

Групи ризику розвитку діастолічної дисфункції у хворих на цукровий діабет 2 типу

Ключові слова:

цукровий діабет 2 типу, індекс маси тіла, діастолічна дисфункція.

Порушення функції, структури та форми серця — часта знахідка у хворих на цукровий діабет 2 типу (ЦД 2) навіть за відсутності артеріальної гіпертензії чи ішемічної хвороби серця [9, 15]. Ураження міокарда при ЦД 2 зумовлене специфічними змінами, що властиві пізнім ускладненням діабету (мікроангіопатія, нейропатія), та безпосереднім ураженням кардіоміоцитів [3, 6, 11]. Тому останнім часом вважається, що у хворих на ЦД є первинне захворювання серця — діабетична кардіоміопатія лівого шлуночка (ДКМП ЛШ). ДКМП ЛШ — поліфакторне захворювання, яке клінічно характеризується зменшенням еластичності лівого шлуночка (ЛШ) [12] з розвитком діастолічної дисфункції. Однак ДКМП ЛШ також може призвести до погіршення систолічної функції ЛШ з розвитком серцевої недостатності [8, 16]. Крім того, значну роль у виникненні серцево-судинних захворювань у хворих на ЦД 2 відіграє надлишкова маса тіла [2, 4, 13].

Уже ранні вияви змін при абдомінальному ожирінні — інсулінорезистентність, зміни спектра ліпидограми (збільшення синтезу ліпопротеїнів низької щільності, підвищення рівня тригліцеридів крові, зниження рівня ліпопротеїнів високої щільності) — сприяють розвитку і прогресуванню ДКМП ЛШ [5, 10, 14]. Водночас поєднання різних чинників ушкодження міокарда у хворих на ЦД 2 з надлишковою масою тіла залишається недостатньо вивченим.

Мета дослідження — встановлення взаємозв'язок рівнів вуглеводів, ліпідів та показників діастолічної функції у хворих на цукровий діабет 2 типу з підвищеною масою тіла та визначення діагностичної ролі цих змін у формуванні діабетичної кардіоміопатії лівого шлуночка.

Матеріали та методи

Обстежено 102 хворих на ЦД 2 з давністю захворювання від 1 до 9 років середнього ступеня тяжкості без тяжких діабетичних ускладнень. До контрольної групи увійшли практично здорові люди (n = 20). Групи були рівноцінні за віком і статтю. У хворих визначали масу тіла та зріст з розрахунком індексу маси тіла (ІМТ) за формулою:

$$\text{ІМТ (кг/м}^2\text{)} = \frac{\text{маса (кг)}}{\text{зріст (м}^2\text{)}}.$$

Тип розподілу жирової тканини визначали як співвідношення окружності талії до окружності стегон (індекс ОТ/ОС).

У хворих визначали такі показники: систолічний артеріальний тиск (САТ), діастолічний артеріальний тиск (ДАТ), середній гемодинамічний артеріальний тиск (СГАТ), глюкоза сироватки, імунореактивний



**Л.В. Журавльова¹,
Н.В. Сокольнікова¹,
А.В. Арсенєв²**

¹ Харківський національний медичний університет

² Національний фармацевтичний університет, Харків

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Журавльова Лариса Володимирівна
д. мед. н., проф., зав. кафедри внутрішньої медицини № 3

61022, м. Харків, просп. Леніна, 4
Тел. (057) 705-01-70
E-mail: kafedraVM3@lenta.ru

Стаття надійшла до редакції 11 вересня 2012 р.

інсулін, глікозильований гемоглобін, загальний холестерин (ЗХ), тригліцериди (ТГ), холестерин ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВП), холестерин ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ); ехокардіографічним способом за загальноновизнаною методикою відповідно до рекомендацій Американського кардіографічного товариства визначали максимальний пік діастолічного наповнення під час швидкого наповнення ЛШ (МК, м/с Е), максимальний пік діастолічного наповнення ЛШ під час систоли лівого передсердя (МК, м/с А), відношення Е/А, тривалість фази ізвольомічного розслаблення міокарда (IVRT), час уповільнення кровотоку раннього діастолічного наповнення (DT). Вміст глюкози сироватки визначали глюкозооксидазним методом Сомоджи—Нельсона за стандартною методикою; імунореактивного інсуліну — імуноферментним методом за допомогою набору реактивів «DRG». Рівень глікозильованого гемоглобіну визначали кінетичним методом за допомогою набору реактивів «DAC-Spectro Med»; визначення ЗХ проводили ферментативно-фотометричним методом за допомогою набору «DAC-Spectro Med», ТГ визначали ферментативно-фотометричним методом за допомогою набору «DAC-Spectro Med», визначали ХС ЛПВЩ преципітаційно/ферментативно-фотометричним методом за допомогою набору «DAC-Spectro Med», ХС ЛПНЩ розраховували за формулою Фрідвальда. Індекс інсулінорезистентності НОМА-IR вираховували за формулою:

$$\text{НОМА-IR} = \text{глюкоза сироватки (ммоль/мл)} \times \text{інсулін (мкОД/мл)} / 22,5.$$

Розраховували СГАТ за формулою:

$$\text{СГАТ} = \text{ДАД} + (\text{САД} - \text{ДАД})/3.$$

Кореляційний аналіз здійснювали з використанням ліцензованої програми Statistica 6,0 між усіма досліджуваними показниками відповідно до їх закону розподілу. Вираховували коефіцієнт лінійної кореляції (R) та його достовірність (p). Якщо R дорівнював 0, зв'язок вважався відсутнім, у діапазоні 0–0,3 — свідчив про слабку кореляцію, межі показника 0,3–0,7 характеризували зв'язок середньої сили, а 0,7–1,0 — значну кореляційну взаємодію. Коефіцієнт кореляції оцінювали як достовірний при $p < 0,05$.

З метою оцінки впливу кожного досліджуваного показника на розвиток діастолічної дисфункції використовували метод дерев класифікації [1, 7]. Дерев рішень можуть будувати непараметричні моделі, що важливо, тому що закон розподілу ІМТ не є нормальним. Дерев рішень здатні розв'язувати завдання Data Mining, в яких відсутня апріорна інформація про вид залежності між досліджуваними даними. У робо-

ті використовувався метод дискримінантного одновимірного розгалуження. Метод заснований на покроковому побудові дерева, при якому на кожному кроці вирішується, яку з термінальних вершин дерева, побудованого до цього моменту, слід розщепити і яку із предикторних змінних при цьому використовувати. Для кожної термінальної вершини обчислюються p -рівні для перевірки значущості залежностей між приналежністю об'єктів до класів і рівнями кожної з предикторних змінних [1, 7]. У готовому дереві класифікації помилка класифікації склала 88,3 %, тоді як результати крос-перевірки показали подібну точність 85,4 %, що говорить про гарну адекватність моделі.

Під час клінічного дослідження дотримувалися передбачених у таких випадках заходів безпеки для здоров'я пацієнта, захисту його прав, людської гідності та морально-етичних норм відповідно до принципів Гельсінкської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини й біомедицини, відповідних законів України.

Результати та обговорення

Дослідження кореляційних зв'язків між ІМТ і показниками діастолічної дисфункції показало наявність достовірних ($p < 0,05$) зв'язків. Оскільки ІМТ не мав нормального розподілу (критерій Шапіро—Уїлка), у функції міри зв'язку використовували ранговий коефіцієнт кореляції Спірмена.

Таблиця 1. Дослідження кореляційних зв'язків між ІМТ і показниками діастолічної дисфункції

Пара змінних	n	R	p
ІМТ, кг/м ² & МК, мс Е/А	102	-0,239081	0,015519
ІМТ, кг/м ² & МК, мс IVRT	102	0,212244	0,032225
ІМТ, кг/м ² & МК, мс DT	102	0,212653	0,031887

Однак величину цих зв'язків відповідно до шкали Чеддока можна визнати незначною ($R < 0,3$). Це вказує на те, що, можливо, наведені показники залежать і від низки інших факторів.

Для з'ясування цього здійснено багатовимірний статистичний аналіз отриманих даних. На першому етапі проведено природну класифікацію спостережуваних хворих, де враховувалися не лише значення ІМТ, а й вік, ОТ/ОС, результати біохімічних досліджень, дані електрокардіографічного та ехокардіографічного досліджень (усього 31 показник). Природну класифікацію проводили методами кластерного аналізу після попередньої стандартизації показників за формулою:

$$x_{\text{ст}} = \frac{x - \bar{x}}{\sigma},$$

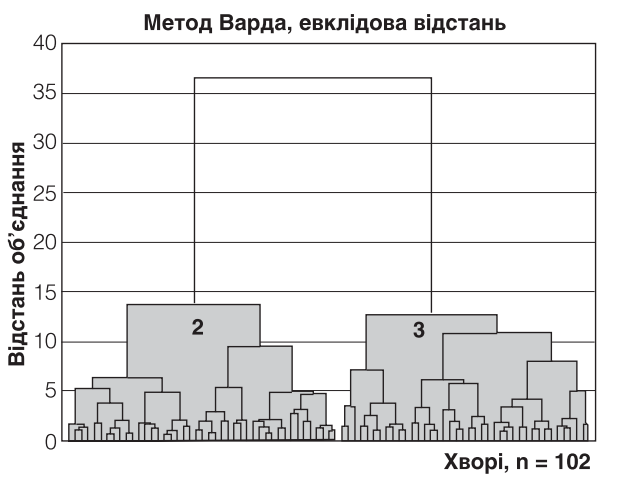


Рис. 1. Дендрограма відстаней об'єднання для хворих на ЦД 2

де x — виміряне значення показника, \bar{x} і σ — середнє значення й середньоквадратичне відхилення показника відповідно.

Методом ієрархічного об'єднання [1] в клас-тери (групи) була отримана дендрограма від-станей об'єднання для хворих на ЦД 2 (рис. 1). Дендрограма (або діаграма дерева класифікації) показує відстані між хворими в багатовимір-ному просторі досліджуваних показників (31), що відповідає такому поняттю, як близькість (або схожість) об'єктів. Як видно, існує дві групи (кластери), на які поділяється вся вибірка паці-єнтів.

Якісний склад двох груп визначали за допо-могою дивізивного методу k -середніх [15]. При цьому вдавалися до такого розбиття об'єктів

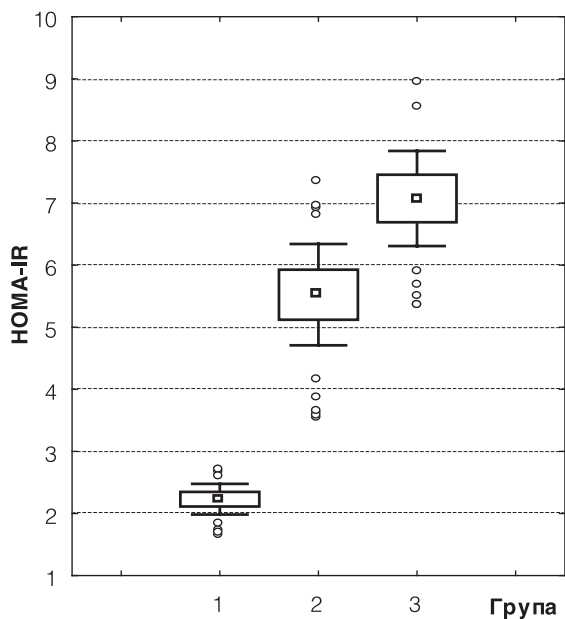


Рис. 3. Діаграма розмаху HOMA-IR у хворих на ЦД 2 та контрольної групи

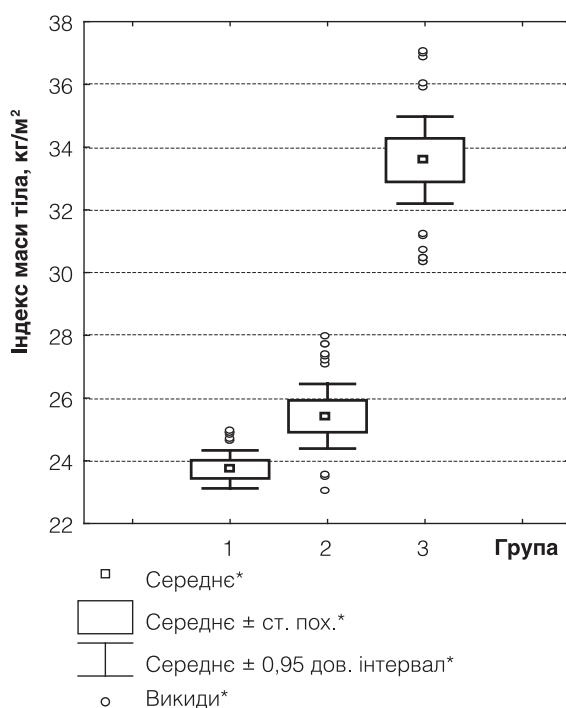


Рис. 2. Діаграма розмаху ІМТ у хворих на ЦД 2 та контрольної групи
Примітка. * — Тут і на рис. 3—6.

(хворих) на групи, щоб мінімізувати мінливість показників усередині кластерів і максимізувати відмінності між кластерами. Результати класифікації хворих методами кластерного аналізу представлено на діаграмах розмаху (рис. 2—6). На цих діаграмах перша група контрольна (практично здорові люди), групи 2 і 3 хворі на ЦД 2 відповідно з помірним (2) і підвищеним (3) ризиком розвитку діастолічної дисфункції.

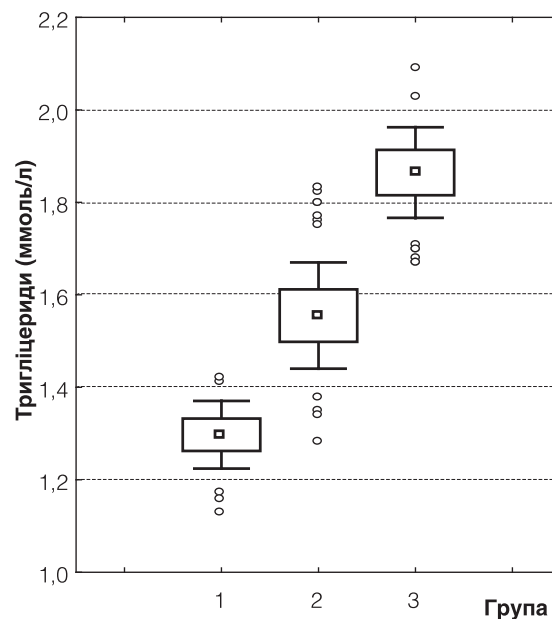


Рис. 4. Діаграма розмаху ТГ у хворих на ЦД 2 та контрольної групи

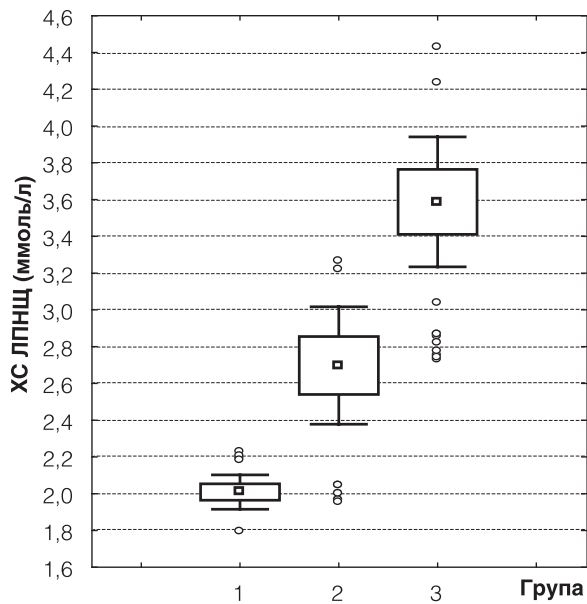


Рис. 5. Діаграма розмаху ХС ЛПНЩ у хворих на ЦД 2 та контрольної групи

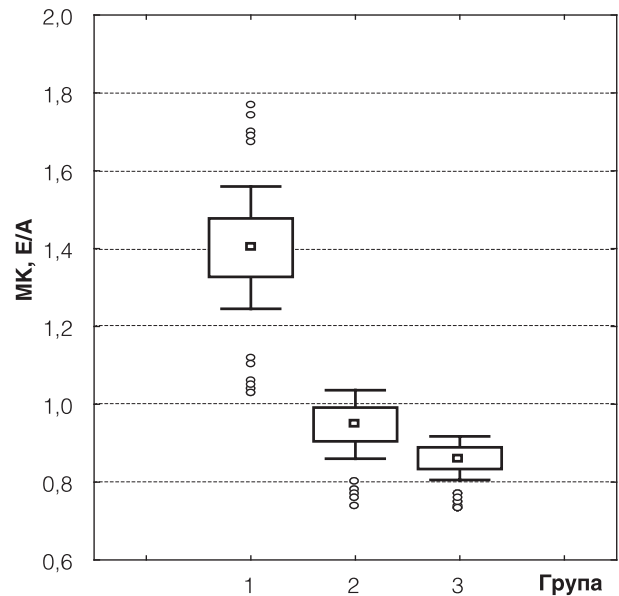


Рис. 6. Діаграма розмаху Е/А у хворих на ЦД 2 та контрольної групи

Цікаво відзначити, що розбиття на групи не визначається в повному обсязі тільки значенням ІМТ, оскільки близько 15 % хворих з підвищеною масою тіла (ІМТ > 25 кг/м²) увійшли в групу з помірним ризиком розвитку діастолічної дисфункції, тимчасом як 17 % хворих з ІМТ < 25 кг/м² було зараховано до групи з підвищеним ризиком розвитку діастолічної дисфункції, що, ймовірно, свідчить про компенсаторні можливості організму навіть за збільшення ІМТ.

Як засвідчують наведені результати, у цьому випадку отриману природну класифікацію можна розглядати як поділ хворих на дві групи з різним ступенем ризику (помірним і підвищеним) розвитку діастолічної дисфункції. Подібні висновки впливають з табл. 2, де показано порівняння середніх значень і помилок середніх у трьох групах: контрольній і двох групах хворих, які асоціюються з різною мірою розвитку діастолічної дисфункції.

Таблиця 2. Порівняння середніх значень і помилок середніх у групах дослідження

Показник	Контрольна група, n = 20	Група помірного ризику, n = 38	Група підвищеного ризику, n = 64
ІМТ, кг/м ²	23,73 ± 0,29	25,42 ± 0,51	33,6 ± 0,69*
ОТ, см	80,6 ± 1,95*	87,68 ± 1,65*	112,3 ± 1,88*
ОТ/ОС	0,82 ± 0,017	0,84 ± 0,01	0,91 ± 0,01*
САТ	120,8 ± 1,51	124,87 ± 1,83	137,81 ± 1,43*
ДАТ	77,8 ± 0,85	79,47 ± 0,98	84,06 ± 0,79*
СГАТ	92,1 ± 0,98	94,61 ± 1,17	102 ± 0,88*
Глюкоза сироватки, ммоль/л	5,5 ± 0,1*	9,92 ± 0,6	9,61 ± 0,3
Імунореактивний інсулін, мкОД/мл	9,04 ± 0,36*	12,5 ± 0,47*	18,3 ± 0,4*
Глікозильований гемоглобін, %	4,92 ± 0,048*	8,11 ± 0,3	8,45 ± 0,23
ЗХ, ммоль/л	4,06 ± 0,05	4,58 ± 0,16	5,68 ± 0,18*
ТГ, ммоль/л	1,3 ± 0,035*	1,54 ± 0,05*	1,87 ± 0,05*
ХС ЛПВШ, ммоль/л	1,39 ± 0,02*	1,2 ± 0,02	1,19 ± 0,025
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,01 ± 0,045*	2,65 ± 0,16*	3,62 ± 0,174*
МК, м/с А	0,53 ± 0,022*	0,66 ± 0,02	0,7 ± 0,013
МК, Е/А	1,4 ± 0,075*	0,93 ± 0,04*	0,82 ± 0,022*
МК, мс IVRT	79,75 ± 1,73*	102,84 ± 1,47*	106,44 ± 0,94*
МК, мс DT	182,15 ± 3,7*	232,47 ± 3,54	239,75 ± 2,25

Примітка. * — достовірно (p < 0,05) розрізняється в групах.

Кількість гілок = 5; Кількість термінальн. вершин = 6

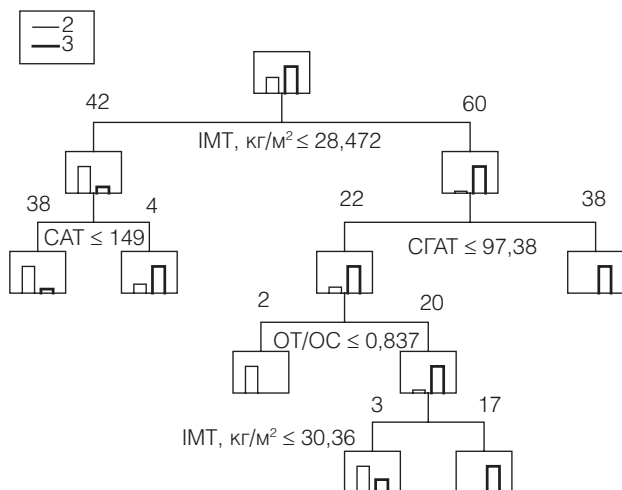


Рис. 7. Дерево класифікації для прогнозування ризику розвитку діастолічної дисфункції для 102 хворих на ЦД 2

У такому випадку природно оцінити вплив кожного показника на приналежність до тієї чи іншої групи ризику. З цією метою ми використали метод дерев класифікації (рис. 1).

На рис. 7 показано отримане дерево класифікації для прогнозування ризику розвитку діастолічної дисфункції при використанні найбільш значущих клінічних показників, таких як ІМТ, ОТ/ОС, САТ, СГАТ.

Як впливає з отриманої структури дерева класифікації, найбільш інформативним показником для зарахування хворого на ЦД 2 до помірної або підвищеної групи ризику слугує значення ІМТ. При значеннях ІМТ менше 28,47 кг/м² і САТ <150 мм рт. ст. можна говори-

ти про помірний ризик. До групи підвищеного ризику слід зарахувати хворих з ІМТ > 28,47 кг/м² і СГАТ понад 97,38 мм рт. ст.

Висновки

У розвитку діастолічної дисфункції обстежених нами хворих на цукровий діабет 2 типу переважну роль відіграє надлишкова маса тіла та абдомінальне ожиріння. У разі підвищеної маси тіла навіть за низьких значень артеріального тиску (середній гемодинамічний артеріальний тиск менше 97,38 мм рт. ст.) показник співвідношення окружності талії до окружності стегон відіграє вирішальну роль у прогнозуванні ризику розвитку діастолічної дисфункції.

Варто ще раз наголосити, що норма ІМТ = 25 кг/м² визначає лише умовну межу ризику розвитку серцево-судинних захворювань у хворих на цукровий діабет 2 типу, адже невелике підвищення ІМТ може виявитися несуттєвим завдяки компенсаторним можливостям організму.

Також слід зазначити, що досліджувані хворі вже достатній час приймають відповідні лікарські засоби, що, безсумнівно, призводить до зміни (а отже, і до зменшення впливу на їх класифікацію) низки показників, таких як, наприклад, систолічний артеріальний тиск, діастолічний артеріальний тиск, глюкоза крові, глікозильований гемоглобін та ін.

Перспективи подальших досліджень. Ми вважаємо необхідними подальші дослідження у хворих на цукровий діабет 2 типу з метою встановлення інших, не менш вагомих чинників ризику розвитку серцево-судинних захворювань і діастолічної дисфункції зокрема.

Список літератури

1. Айвоян С.А., Бухштабер В.М., Енюков И.С., Мешалкин Л.Д. Прикладная статистика: Классификация и снижение размерности // *Справ. изд.*— М.: Финансы и статистика, 1989— С. 12—607.
2. Аметов А.С., Козедубова И.В. Комбинированная терапия как особенность управления сахарным диабетом типа 2 у кардиальных больных // *Consilium medicum.*— 2007.— Т. 2, № 2.— С. 68—76.
3. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Лечение сахарного диабета и его осложнений.— М., 2005.— С. 274—357.
4. Квиткова Л.В., Еленская Т.С., Благовещенская О.П. Инсулинорезистентность и факторы ее определяющие // *Сибирский медицинский журн.*— 2008.— № 5.— С. 12—16.
5. Кравчун Н.А. Особенности формирования серцево-судинних ускладнень цукрового діабету 2 типу у хворих із різними проявами метаболічного синдрому та їх фармакологічна корекція: Автореф. дис. ... д-р мед. н.— 2007.— С. 1—4.
6. Обрезан А.Г., Бицадзе Р.М. Структура сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом 2 типа, диабетическая кардиомиопатия как особое состояние миокарда // *Вестник Санкт-Петербургского Университета.*— 2008.— № 11 (2).— С. 47—53.
7. Халафян А.А. Современные статистические методы медицинских исследований.— М.: Издательство ЛКИ, 2008.— С. 64—320.
8. Ashrafian H., Frenneaux M.P., Opie L.H. Metabolic mechanisms in heart failure // *Circulation.*— 2007.— Vol. 116.— P. 434—448.
9. Boudina S., Abel E.D. Diabetic cardiomyopathy revisited // *Circulation.*— 2007.— Vol. 115.— P. 3213—3223.
10. Fang Zhi You., Prins J.B., Marwick T.H. Diabetic cardiomyopathy: evidence, mechanisms, and therapeutic implications // *Endocrine Reviews.*— 2004.— Vol. 25, N 4.— P. 543—567.
11. Fischer V.W., Barner H.B., Larose L.S. Pathomorphologic aspects of muscular tissue in diabetes mellitus // *Hum. Pathol.*— 1984.— Vol. 15.— P. 1127—1136.
12. Hayat S.A., Patel B., Khattar R.S. et al. Diabetic cardiomyopathy: mechanisms, diagnosis and treatment // *Clin. Sci. (Lond).*— 2004.— Vol. 107.— P. 539—557.
13. Maury E., Brichard S.M. Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome // *Molecular and Cellular Endocrinology.*— 2010.— Vol. 314.— P. 1—16.
14. Nilsson P. Артеріальна гіпертензія і цукровий діабет 2 типу: напрямки лікування // *Внутрішня медицина.*— 2007.— № 6.— С. 93—98.
15. Pop-Busui R., Kirkwood I., Schmid H. et al. Sympathetic dysfunction in type 1 diabetes: association with impaired myocardial blood flow reserve and diastolic dysfunction // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2005.— Vol. 44.— P. 2368—2374.
16. Rijzewijk L.J., van der Meer R.W., Lamb H.J. et al. Altered Myocardial Substrate Metabolism and Decreased Diastolic Function in Nonischemic Human Diabetic Cardiomyopathy // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2009.— Vol. 54, N 16.— P. 1524—1532.

Л.В. Журавлёва, Н.В. Сокольникова, А.В. Арсеньев

Группы риска развития диастолической дисфункции у больных сахарным диабетом 2 типа

Обследовано 102 больных сахарным диабетом 2 типа, установлено, что в развитии диастолической дисфункции первоочередную роль играет индекс массы тела, наличие абдоминального ожирения и артериальной гипертензии.

L.V. Zhuravlyova, N.B. Sokolnikova, A.V. Arsenyev

The groups of risk for the development of diastolic dysfunction in patients with diabetes mellitus type 2

A study has been held involving 102 patients with type 2 diabetes. The results showed that the development of diastolic dysfunction is primary related to the role of body mass index, presence of abdominal obesity and hypertension.