

УДК 616.376-008.64

**И.А. Бондарь\***, **О.Ю. Шабельникова\*\***

E-mail: oushab@ngs.ru

## **РОЛЬ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ В РАЗВИТИИ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ФОРМЫ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ АВТОНОМНОЙ НЕЙРОПАТИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА**

\* ГОУ ВПО Новосибирский государственный  
медицинский университет;  
\*\* ОГУЗ Государственная Новосибирская  
областная клиническая больница

### **ВВЕДЕНИЕ**

Инсулинорезистентность является одним из основных звеньев в патогенезе сахарного диабета (СД) 2-го типа и играет роль в формировании сердечно-сосудистых осложнений при диабете, которые приводят к высокой инвалидизации и смертности этих больных. Одним из наиболее распространенных и рано возникающих осложнений СД является диабетическая нейропатия.

Диабетическая автономная нейропатия (ДАН) рассматривается как поражение вегетативной нервной системы при СД. Данные о распространенности этого осложнения варьируют от 7 до 100% в зависимости от способов диагностики и группы обследованных больных [2]. Диабетическая автономная нейропатия увеличивает риск развития сердечных аритмий и внезапной смерти, значительно снижает качество жизни больных, отягощает течение других сосудистых осложнений СД [1, 12]. Наиболее прогностически неблагоприятной и клинически значимой формой автономной нейропатии является кардиоваскулярная. Даже доклиническая стадия кардиоваскулярной формы автономной нейропатии ухудшает прогноз жизни, увеличивает риск внезапной смерти [13]. Смертность при кардиоваскулярной форме ДАН достигает 50%, а наличие вегетативной недостаточности в клинической картине диабета является признаком плохого прогноза [10].

В патогенезе нейропатии участвуют механизмы, связанные не только с гипергликемией, но и с поражением микрососудов. Эти изменения ведут к снижению эндоневрального кровотока, хроническому замедлению проведения возбуждения по нерву, нарушению аксонального транспорта и структурному повреждению нервов. Повышение тонуса симпатической нервной системы при СД 2-го типа связывают и с воздействием гиперинсулинемии и инсулинорезистентности за счет увеличения поглощения и обмена глюкозы в инсулиночувствительных клетках

вентромедиального гипоталамуса и растормаживания симпатических центров ствола головного мозга [4, 9]. В последнее время в литературе обсуждается роль инсулинорезистентности и гиперинсулинемии в формировании микрососудистых осложнений сахарного диабета.

Цель исследования: изучить взаимосвязь инсулинорезистентности по уровню инсулина, ФНО- $\alpha$  и индекса инсулинорезистентности НОМА-IR с дисфункцией эндотелия и степенью вегетативных нарушений у больных сахарным диабетом 2-го типа с кардиоваскулярной формой диабетической автономной нейропатии.

### **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ**

Обследование проводили на базе Областного диабетологического центра ОГУЗ Государственной Новосибирской областной клинической больницы (главный врач С.С. Павленко). В исследование было включено 87 больных СД 2-го типа в возрасте от 45 до 65 лет, средний возраст –  $53,6 \pm 5,0$  лет, из них 30 мужчин и 57 женщин.

Критерии исключения из исследования: возраст пациента до 45 лет и старше 65 лет; наличие у пациента хронической почечной и печеночной недостаточности, тяжелой сердечной недостаточности, гипотиреоза, обострение сопутствующих хронических заболеваний, гнойных осложнений, злоупотребление алкоголем.

Все пациенты прошли полное клинико-лабораторное обследование с исследованием показателей углеводного и липидного обменов, уровня протеинурии, определением С-пептида, инсулина и расчетом индекса инсулинорезистентности в гомеостатической модели НОМА:  $(НОМА\ IR, ед) = \frac{\text{тощачовый инсулин} \times \text{тощачовая глюкоза}}{22,5}$  (M. Emoto, 1999; Y. Nishizawa, 1999). Для диагностики вегетативных нарушений выполнены рефлекторные сердечно-сосудистые ЭКГ-тесты (Ewing D.J. et al., 1985). При сомнительных результатах рефлекторных ЭКГ-тестов, с целью подтверждения диабетической автономной нейропатии проводилась кардиоинтервалография по методике Р.М. Баевского (1984).

Для оценки дисфункции эндотелия было проведено количественное определение фактора Виллебранда иммуноферментным методом, наборами Technoclonе vWF (von Willebrand Factor): Ag ELISA – Stago (Франция). Уровень ФНО- $\alpha$  определяли иммуноферментным методом на анализаторе BIORAD model 340, наборами ФНО- $\alpha$  – ИФА-БЕСТ (Россия).

Полученные данные были подвергнуты статистической обработке на компьютере с применением пакетов прикладных программ «Биостат» и «SPSS 13.0». Данные для образовавшихся групп проверялись на нормальность распределения с помощью теста Колмогорова-Смирнова. В связи с непротиворечивостью данных нормальному распределению применялись методы параметрической статистики. Все

данные приведены в виде средних арифметических и их стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ). Сравнение средних групповых величин по количественным признакам приводилось с помощью t-критерия Стьюдента, по качественным признакам – по тесту  $\chi^2$  (С. Гланц, 1998). Статистическую значимость определяли с помощью двухстороннего сравнения, статистически значимыми считали показатели при  $p < 0,05$ . Корреляционный анализ проводился по Пирсону, коэффициенты корреляции считали статистически значимыми при уровнях значимости  $p < 0,05$ .

В зависимости от выраженности вегетативной дисфункции пациенты были распределены на три группы. В первую группу вошел 21 пациент без вегетативных нарушений (ДАН 0), средний возраст составил  $52,3 \pm 4,3$  лет. Вторую группу составили 18 больных с начальной вегетативной дисфункцией (ДАН 1), средний возраст –  $55,1 \pm 4,6$  лет. Третья группа состояла из 48 пациентов с грубыми вегетативными нарушениями (ДАН 2), средний возраст –  $53,7 \pm 5,7$  лет.

Краткая клиничко-лабораторная характеристика обследованных групп больных представлена в табл. 1.

Таблица 1

**Клиничко-лабораторная характеристика больных сахарным диабетом 2-го типа при различной степени выраженности вегетативной дисфункции**

| Показатель                           | ДАН 0<br>n=21   | ДАН 1<br>n=18   | ДАН 2<br>n=48     |
|--------------------------------------|-----------------|-----------------|-------------------|
| Возраст, годы                        | $52,3 \pm 4,3$  | $55,1 \pm 4,6$  | $53,7 \pm 5,7$    |
| Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> | $31,6 \pm 7,9$  | $31,9 \pm 5,6$  | $31,9 \pm 5,4$    |
| Длительность СД, годы                | $5,6 \pm 4,1$   | $6,7 \pm 5,2$   | $9,7 \pm 8,4^*$   |
| Длительность АГ, годы                | $8,9 \pm 7,9$   | $10,6 \pm 7,7$  | $9,5 \pm 7,1$     |
| Гликемия натощак, ммоль/л            | $7,6 \pm 2,4$   | $7,5 \pm 2,1$   | $8,1 \pm 2,3$     |
| Постпрандиальная гликемия, ммоль/л   | $9,5 \pm 2,4$   | $9,7 \pm 2,6$   | $10,7 \pm 2,2^*$  |
| Гликозилированный гемоглобин, %      | $9,0 \pm 2,9$   | $9,5 \pm 2,2$   | $10,0 \pm 1,6$    |
| Протеинурия, г/сут                   | $0,14 \pm 0,13$ | $0,19 \pm 0,18$ | $0,34 \pm 0,33^*$ |

Примечание: \* – статистически значимые отличия с группой ДАН 0,  $p < 0,05$ .

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

В результате проведенного исследования было выявлено, что у больных СД 2-го типа на развитие кардиоваскулярной формы диабетической автономной нейропатии влияет длительность диабета. У больных СД без ДАН она составила  $5,6 \pm 4,1$  лет, при раз-

витии начальных вегетативных нарушений продолжительность диабета имела тенденцию к увеличению до  $6,7 \pm 5,2$  лет и была статистически значимо выше при формировании явной вегетативной дисфункции  $9,7 \pm 8,4$  лет ( $p = 0,038$ ); табл. 1. Результаты рефлексорных ЭКГ-тестов статистически значимо коррелировали с продолжительностью диабета: коэффициентом Вальсальвы ( $r = 0,213$ ,  $p = 0,024$ ) и дыхательным коэффициентом ( $r = 0,226$ ,  $p = 0,030$ ).

Во многих исследованиях установлено, что частота поражения нервной системы при сахарном диабете также зависит от степени компенсации углеводного обмена [11]. В нашем исследовании выявлен статистически значимо более высокий уровень постпрандиальной гликемии у больных СД 2-го типа с явной вегетативной дисфункцией  $10,7 \pm 2,2$  ммоль/л по сравнению с пациентами без ДАН –  $9,5 \pm 2,4$  ммоль/л ( $p = 0,047$ ). Средний уровень гликемии натощак у больных без ДАН –  $7,6 \pm 2,4$  ммоль/л и с начальными вегетативными нарушениями –  $7,5 \pm 2,1$  ммоль/л практически не отличался, при развитии грубых вегетативных нарушениях имел тенденцию к повышению до  $8,1 \pm 2,3$  ммоль/л. Аналогичные результаты были получены при анализе HbA1c (табл. 1).

Повышение тонуса симпатической нервной системы при СД 2-го типа связывают с воздействием гиперинсулинемии и инсулинорезистентности [9]. Уровень инсулина и индекс НОМА-IR были повышены во всех группах обследованных больных СД 2-го типа, однако при прогрессировании вегетативных нарушений было зарегистрировано статистически значимое увеличение средней концентрации инсулина с  $19,8 \pm 2,7$  мМЕ/мл в группе (ДАН 0) до  $31,3 \pm 16,2$  мМЕ/мл в группе (ДАН 1);  $p = 0,003$  и  $42,6 \pm 28,9$  мМЕ/мл при грубых вегетативных нарушениях ( $p < 0,001$ ), показатель индекса НОМА-IR также изменялся в зависимости от степени тяжести вегетативных нарушений: с  $8,3 \pm 4,1$  в группе ДАН 0 до  $17,6 \pm 14,4$  в группе ДАН 2,  $p = 0,005$  (табл. 2).

Подобное влияние инсулинорезистентности и гиперинсулинемии на развитие вегетативной дис-

Таблица 2

**Показатели инсулинорезистентности у больных сахарным диабетом 2-го типа при различной степени выраженности вегетативной дисфункции**

| Показатель            | ДАН 0<br>n=21  | ДАН 1<br>n=18     | ДАН 2<br>n=48     |
|-----------------------|----------------|-------------------|-------------------|
| Инсулин, мМЕ/мл       | $19,8 \pm 2,7$ | $31,3 \pm 16,2^*$ | $42,6 \pm 28,9^*$ |
| Индекс НОМА-IR, ед.   | $8,3 \pm 4,1$  | $11,7 \pm 8,1$    | $17,6 \pm 14,4^*$ |
| ФНО- $\alpha$ , пг/мл | $29,8 \pm 9,5$ | $44,1 \pm 10,3^*$ | $47,1 \pm 10,8^*$ |

Примечание: \* – статистически значимые отличия с группой ДАН 0,  $p < 0,05$ .

функции было показано и в работах Esler M. с соавт. (2001) у больных с ожирением и метаболическим синдромом. Было отмечено, что степень выраженности вегетативной дисфункции коррелирует со степенью инсулинорезистентности [7].

Одним из маркеров инсулинорезистентности является ФНО- $\alpha$ , который синтезируется адипоцитами [8]. Его антиинсулиновое действие является следствием влияния на снижение экспрессии GLUT-4 и ингибирование тирозинкиназы рецепторов к инсулину в клетках и тканях-мишенях [3].

Средняя концентрация ФНО- $\alpha$  была статистически значимо выше у больных СД 2-го типа с кардиоваскулярной формой диабетической автономной нейропатии по сравнению с больными без ДАН ( $47,1 \pm 10,8$  пг/мл и  $29,8 \pm 9,5$  пг/мл соответственно,  $p < 0,001$ ); табл. 2.

Корреляционный анализ выявил статистически значимую взаимосвязь между уровнем ФНО- $\alpha$  и стандартным вегетативным ЭКГ-тестом: пробой Вальсальвы ( $r = -0,231$ ,  $p = 0,009$ ).

Таким образом, на формирование диабетической автономной нейропатии влияют длительность диабета и степень компенсации углеводного обмена, инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, повышение уровня ФНО- $\alpha$ .

Многочисленными исследованиями показано, что гипергликемия, инсулинорезистентность и гиперинсулинемия у больных СД 2-го типа приводит к развитию дисфункции эндотелия [6]. Одним из маркеров дисфункции эндотелия является фактор Виллебранда, который впервые был использован в этом качестве В. Вонеп и соавторами [5]. В нашем исследовании средний уровень фактора Виллебранда у больных СД 2-го типа при развитии явных вегетативных нарушений составил  $121,0 \pm 12,5\%$  и был статистически значимо выше по сравнению с пациентами без диабетической автономной нейропатии –  $113,2 \pm 15,4\%$  ( $p = 0,030$ ); табл. 3.

Таблица 3

### Уровень фактора Виллебранда у больных сахарным диабетом 2-го типа с различной степенью вегетативных нарушений

| Показатель            | ДАН 0<br>n=21    | ДАН 1<br>n=18    | ДАН 2<br>n=48      |
|-----------------------|------------------|------------------|--------------------|
| Фактор Виллебранда, % | $113,2 \pm 15,4$ | $118,3 \pm 17,5$ | $121,0 \pm 12,5^*$ |

Примечание: \* – статистически значимые отличия с группой ДАН 0,  $p < 0,05$ .

При проведении корреляционного анализа отмечены взаимосвязи содержания фактора Виллебранда с уровнем гликемии натощак ( $r = 0,287$ ,  $p = 0,013$ ), постпрандиальной гликемией ( $r = 0,249$ ,  $p = 0,032$ ) и инсулином сыворотки крови ( $r = 0,243$ ,  $p = 0,044$ ).

Таким образом, дисфункция эндотелия, развивающаяся под воздействием различных факторов (в том числе гипергликемии, гиперинсулинемии) более выражена у больных сахарным диабетом 2-го типа с явными вегетативными нарушениями.

Полученные данные свидетельствуют, что гипергликемия, гиперинсулинемия и инсулинорезистентность (повышение индекса НОМА-IR и высокий уровень ФНО- $\alpha$ ) и эндотелиальная дисфункция приводят к развитию вегетативных нарушений, преимущественно с повышением симпатической активности. Тяжесть поражения автономной нервной системы зависит не только от длительности сахарного диабета, но и от выраженности нарушений показателей инсулинорезистентности, что подтверждает роль инсулинорезистентности в развитии поражения нервной системы.

## ВЫВОДЫ

1. Формирование диабетической автономной нейропатии у больных сахарным диабетом 2-го типа связано с длительностью диабета и степенью компенсации углеводного обмена.

2. Тяжесть кардиоваскулярной автономной нейропатии зависит от уровня инсулина, степени инсулинорезистентности (повышение индекса НОМА-IR и высокий уровень ФНО- $\alpha$ ) и дисфункции эндотелия.

## ЛИТЕРАТУРА

- Бондарь И.А., Демин А.А., Королева Е.А. Диабетическая автономная нейропатия. Новосибирск: изд-во НГТУ. – 2006. – С. 164.
- Верткин А.Л., Ткачева О.Н., Новикова И.М. Безболевая ишемия и диабетическая автономная нейропатия // Рус. Мед. журнал. – 2005. – Т. 13. № 5. – С. 1036-1038.
- Клебанова Ф.М., Балаболкин М.И., Кремнинская В.М. Значение жировой ткани и ее гормонов в механизмах инсулиновой резистентности и развитии сахарного диабета 2-го типа // Клин. Мед. – 2007. – № 7. – С. 20-27.
- Anderson E.A., Balon T.W., Hoffman R.P. et al. Insulin increases sympathetic activity but not blood pressure in borderline hypertensive humans. // Hypertension. – 1992. – Vol. 19. – P. 321-327.
- Boneu B., Abbal M., Plante J., et al. Bierme R. Factor VIII complex and endothelial damage // Lancet. – 1975. – Vol. 30. – P. 325-333.
- Cersosimo E., DeFronzo R.A. Insulin resistance and endothelial dysfunction: the road map to cardiovascular diseases. // Diabetes Metab Res Rev. – 2006. – Vol. 22. – P. 423-436.
- Esler M., Magdalena R., Wiesner G et al. // Am J Hipertens. – 2001. – Vol. 14 – P. 304-309.
- Festa A., D'Agostino R. Jr, Howard G., et al. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). // Circulation – 2000. – Vol. 102. – P. 42-47.
- Hausberg M., Hoffman R.P., Somers V.K., et al. Contrasting autonomic and hemodynamic effects of insulin in healthy elderly versus young subjects. // Hypertension. – 1997. Vol. 29. – P. 700-705.
- Katz S.D., Rao R., Berman J. et al. A simple bedside test of 1-minute heart rate variability during deep breathing as a

- prognostic index after myocardial infarction // Circulation. – 1994. – Vol. 90. – P. 12-16.
11. Kemple P. Neuropathies. Pathomechanism, clinical presentation, diagnosis, therapy. Springe. – 2002. – P. 208.
  12. Tesfaye S., Chaturvedi N., Eaton S.E. et al. EURODIAB Prospective Complications Study Group. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. // N Engl J Med. – 2005. – Vol. 352. – №. 4. – P. 341-350.
  13. Vinik Aaron I., et al., Diabetic Autonomic Neuropathy. // Diabetes Care. – 2003. – Vol. 26. – P. 1553-1579.

## **THE ROLE OF INSULIN RESISTANCE IN THE DEVELOPMENT OF CARDIOVASCULAR DIABETIC AUTONOMOUS NEUROPATHY IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS PATIENTS**

**I.A. Bondar<sup>1</sup>, O.Yu. Shabel'nikova**

### **SUMMARY**

**Interrelationship between insulin resistance markers (level of insulin, TNF- $\alpha$  and HOMA-IR index),**

**endothelial dysfunction and degree of vegetative dysfunction in patients having type 2 diabetes mellitus with cardiovascular form of diabetic autonomic neuropathy was studied. It was established that degree of vegetative dysfunction depend on insulin level, insulin resistance degree (increase level of TNF- $\alpha$  and index of HOMA-IR) and endothelial dysfunction. The study confirmed that hyperglycemia, hyperinsulinemia, insulin resistance and endothelial dysfunction result in vegetative nervous system disturbances with increased sympathetic activity.**

**Key words: diabetes mellitus of the 2-nd type, hyperinsulinaemia, insulin resistance, endothelial dysfunction, diabetic autonomous neuropathy.**