляции: сопровождается ли увеличение одного показателя возрастанием (положительная корреляция) или уменьшением (отрицательная корреляция)

другого [29, 83].

Корреляционный анализ включает в себя несколько этапов [39, 43, 50].

На первом из них формируется гипотеза (предположение) о существующих взаимосвязях между параллельно существующими и самостоятельно развивающимися различными признаками (факторами, показателями). Как правило, она основывается на уже существующих практических наблюдениях и закономерностях.

На втором этапе собирается и оценивается исходная информация (выборка или матрица), необходимая для корреляционного анализа. При этом исходные положения гипотезы определяют количество и приоритетность признаков, включаемых в выборку. В медицинской практике используются показатели объективного осмотра, результаты дополнительных методов обследования, а также анамнестические данные.

На третьем этапе проводится расчет коэффициента корреляции (наиболее часто по методу Пирсона), а также основных связанных с ним показателей корреляционных взаимосвязей: направленность, сила и достоверность корреляции.

На четвертом этапе дается статистическая оценка результатов корреляционного анализа и их практическое применение.

Таким образом, корреляционный анализ помогает идентифицировать и классифицировать взаимосвязь между различными признаками, а также установить, прогнозировать возможные значения одного показателя, зная величину другого [19, 99].

Анализ литературных данных показывает, что в настоящее время отсутствуют сведения о клинико-инструментальном обследовании больных МС в рамках полиметаболического континуума с целью оценки различных параметров исходного состояния больных МС в плане влияния этих параметров на темпы формирования и прогноза развития у них СД, что

важно с позиций возможности последующей выработки индивидуальных профилактических программ.

Решению этой актуальной проблеме внутренних болезней и посвящено настоящее исследование.

ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ, ДИЗАЙН И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клиническая характеристика обследованных больных и дизайн исследования

В специализированных терапевтических отделениях ФГКУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» МО РФ с 2004 по 2013 гг. ежегодно находилось на лечении от 8000 до 11000 больных. Всего за этот период проанализировано 9299 историй болезни (табл. 2.1.1). МС диагностировался в 15,8-16,4% случаев.

Таблица 2.1.1

Ежегодная и среднегодовая частота выявления МС

Анализируемый период	Всего больных, абс.	В том числе с МС, абс.(%)
2004 г.	887	143 (16,1%)
2005 г.	876	141 (16,1%)
2006 г.	901	146 (16,2%)
2007 г.	897	144 (16,1%)
2008 г.	954	157 (16,5%)
2009 г.	983	155 (15,8%)
2010 г.	991	159 (16,0%)
2011 г.	1054	171 (16,2%)
2012 г.	876	141 (16,1%)
2013 г.	880	144 (16,4%)

Всего	9299	1501 (16,1%)
-------	------	--------------

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. Диагностика МС основывалась на критериях, разработанных экспертами ВНОК (2004-2013гг.). Критериями отбора пациентов для включения в исследование явилось наличие симптомов МС согласно общепринятому определению (АО, основанное на оценке окружности талии (ОТ), нарушение липидного обмена, снижение толерантности к глюкозе, АГ), при отсутствии клинически значимой соматической патологии на момент начала исследования.

На начальном этапе исследования пациенты проходили комплексное клинико-инструментальное обследование в условиях стационара, в последующем – ежегодно в амбулаторных условиях или, при наличии показаний, в стационаре. Кроме того, в ряде случаев, когда пациент не мог прибыть на обследование, использовался метод анкетирования (переписка с пациентом). Дизайн исследования представлен на рис. 2.1.1.

Рис. 2.1.1. Дизайн исследования

Первый этап исследования включал в себя расширенное клинико-инструментальное обследование пациентов для выявления лиц, подходящих под диагностические критерии МС. Второй этап – оценка изменения клинической значимости отдельных компонентов синдрома и их совокупности в ходе проспективного наблюдения за пациентами с МС и выделение основных показателей, определяющих различный темп формирования у них сахарного диабета 2 типа. Третий этап представлял собой создание на основе дискриминантного анализа математической модели прогноза развития СД 2. Наконец, четвертый этап – разработка на основе полученных данных обоснованных лечебно-профилактических мероприятий по предупреждению или замедлению темпов развития СД 2.

Как уже указывалось выше, из 201 больного мужчин было 115, женщин - 86. Средний возраст к началу исследования составил 42,8±3,4 года. Характеристика групп приведена в табл. 2.1.2.

Таблица 2.1.2

Характеристика обследованных больных

Признак, ед. измерения	I группа (n=144)	II группа (n=57)
Возраст, лет	42,2±4,1	43,3±3,1
Пол М/Ж	76/68	39/18
ОТ, см	93,6±2,1	94,1±3,2*
ИМТ	33,8±4,3	30,0±1,8*
Длительность ожирения до 5 лет	41 (28,5%)	31 (54,3%)*

более 5 лет	103 (71,5%)	26 (45,7%)*
-------------	-------------	-------------

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

%

К конечной точке исследования (10-летнее наблюдение) 201 больной был распределен 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.). Следует отметить, что у лиц I группы имело место сочетание АО, ДЛП, НТГ. У большинства обследованных I группы диагностировалась II (42,8%) и III (34,4%) степень ожирения, индекс массы тела (ИМТ) составил $33,8 \pm 4,3$. Во II группе преобладала I степень ожирения – 63,1%, ИМТ – $30,0 \pm 1,8$ (рис.2.1.2).

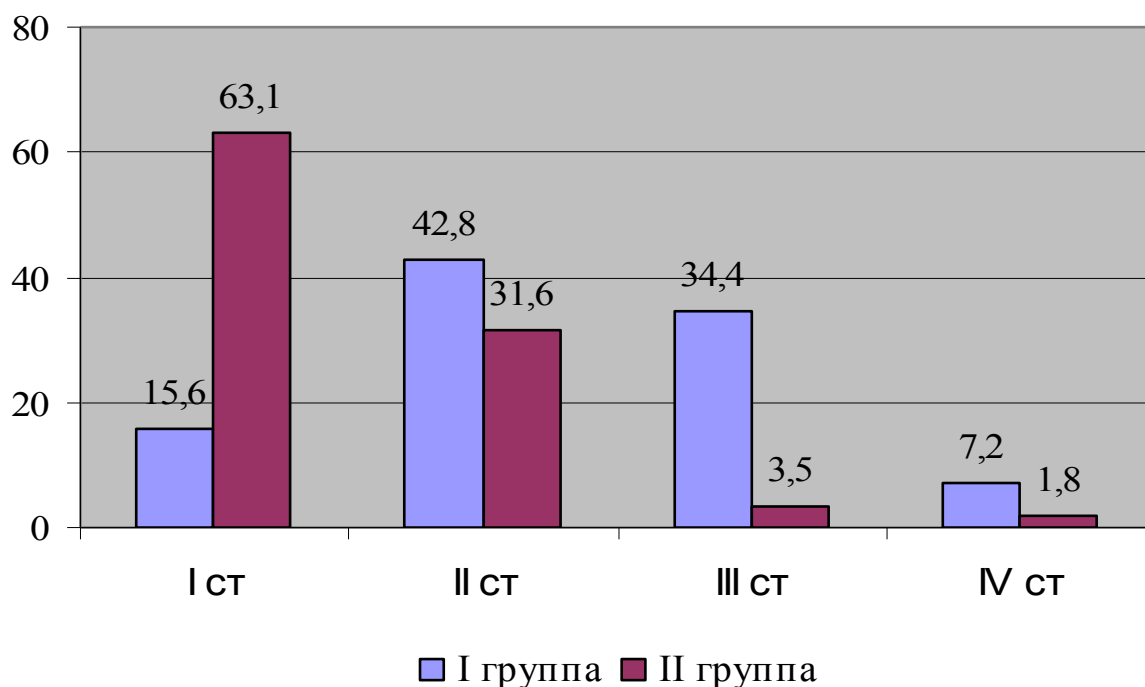


Рис.2.1.2. Степень ожирения у обследованных лиц

В большинстве случаев (71,5%) избыточная масса тела у пациентов обеих групп отмечалась более 5 лет.

Для проверки решающего правила прогнозирования развития СД 2 нами была использована контрольная группа из 40 больных, которые не входили в исследование. Клиническая характеристика этих пациентов по основным показателям не отличалась от группы обследованных.

Оценивая факторы риска развития полиметаболических нарушений, следует отметить, что для обследованных I и II групп в равной степени характерны наличие отягощенной наследственности по избыточному весу, гиподинамия и нарушение режима питания. Напротив, у пациентов I группы кроме этого преобладали отягощенная наследственность по СД 2 и ДЛП, превалировало число лиц, злоупотребляющих алкоголем.

Характеристика обследованных больных с учетом факторов риска представлена в табл.2.1.3.

Таблица 2.1.3

Характеристика обследованных больных (факторы риска)

Признак	I группа (n=144)	II группа (n=57)
Отягощенная наследственность по АО	84 (58,4%)	28 (51,1%)
Отягощенная наследственность по АГ	19 (13,2%)	23 (39,9%)*
Отягощенная наследственность по ДЛП	84 (58,1%)	9 (15,7%)**
Отягощенная наследственность по 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

В тоже время для больных II группы было характерным избыточное употребление поваренной соли и отягощенная наследственность по АГ.

В первые 3 года наблюдения у лиц I группы СД 2 развился у 41 (28,5%) больного, в период с 5 по 7 год еще у 82 (57,2%) обследованных, а к окончанию периода наблюдения – еще у 21 (14,3%) пациента. Динамика развития СД2 у больных МС представлена на рис.2.1.4.

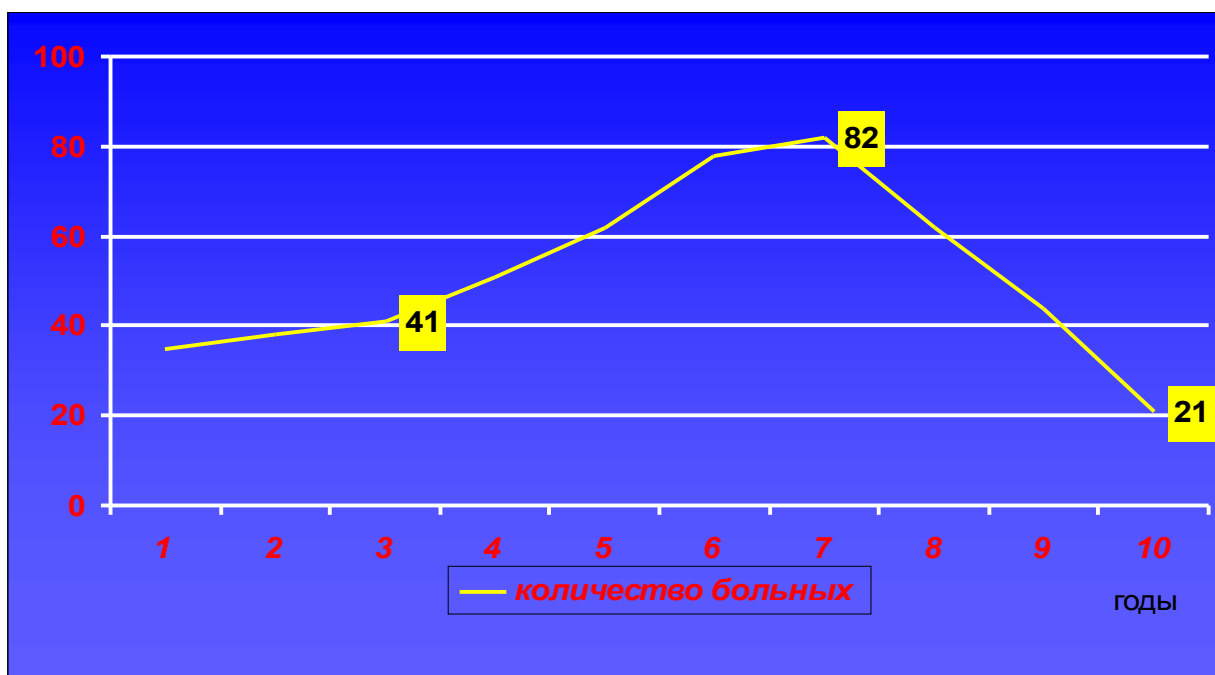


Рис.2.1.4. Динамика развития СД 2 типа в I группе больных МС

В контрольной группе больных МС из 40 человек у 29 (72,5%) пациентов диагностировался СД 2.

2.2. Методы исследования

Всем больным проводилось традиционное клинико-инструментальное обследование. Программа обследования включала клинические признаки и лабораторно-инструментальные методы, представленные в формализованном протоколе, что позволило в последующем создать базу данных для ЭВМ.

Все полученные данные были сведены в формализованный протокол, в котором качественные признаки представлены в количественных

градациях, а количественные показатели приведены в их абсолютных значениях.

Формализованный протокол клинических и лабораторно-инструментальных методов обследования больных

№ п/п	Признаки
	Анамнез, жалобы
1	Пол: 1 – муж. 2 – жен.
2	Возраст (годы)
3	Отягощенная по АГ наследственность: 0 – нет, 1 – есть
4	Отягощенная наследственность по СД 2: 0–нет, 1– есть
5	Окружность талии, см
6	Индекс массы тела
7	Ожирение: 0 – нет, 1– I ст., 2 – II ст., 3 – III ст., 4 – IV ст.
8	Отягощенная по АО наследственность: 0 – нет, 1– есть
9	Отягощенная по ДЛП наследственность: 0 – нет, 1 – есть
10	Курение: 0 – нет, 1 – да (не менее 1 сигареты в день)
11	Злоупотребление алкоголем (более 30 г/сут): 0 – нет, 1 – да
12	Избыточное употребление NaCl (более 5 г/сут): 0 – нет, 1 – да
13	Избыточное потребление высококалорийной пищи: 0 – нет, 1– да
14	Гиподинамия: 0 – нет, 1 – да (сидячая работа более 50 % трудового дня)
15	Регулярность соблюдения диеты: 0 – нет, 1– нерегулярно, 2 – регулярно
16	Головные боли: 0 – нет, 1 – да
17	Головокружение: 0 – нет, 1 – да
18	Сухость во рту, жажда: 0 – нет, 1 – да
19	Степень АГ: 1 ст. - 1, 2 ст. – 2.
20	Нарушение углеводного обмена: 0 – нет, 1 - НТГ/НГН
21	Дислипидемия: 0 – нет, 1 – да
	Общеклинические исследования крови
22	Гемоглобин, г/л
23	Гематокрит, %
24	Эритроциты, $\times 10^{12}/л$
25	Лейкоциты, $\times 10^9/л$
26	Тромбоциты, $\times 10^9/л$
27	Фибриноген, г/л
28	Протромбиновый индекс (ПТИ), %
	Общеклинические исследования мочи

29	Относительная плотность, уд.ед
30	Белок, г/л
31	Сахар, ммоль/л
32	Кетоны, ед
33	Протеинурия, г/л
34	Микроальбуминурия, мг/сут
Биохимические исследования	
35	Глюкоза натощак, ммоль/л
36	Глюкоза постпрандиальная, ммоль/л
37	Аланинаминотрансфераза (АЛТ), ед/л
38	Аспартатаминотрансфераза (АСТ), ед/л
39	Мочевая кислота, ммоль/л
40	Калий, ммоль/л
41	Натрий, ммоль/л
42	Общий холестерин (ОХС), ммоль/л
43	ТГ, ммоль/л
44	ХС ЛПВП, ммоль/л
45	ХС ЛПНП, ммоль/л
46	Креатинин, мкмоль/л
47	Мочевина, моль/л
48	СКФ, мл/мин
Исследование гормонального профиля	
49	Адренкортикотропный гормон (АКТГ), пг/мл
50	Ангиотензин I, нг/мл/ч
51	Альдостерон, нг/дл
52	Кортизол (утром), мкг/дл
53	Кортизол (вечером), мкг/дл
54	Тиреотропный гормон (ТТГ), мке/мл
55	Трийодтиронин (Т3), нг/дл
56	Тироксин (Т4), мкг/дл
Эхокардиография (ЭхоКГ)	
57	Конечный диастолический размер (КДР) левого желудочка (ЛЖ), см
58	Конечный систолический размер (КСР) ЛЖ, см
59	Конечный диастолический объем (КДО) ЛЖ, мл
60	Конечный систолический объем (КСО) ЛЖ, мл
61	Ударный объем (УО), мл
62	Минутный объем (МО), л
63	Фракция изгнания (ФИ), %
64	Диастолическая толщина межжелудочковой перегородки (ДТМЖП), см
65	Диастолическая толщина задней стенки ЛЖ (ДТЗС ЛЖ), см
66	Масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ), г

67	Индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ), г/м ²
68	Корень аорты, см
69	Сепарация створок аортального клапана, см
70	Левое предсердие (ЛП), см
71	Правый желудочек, см
ЭКГ	
72	ЭКГ PQ, с
73	ЭКГ QRS, с
74	ЭКГ QT, с
75	Наличие нарушений ритма сердца на ЭКГ: 0 – нет, 1– есть
Мониторирование ЭКГ по Холтеру (ХМ ЭКГ)	
76	Max ЧСС, в мин.
77	Min ЧСС, в мин.
78	Количество суправентрикулярных экстрасистол (ExS), ед.
79	Мерцательная аритмия (МА), ед
80	Количество желудочковых экстрасистол (ExV), ед
81	Ишемия миокарда: 0 – нет, 1– есть
82	Нарушения процессов реполяризации зубца Т: 0 – нет, 1– есть
Суточное мониторирование артериального давления (СМАД)	
83	Систолическое АД (САД) max среднесуточное, мм рт.ст.
84	САД min среднесуточное, мм рт.ст.
85	Диастолическое АД (ДАД)max среднесуточное, мм рт.ст.
86	ДАД min среднесуточное, мм рт.ст.
87	Суточный индекс (СИ)– АДд (АДд-АДн/АДд),%
88	Среднее АД (СрАД), мм рт.ст.
89	Индекс времени – систолическая нагрузка (ИВ САД), %
90	Индекс времени – диастолическая нагрузка (ИВ ДАД), %
Ультразвуковое триплексное сканирование экстра- и интракраниальных отделов брахицефальных артерий (УЗТС БЦА)	
91	Общая сонная артерия (ОСА), см/с
92	Внутренняя сонная артерия (ВСА), см/с
93	Позвоночная артерия (ПозА), см/с
94	Передняя мозговая артерия (ПМА), см/с
95	Средняя мозговая артерия (СМА), см/с
96	Задняя мозговая артерия (ЗМА), см/с
97	Коэффициент асимметрии, %
98	Комплекс «интима-медия» (КИМ), мм
Велоэргометрия	
99	Мощность выполненной нагрузки, Вт
100	САД исходное, мм рт.ст.
101	ДАД исходное, мм рт.ст.
102	САД на высоте нагрузки, мм рт.ст.

103	ДАД на высоте нагрузки, мм рт.ст.
104	ЧСС исходная, в мин
105	ЧСС на высоте нагрузки, в мин
106	Ишемия миокарда: 0 – нет, 1– есть
107	Нарушения процессов реполяризации зубца Т: 0 – нет, 1– есть

Электрокардиография. ЭКГ выполнялась всем больным в 12 отведениях на аппарате «BIOSET-8000» в положении лежа при поступлении в стационар и в дальнейшем по показаниям. Оценка данных ЭКГ проводилась по общепринятым критериям.

Мониторирование ЭКГ по Холтеру. Всем обследованным лицам выполнено холтеровское мониторирование ЭКГ в течение 20-24 ч на аппарате «MEDILOG ECXELL» OXFORD (Великобритания). Использовались отведения, соответствующие V1-V5 стандартной ЭКГ. В период проведения исследования пациент вел дневник, в котором самостоятельно фиксировал возникшие жалобы и время их появления, что позволяло сопоставить их в последующем с наличием изменений на ЭКГ. В ходе длительного анализа ЭКГ регистрировались нарушения ритма, динамика изменений сегмента ST, инверсия зубца Т. Ишемическими изменениями ЭКГ считались горизонтальное или нисходящее снижение сегмента ST на 1 мм и более от точки j, которая не изменяла свой уровень через 0,08 с, а также подъем сегмента ST в точке j на 1,5 мм и более [20, 43]. Для оценки желудочковых аритмий использовалась классификация, предложенная Lown и Wolf (1971). При этом частой ЖЭ считалось более 30 экстрасистол в час или более 200 в сутки [11, 31].

Эхокардиография. Эхокардиография проводилась на аппарате «ACUSON-128 xp/10» (США). Обследование включало одномерную ЭхоКГ и двухмерное исследование в режиме секторального сканирования в реальном масштабе времени. Оно проводилось механическим сканером с углом секторальной развертки 35-90 градусов и скоростью сканирования от 5 до 30

кадров в секунду в положении больного лежа на спине или на левом боку, иногда с приподнятым головным концом кровати (до 30-45 градусов), по общепринятой методике Комитета по стандартизации и номенклатуре двухмерной эхокардиографии Американского общества, предложенной в 1981 г. Для получения изображений использовалась парастернальная позиция в третьем-пятом межреберьях слева от грудины (по длинной и короткой оси сердца) и апикальная позиция в области максимального верхушечного толчка. Для вычисления размеров и объемов ЛЖ была использована съемка по длинной оси в парастернальной позиции (длинная ось – расстояние между верхушкой сердца и створками аортальных клапанов) и 4-камерное изображение с верхушки сердца (длинная ось – от верхушки до середины митрального кольца). Обработка изображений проводилась на компьютере путем обведения контуров ЛЖ сердца в систолу и диастолу (КСО, КДО), вычисления величины УО и ФВ [82]. Формулы с использованием алгоритма Teichols для определения объемных показателей были заложены в программу компьютера.

Велоэргометрия. Всем больным проводили ступенчато возрастающую непрерывную нагрузку на велоэргометре «BIOSET-8000 SB» (Германия). Велоэргометрическая проба проводилась в положении больного сидя. Перед проведением пробы регистрировалась ЭКГ в покое в 12 общепринятых отведениях. При регистрации ЭКГ во время нагрузок электроды стандартных отведений закреплялись на корпусе: электроды с рук накладывались над лопатками, с ног – на поясницу справа и слева. ВЭМ проводилась по методике ступенеобразно возрастающей мощности без перерывов между ступенями. Длительность каждой ступени 3 мин. Запись ЭКГ и измерение АД проводились в конце каждой ступени пробы, непосредственно после ее окончания и в конце 1, 3, 5, 10 и 15-й минуты восстановительного периода. Проба прекращалась при появлении электрокардиографических критериев или клинических проявлений

неадекватности реакции организма на физическую нагрузку. Критериями положительной пробы являлись: депрессия сегмента ST горизонтального или косонисходящего типа на 1 мм и более; подъем сегмента ST на 1 мм и более; косовосходящая депрессия сегмента ST (при сохранении депрессии сегмента ST через 0,08 с от точки j не менее чем на 1,5-2 мм); возникновение типичного приступа стенокардии. К нарушениям реполяризации зубца T ЭКГ относили его уплощение, снижение высоты, инверсию несопровождавшиеся клиническими проявлениями. По результатам пробы с физической нагрузкой (величине пороговой мощности нагрузки и объему выполненной работы) определялась толерантность обследуемого пациента к физической нагрузке:

- низкая - 25-50 Вт;
- средняя - 75-100 Вт;
- высокая – 125 Вт и выше.

Ультразвуковое триплексное сканирование брахицефальных артерий. Триплексное сканирование проводилось на ультразвуковых системах TOSHIBA SSH 140A и ACUSON 128 xp 110 методом ультразвукового сканирования с использованием (цветного доплеровского картирования) ЦДК в режимах CPV и CPF и импульсной доплерографии. Применялся линейный датчик с частотой 7 МГц. Обследовались общие сонные артерии, внутренние сонные артерии, наружные сонные артерии и позвоночные артерии. Оценивались: с оценкой скорости (V) кровотока, наличия увеличения показателя комплекса «интима-медия» (КИМ до 1,3 мм) в области бифуркации ОСА и стенозов СМА, ПМА, ЗМА, ПА. Объемный кровоток оценивали в позвоночных артериях в канале поперечных отростков позвонков на уровне С5-С6 и во внутренних сонных артериях на расстоянии 1 см от бифуркации общей сонной артерии. Диаметр сосуда измеряли с помощью двух калиперов, установленных в В-режиме исследования на границе комплекса интима-медия-просвет артерии. Объемный поток рассчитывали по формуле $Q = \pi d^2 V / 4.60$, где d – диаметр сосуда, мм; V –

усредненная за цикл линейная скорость кровотока, м/с. Суммарный кровоток определяли как сумму объемного в двух ПА и двух ВСА. Спектральная доплерография проводилась на аппарате ТС-2-64 фирмы ЭМЕ с импульсным датчиком, подающим импульсы с частотой 2 МГц по интракраниальным и 4 МГц по экстракраниальным сосудам. Датчик был ориентирован по току крови в сосуде, угол наклона датчика выбирался таким образом, чтобы регистрировался максимальный пиковый и конечный диастолический кровоток. Регистрация кровотока по общим сонным артериям производилась в надключичных областях, по внутренним и наружным сонным артериям у наружного угла нижней челюсти, интракраниальные артерии лоцировались через «темпоральное» окно [21].

Оценку толщины комплекса интима-медия проводили после 15 минут отдыха в положение лежа. Выполнялось ультразвуковое обследование правой ОСА на участке 2-3 см проксимальнее бифуркации ОСА. Датчик устанавливали на боковой стороне шеи без любого сжатия внутренней яремной вены. Измерение толщины комплекса интима-медия проводился на участке 1-2 см проксимальнее бифуркации ОСА на противоположной от датчика стенке артерии [21].

Суточное мониторирование артериального давления. СМАД проводилось с помощью портативной автоматической системы, основанной на регистрации колебаний давления в манжете в фазу декомпрессии. Регистрация АД осуществлялась на протяжении 24 ч с интервалом 15 мин в дневное время и 30 мин в ночное время суток. Для анализа СМАД использовались средние суточные значения максимального и минимального САД, ДАД, «нагрузки давлением»; исследовался также суточный индекс, характеризующий циркадность изменения АД. «Нагрузку давлением» оценивали по индексу времени (ИВ), определявшемся как процент измерений, превышающих уровень 140/90 мм рт.ст. в дневные часы и 120/80 мм рт.ст. в ночные часы. Выраженность суточного ритма АД оценивали по

степени ночного снижения САД и ДАД – СИ, представляющему собой разность между усредненными значениями АД в периоды бодрствования и сна, отнесенную к усредненным дневным значениям АД и выраженную в процентах. При этом выделяли пациентов с нормальным снижением АД в ночные часы «dipper» (СИ составлял 10-20%), с недостаточным ночным падением АД «non-dipper» (СИ менее 10%), с чрезмерным падением давления ночью «over-dipper» (СИ более 20%), а также лиц с ночной гипертензией, у которых показатели АД в ночные часы превышают дневные «night-peaker» (СИ имеет отрицательное значение).

Биохимические исследования. Исследование биохимических показателей проводилось на аппарате ABBOT SPECTRUM SERIES II – селективном анализаторе фирмы «ABBOT laboratories» (США). Для определения уровня глюкозы крови, общего белка, билирубина, креатинина, общего холестерина и его фракций использовалась оптическая система, основанная на установлении математического отношения между концентрацией хромофора и поглощением света. Измерение уровня электролитов (калия, натрия) проводилось с помощью модуля ионселективного электрода (ISE). Методика основана на свойстве ионспецифических мембран создавать электрический потенциал для специфичных ионов в растворе. Величина этого электрического потенциала определялась различием концентраций ионов между двумя сторонами мембраны и измерялась по электроду сравнения. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по формуле Кокрофта – Голта: $СКФ = 88 \cdot (140 - \text{возраст, годы}) \cdot \text{масса тела, кг} / 72 \cdot \text{креатинин, мкмоль/л}$. Для женщин результат умножали на 0,85. Нормальные значения СКФ: 90-150 мл/мин.

Исследование микроальбуминурии. Содержание альбумина в моче определяли с помощью автоматического анализатора компании Siemens Healthcare Diagnostics (США). Мочу собирали в течение суток, в дальнейшем с помощью картриджа прибора определяли микроальбуминурию, показатель

которой был эквивалентен 24-му мониторингу. Рефертными были значения от 5 до 300 мкг/мл.

Исследование гормонов плазмы крови. Содержание гормонов (ангиотензина I, альдостерона, адренокортикотропного гормона, кортизола, тиреотропного гормона, трийодтиронина, тироксина) в плазме крови определялось методом радиоиммунологического анализа. Кровь брали натощак утром из кубитальной вены в горизонтальном положении после отмены препаратов. После центрифугирования плазму отделяли от форменных элементов, замораживали и хранили при температуре минус 20 С.

Ангиотензин I. Определение активности ангиотензина I плазмы крови проводилось с применением стандартных наборов фирмы «CIS bio international» (Франция) путем генерации ангиотензина I в плазме в процессе инкубации ее при температуре 37°С в течение 1,5 ч с последующим сравнением с моноклональными антителами животных, мечеными радиоактивным йодом-125. В норме уровень ангиотензина I составляет 0,2-2,8 пг/мл/ч. **Альдостерон.** Исследование уровня альдостерона проводилось с использованием стандартных наборов фирмы «CIS bio international» (Франция). После инкубации количество йода-125 меченого альдостерона, связанного с моноклональными антителами, было обратно пропорционально количеству измеряемого альдостерона в сыворотке больного. За норму принимали уровень альдостерона плазмы крови –1,5-15 нг/дл.

Кортизол. Исследование уровня кортизола проводилось путем прямого определения его концентрации в сыворотке крови человека с помощью отечественного стандартного набора СТЕРОН-К-125 I-M, с использованием кортизола, меченого йодом-125, и преципитирующего реагента СТЕРОН-К-125 I-M. За норму принималось содержание кортизола плазмы крови 5-22,2 мкг/дл. **Тиреотропный гормон.** Определение уровня тиреотропного гормона производилось с помощью стандартных наборов RIA-gnost HTSH фирмы «CIS bio international» (Франция) и основывалось на образовании комплекса

моноклональных мышинных анти-ТТГ-антител, высокоспецифичных к ТТГ, с сывороткой больного и мечеными йодом-125 моноклональными анти-ТТГ-антителами. За норму содержания ТТГ плазмы крови принималось 0,2-3,5 мке/мл. **Трийодтиронин и тироксин.** Радиоиммуноанализ общего трийодтиронина и тироксина проводился с применением стандартных наборов «IMMUNOTECH» (Чехия) и основывался на сравнении сыворотки больного, контрольной сыворотки и стандарта, меченных радиоактивным йодом-125, и покрытых моноклональными (мышинными) антителами. За норму содержания общего Т4 и Т3 плазмы крови принималось 90-170 нг/дл и 5-13,5 мкг/дл соответственно. **Адренокортикотропный гормон.** Измерение активности АКТГ проводилось реактивами ELSA-АСТН из набора фирмы «CIS bio international» (Франция). Радиоактивность связанного ELSA пропорциональна концентрации АКТГ плазмы крови. За норму содержания АКТГ плазмы крови принималось 0-111 пг/мл. Показатели концентрации гормонов во всех случаях рассчитывались исходя из значений калибрационной кривой.

2.3. Статистическая обработка результатов исследований

Расчет данных проводился с применением пакета прикладных статистических программ (ППСП) 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 (p). Различия считали достоверными при $p \leq 0,05$.

Корреляционный анализ проводили с использованием программы 2R (пошаговый многомерный регрессионный анализ пакета BMDP), с определением коэффициента корреляции по Пирсону (r), а также оценки направленности и выраженности 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, который выполнялся в три этапа: формирование матрицы наблюдений, выработка линейного уравнения прогнозирования и оценка его информативности. Первоначально, по данным протокола обследования больных, формировалась обучающая информация. Она представляла собой матрицу обследованных больных размером: $N*(K+L)$, где N – число больных с достоверно установленным состоянием; K – число диагностических признаков; L – группировочный признак состояний, содержащий коды в виде чисел натурального ряда 1,2 и т.д.

На втором этапе с помощью модуля Discriminant Analysis Statistica пошагово проводился отбор информативных признаков для формирования в виде линейных классификационных функций (ЛКФ). Информативность симптомов матрицы наблюдений оценивалась по F- критерию Фишера: $F = S_y / S_w$,

где S_y – межгрупповая дисперсия признака; S_w – внутригрупповая дисперсия признака. Использовались признаки, для которых уровень значимости по F – критерию $p \leq 0,05$. ЛКФ обобщала все значимые и включенные в модель признаки и имела следующий вид: $ЛКФ\ 1 = b_1x_1 + b_2x_2 + b_3x_3 + b_4x_4 + \dots + b_kx_k$,

где $b_1, b_2 \dots b_k$ – коэффициенты для симптомов $x_1, x_2 \dots x_k$; $x_1, x_2 \dots x_k$ – возможные значения k -симптомов.

По данным максимальных значений ЛКФ больных относили к той или иной группе прогнозирования. Для оценки эффективности линейных уравнений прогнозирования применялись таблицы сопряженности 2×2 и такие показатели, как чувствительность и специфичность (табл.2.3).

Чувствительность – доля лиц с положительным результатом теста в матрице с изучаемым заболеванием. Этот показатель характеризует вероятность истинно положительного результата теста. Его значения

рассчитывали по формуле ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ= ИП/ИП+ЛО.

Таблица 2.3

Таблица сопряженности 2x2

Показатель нового теста	Эталонный показатель		Общее число наблюдений
	положительный	отрицательный	
Положительный	Число истинно положительных показателей – (ИП)	Число ложноположительных показателей – (ЛП)	ИП+ЛП
Отрицательный	Число ложно отрицательных показателей – (ЛО)	Число истинно отрицательных показателей – (ИО)	ЛО+ИО
Общее число наблюдений	ИП+ЛО	ЛП+ИО	ИП+ЛП+ЛО+ИО

Специфичность – доля лиц с отрицательным результатом теста в матрице данных без изучаемой болезни. Показатель рассчитывали по формуле СПЕЦИФИЧНОСТЬ =ИО/ЛП+ИО.

С помощью его оценивали вероятность отрицательного результата теста. Вычисления проводились на персональной ЭВМ с процессором Pentium IV.

ГЛАВА 3. ОЦЕНКА ИСХОДНЫХ КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ДАННЫХ У БОЛЬНЫХ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ С РАЗВИВШИМСЯ И НЕРАЗВИВШИМСЯ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

3.1. Оценка клинико-лабораторных показателей

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 ДЛП, АГ

(II группа).

При анализе клинических данных избыточный вес и одышка были наиболее распространенными жалобами у больных МС. Однако у пациентов I группы индекс массы тела (ИМТ) был достоверно больше ($33,8 \pm 4,3$ и $30,0 \pm 1,8$ соответственно), напротив такой симптом как сухость во рту присутствовал лишь у незначительного количества обследованных обеих групп.

Таблица 3.1.1

Клиническая характеристика больных

Признак, единицы измерения	I группа (n=144)	II группа (n=57)
Одышка при физ. нагрузке	22 (15,3%)	12 (21,1%)
Сухость во рту	5 (3,5%)	2 (3,5%)
Нарушения сердечного ритма в анамнезе	32 (22,2%)	3 (5,9%)
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.	$90,1 \pm 4,1$	$93,1 \pm 2,0^*$

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

У больных II группы отмечалось повышение как САД, так и ДАД ($p < 0,01$), тогда как у больных с «диабетическим» сценарием развития метаболических нарушений (I группа) эти показатели были в пределах «нормально повышенных» значений.

Оценивая показатели общеклинических анализов крови и мочи следует отметить, что существенных различий в группах сравнения не отмечалось и они находились в пределах нормальных значений (табл. 3.1.2).

Таблица 3.1.2

Показатели общего анализа крови и мочи

Признак, ед. измерения	I группа (n=144)	II группа (n=57)
Гемоглобин, г/л	$136,6 \pm 11,1$	$134,0 \pm 8,3^*$
Гематокрит, %	$41,3 \pm 1,9$	$41,9 \pm 2,4^*$
Эритроциты $\times 10^{12}/л$	$4,31 \pm 0,15$	$4,29 \pm 0,55$
Лейкоциты $\times 10^9/л$	$6,17 \pm 0,21$	$6,23 \pm 0,15$
Тромбоциты $\times 10^9/л$	$230,3 \pm 52,4$	$245,5 \pm 48,9^*$

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

Следует отметить достоверное повышение уровня микроальбуминурии у больных с «диабетическим» вариантом МС (I группа), что свидетельствовало о субклиническом поражении органов-мишеней, в частности почек. Подтверждение данного заключения мы находим и в достоверно меньшей СКФ у пациентов I группы (таб. 3.1.2).

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 ($p < 0,05$) ($p < 0,05$).

У всех обследованных диагностировались те или иные нарушения липидного обмена. При этом у больных I группы повышение уровня ОХС и ХС ЛПНП протекало на фоне нормальных значений ХС ЛПВП, напротив, во II группе на фоне «субнормальных» значений ОХС и ХС ЛПНП имели место низкие уровни «антиатерогенного» ХС ЛПВП, что предполагало особенности дальнейшего развития системного атеросклероза. Уровень ТГ был достоверно большим у пациентов I группы ($p < 0,05$). Результаты биохимического анализа крови выявили у обследованных I группы достоверное повышение уровней «печеночных» трансаминаз (АСТ, АЛТ) ($p < 0,05$).

Таблица 3.1.3

Показатели биохимического анализа крови

Признак, ед. измерения	I группа (n=144)	II группа (n=57)
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,70±0,03	5,66±0,12*
Глюкоза постпр., ммоль/л	7,24±1,16	6,42±0,59**
Фибриноген, г/л	3,62±0,35	3,67±0,20
ПТИ, %	100,0±18,7	104,2±18,8*
АСТ, ед/л	40,1±7,33	30,4±7,0**
АЛТ, ед/л	38,1±7,49	29,7±6,46**
Натрий, ммоль/л	137,5±2,5	137,1±1,7
Калий, ммоль/л	4,03±0,38	3,81±0,26*

ОХС, ммоль/л	5,82±0,84	5,36±0,71**
ТГ, ммоль/л	2,90±0,03	2,18±0,02**
ХСЛПВП, ммоль/л	1,06±0,20	0,94±0,18*
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,67±0,78	3,46±0,74**
ХС ЛПОНП, ммоль/л	1,10±0,21	1,05±0,25*
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*
Микроальбуминурия, мг/сут	12,0±0,11	4,0±0,11**

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

В целом следует отметить, что пациенты с преимущественно нарушенным углеводным обменом (I группа) в большей степени за счет сочетания ДЛП и НТГ на фоне стеатогепатоза в большей степени подвержены развитию атеросклероза, а также хронической болезни почек [75,96].

В показателях коагулограммы у больных с МС прослеживалось повышение уровня фибриногена при нормальных значениях ПТИ. Наибольшим этот показатель был у лиц II группы ($p < 0,05$). Возможно, гиперфибриногенемия обусловлена сопровождающим, как атеросклероз, так и полиметаболические нарушения системным воспалением [81, 156, 224] (табл.3. 3).

При изучении состояния симпатoadренальной (САС) и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) следует отметить, что повышение ее активности было свойственно в большей степени больным с «диабетическим» вариантом течения МС (I группа).

Таблица 3.1.4

Показатели гормонального профиля

Признак, ед. измерения	I группа (n=144)	II группа (n=57)
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, (у), нг\дл	12,6±2,60	12,5±2,29
Альдостерон, (в), нг\дл	10,37±3,30	10,85±2,57

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

Особенностью гормонального статуса гипофизарно-надпочечниковой системы было достоверное повышение концентрации АКТГ, ангиотензина-1, а также кортизола в утренние часы у больных с «диабетическим» вариантом течения МС ($p < 0,01$), тогда как у лиц II группы эти показатели были в пределах нормы (табл.3.1.4). При изучении показателей основного обмена у больных I группы отмечалось достоверное изолированное ($p < 0,05$) повышение значений ТТГ. У остальных обследованных показатели гипофизарно-тиреоидной системы находились в пределах референтных значений.

3.2. Оценка показателей гемодинамики и функциональных проб

У больных I группы («диабетический» вариант МС) показатели внутрисердечной гемодинамики свидетельствовали о начальных проявлениях объемной перегрузки ЛЖ (КСО и КДО), что находило свое отражение в относительно меньшем значении насосной функции миокарда (ФИ) и МОК.

Таблица 3.2.1

Показатели гемодинамики (по данным ЭхоКГ)

Признак, ед. измерения	I группа (n=144)	II группа (n=57)
КСР, см	3,80±0,32	3,50±0,16**
КДР, см	5,95±0,24	5,63±0,25**
КСО, мл	64,9±7,9	59,7±7,1**
КДО, мл	152,9±11,7	148,2±12,5**
ФВ, %	57,0±4,97	59,6±3,77**
УО, мл	88,0±11,1	88,5±9,5
МОК, л	5,98±0,81	6,14±0,74*
ММЛЖ, гр	212,8±39,8	188,4±20,5**
ИММЛЖ, г/м ²	143,03±7,05	138,05±9,06**

ДТ МЖП, см	1,19±0,12	1,09±0,11**
ДТ ЗСЛЖ, см	1,19±0,12	1,09±0,11**
ЛП, см	3,83±0,54	3,35±0,54*

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

Тенденция к увеличению размеров ЛП также свидетельствовала в пользу развития начальных процессов ремоделирования ЛЖ (табл. 3.2.1).

Обращала на себя внимание более выраженная толщина МЖП и ЗСЛЖ на фоне повышенной массы и индекса массы миокарда ЛЖ у больных I группы (p<0,01), у лиц II группы имело место лишь незначительная тенденция к гипертрофии ЛЖ на фоне субнормальных значений толщины стенок ЛЖ. Все вышесказанное свидетельствовало о развитии в последующем своеобразных процессов изменения геометрии сердца: у пациентов I группы – развитие концентрической гипертрофии ЛЖ с его объемными перегрузками, напротив, у лиц II группы - эксцентрического типа гипертрофии ЛЖ.

Данные ХМЭКГ существенно отличались друг от друга в группах сравнения. Структурно-функциональные изменения миокарда у пациентов с полиметаболическими нарушениями способствовали увеличению эктопической его активности.

Таблица 3.2.2

Данные мониторинга ЭКГ

Признак, ед. измерения	I группа (n=144)	II группа (n=57)
ЧСС min, уд/мин	62,1±3,9	61,7±4,9
ЧСС max, уд/мин	130,3±14,6	124,9±11,8**
ExS	29,2±8,3	7,40±2,3**
ExV	12,9±1,2	8,2±1,1**
МА	12 (8,5%)	3 (5,8%)*
PQ, с	0,149±0,026	0,146±0,021
QRS, с	0,088±0,016	0,073±0,015
QT, с	0,40±0,03	0,38±0,03**
Неспец. изменения зубца T	12 (8,6%)	2 (5,4%)*

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

Наибольшее количество SVT Ex и V Ex определялось у

обследованных I группы. У этих же больных достоверно чаще ($p<0,05$), чем у пациентов II группы констатировались короткие эпизоды МА (табл.3.2.2). Кроме того, у лиц с «диабетическим» сценарием развития МС (I группа) отмечалось удлинение интервала QT, а также достоверно чаще ($p<0,05$), чем у обследованных II группы диагностировались эпизоды неспецифического изменения зубца T.

Изменения, выявленные при ХМЭКГ, нашли свое подтверждение и при проведении нагрузочных проб. Мощность выполненной нагрузки у лиц I группы была значительно ($p<0,01$) меньше, чем у обследованных II группы (табл.3.2.2).

Таблица 3.2.2

Показатели нагрузочных проб (ВЭМ)

Признак, ед. измерения	I группа (n=144)	II группа (n=57)
ЧСС исходная, уд/мин	67,2±4,7	69,2± 4,4**
ЧСС нагрузка, уд/мин	126,6±16,3	136,4±6,2**
САД исход., мм рт. ст.	135,8±5,1	134,8±6,7
ДАД исход., мм рт. ст.	82,4±7,4	80,3±7,7*
САД нагрузка, мм рт.ст.	170,1±8,9	208,2±9,9**
ДАД нагрузка, мм рт. ст	115,0±8,8	111,4±9,0*
Мощность нагрузки, Вт	108,4±15,5	115,8±16,0**
Неспец. изменения зубца T	(9,6%)	(6,3%)*
Ишемия при нагрузке	0	0

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

Наиболее частой причиной прекращения нагрузки у больных с «диабетическим» вариантом течения МС (I группа) являлось главным образом достижение субмаксимальной ЧСС для данного возраста, тогда как во II группе - гипертензивная реакция (АД выше 205/115 мм рт. ст.).

Необходимо отметить, что у пациентов обеих групп признаков ишемии при проведении нагрузочных проб не отмечалось, лишь у больных I группы достоверно чаще имели место на высоте нагрузки неспецифического изменения зубца T, да и то в небольшом количестве

случаев.

Остановливаясь на показателях СМАД, следует отметить, что во II группе отмечалось достоверное повышение по сравнению с пациентами I группы не только показателей как систолического, так ДАД, а и индекса времени нагрузки повышенным АД в течение суток ($p < 0,01$) (табл.3.2.3).

Таблица 3.2.3

Показатели суточного мониторинга артериального давления

Признак, ед. измерения	I группа (n=144)	II группа (n=57)
САД max	144,1±6,2	148,3±16,6*
САД min	117,4±6,4	126,6±8,3**
ДАД max	99,9±8,7	99,0±8,4
ДАД min	74,4±6,9	78,2±8,7**
Ср.АД	115,5±9,1	119,7±9,9**
ИВ САД, %	36,2±7,2	57,1±8,0**
ИВ ДАД, %	28,1±6,2	46,2±4,0**

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

Анализ типов ночного снижения АД в группах сравнения показал, что в I группе физиологическое снижение АД отмечалось лишь у немногих более 60% лиц, напротив, во II группе этот показатель имел место у 84% больных. Неблагоприятные типы ночного снижения АД (нон-диппер, найт-пикер и овер-диппер) констатировались, хотя и в незначительном количестве у больных с «диабетическим» вариантом МС (I группа) (рис. 3.2).

%

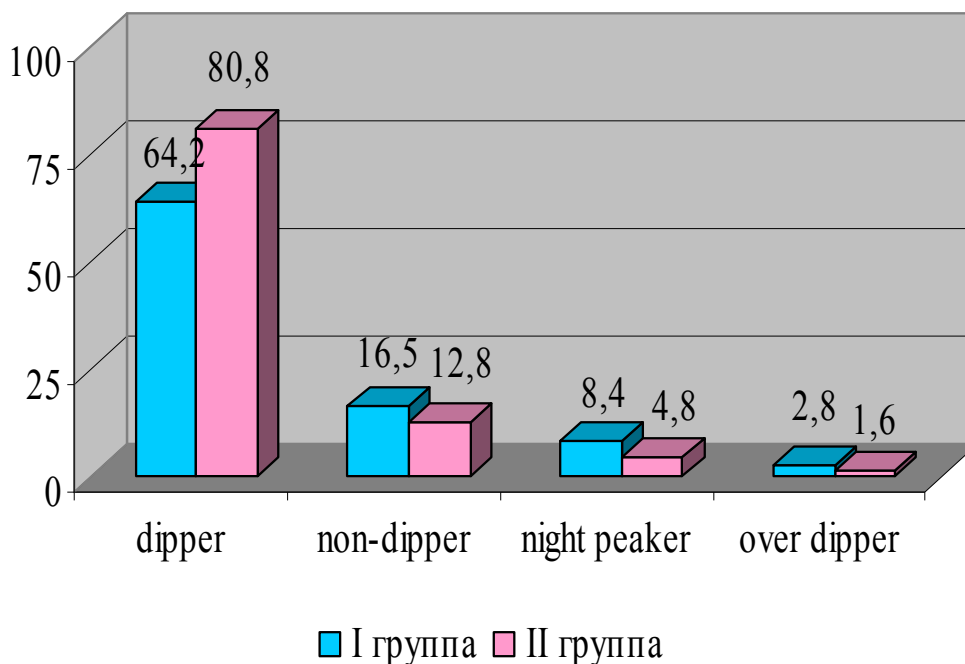


Рис. 3.2. Показатели суточного ритма АД больных МС

Исследования линейной скорости (V) кровотока по экстра- и интракраниальным артериям выявили достоверное увеличение скоростных показателей в бассейнах сонных и позвоночных артерий у больных II группы (табл.3.2.4).

Таблица 3.2.4

Линейная скорость кровотока в экстра- и интракраниальных артериях

Показатель/коэф. асимметрии:	I группа (n=144)	II группа (n=57)
ОСА, см/с	87,4±10,4/8±3	89,5±8,4*/9±2
ВСА, см/с	87,2±9,7/24±3	90,0±7,7*/25±2
СМА, см/с	35,6±7,8/24±3	56,0±24,7*/24±2
ПМА, см/с	38,0±4,3/19±4	57,3±23,5*/21±3
ЗМА, см/с	36,8±4,7/19±6	55,7±24,5*/22±3
КИМ, мм	0,83±0,06	1,03±0,06*

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

В тоже время асимметрия кровотока, свидетельствующая о наличии начальных атеросклеротических изменений в мозговом артериальном русле, была свойственна всем больным, статистических различий ни в одном

артериальном бассейне не отмечалось, однако показатель КИМ был достоверно большим у лиц II группы ($p < 0,05$).

В заключение следует отметить, что группы сравнения характеризовались определенными клинико-инструментальными различиями. Так, наиболее существенными из них надо признать, наибольший уровень активности САС, РААС и наибольшее число факторов риска (ФР) полиметаболических нарушений у лиц I группы (пять ФР против двух ФР во II группе). Уровень АД у обследованных I группы соответствовал «повышенно» нормальному, у лиц II группы – первой степени АГ, в тоже время патологические типы ночного снижения АД констатировались преимущественно у лиц с «диабетическим» вариантом течения МС (I группа). Для больных I группы было характерным нарушение углеводного обмена по типу НТГ, в то время как у лиц II группы уровень глюкозы крови был в пределах нормы. Нарушения липидного обмена у лиц II группы характеризовались ДЛП на фоне нормальных значений ОХС, сниженным уровнем «антиатерогенного» ХС ЛПВП и повышенным уровнем ТГ, для пациентов I группы была свойственна ДЛП с нормальным уровнем как ОХС, так и ХС ЛПВП и высоким содержанием ТГ. Отмечались различные направления в формировании гипертрофии ЛЖ: у лиц I группы имела место тенденция к увеличению толщины МЖП и ЗСЛЖ на фоне более выраженной массы и индекса массы миокарда, что предполагает в последующем развитие концентрической гипертрофии ЛЖ. У лиц II группы имело место лишь незначительная гипертрофия ЛЖ на фоне субнормальных значений толщины его стенок, что предполагает в последующем развитие эксцентрической гипертрофии ЛЖ. Если субклиническое поражение органов «мишеней» в виде микроальбуминурии было типичным для обследованных I группы, напротив, для пациентов II группы – было характерным увеличение толщины КИМ.

Дальнейший анализ вышеуказанных особенностей течения МС в

группах сравнения с применением методов многомерной статистики даст возможность подойти к прогнозированию развития СД 2 у лиц с МС.

ГЛАВА 4. ВЛИЯНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИСХОДНОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ НА ТЕМПЫ ФОРМИРОВАНИЯ У НИХ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

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.

Необходимо отметить, что ни один из признаков не показал высокой корреляционной связи со сроками формирования СД 2, что, на наш взгляд, вполне объяснимо, так как величины большинства исследованных признаков достаточно лабильны и менялись под действием различных внешних факторов в процессе наблюдения за пациентами. В тоже время, наличие высокой достоверности ряда признаков в отношении сроков развития постановки диагноза 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 показателей группы «клинико-anamнестических данных» оказалось, что среди немодифицированных признаков не гендерные различия, не отягощенная наследственность по нарушениям углеводного обмена не показали достоверной корреляционной связи с темпами развития СД 2.

При рассмотрении признаков, оказалось, что только показатель возраста больного ($42,2 \pm 4,1$ года) непосредственно влиял на темпы развития СД 2. При этом коэффициент корреляции показал слабую связь признаков ($r=0,23$), но достоверность ее была достаточно высокой ($p < 0,001$). Полученные результаты свидетельствуют, что чем в более молодом возрасте диагностирован МС, тем быстрее сформируется СД 2 (табл. 4.1).

Таблица 4.1

Корреляционные взаимосвязи «клинико-anamнестических данных» с темпами развития сахарного диабета 2 типа у больных метаболическим синдромом

Признак	Группа I (n=144)	Коэффициент корреляции по Пирсону(r)	Коэффициент достоверности по Стьюденту (p)
Пол м/ж	76(52,8%)/68(47,2%)	0,02	0,1
Возраст	42,2±4,1	0,23	0,001
Наследственность по СД	52 (36%)	0,05	0,2
ИМТ	33,8±4,3	-0,24	0,02
Курение	56 (38,9%)	-0,11	0,01
Злоупотребление алкоголем	74 (51,4%)	-0,61	0,02
Гиподинамия	94 (65,3%)	-0,14	0,03

Не менее интересными оказались результаты корреляционного анализа при оценке вклада каждого из основных компонентов МС (АО, нарушения липидного и углеводного обмена, АГ) в темпы формирования СД 2. Так, нами получена достоверная обратная корреляционная зависимость между величиной ИМТ (33,8±4,3) соответствующему 2-й и 3-ей степени ожирения и сроками развития СД 2 типа ($r=-0,24$, $p<0,02$).

Схожую направленность корреляционных взаимосвязей с темпами развития СД 2 показали и такие модифицированные признаки как курение ($r=-0,11$, $p<0,01$), злоупотребление алкоголем ($r=-0,61$, $p<0,02$) и гиподинамия ($r=-0,14$, $p<0,03$). При этом, если курение и мало подвижный образ жизни показали очень слабую, но, вместе с тем достоверную связь с темпами развития СД 2, то избыточное употребление алкоголя значительно ускоряет формирование этой нозологической формы у больных с МС.

Негативное значение злоупотребления алкоголем на темпы формирования СД 2 у больных МС были получены при изучении ряда лабораторных показателей. Оказалось, что уровень как АСТ, так АЛТ исходно был ниже у пациентов, СД 2 у которых развился в более поздние

сроки ($r=-0,47$, $p<0,001$ и $r=-0,43$, $p<0,003$ соответственно) (табл. 4.2).

Таблица 4.2

Корреляционные взаимосвязи «лабораторных показателей» с темпами развития сахарного диабета 2 типа у больных метаболическим синдромом

Признак	Группа I (n=144)	Коэффициент корреляции по Пирсону (r)	Коэффициент достоверности по Стьюденту (p)
Гемоглобин	136,6±11,1	0,37	0,003
Глюкоза натощак	5,7±0,3	-0,19	0,005
Глюкоза постпрандиальная	6,42±0,59	0,11	0,5
АСТ	40,1±7,33	-0,47	0,001
АЛТ	38,1±7,49	-0,43	0,003
Креатинин	88,0±17,0	-0,33	0,023
Натрий	137,0±2,3	0,22	0,041
Калий	4,03±0,38	-0,15	0,09
ОХС	5,82±0,84	-0,23	0,001
ТГ	1,70±0,35	0,31	0,004
ХС ЛПВП	1,06±0,20	0,30	0,004
ХС ЛПНП	1,10±0,21	0,06	0,08
Мочевая кислота	6,52±2,38	0,01	0,41
Микроальбумин урия	12,0±0,11	-0,31	0,01
СКФ	89,0±1,8	-0,28	0,05

Интересные данные были нами получены при изучении взаимосвязи показателей углеводного обмена у больных МС со сроками развития СД 2. Оказалось, что уровень гликемии существенно не влияет на данный процесс. Отмечалась лишь слабая, но достоверная корреляция между «тощаковой» гликемией и сроками развития СД 2 ($r=-0,19$, $p<0,005$), тогда как роль постпрандиальной гликемии в данном случае вовсе незначительная ($r=0,11$, $p<0,5$).

Атерогенная ДЛП, являющаяся основным компонентом МС, также влияла на темпы развития СД 2. По результатам проведенного корреляционного анализа нами были выявлены умеренные или слабо положительные взаимосвязи, обладающие 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 ХС ЛПВП ($r=-0,3$, $p<0,004$). Корреляционная связь с ХС ЛППП оказалась недостоверной.

Интересные данные также были получены при изучении показателей функции почек. Корреляционный анализ показал существование умеренной отрицательной взаимосвязи между уровнем микроальбуминурии ($r=-0,31$, $p<0,01$), концентрации креатинина сыворотки крови ($r=-0,33$, $p<0,023$) и СКФ ($r=-0,28$, $p<0,05$) и темпами развития СД 2.

При изучении «гормональных показателей» у больных на начальных этапах формирования МС отмечался дисбаланс в суточной секреции гормонов коры надпочечников и ангиотензина I (табл. 4.3). При этом была выявлена умеренная корреляционная зависимость активность ангиотензина I со сроками развития СД 2 ($r=-0,34$, $p<0,003$).

Несколько отличалась взаимосвязь концентрации кортизола и альдостерона с темпами развития СД 2 у больных с МС. Исходная концентрация этих гормонов была тем выше, чем позже отмечалось формирование нозологической формы ($r=0,27$, $p<0,002$ и $r=0,27$, $p<0,001$ соответственно). Такая же направленность отмечается и при исследовании взаимосвязи электролитов крови, таких как натрий ($r=0,22$ $p<0,04$) и калий ($r=-0,15$, $p<0,05$), в регуляции обмена который принимают участие гормоны коры надпочечников, и темпами развития СД 2.

Таблица 4.3

Корреляционные взаимосвязи «гормональных показателей» с темпами развития сахарного диабета 2 типа у больных метаболическим синдромом

Признак	группа (n=144)	Коэффициент корреляции (r)	Коэффициент достоверности (p)
Ангиотензин I	1,58±0,62	-0,34	0,003
Альдостерон	10,37±3,3	0,27	0,001
Кортизон	21,2±3,59	0,27	0,002
ТТГ	2,97±1,13	-0,17	0,002

T4	123,9±13,9	0,14	0,10
T3	1,50±0,38	-0,43	0,001

При исследовании показателей основного обмена нами было установлено наличие умеренной и высоко достоверной отрицательной корреляционной связи между уровнем T3 ($r=-0,43$ $p<0,001$) и сроками развития СД 2. При этом значимой связи между ТТГ, T4 и темпами формирования нозологической формы выявлено не было.

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 ($p<0,001$).

Нами рассмотрен также большой спектр электрокардиографических и эхокардиографических параметров, отражающих исходное состояние гемодинамики у пациентов у лиц с МС и связь их с темпами формирования СД 2. Из таблицы 4.4 следует, что 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.

Таблица 4.4

Корреляционные взаимосвязи показателей гемодинамики с темпами развития сахарного диабета 2 типа у больных метаболическим синдромом

Признак	Группа I (n=144)	Коэффициент корреляции (r)	Коэффициент достоверности (p)
QT (ЭКГ)	0,398±0,030	0,31	0,002
Наруш. ритма (ХМЭКГ)	58(40,3%)	0,27	0,001
САД max (СМАД)	144,1±6,20	0,30	0,001
ДАД min (СМАД)	78,2±8,70	-0,24	0,002

КДО	152,9±11,7	0,34	0,01
КСО	64,9±7,9	0,62	0,04
УО	88,0±11,1	-0,08	0,87
МО	5,98±0,81	-0,26	0,002
ОФВ	57,0±4,97	-0,42	0,001
ММЛЖ	212,8±39,8	-0,21	0,001
Скорость в ВСА	87,2±9,70	-0,11	0,9
Скорость в ПМА	38,0±4,3	-0,23	0,01
Скорость в СМА	35,6±7,8	-0,03	0,20
Скорость в ЗМА	36,8±4,7	-0,05	0,12

Таким образом, темп развития СД 2 у больных с метаболическими нарушениями зависит в первую очередь не столько от нарушений углеводного обмена в дебюте заболевания, сколько от возраста больного, степени выраженности у него ожирения, склонности к вредным привычкам, а также их сочетанием с атерогенной ДЛП, уровнем САД, дисбалансом САС.

ГЛАВА 5. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО-ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА РИСКА РАЗВИТИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА У БОЛЬНЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ И ЦЕЛЕНАПРАВЛЕННАЯ ЕГО ПРОФИЛАКТИКА

Клиническая значимость МС заключается в ускорении развития СД 2 типа и быстром прогрессировании атеросклеротических сосудистых заболеваний, которые занимают первое место среди причин смертности населения развитых стран [24,28, 163].

Данные медицинской литературы свидетельствуют, что совокупность метаболических нарушений длительное время протекает бессимптомно [38, 70, 81]. Одним из достоинств математических методов статистического анализа с помощью ЭВМ является возможность получения решающих правил диагностики и прогнозирования течения болезни, ее исходов. Это можно осуществлять с помощью математических моделей, к чему мы и прибегли в дальнейшем при построении решающего правила для наиболее значимых признаков в группе больных с МС.

5.1. Математическое моделирование прогноза развития сахарного

диабета 2 типа у больных с метаболическим синдромом.

Всего нами было использовано 107 признаков симптомокомплекса, методика построения линейных уравнений прогнозирования в рамках дискриминантного анализа была описана выше (см. гл. 2). На первом этапе анализа данных оценивалась первичная информационная значимость признаков, проводились оценка и выделение наиболее информативных из них, на втором этапе изучалась взаимосвязь признаков и на третьем строилось решающее уравнение прогнозирования осложненного или неосложненного течения МС.

Клинические признаки, вошедшие в решающие правила, оценивались согласно разработанному формализованному протоколу истории болезни. Уравнение прогноза строилось на проявлениях заболевания по данным первичного осмотра, а конечным итогом, положенным в основу классификации, был СД 2, развившийся в 10-летнем периоде проспективного наблюдения. Такой подход позволял надеяться, что крайние проявления течения МС не вызывали сомнений. Одновременно мы полагали, что инициальные проявления симптомокомплекса несут в себе диагностическую и прогностическую информацию о последующем течении заболевания.

Результатом дискриминантного анализа явилось построение уравнения типа $G(x) = a_1 \cdot x_1 + a_2 \cdot x_2 + a_3 \cdot x_3 + \dots + a_i x_i$, где: $G(x)$ – решение дискриминантного уравнения, обеспечивающее отнесение пациента к тому или иному состоянию в зависимости от попадания в определенный интервал значений; a – весовой коэффициент признака для дифференциальной диагностики; x – абсолютное значение признака у пациента. Результат решения равенства позволяет отнести пациента к группе с благоприятным или неблагоприятным течением МС.

Для прогноза развития СД 2 у больных МС нами было проанализировано течение симптомокомплекса у 201 больного на протяжении 10-летнего периода проспективного наблюдения. К его

окончанию у 144 пациента (I группа) диагностировался СД 2 типа, тогда как у 57 (II группа) не было отмечено его развитие. Всего в решающее уравнение вошло 12 признаков. Оценивая ранг информативности переменных дискриминантного уравнения для прогноза развития СД 2 типа, необходимо отметить, что наиболее значимыми в плане прогноза явились лабораторные проявления стеатогепатоза, показатели центральной гемодинамики, САД, уровень гликемии, ТГ, ИМТ, наличие отягощенной наследственности по 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 – 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.

При значении $G(x) \geq 88,1$ у больного прогнозируется высокий риск развития СД 2 типа, 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% (таб.5.1.1).

Таблица 5.1.1

Результаты прогнозирования у больных I и II групп

Показатель	Число больных	I группа (+) прогноз	II группа (-) прогноз	Чувствительность	Специфичность
I группа (+) результат	144	139	5	96,5%	94,3%
II группа (-) результат	57	53	4	91,4%	92,9%

Как следует из данных табл. 5.1.1., 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 типа, у остальных 11 – не было отмечено его развитие). Клиническая характеристика этих пациентов представлена в гл. 2.

Результатом дискриминантного анализа явилось распределение пациентов контрольной группы следующим образом (табл. 5.1.2). 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.

Таблица 5.1.2

Результаты прогнозирования у больных контрольной группы

Показатель	Число больных	I группа (+) прогноз	II группа (-) прогноз	Чувствительность	Специфичность
I группа (-) результат	29	2	27	93,1%	93,4%
II группа (+) результат	11	10	1	90,1%	91,1%

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. Полученные данные дискриминантного анализа развития СД 2 у больных контрольной группы свидетельствуют о высокой чувствительности и специфичности разработанного нами метода.

По нашему мнению, абсолютная величина результата уравнения является стратификационным показателем риска (СПР). Оценка тяжести больного по разработанной нами методике осуществляется с учетом вероятности как развития, так и не развития СД 2 типа у пациентов с

полиметаболическими нарушениями.

5.2. Лечебно-диагностические подходы к предупреждению или замедлению развития сахарного диабета 2 типа у больных с метаболическим синдромом

Значение дискриминантного уравнения прогнозирования позволяет у больного МС оценить риск развития СД 2 типа, что дало нам возможность сформулировать лечебно-диагностические подходы.

Динамический контроль больных МС с незначительным риском развития СД 2 может ограничиваться ежегодным наблюдением с выполнением антропометрических исследований с оценкой ИМТ, определением уровня глюкозы крови натощак, ее постпрандиальной концентрации, показателей липидного обмена, и «печеночных» трансаминаз. (рис.5.3.1).

СПР < 88,1	
Диагностический ряд 1 раз в год	Лечебный ряд
<ul style="list-style-type: none">• Антропометрия: (ИМТ, ОТ);• Лабораторные методы исследования: (Гликемия натощак, постпрандиальная гликемия; ОХС, ХС ЛПНП, ХСЛПВП, ТГ, АСТ, АЛТ);• Инструментальные методы Исследования ЭКГ, ЭхоКГ, (СМАД при необходимости).	<ul style="list-style-type: none">• Немедикаментозная терапия: (изменение образа жизни, оптимизация физических нагрузок, отказ от вредных привычек, нормализация массы тела, улучшение липидного профиля).• Медикаментозная терапия: Достижение целевых уровней АД.

Рис. 5.3.1 Алгоритм по предупреждению или замедлению развития СД 2 типа при незначительном риске его развития

Инструментальные методы исследования должны в себя включать выполнение ЭКГ, ЭхоКГ (динамика гипертрофии и фракция выброса ЛЖ), а также холтеровское мониторирование ЭКГ при наличии аритмий.

Профилактические мероприятия должны включать в себя наряду с немедикаментозной терапией (диетические мероприятия, физическая нагрузка и отказ от вредных привычек) назначение при необходимости для достижения целевых уровней АД антигипертензивной терапии (предпочтительно монотерапия иАПФ и/или низкодозовая комбинированная терапия иАПФ с тиазидовым диуретиком и /или антагонисты кальциевых каналов (АКК)).

При высоком риске развития у больных с МС СД 2 диагностические мероприятия должны проводиться не реже одного раза в полгода и включать в себя все мероприятия, аналогичные таковым у пациентов с незначительным риском. Кроме того, необходимо исследование содержания инсулина в плазме крови, определение показателя НОМА-IR. Лечебный подход к этой группе больных должен также включать весь спектр немедикаментозной терапии. При значениях показателя НОМА-IR более 2,27 целесообразно рассмотреть вопрос о назначении метформина и/или акарбозы. Нормализация показателей АД должна проводиться с помощью комбинированной терапии (предпочтительно монотерапия иАПФ и/или полнодозовая комбинированная терапия иАПФ с тиазидовым диуретиком и/или АКК) (рис.5.3.2).

СПР \geq 88,1	
Диагностический ряд 1 раз в 6 месяцев	Лечебный ряд

<ul style="list-style-type: none"> • Антропометрия: (ИМТ, ОТ); • Лабораторные методы исследования: (Гликемия натощак, постпрандиальная гликемия, ОХС, ХС ЛПНП, ХСЛПВП, ТГ, АСТ, АЛТ, кортизол, показатель НОМА-IR); • Инструментальные методы исследования (ЭКГ, Эхо-КГ, СМАД). 	<ul style="list-style-type: none"> • Немедикаментозная терапия: (изменение образа жизни, оптимизация физических нагрузок, отказ от вредных привычек, нормализация массы тела, улучшение липидного профиля). • Медикаментозная терапия: <ul style="list-style-type: none"> • Достижение целевых уровней АД. • Возможно применение акарбозы и /или назначение метформина). • Назначение статинов.
---	---

Рис. 5.3.2 Алгоритм по предупреждению или замедлению развития СД 2 типа при высоком риске его развития

Сегодня ни один врач не может по одному отдельно взятому признаку выделить грань, когда течение МС завершится формированием СД 2. Полученные нами результаты дискриминантного анализа указывают, что совокупность признаков, вошедших в решающее правило, позволяет количественно оценить стратификационный показатель риска и с использованием вероятностного подхода выделить больных с угрозой развития у них СД 2. В свою очередь, это дало возможность предложить комплекс профилактических лечебно-диагностических мероприятий.

ГЛАВА 6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СД 2 является одним из нозологических исходов МС [3]. По нашему мнению, изучение особенностей течения МС как последовательности связанных между собой событий, начиная от факторов риска и заканчивая формированием нозологических форм, должно способствовать разработке целенаправленных подходов к профилактике развития тех или иных заболеваний, развитие которых индуцировано обменными нарушениями, входящими в понятие МС.

В нашем случае с практической точки зрения важным является выделение тех компонентов МС, которые оказывают влияние на развитие и темпы формирования СД 2, так как учет их при составлении индивидуальных

лечебно-профилактических программ позволит если не предотвратить, то замедлить его формирование. Именно решение данной задачи явилось целью настоящего исследования.

Нами был разработан дизайн исследования, первый его этап включал в себя расширенное клинико-инструментальное обследование пациентов для выявления лиц, подходящих под диагностические критерии МС. Второй этап – сравнительный анализ исходного статуса больных МС с развившимся и неразвившимся за 10-летний период наблюдения СД 2 типа, третий этап - определение с помощью корреляционного анализа основных клинических показателей, влияющих на темп развития СД 2 типа у пациентов с МС при последующем 10-летнем наблюдении за ними. И наконец, четвертый этап представлял собой создание на основе дискриминантного анализа математической модели прогноза развития СД 2 типа у больных с МС и разработка обоснованных рекомендаций для индивидуальной его профилактики.

В специализированных терапевтических отделениях ФГКУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» МО РФ с 2004 по 2013 гг. ежегодно находилось на лечении от 8000 до 11000 больных. Всего за этот период проанализировано 9299 историй болезни больных. МС диагностировался у 1501 (16,1%) пациента. Из них, от момента выявления метаболических нарушений (начальная точка исследования) в течение последующих 10 лет (конечная точка исследования) удалось проследить судьбу 201 больного. Мужчин было 115, женщин - 86. Средний возраст к началу исследования составил $42,8 \pm 3,4$ года. К конечной точке исследования (10-летнее наблюдение) 201 больной был распределен на 2 группы: – лица у которых сформировался СД 2 типа (I группа – 144 чел.) и лица, у которых данная нозология сформироваться не успела - II группа (57 чел.).

В первые 3 года наблюдения СД 2 типа развился у 41 (28,5%) пациента, к 7-му году - еще у 82-х (57,2%), а к окончанию периода

наблюдения – еще у 21 (14,3%). Таким образом, общее число лиц, у которых в течение 10-летнего периода наблюдения диагностировался СД 2 типа составило 144 или 71,9% от числа всех включенных в исследование (I группа).

В целях выявления причин различного течения МС нами проведен сравнительный анализ исходных клинико-лабораторных данных у больных с развившимся и неразвившимся за 10-летний период наблюдения СД 2 типа.

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 $30,0 \pm 1,8$ соответственно). У больных II группы отмечался более высокий уровень, как САД, так и ДАД ($p < 0,01$), тогда как у больных с «диабетическим» сценарием развития метаболических нарушений (I группа) эти показатели были достоверно ниже. 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 тоже 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. В тоже время следует, отметить достоверное повышение уровня микроальбуминурии у больных с «диабетическим» вариантом МС (I группа), что свидетельствовало о субклиническом поражении органов-мишеней, в частности почек. Подтверждение данного заключения мы находим и в достоверно меньшей СКФ у пациентов I группы.

Нарушения углеводного и пуринового обмена отмечались только у больных с «диабетическим» вариантом течения МС и проявлялись НТГ и гиперурикемией (I группа) ($p < 0,05$).

У всех обследованных диагностировались те или иные нарушения

липидного обмена. При этом у больных I группы повышение уровня ОХС и ХС ЛПНП протекало на фоне нормальных значений ХС ЛПВП, напротив, во II группе на фоне «субнормальных» значений ОХС и ХС ЛПНП имели место низкие уровни «антиатерогенного» ХС ЛПВП, что предполагало особенности дальнейшего развития системного атеросклероза. Уровень ТГ был достоверно большим у пациентов I группы ($p < 0,05$). Результаты биохимического анализа крови выявили у обследованных I группы достоверное повышение уровней «печеночных» трансаминаз (АСТ, АЛТ) ($p < 0,05$).

Анализ состояния СНС и РААС показал, что повышение их активности было свойственно в большей степени больным с «диабетическим» вариантом течения МС (I группа). Особенностью гормонального статуса гипофизарно-надпочечниковой системы было достоверное повышение концентрации АКТГ, ангиотензина-1, а также кортизола в утренние часы у больных с «диабетическим» вариантом течения МС ($p < 0,01$), тогда как у лиц 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 ТТГ.

Результаты инструментальных методов исследования продемонстрировали, что у больных I группы показатели внутрисердечной гемодинамики свидетельствуют о начальных проявлениях объемной перегрузки ЛЖ (КСО и КДО), что находило свое отражение в относительно меньшем значении насосной функции миокарда и МОК. Тенденция к увеличению размеров ЛП также свидетельствовала в пользу развития процессов ремоделирования ЛЖ. Обращает на себя внимание тенденция к увеличению толщины МЖП и 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 ЛЖ. У лиц II группы имело место лишь незначительная гипертрофия ЛЖ на фоне субнормальных

значений толщины его стенок, что предполагает в последующем развитие эксцентрической гипертрофии ЛЖ.

Структурно-функциональные изменения миокарда у пациентов с полиметаболическими нарушениями способствовали увеличению эктопической его активности. Наибольшее количество SVT Eх и V Eх определялось у обследованных I группы. У этих же больных достоверно чаще ($p < 0,05$), чем у пациентов II группы констатировались короткие эпизоды МА. Кроме того, у лиц с «диабетическим» сценарием развития МС (I группа) отмечалось удлинение интервала QT, а также достоверно чаще ($p < 0,05$), чем у обследованных II группы диагностировались эпизоды неспецифического изменения зубца T.

Изменения, выявленные при мониторинге ЭКГ, нашли свое подтверждение и при проведении нагрузочных проб. Мощность выполненной нагрузки у лиц I группы была значительно ($p < 0,01$) меньше, чем у обследованных II группы. Наиболее частой причиной прекращения нагрузки у больных с «диабетическим» вариантом течения МС (I группа) являлось главным образом достижение субмаксимальной ЧСС для данного возраста, тогда как во II группе - гипертензивная реакция (АД выше 205/115 мм рт. ст.). Необходимо отметить, что у пациентов обеих групп признаков ишемии при проведении нагрузочных проб не отмечалось, лишь у больных I группы достоверно чаще имели место на высоте нагрузки неспецифического изменения зубца T, да и то в небольшом количестве случаев.

Остановившись на показателях СМАД, следует отметить, что во II группе отмечалось достоверное повышение по сравнению с пациентами I группы не только показателей как САД, так ДАД, а и индекса времени нагрузки повышенным АД в течение суток ($p < 0,01$). Анализ типов ночного снижения АД в группах сравнения показал, что в I группы физиологическое снижение АД отмечалось лишь у немногим более 60% лиц, напротив, во II группе этот показатель имел место у 84% больных. Неблагоприятные типы

ночного снижения АД (нон-диппер, найт-пикер и овер-диппер) констатировались, хотя и в незначительном количестве у больных с «диабетическим» вариантом МС (I группа).

Исследования линейной скорости кровотока по экстра- и интракраниальным артериям выявили достоверное увеличение скоростных показателей в бассейнах сонных и позвоночных артерий у больных II группы. Асимметрия кровотока, свидетельствующая о наличии начальных атеросклеротических изменений в мозговом артериальном русле, была свойственна всем больным, статистических различий ни в одном артериальном бассейне не отмечалось, однако показатель КИМ был достоверно большим у лиц II группы ($p < 0,05$).

Подводя итоги, следует отметить, что группы сравнения характеризовались определенными клинико-инструментальными различиями. Так, наиболее существенными из них надо признать, что наибольший уровень активности САС, РААС и наибольшее число ФР полиметаболических нарушений было у лиц I группы (пять ФР против двух ФР во II группе). Уровень АД у обследованных I группы соответствовал «повышенно» нормальному, у лиц II группы – первой степени АГ, в тоже время патологические типы ночного снижения АД констатировались преимущественно у лиц с «диабетическим» вариантом течения МС (I группа). Для больных I группы было характерным нарушение углеводного обмена по типу НТГ, в то время как у лиц II группы уровень глюкозы крови был в пределах нормы. Нарушения липидного обмена у лиц II группы характеризовались дислипидемией на фоне нормальных значений ОХС, сниженным уровнем «антиатерогенного» ХС ЛПВП и повышенным уровнем ТГ, для пациентов I группы была свойственна дислипидемия с нормальным уровнем как ОХС, так и ХС ЛПВП и высоким содержанием ТГ. Отмечались различные направления в формировании гипертрофии ЛЖ: у лиц I группы имела место тенденция к увеличению толщины МЖП и ЗСЛЖ на фоне более

выраженной массы и индекса массы миокарда, что предполагает в последующем развитие концентрической гипертрофии ЛЖ. У лиц II группы имело место лишь незначительная ГЛЖ на фоне субнормальных значений толщины его стенок, что предполагает в последующем развитие эксцентрической гипертрофии ЛЖ. Если субклиническое поражение органов «мишеней» в виде микроальбуминурии было типичным для обследованных I группы, напротив, для пациентов II группы – было характерным увеличение толщины КИМ.

Дальнейший анализ вышеуказанных особенностей течения МС в группах сравнения с применением методов многомерной статистики дал возможность выделить клинические предикторы, влияющие на темп развития СД 2, оценить возможность прогнозирования его развития и обосновать комплекс лечебно-профилактических мероприятий.

Для выполнения клинической оценки предикторов темпа развития СД 2 типа 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 каждого из признаков рассчитан коэффициент корреляции по Пирсону (r) со сроками развития СД 2 типа и коэффициент достоверности по Стьюденту (p). Для простоты анализа признаки были сгруппированы в клиничко-anamнестические, лабораторные и инструментальные.

Сразу необходимо отметить, что ни один из признаков не показал высокой корреляционной связи со сроками формирования СД 2 типа, что, на наш взгляд, вполне объяснимо, так как величины большинства исследованных признаков достаточно лабильны и менялись под действием различных внешних факторов в процессе наблюдения за пациентами. В тоже время, 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-анамнестических 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-анамнестических, 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 ($p < 0,001$). Полученные результаты свидетельствуют, что чем в более молодом возрасте диагностирован МС, тем быстрее сформируется СД 2. При этом важными становятся соответствующие практические рекомендации – необходимость ранней диагностики метаболических нарушений с последующей их коррекцией.

Учитывая то, что основными компонентами МС является «смертельный квартет» - АО, нарушение липидного и углеводного обменов, АГ – мы рассмотрели вклад каждой из составляющих в темпы формирования СД 2 с позиций корреляционного анализа.

ИМТ в среднем у пациентов рассматриваемой группы составил $33,8 \pm 4,3$, что говорит о наличии у большинства пациентов с МС уже в исходном состоянии ожирения 2-й и даже 3-й степени. 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. 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 типа 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 курения 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. Следует отметить, что малоподвижный образ жизни и злоупотребление алкоголем рассматриваются как факторы способствующие ожирению (повышению ИМТ). 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 тела, исключение алкоголя, обязательные дозированные физические нагрузки.

Интересные данные, подтверждающие негативное значение злоупотребления алкоголем, получены нами при рассмотрении зависимости сроков формирования СД 2 у больных с МС от исходного уровня «печеночных трансаминаз». 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 типа ($r = -0,19$; $p < 0,005$), 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, малоподвижный образ жизни, курение, алкоголь.

Неотъемлемой компонентой МС является гиперлипидемия, в связи, с чем мы изучили влияние ОХС и отдельных его фракций на темпы формирования СД 2. При этом 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 ХС ЛПВП ($r = -0,3$, $p < 0,004$). Корреляционная связь с ХС ЛПНП оказалась не только очень слабой, но и недостоверной. 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 за динамикой ТГ.

Хорошо известно, что при СД 2 нередко страдает почка. Диабетическая нефропатия может прогрессировать даже при поддержании гликемии на нормальном или субнормальном уровне. Одним из ранних маркеров почечной эндотелиальной дисфункции является микроальбуминурия. В настоящее время считается, что прогностическое значение имеет уровень потери альбуминов с мочой 10 мг/л и более. Корреляционный анализ показал существование умеренной обратной

корреляционной зависимости между сроками формирования СД 2 типа и уровнем микроальбуминурии ($r = -0,31$) при достаточно высокой достоверности результата ($p < 0,01$). Близкие результаты получены нами при оценке значения в исследуемом процессе содержания креатинина сыворотки крови ($r = -0,33$; $p < 0,023$) и СКФ ($r = -0,28$; $p < 0,05$), рассчитанной по формуле Cockcroft D.W., Gault M.H. Таким образом, наши данные позволяют говорить о том, что микроальбуминурия у больных с МС отражает не только темпы формирования у них СД 2 типа, то и является ранним предиктором развития почечных дисфункция в рамках диабетической нефропатии.

В регуляции СКФ непосредственное участие принимает РААС. Так, ангиотензин, путем влияния на тонус выносящей артериолы обеспечивает повышение внутри клубочкового давления. Мы получили обратную умеренную корреляционную зависимость активности ангиотензина плазмы со сроками развития СД 2 у пациентов рассматриваемой группы ($r = -0,34$; $p < 0,003$). На наш взгляд, эта связь имеет косвенное значение, отражая выше описанные процессы у лиц с МС по мере формирования у них диабетической нефропатии, а не, собственно, темпы развития СД 2. Несколько иначе проявили себя гормоны коры надпочечников – альдостерон и кортизол. Исходная концентрация этих гормонов была тем выше, чем позже отмечалось развитие СД 2 типа (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 T_4 не показал, в то время как трийодтиронин T_3

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

Нами рассмотрен также большой спектр электрокардиографических и эхокардиографических 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.

Подводя итоги, следует отметить, что 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, а именно на борьбу с гиподинамией, вредными привычками, на нормализацию массы тела, улучшение липидного профиля, достижения целевых уровней АД. Появление у лиц с МС такого маркера системной и почечной эндотелиальной дисфункции как микроальбуминурия более 10 мг/сутки, за долго предшествует формированию СД 2 и может рассматриваться как ранний признак его доклинических проявлений. При этом темпы развития СД 2 при МС зависят не столько от уровня исходной гликемии, сколько от возраста, наличия провоцирующих факторов и уровня систолического АД.

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 и 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 106 признаков. Всего в решающее уравнение вошло 12 признаков, которые, по сути, являлись предикторами развития СД 2.

Оценивая ранг информативности переменных дискриминантного уравнения для прогноза развития СД 2, необходимо отметить, что наиболее значимыми в плане прогноза явились лабораторные проявления стеатогепатоза, показатели центральной гемодинамики, САД, уровень гликемии, ТГ, ИМТ, наличие отягощенной наследственности по 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 – 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.

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.

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 фракции 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 назначения антигипертензивной терапии (предпочтительно монотерапия иАПФ или комбинированная терапия иАПФ с тиазидовым диуретиком и/или АКК).

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 71,9% 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 наибольшим числом факторов риска полиметаболических нарушений, повышенным уровнем активности симпато-адреналовой и ренин-ангиотензи-альдостероновой системы, нарушенной толерантностью к глюкозе,

в виде постпрандиальной гипергликемии, признаками стеатогепатоза, дислипидемией с гипертриглицеридемией, тенденцией к увеличению толщины стенок миокарда что предполагает в последующем развитие концентрической гипертрофии 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. Лечебно-диагностические алгоритмы, разработанные 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

1. Для выявления лиц с высоким риском развития сахарного диабета 2 типа среди больных с впервые выявленным метаболическим синдромом 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;

x10 – возраст; x11 - ИМТ; x12 - отягощенная наследственность по СД 2 типа.

2. 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.
3. 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 ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В.Шестаковой.6-й выпуск. М., 2013. – 120с.
2. Абакумов М.В., Ашметов И.В., Ешкова Н.Б., Кошелев В.Б., Мухин С.И., Соснин Н.В., Тишкин В.Ф., Фаворский А. П., Хруменко А.Б. Методики математического моделирования сердечно-сосудистой системы // Математическое моделирование. — 2000. — Т. 12, № 2. —

- С. 106–117.
3. Айвазян С.А., Бажева З.И., Староверов О.В. Классификация многомерных наблюдений. – М.:Наука, 1974. – 416с.
 4. Алмазов В.А., Благосклонная Я.В., Шляхто Е.В. и др. Метаболический сердечно-сосудистый синдром. СПб: СПбГМУ, 1999. - 208 с.
 5. Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа проблемы и решения. М: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 710 с.
 6. Аметов А.С. Секреция инсулина в норме и при сахарном диабете 2 типа // Сахарный диабет. 2007. Т.37, № 4. С.11-16.
 7. Аметов А.С., Демидова Т.Ю. Дислипидемии при сахарном диабете 2 типа (методическое пособие). М., 2001.- 32 с.
 8. Аминева Н.В., Сальцева М.Т., Занозина О.В. и др. Коагуляционные признаки эндотелиального стресса у больных СД 2 типа в сочетании с артериальной гипертензией // Пробл. эндокринологии. 2002. Т.48, № 4. С.27-30.
 9. Аронов Д.М. Лечение и профилактика атеросклероза. М.: Триада-Х, 2000. - 411 с.
 10. Балаболкин М.И. Роль инсулинорезистентности в патогенезе сахарного диабета 2 типа // Тер. арх. 2003. №1. С. 72-77.
 11. Банникова С.Д. ЭКГ-мониторирование свободно двигающегося человека // Информ. бюлл. ЦВМУ МО; ГВКГ им. Н.Н. Бурденко. 1988. № 3. 25 с.
 12. Бауэр А., Эйхгорн В., Кребер Г. Философия и прогностика / Пер. с нем. М.: Прогресс, 1971. - 425 с.
 13. Беленков Ю.Н., Чазова И.Е., Мычка В.Б. Многоцентровое рандомизированное открытое исследование по изучению эффективности изменения образа жизни и терапии ингибитором АПФ (квинаприлом) у больных ожирением и артериальной гипертензией (ЭКО) // Артер. гипертенз. 2003. №9. С. 196-199.

14. Белоусов Ю.Б., Гуревич К.Г. Артериальная гипертензия и ожирение: принципы рациональной терапии // Consiliummedicum. 2003. Т.9, № 5. С. 12-17.
15. Белоцерковский О.М. Компьютер и мозг. Новые технологии. М.: Наука, 2005. - 322 с.
16. Беляков Н.А., Чубриева С.Ю. Метаболический синдром и атеросклероз // Медицинский академический журнал. 2007; № 7(1). С. 55–59.
17. Бестужев - Лада И.В. Нормативное социальное прогнозирование: возможные пути реализации целей общества. М.: Наука, 1987. - 214 с.
18. Благосклонная Я.В., Шляхто Е.В., Красильникова Е.И. Метаболический сердечно-сосудистый синдром // Рус.мед. журн. 2001; № 9 (2); С.67-71.
19. Богданов А.К., Проценко В.Д. Практические применения современных методов анализа изображений в медицине: Учебное пособие. М.: РУДН, 2008. – 119с.
20. Бойцов С.А., Титов В.Н., Уразалина С.Ж. и др. Взаимосвязь мочевой кислоты с показателями липидного обмена у лиц с низким и средним риском по шкале SCORE // Атеросклероз и дислипидемии. 2013. № 2. Т.9. С. 31-38.
21. Борисенко В.В., Никитин Ю.Б. Транскраниальная доплерография. Методика исследования и диагностические возможности // Мед.реф. журн. 1988. №10. С.3-9.
22. Боровиков В.П. Искусство анализа данных. 2-е изд. СПб: ПИТЕР, 2005.- 688 с.
23. Буеверова Е.Л., Драпкина О.М. Методы коррекции дислипидемии у больных с метаболическим синдромом // Рос.мед. вести. 2008, Т. XIII. № 4. С. 3-10
24. Бутрова С.А. Терапия ожирения: влияние Орлистата (Ксеникала) на

- кардиометаболические факторы риска // Ожирение и метаболизм. 2008г. № 3. Т. 16. С. 1-4
- 25.Василенко В.Х. Врачебный прогноз. Душанбе: Дониш, 1982. - 108 с.
- 26.Венецкий И.Г. Вероятностные методы в демографии. М.:Финансы и статистика, 1981. – 233 с.
- 27.Гельфанд И.М. Обзор некоторых задач медицинской диагностики и прогнозирования . в кн. «Вопросы кибернетики» – 1983. – вып.85. – С. 111-113.
- 28.Гинзбург М.М., Крюков Н.Н. Ожирение. Влияние на развитие метаболического синдрома. Профилактика и лечение. М.: Медпрактика, – 2002. - 128 с.
- 29.Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер с англ. М., Практика, 1998. - 459 с.
- 30.Гогин Е.Е. Гипертоническая болезнь вчера и сегодня. Диагностика и лечение в свете новаций фундаментальных представлений о патогенезе и гемодинамике. М.: «Эко-Пресс», 2010. - 117 с.
- 31.Дабровски А., Дабровски Б., Пиотрович Р. Суточноемониторирование ЭКГ / Пер: Н.В. Корнеева, Н.Н. Грабко, С.Д. Банникова. М.: Медпрактика, 2000. - 208 с.
- 32.Дедов И. И., Мельниченко Г. А. Эндокринология. М., М. :ГЭОТАР-Медиа, 2013. — 752 с.
- 33.Дедов И.И. Динамика факторов риска сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний у больных с абдоминальным типом ожирения / И.И. Дедов, С.А. Бутрова, Ф.Х. Дзагоева // Ожирение и метаболизм. – 2004. - № 2. – С. 19-24
- 34.Дедов И.И. Инсулиновая резистентность в патогенезе сахарного диабета типа 2 и медикаментозная возможность ее преодоления / И.И. Дедов, М.И. Балаболкин // Врач. 2006. № 11. С. 8-13.
- 35.Дедов И.И. Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания /

- И.И. Дедов, М.В. Шестакова // Сахарный диабет. 2004. № 4. С. 2-6.
36. Демидова Т.Ю., Аметов А.С., Титова О.И. Современные возможности коррекции инсулинорезистентности у пациентов с метаболическим синдромом // Тер. ар. 2006. № 10. – С. 36-40.
37. Егорова Е.Г., Звенигородская Л.А., Лазебник Л.Б. Метаболический синдром с позиции гастроэнтеролога // Рос.мед. журн. 2005. Т. 13, № 26. С. 1706-1712.
38. Задионченко В.С., Адашева Т.В., Демичева О.Ю. Метаболический синдром: терапевтические возможности и перспективы // J. Consilium medicum. 2005. №9. С. 3-10.
39. Зайцев В.М., Лифляндский В.Г. Маринкин В.И. Прикладная медицинская статистика. – Спб: ООО «Издательства ФОЛИАНТ», 2003. – 432 с.
40. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Корнеева О.Н. Клинические варианты метаболического синдрома. М: Медицинское информационное агенство, 2011.- 220 с.
41. Изможерова Н.В., Попов А.А., Тагильцева Н.В. Гиперинсулинемия и инсулинорезистентность у женщин с метаболическим синдромом в климактерическом периоде // Клиническая медицина. – 2006. – Т. 84, № 5. С. 65-8.
42. Капустин А.Д., Копытова Т.В., Трунин Ю.Ф. //Корреляционный анализ гомеостаза при стенокардии. М.: Изд-во Моск. у-та, 1994. - 220-224 С.
43. Карась С.И. Информационные основы принятия решений в медицине: Учебное пособие. – Томск: Печатная мануфактура, 2003.- 145с.
44. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения: Руководство для врачей. - СПб: Питер, 1999. -512с.
45. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Артериальная гипертензия 2000: ключевые аспекты диагностики, дифференциальной диагностики, профилактики, клиники и лечения / Под ред. члена-корреспондента

- РАМН, профессора Моисеева В.С. — М.: Р/А «Форте АРТ», 2001. — 208 с.
46. Козиолова Н.В., Конради А.О. Оптимизация критериев метаболического синдрома. Российский институт метаболического синдрома – согласованная позиция// Артериальная гипертензия. – 2007. - №3. – С. 197-198
47. Конради А.О., Жукова А.В., Винник Т.А. и др. Структурно-функциональные параметры миокарда у больных гипертонической болезнью в зависимости от массы тела, типа ожирения и состояния углеводного обмена// Артериальная гипертензия.- 2002. -№;8 (1). С.12-16.
48. Корнеева О.Н. Клинические варианты метаболического синдрома: Автореф. дис. ... канд. мед.наук: 14.00.05. М., 2007.
49. Котовская Ю.В. Метаболический синдром: прогностическое значение и современные подходы к комплексной терапии// Сердце. – 2005. - №5. – С. 236-243
50. Коул и Д., Максвелл А. //Корреляционный анализ как статистический метод,// пер. с англ., М., 1967; //Харман Г., Современный корреляционный анализ,// пер. с англ., М., 1972.-144с.
51. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А. Метаболический синдром и органы пищеварения. М.: Анахарсис, ПиАр-Медиа Групп, 2009. - 184 с.
52. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы// Кардиология. – 2000. - №7. С.48-61.
53. Либерман И.С. Метаболический синдром в свете эволюционно-генетических закономерностей // Рос.кардиол. журн.- 2002.- № 1. С. 85-89.
54. Маколкин В.И. Метаболический синдром с точки зрения кардиолога:

- диагностика, немедикаментозные и медикаментозные методы лечения // Кардиология. - 2002. № 12. С. 91-97.
- 55.Мамедов М.Н. Метаболический синдром: от разногласий к компромиссу // Бол.сердца и сосудов. - 2006. №4. С.18-22.
- 56.Мамедов М.Н. По материалам I Международного конгресса по предиабету и метаболическому синдрому // Артер. гипертенз. 2005. - Т.14, №3. С. 55
- 57.Мари Р., Греннер Д., МейесП, Родуэлл В. Биохимия человека. В 2-х т. / Пер. с англ. М.: Мир, 2004. Т.1. 381 с.
- 58.Медик В.А., Фишман Б.Б., Токмачев М.С. Руководство по статистике в медицине и биологии. В 2-х т. /Под ред. Ю.М. Комарова. Т.2: Прикладная статистика здоровья/В.А. Медик, Б.Б.Фишман, М.С. Токмачев М.: Медицина, 2001.- 352 с
- 59.Мельниченко Г.А. Ожирение в практике эндокринолога // Рос.мед. журн. 2001. Т. 9, № 2. С. 82-87.
- 60.Миняйлова Н.Н., Казакова Л.М. Диагностические аспекты гипоталамического и метаболического синдромов у детей// Педиатрия, 2002; №4. С.98–101.
- 61.Митченко Е.И. Новый взгляд на патологию, произрастающую на общей почве: диабет и сердечно-сосудистые заболевания // Укр. мед. часопис. 2007. №2 (58).Т. III/IV. С.1-8.
- 62.Моисеев В.С. Современные подходы к лечению нарушений углеводного обмена в общей практике // Фарматека. 2005. №10. С. 16-20.
- 63.Моисеев С.В. Симпатическая нервная система и метаболический синдром // Клин.фармакол. тер. 2004. Т. 13, № 4 .С. 70-74.
- 64.Мычка В.Б., В.В. Горностаев, И.Е. Чазова Сердечно-сосудистые осложнения сахарного диабета 2-го типа// Кардиология. 2002. №4. С.73-77.

65. Мычка В.Б., Чазова И.Е. Влияние гипотензивной терапии на инсулинорезистентность у пациентов с мета-болическим синдромом// Consmed 2004. Приложение 1. С.16-18.
66. Мычка В.Б., Жернакова Ю.В. и соавт. Современные подходы к лечению метаболического синдрома// Consilium medicum.2009. №5, Т. 11. С.43-48.
67. Недосугова Л.В. Место метформина в лечении сахарного диабета 2 типа // Рус. Мед.журн. 2005. №28. Т.13. С.1967-1971.
68. Никитин Ю.П., Казека Г.Р., Симонова Г.И. Распространенность компонентов метаболического синдрома Х в неорганизованной городской популяции (эпидемиологическое исследование)// Кардиология. 2001. №9.С.37-40.
69. Оганов Р., Мамедов М., Колтунов И. Метаболический синдром: путь от научной концепции до клинического диагноза// Врач. 2007. №3. С. 30–35.
70. Оганов Р.Г., Перова Н.В., Метельская В.А. Сочетание компонентов метаболического синдрома связано с высоким риском атеросклеротических заболеваний // Кардиоваскул. тер. и профилактик. 2004. № 1. С. 56-59.
71. Петров И.Б., Полежаев А.А., Шестаков А.С. Численное моделирование волновых процессов в нелинейных активных средах// Матем. моделир. 2000. №1. Т. 12. С. 38-44.
72. Петунина Н.А. Роль снижения веса у больных ожирением в профилактике развития сахарного диабета 2 типа// Ожир. и метабол. 2007. №10. Т.1 С. 8-14.
73. Пищулин А.А., Карпова Е.А. Овариальная гиперандрогения и метаболический синдром // Рус.мед. журн. 2001. №2. Т.9 С. 93-98.
74. Пономарев С.Б., Лещинский Л.А., Русяк И.Г. Очерки прогнозирования в кардиологии. Ижевск, 2000. - 192 с.

75. Райхельсон К. Л. Формирование воспаления и фиброза при неалкогольной жировой болезни печени / К. Л. Райхельсон, М. А. Аль-Нахари, Ю. Н. Петрова, Л. И. Назаренко, В. А. Крулевский // Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Естественные науки. Спецвыпуск «Актуальные проблемы гастроэнтерологии». — Ростов-на-Дону. 2006. — С. 82–84.
76. Раков А.Л., Каршиева А.В. Современная фармакотерапия метаболического синдрома. М.: МЦФЭР, 2007. - 125 с
77. Резниченко Г.Ю. Лекции по математическим моделям в биологии. Ч. 1. Ижевск: НИЦ «Регулярная и хаотическая динамика», 2003. - 232 с.
78. Рекомендации ESH/ESC 2013г. по лечению артериальной гипертензии// Рос.кард. журнал. 2014.№1.Т.105.С.7-13.
79. Рекомендации экспертов ВНОК по диагностике и лечению метаболического синдрома (второй пересмотр)// Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009. №6 (Прил. 2).
80. Робинс С. Дж. Коррекция липидных нарушений. Основные принципы и практическое осуществление терапевтических вмешательств. М.: Медицина, 2001. – 192с.
81. Ройтберг Г.Е. Метаболический синдром. М.: «МЕДпресс-информ», 2007. - 224 с.
82. Рыбакова К.М., Алехин М.Н., Митьков В.В. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Эхокардиография. М., 2008. – 512с.
83. Санников А.Г., Егоров Д.Б., Скудных А.С., Рухлова С.А. Практикум по медицинской информатике: автоматизированное рабочее место врача и системы поддержки принятия врачебного решения. – Тюмень: П.П.Ш., 2009. – 116с.
84. Симоненко В.Б., Медведев И.М., Толмачев В.В. Патогенетические аспекты АГ при метаболическом синдроме // Клинич. медицина. 2011.

- № 89 (1). С. 49–51.
85. Симоненко В.Б., Соколов Е.И., Зыкова А.А., Средняков А.В. Клиническое значение выявления инсулинорезистентности у женщин с метаболическим синдромом // Кардиология. 2006. №4. С. 24-29.
86. Сметник В.П., Шестакова И.Г. Современные представления о менопаузальном метаболическом синдроме // Consilium Medicum. – 2003. №9. Т.5. С.543-546.
87. Сусликов В.И. Метод вычисления риска заболевания пациента по количественным данным его истории болезни. М.: Ин-т. прикладной математики им. М.В. Келдыша. Препринт №47, 1999.- 30 с.
88. Ушкалова Е.А. Метформин: ренессанс при сахарном диабете типа 2 и перспективы при других заболеваниях, сопровождающихся инсулинорезистентностью // Фарматека. 2005. №3. Т.99. С.35.
89. Факторный, дискриминантный и кластерный анализ: Пер. с англ. / Дж., - О. Ким, Ч.У. Мьюллер, У.Р. Клекка и др. Под ред. И.С. Енюкова.- М.: Финансы и статистика.- 1989.-215с.
90. Фролова Ю.В., Агеева Е.В., Виноградова Е.В. и др. Роль активности липопротеинлипазы, гиперинсулинемии и уровня неэстерифицированных жирных кислот в развитии дислипидемий// Мед.академ журн. 2005. №5. С.43-49.
91. Фурсов А.Н., Потехин Н.П., Чернавский С.В. Варианты формирования метаболического синдрома с позиции факторного анализа// Системные гипертензии. 2011. №4. Т8 С.74-78.
92. Фурсов А.Н., Потехин Н.П., Чернов С.А., Мычка В.Б., Чернавский С.В. Метаболический синдром: взгляд на проблему и подходы к лечению// Военно-медицинский журнал 2008. №9. С.39-43.
93. Халафян А.А. Современные статистические методы медицинских исследований. М.: Изд-во ЛКИ, 2008. -320с.
94. Чазова И. Е., Мычка В. Б. Метаболический синдром и артериальная

- гипертония// Consilium medicum 2002. №11. С.587 – 590.
- 95.Чазова Е.И., Мычка В.Б, Жернакова Ю.В. Место комбинированной терапии в лечении больных с метаболическим синдромом// Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2010. № 9. Т.4. С 34-42.
- 96.Чазова И.Е. Артериальная гипертония и ишемическая болезнь сердца: поиск оптимальных подходов к лечению (по результатам исследования INVEST) //Consilium medicum. 2004. №6. С.1-6.
- 97.Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. М.: Mediamedica, 2008.- 163 с.
- 98.Чазова И.Е., Мычка В.Б., Беленков Ю.Н. Основные результаты программы «АПРЕЛЬ»// Consilium medicum. 2005. (Прил. №2). С. 18-22.
- 99.Чернавский С.В, Потехин Н.П., Фурсов А.Н. Метаболический синдром: от полиметаболических нарушений к нозологическим факторам.М.: Медпрактика М, 2013.- 80с.
- 100.Чернов В.И., Родионов О.В., Есауленко И.Э. и др. Медицинская информатика: Учебное пособие.- Воронеж, 2004. – 282с.
- 101.Чибисов С.М., Рапопорт С.И., Колесников Д.Б. и др. Метаболический синдром: больше вопросов, чем ответов // Клин.мед. 2008. № 6. С.30-35.
- 102.Чугунова Л.А., Шамхалова М.Ш., Шестакова М.В. Лечебная тактика при сахарном диабете типа 2 с дислипидемией (по результатам крупных международных исследований)// Consilium medicum. 2004. №9. Т.6. С.23-26.
- 103.Шевченко Ю.Л., Шихвирдиев Н.Н., Оточкин А.В. Прогнозирование в кардиохирургии. СПб: Питер; 1998. - 208 с.
- 104.Шестакова М.В., Бутрова С.А., Сухарева О.Ю. Метаболический синдром как предвестник развития сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний // Тер. арх. 2007. № 10. С. 5-8.
- 105.Шилов Ф.М. и др. Артериальная гипертензия и сахарный диабет //

- Рос.мед. вести. 2004. № 1. Т.IX. С. 17-21.
- 106.Шилов А. М., Авшалумов А. Ш., Марковский В. Б. и соавт. Факторы риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с избыточной массой тела сочетающейся с артериальной гипертензией, и их коррекция// РМЖ. 2009. №10. Т.349. С.2-7.
- 107.Юнкеров В.И. Основы математико-статистического моделирования и применения вычислительной техники в научных исследованиях : лекции для адъюнктов и аспирантов / Под ред. В.И. Кувакина. СПб: 2000. - 140с.
- 108.Abbasi F., Chu J., Lamendola C. et al. Discrimination between obesity and insulin resistance in the relationship with adiponectin// Diabetes. 2004. №53. P.585-590
- 109.Abstacts book of 1st International Congress on «Prediabetes» and the Metabolic Syndrome. — Berlin, 13–16 April 2005.
- 110.Adegbate E, Schatiner P, Dunn E. An update on the etiology and epidemiology of diabetes mellitus// Ann N Y Acad Sei. 2006. №1084. Vol.1.P.1-29.
- 111.Ahren B., Pacini G. Islet adaptation to insulin resistance: mechanisms and implications to intervention // Diab. Obes. Metab. 2005. N.7. Vol. 7. P.2-8.
- 112.Alberti K. G. M. The metabolic syndrome: in need of a global mission statement// Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association. 2009. №26.Vol.3.P.306-309.
- 113.Alpert M.A. Obesity cardiomyopathy: pathophysiology and evolution of the clinical syndrome // Am. J. Med. Sci. 2001. N.321. Vol.4. P225-236.
- 114.Amos A., McCarty D., Zimmet P. The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010// Diabet. Med. 1997. № 14. Vol.5. S1-S5.
- 115.Angelo J. Diabetes prevention: a review of current literature// Preventive Medicine. 2005. Vol.5 (5). P.250–259.

116. Arnal J.F., Michel J.B., Harrison D.G. Nitric oxide in the pathogenesis of hypertension// *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 1995. N.4. P.182-188.
117. Bagry H.S., Raghavendram S., Carli F. Metabolic syndrome and insulin resistance// *Anesthesiology.* 2008. N 3.Vol.108. P. 506-523.
118. Balkau B., Charles M.A. Comments on the provisional report from the WHO consultation: European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR)// *Diabet. Med.* 1999. №16. P. 442–443.
119. Beck-Nielsen H. General characteristics of the insulin resistance syndrome: prevalence and heritability European Group for the study of Insulin Resistance (EGIR)// *Drugs.* 1999. № 58. P.5-7.
120. Björntorp P., Holm J., Rosmond R. Hypothalamic arousal, insulin resistance and type 2 diabetes mellitus// *Diab. Med.* 1999. № 16. P.373-83.
121. Boden G., Shulman G.L. Free acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and b-cell dysfunction// *Eur. J. Clin. Invest.* 2002. № 32. Vol..3. P. 14-23.
122. Bonadonna R.C., Groop L., Kraemer N. et al. Obesity and insulin resistance in humans: a dose-response study// *Metabolism.* 1990. Vol.39. № 5. P.452-459.
123. Butnorienė J. Evaluation of diagnostic criteria for metabolic syndrome to identify insulin resistance. *Medicina (Kaunas).*2006. №42. P. 455-463.
124. Byrne C.D. The metabolic syndrome / C.D. Byrne, S.H. Wild. Chichester, 2005.- 418 p.
125. Cabalero A.E. Endothelial dysfunction in obesity and insulin resistance: a road to diabetes and heart disease// *Obes. Res.* 2003. № 11. P.1278-1289.
126. Cameron A. et al. Prevalence of metabolic syndrome in France// *Diabetologia.*2003. № 46. P.3068.
127. Caprio S et al. Central adiposity and its metabolic correlation in obese adolescent girls// *Am. J. Physiol.* 2002. № 269. P.118-126.
128. Cefalu W.T. Insulin resistance: cellular and clinical concepts // *Exp. Biol.*

- Med. 2001. № 226. P. 13-26.
129. Cersosimo E., DeFronzo R.A. Insulin resistance and endothelial dysfunction: the road map to cardiovascular diseases// *Diabetes. Metab. Res. Rev.* 2006. № 6. Vol. 22. P. 423-436.
130. Chen X.L., Panek K., Rembold C.M. Metformin relaxes rat tail artery by repolarization and resultant decreases in Ca²⁺ influx and intracellular [Ca²⁺]// *J. Hypertens.* 1997; № 15. P.269-74.
131. Chiasson J.L., Josse R.G., Gomis R. et al. STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial// *JAMA.* 2003. № 23. Vol. 290 (4). P. 486-94.
132. Chisolm G.M., Irwin K.C., Penn M.S., Lipoprotein oxidation and lipoprotein-induced cell injury in diabetes// *Diabetes.* 1992. № 41. Vol.2.P. 61-66.
133. Christ M. Arterial Hypertension and metabolic syndrome// *Herz.* 2003. № 8. Vol.28. P.674-685.
134. Chu N.F., Spiegelman D., Hotamisligil G.S. et al. Plasma insulin, leptin, and soluble TNF receptors levels in relation to obesity-related atherogenic and thrombotic cardiovascular disease risk factors among men// *Atherosclerosis.* 2001. №157.P. 495-503.
135. Colditz G.A., Willet W.C. et al.// *Ann. Int. Med.* 1995. № 122. P. 481-486.
136. Cooke J.P. Does leptin cause vascular disease / J.P. Cooke, R.K. Oka // *Circulation.* 2002. №3. Vol. 106. P. 45-190.
137. Csaszar A. et al. Prevalence of metabolic syndrome estimated by International Diabetes Federation criteria in Hungarian population.// *Blood Press.* 2006.№ 15. P.101-106.
138. Dahlof B., Sever P.S., Poulter N.R. et al. For the ASCOT Investigators Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required vs atenolol adding

- bendroflumethiazide as required, in the ASCOT-BPLA: a multicenter randomised controlled trial// *Lancet*. 2005. Vol. 366. P. 895-906.
- 139.Daskalopoulou S.S., Mikhailidis D.P., Elisaf M. Prevention and treatment of the metabolic syndrome// *Angiology*. 2004. №6. Vol. 55. P. 3145-3152.
- 140.De las Fuentes L., Brown A.L., Mathews S.J. et al. Metabolic syndrome is associated with abnormal left ventricular diastolic function independent of left ventricular mass// *Eur. Heart. J.* 2007.№ 28. Vol.5. P. 553-559.
- 141.Desideri G. et al. Early activation of vascular endothelial cells and platelets in obese children// *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005. № 6. Vol. 90. P. 3145-3152.
- 142.Despres J.P., Poirier P., Bergeron J. et al. From individual risk factors and the metabolic syndrome to global cardiometabolic risk// *Eur. Heart. J.* 2008. № 10. Vol. B. P. 24-33.
- 143.Diabetes Prevention Program research group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin// *N. Engl. J. Med.* 2002. Vol.346. P. 393-03.
- 144.Drygas W. et al. Physical activity volume as a key factor influencing obesity and metabolic syndrome prevalence in middle-aged men. Long-term prospective study. *Przegl Lek.*2005.№ 62. Suppl 3. P. 8-13.
- 145.Dunbar J.C., Hu Y., Lu H. Intracerebroventricularleptin increases lumbar and renal sympathetic nerve activity and blood pressure in normal rats// *Diabetes*. 1997. № 46. P. 2040-2043.
- 146.Edmunds E., Lip G.Y. Cardiovascular risk in women: the cardiologist,s perspective// *Q.J.M.* 2000. № 93. Vol.3. P. 135-145.
- 147.Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) // *JAMA*. 2001. № 285. P. 2486-2497.
- 148.Fagard R.H. The ALLHAT trial: strengths and limitations// *J.*

- Hypertension. 2003. Vol. 21. P. 229-232.
149. Fu J.F. et al. Prevalence of metabolic syndrome in Zhejiang Chinese obese children and adolescents and the effect of metformin combined with lifestyle intervention// *Int. J. Obes. (Lond)*. 2007. № 1. Vol. 31. P. 15-22.
150. Ginsberg H.N., Zhang Y.-L., Hernandez-Ono A. Metabolic syndrome: focus on dyslipidemia// *Obesity*. 2006. № 14. Vol. 1. P. 41-49.
151. Giulgliano D., Quatraro A., Consoli G. et al. Metformin for obese insulin-related diabetic patients: improvement in glycaemic control and reduction of metabolic risk factors// *Eur. J. Clin. Pharmacol*. 1993. № 44. Vol.2. P. 107-112.
152. Grundy S.M. Metabolic syndrome: therapeutic considerations// *Exp. Pharmacol*. 2005. Vol. 170. P. 107-133.
153. Grundy, S. M. et al. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition// *Circulation* 2004. № 109. P. 433-438.
154. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: full text// *Eur. Heart. J. Supplements*. 2007. № 9. Vol.C. P. 1520-1765.
155. Gurr M., Harwood J. and Frayn K.N. *Lipid Biochemistry*. Blackwell Publishing Limited, 2002. - 337 p.
156. Haffner S., Lehto S., Ronnema T. et al. Mortality from coronary heart disease in subject with type 2 diabetes and nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction.// *N. Engl. J. Med*. 1998. №339. P. 229-234.
157. Haffner S.M. Pre-diabetes, insulin resistance, inflammation and CVD risk// *Diabetes Res. Clin. Pract*. 2003. Vol. 61.P. 9-18.
158. Haffner S.M., Valdez R.A., Hazuda P.H. Prospective analyses of the insulin resistance syndrome (Syndrome X)// *Diabetes*. 1992. № 41. P. 715-722.

159. [Hanefeld](#) M., [Bartlett](#) M., [Yeh](#) C.-M. et al. Comparative efficacy and safety of aliskiren and irbesartan in patients with hypertension and metabolic syndrome// [J. Hum. Hypert.](#) 2011. № 3. Vol. 25. P. 186-195.
160. Haynes W.G., Sivitz W.I., Morgan D.A. et al. Sympathetic and cardiorenal actions of leptin// *Hypertension*. 1997. № 30. Vol. 3. P. 619-23.
161. Hiroyasu I. Metabolic syndrome and the risk of ischemic heart disease and stroke among Japanese men and women / I. Hiroyasu, S. Shinichi, A. Kitamura// *Stroke*. 2007. № 38. P. 1744-1751.
162. Hu G, Eliasson M, Peltonen M, Stegmayr B, Qiao Q, Tuomilehto J. The metabolic syndrome and the risk of cardiovascular disease: assessment of four suggested definitions of the metabolic syndrome. 1st International Congress on 'Prediabetes' and the Metabolic Syndrome - Epidemiology, Management and Prevention of Diabetes and Cardiovascular Disease, Berlin, Germany. April 13-16, 2005.
163. Hunter S.J., Garvey W.T. Insulin action and insulin resistance: diseases involving defects in insulin receptors, signal transduction, and the glucose transport effector system// *Am. J. Med.* 1998. № 105. P.331-45.
164. Isoama B., Almgren P., Tuomi T. et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome// *Diabetes Care*. 2001. № 24. P. 683–689.
165. Jessup A., Harrell J.S. The metabolic syndrome: look for it in children and adolescents, too// *Clin. Diab.* 2005. № 33. P. 26-32.
166. Joseph N.A., Greenberg A.S. Adipocytokines and insulin resistance // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004. № 89. Vol.20.P. 447-460.
167. Julius S., Valentini M., Palatine P. Overweight and hypertension: A 2-way street?// *Hypertens.* 2000. № 35. P. 807-813.
168. Kahn B.B., Flier J.S. Obesity and insulin resistance// *J. Clin. Invest.* 2000. № 106. P. 473-81.
169. Kelley D.E., Goodpaster B.H., Storlien L. Muscle triglyceride and insulin//

- An. Rev. Nutr. 2002. № 22. P. 325-46.
170. Kim J.K. et al. Reciprocal relationship between insulin resistance and endothelial dysfunction// *Circulation*. 2006. № 113. P. 1888-1900.
171. Kim S.H., Abbasi F., Reaven G.M. Impact of degree of obesity on surrogate estimates of insulin resistance// *Diabet. Care*. 2004. № 27. P. 1998-2002.
172. King H, Aubert R.E., Herman W.H. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections// *Diabetes Care*. 1998. № 21. P. 1414- 1431.
173. Kobayashi H., Nakamura T., Miyaoka K. Visceral fat accumulation contributes to insulin resistance, small-sized low-density lipoprotein, and progression of coronary artery disease in middle-aged non-obese Japanese men// *Jpn. Circ. J.* 2001. № 3. Vol. 65. P. 193-199.
174. Koeslag J.H., Saunders P.T., Terblanche E. A reappraisal of the blood glucose homeostat// *Physiol*. 2003. № 2. Vol. 549. P. 333-346.
175. Kumar S., O' Rahilly S. Insulin resistance. Insulin action and its disturbances in diseases. Chichester, 2005. - 599 p.
176. Lamarche B., Paradis M.E. Endotelial lipase and the metabolic syndrome// *Cur. Opin. Lipidol*. 2007. № 3. Vol. 18. P. 298-303.
177. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP: Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study.// *N.Engl.J.Med*. 1990. № 322. P. 1561-1566.
178. Lund G. Epigenetics, transgenerational effects and risk factors for atherosclerosis / G. Lund, S. Zaina // *Curr. opinion in lipidology*. — 2009. — Vol. 20, № 2. — P. 150-151.
179. Magi L., Stramenga C, Morosisi P. et al. Prevalence of the metabolic syndrome among Italian adults. Finding from the SIMAP study// *Recenti Prog. Med*. 2005. № 96. Vol.6. P. 280-283.
180. Mamedov M., Suslonova N., Lisencova I. et al. Metabolic syndrome

- prevalence in Russia: Preliminary results of a cross-sectional population study// *Diab. Vasc. Dis. Res.* 2007. № 4. Vol.1.P. 46-47.
- 181.McGavock J.M. et al. Adiposity of the heart, revisited// *Ann. Int. Med.* 2006. № 7. Vol. 144. P. 517-524.
- 182.McIntyre E.A. Genetics of type 2 diabetes and insulin resistance: knowledge from human studies// *Clin. Endocrinol.* 2002. № 3. Vol. 57. P. 303-311.
- 183.McNell A., Rosamond W., Girman C., Golden S. et al. The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communities study// *Diabetes Care.* 2005. № 28. Vol. 2. 385-390.
- 184.Mora S., Redberg R.F., Cui Y. et al. Ability of exercise testing to predict cardiovascular and all cause death in asymptomatic women: a 20-year follow-up of the lipid research clinics prevalence study// *JAMA.* 2003. № 290.P. 1600-1607.
- 185.Munyiappa R. et al. Cardiovascular action of insulin// *Endocr. Rev.* 2007. № 5. Vol. 28. P. 463-491.
- 186.Nakano S., Fukuda M., Hotta F. et al. Reversed circadian blood pressure rhythm is associated with occurrence of both fatal and non-fatal vascular events in NIDDM subjects// *Diabetes.* 1998. № 47.P. 1501-1506.
- 187.Naruse M., Tanabe A., Takagi S. et al. Insulin resistance and vascular function// *Nippon. Rinsho.* 2000. № 58. Vol. 2.P. 344–347.
- 188.Oparil S., Zaman A., Calahaun D.A. Pathogenesis of hypertension// *Ann. Inter. Med.* 2003. № 139. P. 761-776.
- 189.Packard C.J. Triacylglycerol-rich lipoproteins and the generation of small, dense low-density lipoprotein// *Biochem. Soc. Trans.* 2003. № 31. P. 1066-1069.
- 190.Pepine C.J., Handberg E.M., Cooper–DeHoff R.M. et al. INVEST Investigators. A calcium antagonist vs a non–calcium antagonist

- hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil–Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial.// *JAMA*. 2003. № 290. P. 2805–2816.
191. Pihlajamäki J., Gylling H., Miettinen T.A., Laakso M. Insulin resistance is associated with increased cholesterol synthesis and decreased cholesterol absorption in normoglycemic men// *J. Lipid. Res.* 2004. № 3. Vol.45. P. 507-512.
192. Poulter NR, Wedel H, Dahlo?f B, Sever PS, Beevers DG, Caulfield M, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, O?stergren J, Pocock S, for the ASCOT Investigators. Role of blood pressure and other variables in the differential cardiovascular event rates noted in the Anglo–Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT–BPLA). // *Lancet*. 2005. № 366. P. 907–913.
193. Program and abstracts of the 65th Scientific Sessions of the American Diabetes Association; June 10-14, 2005; San Diego, California. Presented June 12, 2005.
194. Rahmouni K. et al. Obesity-associated hypertension. New insights into mechanisms// *Hypertens.* 2005. № 45. P. 9-14.
195. Reaven G.M. The metabolic syndrome: reguiest in pace// *Clin. Chem.* 2005. № 51. P 931-938.
196. Ridker P.M., Buring J.E., Cook N.R., Rifai N. Creactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8year followup of 14 719 initially healthy followup of 14 719 initially healthy American women// *Circulation*. 2003. № 107. Vol.3. P.391-397.
197. Roth J., Qiang X., Marban S.L. The obesity pandemic: Where have we been and where are web going?// *Obes. Res.* 2005. № 12. P.88-99.
198. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)// *Lancet*. 1994.№ 344.P.

- 1383-1389.
- 199.Scheen, AJ. Renin-angiotensin system inhibition prevents type 2 diabetes mellitus. Part 1. A meta-analysis of randomized clinical trials// *Diabetes Metab.* 2004. № 30.P. 487-96.
- 200.Schindler C. The metabolic syndrome as endocrine disease: is there an effective pharmacotherapeutic strategy optimally targering the pathogenesis// *Therapeut. Advanc.Cardiovasc. Disease.* 2007. № 1. Vol. 1. P. 7-26.
- 201.Schmidt M.I., Duncan B.B., Bang H., Pankow J.S., Ballantyne C.M., Golden S.H., Folsom A.R., Chambless L.E. Identifying individuals at high risk for diabetes: Thetherosclerosis Risk in Communities study// *Diabetes Care.* 2005.№ 28. P. 2013-2018.
- 202.Shepherd J., Cobbe S.M., Ford I. et al. for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia// *N Engl. J. Med.* 1995. № 333. P. 1301–1307.
- 203.Snitker S., Pratley R.E., Nicolson M. et al. Relationship between muscle sympathetic nerve activity and plasma leptin concentration// *Obes. Res.* 1997. № 5. P. 338-340.
- 204.Song S.H., Hardisty C.A. Diagnosing metabolic syndrome in type 2 diabetes: does it matter?// *Q.J.M.* 2008. № 6. Vol. 101. P. 487-489.
- 205.Sonnenberg G.E., Krakower G.R., Kissebah A.H. A Novel pathway to the manifestation of metabolic syndrome// *Obesity.* 2004. № 2. Vol. 12. P 180-186
- 206.Spenser C.P., Godsland I.F., Stevenson J.C. Is there a menopausal metabolic syndrome / *Gynecol. Endocrinol.* 1997. № 11.P. 341-55.
- 207.Srinivasan S.M., Berenson G. Predictability of childhood adiposity and insulin for developing insulin resistance syndrome (syndrome X) in young adulthood: the Bogalusa Heart Study// *Diabetes.* 2002. № 51. P. 204-209.

208. Standl E. Aetiology and consequences of the metabolic syndrome// European Heart Journal. 2005. № 7. P.10-13.
209. Stehouwer C.D., Nauta J.J., Zeldenrust G.C. et al. Urinary albumin excretion, cardiovascular disease, and endothelial dysfunction in non-insulin-dependent diabetes mellitus// Lancet 1992. № 340. P. 319-323.
210. Taddei S., Virdis A., Ghiadoni L., Salvetti A. The role of endothelium in human hypertension// Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. 1998. № 7. Vol.2. P. 203-209.
211. Takeno M. et al. Impact of Metabolic Syndrome on the Long-Term Survival of Patients with Acute Myocardial Infarction// Circulation Journal. 2008. Vol. 72. P. 415–419.
212. The HOPE study investigators. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients// N. Engl. J. Med. 2000. № 342. P. 154-160.
213. Tilin T. Et al. Metabolic syndrome and coronary heart disease in South Asians, African-Caribbeans and white Europeans: a UK population-based cross-sectional study// Diabetologia. 2005. № 48. P. 649-656.
214. Unger R.H. Lipotoxic Diseases// Annu Rev. Med. 2002. № 53. P. 319-336.
215. Valensi P. All in one// Monde Moderne (France). 2004. № 71. P.184-194.
216. Vanhala M.G., Pitkajarvi T.K., Kumpusalo E.J., Takala J.K. Metabolic syndrome in middle-aged Finnish population// J. Cardiovasc. Risk 1997. № 4. P. 291-295.
217. Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, Larson MG, Kannel WB, D Agostino RB, Levy D. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men. The Framingham Heart Study// JAMA 2002. № 287. P. 1003-1010.
218. Walker C.G, Zariwala M.G., Holness M.J., Sugden M.C. (2007) Diet, obesity and diabetes: a current update, // Clin. Sci. (Lond.) 2007. № 112. Vol. 2. P. 93-111.

219. Weedon M.N. et al. Combining information from common type 2 diabetes risk polymorphism improves disease prediction// PLoS Med. 2006. № 10. Vol. 3. P. 374-375.
220. Weidmann P. Metabolic profile of indapamide sustained-release in patients with hypertension/ P. Weidmann// Drug safety. 2001. № 24. P. 1155-1165.
221. Williams B. Drug treatment of hypertension// Brit. Med. J. 2003. Vol. 326. P. 61-62.
222. World Health Organization. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications; Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Geneva: WHO Department of Noncommunicable Disease Surveillance, 1999.
223. Young D.A., Wallberg-Henriksson H., Cranshaw J. Effect of catecholamines on glucose uptake and glycogenolysis in rat skeletal muscle// Am. J. Physiol. 1985. № 248. P. 406-409.
224. Young J.B., MacDonald L.A. Sympathoadrenal activity in human obesity: heterogeneity of findings since 1980// Int. J. Obes. 1992. № 16. P. 959-967.
225. Yudkin J.S., Stehouwer C.D.A., Emeis J.J. et al. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction - a potential role for cytokines originating from adipose tissue?// Arterioscler. Thromb. Vascular. Biol. 1999. Vol. 19. P. 972-978.
226. Yusuf S., Sleight P., Pogue J., et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators// N. Engl. J. Med. 2000. № 342. P. 145-153.
227. Zeller, M. Prevalence and Impact of Metabolic Syndrome on Hospital Outcomes in Acute Myocardial Infarction// Arch. Intern. Med. 2005. V.165. P.1192-1198.
228. Zimmet P, Shaw J., Alberti G. Preventing type 2 diabetes and the

- dysmetabolic syndrome in the real world: a realistic view// Diabetic medicine. 2003. № 20. Vol.9. P. 693-702.
- 229.Zimmet P. et al. The Metabolic Syndrome: A Global Public Health Problem and A New Definition// Journal of Atherosclerosis and Thrombosis. 2005. Vol. 12. P. 295-300.
- 230.Zimmet P. The metabolic syndrome in children and adolescents / P. Zimmet, G. Alberti, F.Kaufman// Lancet. 2007. № 9579. Vol. 369. 2059-2061.