

## КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ НЕКОТОРЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИСХОДНОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ НА ТЕМП ФОРМИРОВАНИЯ У НИХ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА

Потехин Н.П.<sup>1</sup>, Фурсов А.Н.<sup>1</sup>, Чернавский С.В.<sup>1</sup>, Саркисов К.А.<sup>2</sup>, Гаспарян С.С.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГКУ «Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России; <sup>2</sup>кафедра медицинской экспертизы ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва

*Сахарный диабет (СД) 2-го типа является одним из клинических исходов течения метаболического синдрома (МС). Проведено обследование и 10-летнее наблюдение за 201 больным с МС. К конечной точке исследования у 144 (71,9%) больных развился СД. Целью исследования явилась оценка влияния некоторых параметров исходного состояния больных с МС на темп формирования у них СД. По данным корреляционного анализа, темп развития СД у больных с МС зависит в первую очередь не столько от нарушения углеводного обмена в дебюте заболевания, сколько от возраста больного, степени выраженности у него абдоминального ожирения, склонности к вредным привычкам, их сочетания с нарушенным липидным обменом, дисбалансом симпатoadренальной системы и артериальной гипертензией.*

*Ключевые слова:* метаболический синдром; сахарный диабет 2-го типа; корреляционный анализ.

### CLINICAL EVALUATION OF THE INFLUENCE OF CERTAIN INITIAL STATUS PARAMETERS ON THE DEVELOPMENT OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

*Potekhin N.P.<sup>1</sup>, Fursov A.N.<sup>1</sup>, Chernavsky S.V.<sup>1</sup>, Sarkisov K.A.<sup>2</sup>, Gasparyan S.S.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>N.N. Burdenko Central Military Hospital, Moscow; <sup>2</sup>Russian Medical Academy of Post-Graduate Education, Moscow

*Type 2 diabetes mellitus (DM2) is one of the clinical outcomes of metabolic syndrome (MS). We observed 201 patients with MS during 10 years. At the study end-point 144 (71.9%) of them developed DM2. The study aimed at evaluating effect of initial parameter of MS on the rate of DM2 development. Results of correlation analysis show that the rate of DM2 development depends in the first place on the patients' age, severity of abdominal obesity, vicious habits and their combination with disturbed lipid metabolism, sympatho-adrenal disbalance, and arterial hypertension rather than on disordered carbohydrate metabolism at the onset of the disease.*

*Key words:* metabolic syndrome; type 2 diabetes mellitus; correlation analysis.

В России, как и в большинстве экономически развитых стран мира, метаболический синдром (МС) является актуальной проблемой, особенно у людей старше 30 лет, у которых он диагностируется в 30% случаев, причем распространенность его постоянно растет [1, 2].

Сахарный диабет (СД) 2-го типа является одним из нозологических исходов МС [3]. В ряде случаев клинические проявления СД у лиц с МС со временем приобретают ведущее значение, у части больных на первый план выступают сосудистые заболевания, такие как гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярные болезни; наконец, в части случаев СД не успевает развиться вообще, так как исход определяется сосудистыми катастрофами в виде инфаркта миокарда или мозгового инсульта. По нашим данным, при МС диабетический вариант его трансформации в конкретные нозологические формы отмечается в 22% случаев, гипертонический — в 30%, комбинированный (сосудистые заболевания, в частности гипертоническая болезнь, в сочетании с СД) — в 48% [4]. С практической точки зрения важно выделение тех компонентов МС, которые оказывают влияние на темпы формирования

СД, так как учет их при составлении индивидуальных лечебно-профилактических программ позволит если не предотвратить, то замедлить его формирование. Именно решение этой задачи явилось целью настоящего исследования.

### Материал и методы

Для решения поставленной задачи проведено обследование с последующим 10-летним наблюдением 201 (115 мужчин и 86 женщин) пациента с МС. Диагноз МС соответствовал критериям ВНОК (2004, 2009). Средний возраст обследованных на момент включения в исследование составлял  $42,9 \pm 3,4$  года. Конечной точкой исследования являлся момент постановки диагноза СД. В первые 3 года наблюдения СД развился у 41 (28,5%) пациента, к 7-му году — еще у 82 (57,2%), а к окончанию периода наблюдения — еще у 21 (14,3%). Таким образом, общее количество пациентов, у которых в течение 10-летнего периода наблюдения диагностирован СД, составило 144 (71,9%).

У всех больных наряду с общепринятым обследованием выполняли эхокардиографию, холтеровское

мониторирование ЭКГ, суточное мониторирование артериального давления — АД (СМАД), исследовали уровень ряда гормонов сыворотки крови (см. таблицу).

Применен корреляционный анализ, позволяющий установить взаимосвязь между двумя переменными величинами, одной из которых в нашем случае является конкретный исходный показатель у пациента с МС, другой — срок постановки у него диагноза СД 2-го типа (в месяцах от момента включения пациента в исследование). Корреляционный анализ выполнен у 144 пациентов по 39 исходным признакам. Для каждого из признаков рассчитаны коэффициент корреляции по Пирсону ( $r$ ) со сроком развития СД 2-го типа и коэффициент достоверности по Стьюденту ( $p$ ). Корреляционную связь признаков считали высокой при  $r$  0,7 и более, средней при  $r$  от 0,5 до 0,7, умеренной при  $r$  от 0,3 до 0,5, слабой при  $r$  от 0,2 до 0,3, очень слабой при  $r$  0,19 и менее [5].

### Результаты и обсуждение

Для простоты анализа признаки разделены на группы: клиничко-anamnestические, лабораторные и инструментальные.

Сразу необходимо отметить, что ни один из признаков не показал высокой корреляционной связи со сроком формирования СД, что, на наш взгляд, вполне объяснимо, так как значения большинства исследованных признаков достаточно лабильны и менялись под действием внешних факторов в процессе наблюдения за пациентами. В то же время наличие высокой достоверности ряда признаков со сроком постановки диагноза СД даже при слабой или умеренной корреляционной связи изученных признаков позволяет с уверенностью говорить о существовании уже на ранних стадиях МС определенных тенденций.

При рассмотрении клиничко-anamnestических признаков такие немодифицируемые признаки, как пол и наследственность по СД, не продемонстрировали достоверной корреляционной связи со сроком формирования СД, что, на наш взгляд, вполне логично, так как нарушения углеводного обмена при МС уже генетически детерминированы и соответственно развитие СД априори рано или поздно должно произойти у всех пациентов с МС независимо от половой принадлежности.

Несколько иные результаты корреляционный анализ дал при рассмотрении модифицируемых признаков, вошедших в группы как клиничко-anamnestических, так и лабораторных. Оказалось, что возраст пациента, в котором был установлен диагноз МС, напрямую отражается на темпах развития СД, и хотя коэффициент корреляции при этом показал слабую связь признаков ( $r=0,23$ ), но достоверность ее была достаточно высокой ( $p<0,001$ ).

Таким образом, чем в более молодом возрасте диагностирован МС, тем быстрее развивается СД. Необходимы соответствующие практические мероприятия, направленные на раннюю диагностику МС с последующей коррекцией его составляющих.

### Корреляционные связи некоторых исходных показателей со сроком развития СД 2-го типа у пациентов с МС ( $n = 144$ )

Признаки	$r$	$p$
<i>Клиничко-anamnestические</i>		
Пол м/ж	0,02	0,1
Возраст	0,23	0,001
Наследственность по СД	0,05	0,2
Абдоминальное ожирение	-0,30	0,04
Курение	-0,11	0,01
Злоупотребление алкоголем	-0,61	0,02
Гиподинамия	-0,14	0,03
<i>Лабораторные</i>		
Гемоглобин	0,37	0,003
Глюкоза:		
натощак	-0,19	0,005
постпрандиальная	0,11	0,5
Аспаратаминотрансфераза	-0,47	0,001
Аланинаминотрансфераза	-0,43	0,003
Общий холестерин	-0,23	0,001
Триглицериды	0,31	0,004
Холестерин липопротеинов:		
высокой плотности	0,30	0,004
низкой плотности	0,06	0,08
очень низкой плотности	0,12	0,31
Креатинин	-0,33	0,023
Натрий	0,22	0,041
Калий	-0,15	0,09
Скорость клубочковой фильтрации	-0,28	0,05
Микроальбуминурия	-0,31	0,01
Ангиотензин I	-0,34	0,003
Альдостерон	0,27	0,001
Кортизон	0,27	0,002
Тиреотропный гормон	-0,17	0,002
Тироксин	0,14	0,10
Трийодтиронин	-0,43	0,001
<i>Инструментальные</i>		
QT (ЭКГ)	0,31	0,002
Нарушения ритма сердца (холтеровское мониторирование ЭКГ)	0,27	0,001
АД (СМАД):		
систолическое максимальное	0,30	0,001
диастолическое минимальное	-0,24	0,002
Конечный диастолический объем	0,34	0,01
Конечный систолический объем	0,62	0,04
Ударный объем	-0,08	0,87
Минутный объем	-0,26	0,002
Объем форсированного выдоха за 1 с	-0,42	0,001
Масса миокарда левого желудочка	-0,21	0,001

С учетом того, что основными компонентами МС является «смертельный квартет»: АО, нарушение липидного и углеводного обмена, артериальная гипертензия, мы рассмотрели вклад каждой из составляющих в темпы формирования СД с позиций корреляционного анализа.

Индекс массы тела (ИМТ) у пациентов рассматриваемой группы в среднем составил  $33,8 \pm 4,3$ , что свидетельствует о наличии у большинства пациентов с МС уже в исходном состоянии ожирения II и даже III степени. Нами получена достоверная обратная корреляционная зависимость между ИМТ и сроком формирования СД ( $r = -0,24, p < 0,02$ ). Подобная закономерность прослеживается и при оценке значения абдоминального ожирения (АО). Эти данные подтверждают тезис о значении борьбы с избыточной массой тела как средства профилактики СД у лиц с МС.

Аналогичную направленность корреляционных взаимосвязей с темпами развития СД показали и такие признаки, как курение ( $r = -0,11, p < 0,01$ ), злоупотребление алкоголем ( $r = -0,61, p < 0,02$ ), гиподинамия ( $r = -0,14, p < 0,03$ ). При этом если курение и гиподинамия показали очень слабую, но вместе с тем достоверную связь со сроком развития СД, то злоупотребление алкоголем, несомненно, ускоряет формирование этой нозологической формы у лиц с МС. Следует отметить, что гиподинамия 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, как диетические ограничения, направленные на уменьшение массы тела, исключение алкоголя, обязательные дозированные физические нагрузки.

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

Разумеется, активность печеночных трансаминаз не рассматривается нами как предиктор развития СД, но это подтверждает факт наличия среди обследованных пациентов, избыточно употреблявших алкоголь, тем более что соотношение АСТ/АЛТ свидетельствует о наличии у них на момент включения в исследование признаков стеатогепатоза, а возможно, и алкогольной болезни печени (АСТ  $40,1 \pm 7,33$  Ед/л; АЛТ  $38,1 \pm 7,49$  Ед/л).

Этому соответствует и выявленная в процессе исследования достоверная положительная корреляционная связь исходного уровня гемоглобина со сроком развития СД ( $r = 0,37, p < 0,003$ ), так как известно, что для лиц, злоупотребляющих алкоголем, кроме указанных особенностей повышения активности печеночных трансаминаз, характерна и тенденция к гиперглобулии в виде тенденции к повышению уровня гемоглобина.

Рассматривая вопрос взаимосвязи различных лабораторных показателей у пациентов с МС со сроком развития у них СД, логично было бы ожидать существенного влияния на этот процесс исходного уровня глюкозы в крови, однако полученные данные не подтвердили

это предположение. И если уровень гликемии натощак продемонстрировал хоть и очень слабую, но все же достоверную связь со сроком формирования СД ( $r = -0,19, p < 0,005$ ), то доказательств значения постпрандиальной концентрации глюкозы крови в этом процессе мы не получили.

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

Неотъемлемым компонентом МС является гиперлипидемия, в связи с чем мы изучили вопрос о влиянии общего холестерина и отдельных его фракций на темпы формирования СД. При этом выявлены умеренные или слабые положительные корреляционные связи, обладающие, однако, высокой достоверностью, с исходным уровнем в крови общего холестерина ( $r = 0,23, p < 0,001$ ) и триглицеридов ( $r = 0,31, p < 0,004$ ) и обратная связь с уровнем липопротеинов высокой плотности ( $r = -0,3, p < 0,004$ ). Корреляционные связи с уровнем липопротеинов низкой и очень низкой плотности оказались не только очень слабыми, но и недостоверными. Представленные данные свидетельствуют, что коррекция нарушений липидного обмена у больных с МС может способствовать замедлению прогрессирования нарушений углеводного обмена, причем наибольшее значение имеет контроль за динамикой уровня ТГ.

Хорошо известно, что при СД нередко страдают почки. 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 считают, что прогностическое значение имеет уровень микроальбуминурии 10 мг/сут и более. Корреляционный анализ показал существование умеренной обратной корреляционной связи срока формирования СД и уровня микроальбуминурии ( $r = -0,31$ ) при достаточно высокой достоверности результата ( $p < 0,01$ ). Близкие результаты получены нами при оценке значения в исследуемом процессе содержания креатинина в сыворотке крови ( $r = -0,33, p < 0,023$ ) и скорость клубочковой фильтрации (СКФ) ( $r = -0,28, p < 0,05$ ), рассчитанной по формуле Кокрофта—Голта [6]. Таким образом, наши данные позволяют говорить о том, что микроальбуминурия у больных с МС не только отражает темпы формирования у них СД, но и является ранним предиктором развития почечной дисфункции в рамках диабетической нефропатии.

В регуляции СКФ непосредственное участие принимает ренин-ангиотензиновая система. Так, ангиотензин путем влияния на тонус выносящей артериолы обеспечивает повышение внутривенного давления. Мы

отметили обратную умеренную корреляционную связь активности ангиотензина плазмы со сроком развития СД у пациентов рассматриваемой группы ( $r = -0,34$ ,  $p < 0,003$ ). На наш взгляд, эта связь имеет косвенное значение, отражая описанные выше процессы у лиц с МС по мере формирования у них диабетической нефропатии, а не собственно темпы развития СД.

Несколько иначе проявили себя гормоны коры надпочечников — альдостерон и кортизол. Исходная концентрация этих гормонов была тем выше, чем позже происходило развитие СД ( $r = 0,27$ ,  $p < 0,001$  и  $r = 0,27$ ,  $p < 0,002$ ). Этот факт не находит пока достаточно убедительного объяснения, хотя наличие его в нашем исследовании подтверждается той же направленностью (в отношении сроков формирования СД) содержания в крови электролитов, 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 сроком развития СД при МС мы рассматривали с позиций их контринсулярного механизма действия. При этом значимых корреляционных связей тироксин не показал, в то время как трийодтиронин продемонстрировал достоверную умеренную и высокодостоверную корреляционную связь ( $r = -0,43$ ,  $p < 0,001$ ) с исследуемым явлением.

Артериальная гипертензия является ведущим компонентом МС, причем, как показали результаты корреляционного анализа, это в наибольшей степени касается систолического артериального давления (АД). Получена умеренная корреляционная связь между сро-

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

Нами рассмотрен также большой спектр электрокардиографических и эхокардиографических параметров (см. таблицу), отражающих исходное состояние гемодинамики у лиц с МС и связь их с темпом формирования СД. Из таблицы следует, что эти показатели скорее характеризуют функциональные нарушения сердечно-сосудистой системы на ранних, донозологических стадиях МС, являясь вторичными по отношению к различным дисметаболическим проявлениям синдрома, а не определяющими в плане темпа развития его нозологических исходов, в нашем случае СД.

В заключение следует отметить, что корреляционный анализ позволил нам обосновать ряд характеристик в исходном состоянии пациентов с МС, раннее выявление которых и целенаправленное лечебно-профилактическое воздействие дают возможность если не исключить формирование у них СД, то значительно замедлить его развитие. Особое внимание должно быть направлено на изменение образа жизни, направленное на борьбу с гиподинамией, вредными привычками, на нормализацию массы тела, улучшение липидного профиля, достижение целевых уровней АД. Появление у лиц с МС такого маркера системной и почечной эндотелиальной дисфункции, как микроальбуминурия более 10 мг/сут, задолго предшествует формированию СД и может рассматриваться как ранний признак его доклинических проявлений. При этом темп развития СД при МС зависит не столько от исходного уровня гликемии, сколько от возраста и наличия провоцирующих факторов и АГ.

#### Сведения об авторах:

**Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко МО РФ, Москва**

Потехин Николай Павлович — д-р мед. наук, проф., заслуженный врач России, консультант.

Фурсов Андрей Николаевич — д-р мед. наук, проф., заслуженный врач России, зав. отделением артериальных гипертензий кардиологического центра.

Чернавский Сергей Вячеславович — д-р мед. наук, зам. начальника кардиологического центра; e-mail: chernavskijsv@mail.ru.

Гаспарян Стелла Сетраковна, ординатор эндокринологического отделения.

**Российская медицинская академия последипломного образования МЗ РФ, Москва**

Саркисов Константин Айрапетович — д-р мед. наук, проф., зав. каф. медицинской экспертизы.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Чазова И.Е., Мычка В.Б. *Метаболический синдром*. М.: Media medica, 2004.
2. Ройтберг Г.Е. *Метаболический синдром*. М.: «МЕДпресс-информ», 2007.
3. Рекомендации экспертов ВНОК по диагностике и лечению метаболического синдрома (второй пересмотр). *Кардиоваскул. тер. и профилактик.* 2009; 6 (Прил. 2).
4. Чернавский С.В., Потехин Н.П., Фурсов А.Н. *Метаболический синдром: от полиметаболических нарушений к нозологическим формам заболеваний*. М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2013.
5. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. *Клиническая эпидемиология: основы доказательной медицины*. Пер. с англ. М.: Медиа Сфера, 1998.
6. Cockcroft D.W., Gault M.H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976; 16: 31—41.

#### REFERENCES

1. Chazova I.E., Muchka V.B. *Metabolic syndrome*. M.: Media medica, 2004. (in Russian)
2. Roytberg G. *Metabolic syndrome*. M.: «Medpress-inform», 2007. (in Russian)
3. The recommendations of the experts of GFCF for the diagnosis and treatment of metabolic syndrome (second review). *Cardiovascul. Ter. i profilak.* 2009; 6 (App. 2). (in Russian)
4. Chernavsky S.V., Potekhin N.P., Fursov A.N. *Metabolic syndrome: from polymetabolic violations to nosologic forms of diseases*. M.: publishing house «MEDPRAKTIKA-M», 2013. (in Russian)
5. Fletcher R., C. Fletcher, Wagner E. *Clinical epidemiology: the basics of evidence-based medicine*. Trans. from English. M.: Media Sphere, 1998. (in Russian)
6. Cockcroft D.W., Gault M.H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976; 16: 31—41.

Поступила 08.05.14  
Received 08.05.14