

Прогнозирование риска развития микрососудистых осложнений и полинейропатии при сахарном диабете 2 типа

В.Т. Ковалевская, М.М. Батюшин, В.И. Кудинов, В.П. Терентьев, Ю.А. Рудакова

ГОУ ВПО Ростовский государственный медицинский университет

Сахарный диабет (СД) занимает одно из первых мест по тяжести осложнений и смертности, а его распространенность приобретает угрожающие размеры [1]. Высокая смертность вследствие СД тесно связана с осложнениями, обусловленными микро- и макрососудистыми поражениями. СД 2 типа в 2–4 раза увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [2]. Кроме того, СД остается главной причиной слепоты у взрослых людей и почечной недостаточности, требующей проведения гемодиализа [3, 4]. Причиной более чем 50% случаев ампутаций нижних конечностей у взрослых людей является диабетическая нейропатия и сопутствующие заболевания периферических артерий [5].

Целью настоящего исследования явилась разработка способов прогнозирования риска развития микрососудистых осложнений СД, диабетической нейропатии на основе количественного анализа наследственной отягощенности по СД.

Материалы и методы исследования

Обследовано 174 человека, из которых 86 страдали СД 2 типа, а 88 находились с ними в первой степени родства (всего 33 семьи). Из 86 больных СД 2 типа родственники были обследованы у 39 пациентов, т. е. в 45,9% случаев.

Средний возраст больных колебался от 19 до 68 лет (в среднем $51,7 \pm 0,9$ лет). Среди них было 37 лиц мужского пола и 49 женского. Длительность СД 2 типа колебалась от 1 до 14 лет (в среднем $3,7 \pm 0,3$ лет).

У 7 больных (8,2%) зарегистрирована 1-я степень тяжести СД, у 77 больных (89,5%) – 2-я степень, у 2 (2,3%) – 3-я степень. У больных выявлялись проявления диабетической микроангиопатии в виде ретинопатии (60,5%), нефропатии (44,2%) и дистальной полинейропатии (81,4%). При этом диабетическая ретинопатия 1-й стадии наблюдалась у 46 больных (53,5%), 2-й стадии – у 6 (7,0%), диабетическая нефропатия 1-й стадии – у 26 больных (30,2%), 2-й стадии – у 12 (14,0%), начальное проявление диабетической дистальной полинейропатии – у 36 больных (41,9%), умеренные проявления – у 34 (39,5%).

В 86% случаев имела артериальная гипертония (АГ), у 12 больных из 86 (14%) АД было нормальным. Длительность АГ колебалась от 1 до 25 лет (в среднем $8,6 \pm 0,8$ лет); 8 больных курили (9,3%); 63 (73%) получали таблетированные сахаропонижающие препараты, 23 использовали только диетотерапию (27%). Из гипогликемических препаратов применяли глибенкламид (39%), гликлазид (14,3%), гликвидон (3,6%), метфор-

мин (12,5%), репаглинид (1,8%), глибенкламид с метформином (23,2%), гликлазид с метформином (5,4%).

Кровные родственники больных СД первой степени родства находились в возрасте от 11 до 69 лет (средний возраст – $35,8 \pm 1,6$ лет); среди них было 37 мужчин (42%) и 51 женщина (58%).

Определяли концентрацию глюкозы в капиллярной крови натощак ($\text{Глю}_{\text{баз}}$) и через 2 ч после еды ($\text{Глю}_{2\text{ч}}$), а также уровень С-пептида в венозной крови натощак ($\text{С-П}_{\text{баз}}$). При значениях $\text{Глю}_{\text{баз}}$ более 7 ммоль/л и $\text{Глю}_{2\text{ч}}$ более 9 ммоль/л пациент принимал 1 мг репаглинида. Через 2 ч (без приема пищи) повторно исследовали концентрацию $\text{Глю}_{2\text{ч}}$ и $\text{С-П}_{2\text{ч}}$ в крови. Вычисляли разницу между концентрациями $\text{Глю}_{2\text{ч}}$ и $\text{Глю}_{\text{баз}}$ ($\Delta\text{Глю}_{2\text{ч}}$) и между $\text{С-П}_{2\text{ч}}$ и $\text{С-П}_{\text{баз}}$ ($\Delta\text{С-П}_{2\text{ч}}$), а также базальный уровень HbA_{1c} в плазме. Анализировали показатели липидного обмена: общий холестерин (ОХС), ХС липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), ХС липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), триглицериды (ТГ), индекс атерогенности. Исследовали антропометрические показатели: индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ) и их отношение (ОТ/ОБ). Диагностировали диабетическую нефропатию, диабетическую ретинопатию, диабетическую дистальную полинейропатию и определяли стадии их развития. Также определяли систолическое АД (САД), диастолическое АД (ДАД), частоту пульса (Пс), и уровни мочевины, креатинина, общего белка и общего билирубина, регистрировали скорость клубочковой фильтрации (СКФ) в крови. Вычисляли средние показатели и коэффициенты корреляции между ними, а также строили уравнения линейной регрессии. В качестве критериев достоверности были использованы критерии Стьюдента и Фишера. Достоверным считался результат при $p < 0,05$.

Для оценки наследственной отягощенности по СД и АГ определяли генотипические факторы риска. Методика их регистрации включала в себя два этапа. Первый этап состоял из определения коэффициентов наследуемости С-п и $\text{Глю}_{\text{баз}}$, САД и ДАД. Второй этап состоял из определения генотипических значений С-п, $\text{Глю}_{\text{баз}}$, САД и ДАД. Нами были использованы коэффициенты наследуемости (h^2), которые составили для САД – 0,298, для ДАД – 0,468 (Батюшин М.М., 2000). Генотипические значения признаков определяли с помощью математических моделей прогнозирования, которые были разработаны кафедрой внутренних болезней № 1 РостГМУ совместно с лабораторией по разработке теоретических основ селекции Донского ГАУ.

Математические модели позволяют рассчитывать генотипические уровни факторов риска обследованного с помощью данных фенотипических уровней факторов риска его родственников I степени родства.

Результаты и их обсуждение

При исследовании ранговой корреляционной связи между диабетической микроангиопатией, полинейропатией и параметрами углеводного, липидного обмена, антропометрическими и гемодинамическими показателями было установлено, что ретинопатия чаще развивается у лиц с продолжительным течением СД ($r=0,51$; $p=0,002$), высоким ДАД ($r=0,39$; $p=0,019$), низкими значениями С-п_{баз} ($r=-0,37$; $p=0,029$), С-п_{2ч} ($r=-0,44$; $p=0,008$) и ΔС-п_{2ч} ($r=-0,48$; $p=0,003$), свидетельствующими об абсолютной инсулиновой недостаточности и низкой функциональной активности β-клеток поджелудочной железы.

Диабетическая нефропатия развивается чаще у лиц с продолжительным течением СД ($r=0,63$; $p=0,0001$), высокими ДАД ($r=0,43$; $p=0,009$) и САД ($r=0,37$; $p=0,027$), высоким уровнем Глю_{2ч} ($r=0,34$; $p=0,045$), низкими значениями С-п_{баз} ($r=-0,38$; $p=0,026$) и С-п_{2ч} ($r=-0,38$; $p=0,024$).

Риск развития диабетической дистальной полинейропатии повышается при длительном течении СД ($r=0,51$; $p=0,002$), высоких значениях Глю_{2ч} ($r=0,38$; $p=0,024$) и HbA_{1c баз} ($r=0,39$; $p=0,02$), низких значениях С-п_{баз} ($r=-0,62$; $p=0,0001$), С-п_{2ч} ($r=-0,65$; $p=0,0001$) и ΔС-п_{2ч} ($r=-0,57$; $p=0,0001$).

Эти данные позволили разработать уравнения регрессии риска развития диабетической микроангиопатии, полинейропатии, с помощью которых стало возможным осуществлять прогнозирование риска их формирования у больных СД 2 типа:

$$\begin{aligned} \text{Риск Р} &= 0,48+0,08 \times \text{ДлитСД}, \\ \text{Риск Н} &= 0,03+0,12 \times \text{ДлитСД}, \\ \text{Риск П} &= 0,29+0,09 \times \text{ДлитСД}, \\ \text{Риск Р} &= -0,67+0,02 \times \text{ДАД}, \\ \text{Риск Н} &= -1,4+0,02 \times \text{ДАД}, \\ \text{Риск Н} &= -1,3+0,02 \times \text{САД}, \\ \text{Риск Н} &= 0,01+0,05 \times \text{Глю}_{2ч}, \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Риск П} &= 0,15+0,06 \times \text{Глю}_{2ч}, \\ \text{Риск Р} &= 1,13-0,0003 \times \text{С-п}_{баз}, \\ \text{Риск П} &= 0,99-0,0009 \times \Delta\text{С-п}_{2ч}, \\ \text{Риск Р} &= 1,04-0,0007 \times \Delta\text{С-п}_{2ч}, \\ \text{Риск П} &= 1,3-0,0004 \times \text{С-п}_{2ч}, \\ \text{Риск Н} &= 0,85-0,0003 \times \text{С-п}_{2ч}, \\ \text{Риск Р} &= 1,16-0,0003 \times \text{С-п}_{2ч}, \\ \text{Риск П} &= 1,33-0,0006 \times \text{С-п}_{баз}, \\ \text{Риск Н} &= 0,89-0,0004 \times \text{С-п}_{баз}, \end{aligned}$$

где П, Р, Н – диабетическая полинейропатия, ретинопатия, нефропатия; колебания риска от 0 до 1.

В ходе исследования нами были определены значения Г-Глю_{баз} и Г-С-п_{баз}, которые составили $8,96 \pm 0,8$ ммоль/л и 962 ± 21 пмоль/л. Логистический регрессионный анализ позволил установить, что генотипические факторы риска играют роль в возникновении диабетической микроангиопатии и полинейропатии. С помощью этих уравнения была разработана номограмма прогнозирования тяжести микроангиопатии и полинейропатии, применение которой обеспечивает достоверный прогноз в отношении больных СД 2 типа (табл. 1).

С увеличением Г-Глю_{баз}, т. е. величины генотипического фактора риска СД 2 типа, наблюдается повышение вероятности развития тяжелой степени диабетической нефропатии. При повышении величины другого генотипического фактора риска СД 2 типа – Г-С-п_{баз} риск развития тяжелой степени диабетической ретинопатии и полинейропатии уменьшается.

Таким образом, определив значения генотипических факторов риска, можно прогнозировать тяжесть развития диабетической микроангиопатии и полинейропатии у больных, у которых на момент обследования эти осложнения еще отсутствовали. Это имеет большое значение при построении стратегии индивидуальной профилактики, заключающейся в применении более агрессивной блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, и сбалансированной схемы гипогликемической терапии.

Помимо риска развития диабетических микрососудистых осложнений и полинейропатии имеет значение оценка вероятности развития тяжелых форм поздних осложнений СД, поскольку они существенно влияют на качество и продолжительность жизни больных.

Таблица 1

Номограмма прогнозирования тяжести диабетической микроангиопатии									
Прогноз	Г-Глю _{баз} , ммоль/л								
	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Тяжесть Н, ст	10	14	20	27	35	45	55	65	73
	Г-С-п _{баз} , пмоль/л								
	0,2	0,4	0,6	0,8	1,0	1,2	1,4	1,6	1,8
Тяжесть Р, ст	95	92	88	83	75	65	54	43	32
	Г-С-п _{2ч} , пмоль/л								
	0,2	0,4	0,6	0,8	1,0	1,2	1,4	1,6	1,8
Тяжесть П, ст	97	94	87	74	55	34	18	8	4

Примечание: Н – нефропатия, Р – ретинопатия, П – полинейропатия.

Таблица 2

Корреляционные связи параметров углеводного обмена со степенью микрососудистых осложнений СД 2 типа			
	Диабетическая ретинопатия, степень	Диабетическая нефропатия, степень	Диабетическая полинейропатия, степень
Глю _{баз} , ммоль/л	0,18	0,37***	0,17
Глю _{2ч} , ммоль/л	0,3**	0,36***	0,38***
ΔГлю _{2ч} , ммоль/л	0,19	0,03	0,37**
С-п _{баз} , пмоль/л	-0,37***	-0,29**	-0,47***
С-п _{2ч} , пмоль/л	-0,43***	-0,32**	-0,55***
ΔС-п _{2ч} , пмоль/л	-0,39***	-0,26*	-0,51***
НbA _{1с баз} , %	0,38***	0,34**	0,46***
Глю _{3мес} , ммоль/л	0,54***	0,44***	0,53***
С-п _{3мес} , пмоль/л	-0,42***	-0,36***	0,53***
НbA _{1с 3мес} , %	0,50***	0,63***	0,64***

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

При проведении корреляционного анализа была установлена связь между тяжестью микрососудистых осложнений и полинейропатии при СД 2 типа и параметрами углеводного обмена (табл. 2).

Данный факт был использован нами при разработке уравнений линейной регрессии, позволяющих прогнозировать степень тяжести микрососудистых изменений и полинейропатии при СД 2 типа. С увеличением значений Глю_{баз}, Глю_{2ч}, НbA_{1с баз}, являющихся признаками декомпенсации углеводного обмена, и уменьшением С-п_{баз} и С-п_{2ч}, свидетельствующим об абсолютной инсулиновой недостаточности и низкой функциональной активности β-клеток, отмечалось повышение вероятности развития тяжелых стадий поздних осложнений. Это согласуется с данными литературы и международными рекомендациями, в которых степень компенсации углеводного обмена и состояние секреторной активности β-клеток поджелудочной железы являются основными факторами, определяющими риск развития и тяжесть течения микрососудистых осложнений и полинейропатии.

При проведении популяционно-генетического анализа было показано, что тяжесть микроангиопатии и полинейропатии зависит не только от уровня компенсации углеводного обмена и функционального состояния β-клеток, но и от генотипических факторов риска. Установлено также влияние на тяжесть диабетической микроангиопатии и полинейропатии САД (для нефропатии – $r=0,34$; $p=0,033$; для полинейропатии – $r=0,34$;

$p=0,033$), ДАД (для ретинопатии – $r=0,38$; $p=0,018$; для нефропатии – $r=0,54$; $p=0,0001$; для полинейропатии – $r=0,46$; $p=0,003$). Однако такие параметры, как ИМТ, ОТ, ОТ/ОБ, мочевины, креатинина крови, и показатели липидного обмена, такого влияния не оказывали.

Выводы

1. Методы совокупной оценки влияния генотипических и фенотипических факторов риска на тяжесть диабетической микроангиопатии и полинейропатии позволяют строить уравнения множественной регрессии. Их использование с высокой степенью вероятности прогнозирует тяжесть микроангиопатии и полинейропатии, ориентирует врача на профилактику этих осложнений, а также позволяет определить силу лечебного влияния в случае их развития.

2. Разработанные уравнения позволяют прогнозировать тяжесть диабетических микрососудистых осложнений и полинейропатии с привлечением широкого спектра факторов риска, что дает возможность индивидуализировать прогноз в зависимости от наследственной отягощенности, значений АД, уровня компенсации углеводного обмена и функционального состояния β-клеток поджелудочной железы.

3. Разработанные уравнения могут широко применяться в клинической практике, демонстрируя возможность всестороннего прогнозирования эффективности комплексной терапии больного СД 2 типа.

Литература

- Аметов А.С., Смирнова О.М., Шестакова М.В., Залевская А.Г., Мкртумян А.М., Догадин С.А., Бондарь И.А. -клетка: секреция инсулина в норме и патологии. –Москва 2005.-7с.
- International Diabetes federation. Diabetes and Cardiovascular Disease. Time to act-2001.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Миленская Т.М. Сахарный диабет: ретинопатия, нефропатия. М. Медицина 2001.
- Шестакова М.В., Миленская Т.М. Сахарный диабет. М. Медицина 2002.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Максимова М.А. Федеральная программа «Сахарный диабет». Национальные стандарты оказания помощи больным сахарным диабетом (методические рекомендации).-М.Медиа Сфера.-2002.