

УДК 616.379-008.64:616.127-07

Л.В. Журавльова, Н.В. Сокольнікова
Харківський національний медичний університет

КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ТА ІНСТРУМЕНТАЛЬНІ ОЗНАКИ ДІАБЕТИЧНОЇ КАРДІОМІОПАТІЇ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-го ТИПУ

Обстежено 102 хворих на цукровий діабет 2-го типу. У обстежених хворих виявлено значущий достовірний зв'язок між клініко-лабораторними та інструментальними даними, які включають скарги, дані анамнезу, відомості про підвищену масу тіла, тип ожиріння, рівні артеріального тиску, глікемії та індексу інсулінорезистентності, дисліпідемію, наявність підвищеного рівня адипокінів лептину та резистину, інтерлейкінів 1 β та 6, а також зміни електрокардіографічних і ехокардіографічних показників. Показано, що такий зв'язок був більш вираженим у хворих з підвищеним ризиком розвитку діастолічної дисфункції та індексом маси тіла > 28,5 кг/м². Ці зміни пояснюються насамперед тим, що такі хворі більше страждають від взаємозв'язаних і взаємообтяжуючих метаболічних порушень, обумовлених не тільки глюкозотоксичністю та інсулінорезистентністю, а й дисліпопротеїнемією, гіперлептинемією, прозапальною дією резистину, інтерлейкінів 1 β та 6.

Ключові слова: цукровий діабет, діабетична кардіоміопатія, діастолічна дисфункція, підвищена маса тіла.

Цукровий діабет 2-го типу (ЦД-2) є найбільш розповсюдженим ендокринним захворюванням і причиною мікро- та макроангіопатій [1–3]. Значне місце серед діабетичних ускладнень займає кардіоміопатія. Ураження міокарда при ЦД-2 зумовлене специфічними змінами, що властиві пізнім ускладненням діабету (мікроангіопатія, нейропатія) та безпосереднім ураженням кардіоміоцитів [4, 5]. Тому останнім часом вважається, що у хворих на діабет первинним захворюванням серця є діабетична кардіоміопатія лівого шлуночка (ДКМП ЛШ). ДКМП ЛШ – це поліфакторне захворювання, яке клінічно характеризується зменшенням еластичності ЛШ [6] з розвитком діастолічної дисфункції. ДКМП ЛШ також може призвести до погіршення систолічної функції ЛШ з розвитком серцевої недостатності [7, 8]. Експериментальні та клінічні дослідження свідчать про участь у розвитку кардіоміопатії при ЦД-2 різних факторів, таких як генетичні, клітинні, гуморальні, імунологічні та гемо-

динамічні. Крім того, значну роль у розвитку серцево-судинних захворювань у хворих на ЦД-2 грає надмірна маса тіла [9, 10].

Інсулінорезистентність (ІР) при ЦД-2 створює умови для розвитку інших порушень, зокрема, абдомінального ожиріння, артеріальної гіпертензії, синдрому полікістозних яєчників тощо [11]. І навпаки, значну роль у розвитку ІР, ЦД-2 та серцево-судинних захворювань відіграє надмірна маса тіла [9, 10, 12]. Захворюваність на ЦД-2 та серцево-судинну патологію з ускладненнями (інфаркт, інсульт, ниркова недостатність) збільшується з підвищенням маси тіла. Але механізм впливу підвищеної маси тіла на розвиток ІР та ДКМП ЛШ залишається не повністю визначеним. Ймовірно, саме гормональний вплив і дисбаланс гормонів жирової тканини при накопиченні абдомінального жиру внаслідок потенціювання ланцюга патофізіологічних змін найбільшою мірою призводять до дисфункції медіаторної і цитокінової ланок патогенезу ІР [13–15]. На думку ряду авторів,

© Л.В. Журавльова, Н.В. Сокольнікова, 2012

роль абдомінального ожиріння в розвитку метаболічної кардіоміопатії при ЦД-2 визначається зміною метаболізму вісцеральної жирової тканини, в результаті чого підвищується рівень чинників, що посилюють ІР (лептин, резистин, фактор некрозу пухлин- α , інтерлейкін-6 (ІЛ-6) та інші) [15].

За даними доказової діабетології встановлено, що прогноз перебігу ЦД-2 визначається тяжкістю мікро- та макросудинних ускладнень [8, 16]. При цьому ранній і ретельний контроль глікемії і корекція відомих факторів ризику розвитку серцево-судинної патології (гіпертензії, ожиріння, дисліпопротеїнемії, підвищеної агрегації тромбоцитів) значно знижують рівень захворюваності і важкість проявів серцево-судинної патології [12, 17, 18]. Разом з тим, вплив цих факторів на виникнення, клінічні прояви та перебіг ДКМП ЛШ до кінця не визначено.

Метою дослідження було встановити взаємозв'язок і взаємовплив клініко-лабораторних проявів і інструментальних змін у хворих на ЦД-2 з ознаками ДКМП ЛШ з нормальною і підвищеною масою тіла.

Матеріал і методи. Обстежено 102 хворих на ЦД-2 середньої важкості без тяжких ускладнень з давністю діабету від 1 до 9 років у віці 35–65 років, без клінічних ознак ішемічної хвороби серця, без неконтрольованої артеріальної гіпертензії, серцевої недостатності, гострої коронарної патології.

Проведено клінічне обстеження хворих: виявлення скаргу, з'ясування анамнезу хвороби і життя, визначення маси тіла та зросту з подальшим розрахунком індексу маси тіла за формулою: $ІМТ = \text{маса тіла} / \text{зріст}$. Виміряно об'єм талії (ОТ) і стегон (ОС). Тип розподілу жирової тканини визначали як співвідношення ОТ до ОС (індекс ОТ/ОС).

Визначали систолічний і діастолічний артеріальний тиск (САТ і ДАТ), електрокардіографічно частоту серцевих скорочень (ЧСС). Вміст глюкози сироватки визначали глюкозооксидазним методом Сомоджи–Нельсона за стандартною методикою; імунореактивного інсуліну – імуноферментним методом за допомогою набору реактивів DRG (Німеччина), глікозильованого гемоглобіну – кінетичним методом за допомогою набору реактивів DAC-Spectro Med (Молдова); загальний холестерин (ЗХС) та тригліцериди (ТГ) –

ферментативно-фотометричним методом за допомогою набору DAC-Spectro Med; ХС ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) – преципітаційно/ферментативно-фотометричним методом за допомогою набору «DAC-Spectro Med», ХС ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) – за формулою W.T. Friedewald; індекс НОМА-ІР – за формулою $НОМА-ІР = \text{глюкоза сироватки (ммоль/мл)} \times \text{інсулін (мкОд/мл)} / 22,5$. Вміст лептину визначали імуноферментним сендвіч-методом за допомогою набору реактивів DRG, резистину – за допомогою набору реактивів «BioVendor». Вміст ІЛ-1 β і ІЛ-6 визначали імуноферментним методом за допомогою набору реактивів «Вектор-Бест».

Визначали амплітуду і тривалість Р, ширину PQ, амплітуду і ширину QRS, амплітуду і тривалість зубця Т. Особливу увагу приділяли наявності шлуночкової екстрасистолії. Ехокардіографічним способом за загально-визнаною методикою визначали максимальну швидкість раннього піка діастолічного наповнення (Е, м/с), максимальну швидкість трансмітрального кровотоку під час систоли лівого передсердя (А, м/с), відношення Е/А, тривалість фази ізовольомічного розслаблення міокарда (IVRT), час уповільнення кровотоку раннього діастолічного наповнення (DT).

Обстежені хворі на ЦД-2 методами дерев класифікації (Data Mining) були розділені на дві групи в залежності від ступеня ризику розвитку діастолічної дисфункції: з помірним (1-ша група, n=38) і підвищеним (2-га група, n=64) ризиком. В роботі використано метод дискримінантного одновимірного розгалуження. Метод заснований на покроковій побудові дерева: на кожному кроці вирішується питання, яку з термінальних вершин побудованого до цього моменту дерева слід розщепити і яку з предикторних змінних при цьому використовувати. Для кожної термінальної вершини обчислювали р-рівні для перевірки значущості залежностей між належністю об'єктів до класів і рівнями кожної з предикторних змінних [19]. Такий розподіл визначався не тільки збільшеним ІМТ, але й рядом інших факторів, таких як ОТ, ОТ/ОС, індекс НОМА-ІР, рівні ТГ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ, лептину, резистину, інтерлейкінів та ін. При цьому поріг розподілу на групи ризику

розвитку діастолічної дисфункції за показником ІМТ був вище 28,5 кг/м², що свідчить, ймовірно, про компенсаторні можливості організму. Необхідно враховувати і особливості анамнезу хворих: тривалість і стратегію лікування ЦД-2, що, безсумнівно, призводить до нівелювання відмінностей в ряді показників.

Кореляційний аналіз між категоріальними та інтервальними змінними, як правило, проводять за допомогою коефіцієнтів кореляції Тау-Кендалла і Гама-кореляції (коефіцієнт кореляції Г). Однак у даному випадку коефіцієнт кореляції Тау-Кендалла був мало інформативним. Тому проводили парне зрівняння в групах на основі коефіцієнта кореляції Г і непараметричного критерію Манна-Уїтні з виявленими клінічними змінами та без них для всіх показників.

В роботі дотримувалися заходів безпеки для здоров'я пацієнта, захисту його прав, людської гідності та морально-етичних норм

відповідно до принципів Гельсінської декларації прав людини, відповідних законів України.

Результати. При клінічному обстеженні у хворих домінували скарги на колючий біль в ділянці серця: у 32 (84,21 %) хворих 1-ї групи і 56 (87,5 %) хворих 2-ї групи; серцебиття у спокою: у 11 (28,95 %) хворих 1-ї групи і 39 (60,94 %) хворих 2-ї групи; задишка при фізичному навантаженні: у 16 (42,1 %) хворих 1-ї групи і 57 (89,06 %) хворих 2-ї групи. При об'єктивному огляді були виявлені приглушеність тонів серця у 36 (94,73 %) хворих 1-ї групи і 62 (91,18 %) хворих 2-ї групи; систолічний шум на верхівці серця: у 17 (44,74 %) хворих 1-ї групи і 37 (57,81 %) хворих 2-ї групи; екстрасистолічна аритмія виявлена у 27 (71,05 %) хворих 1-ї групи і 55 (85,94 %) хворих 2-ї групи (табл. 1 і 2).

Як видно із даних таблиць, зв'язки між клінічними, лабораторними та інструмен-

Таблиця 1. Вагомі клініко-лабораторні зв'язки хворих 1-ї групи (n=38)

Показник	Кількість хворих з виявленими змінами	Кількість хворих без виявлених змін	p-рівень значущості за критерієм Манна-Уїтні
<i>Колючий біль у ділянці серця</i>			
МК, Е/А	32	6	0,02
<i>Серцебиття у спокої</i>			
Давність діабету	11	27	0,01
ЗХС			
ІЛ-1β			
<i>Задишка при фізичному навантаженні</i>			
ТГ	16	22	0,01
ХС ЛПВЩ			
<i>Приглушеність тонів серця</i>			
НОМА-ІР	36	2	0,04
Зубець Т			
<i>Систолічний шум на верхівці</i>			
ХС ЛПНЩ	17	21	0,03
<i>Екстрасистолічна аритмія</i>			
ІМТ	27	11	0,01
Лептин			
Резистин			
ІЛ-1β			
ІЛ-6			
Е/А			
IVRT			

Таблиця 2. Вагомі клініко-лабораторні зв'язки хворих 2-ї групи (n=64)

Показник	Кількість хворих з виявленими змінами	Кількість хворих без виявлених змін	p-рівень значущості за критерієм Манна-Уїтні
<i>Колючий біль у ділянці серця</i>			
ІМТ	56	8	0,04
ОТ/ОС			0,04
ДАТ			0,03
ЧСС			0,01
ЗХС			0,03
Е/А			0,04
<i>Серцебиття у спокої</i>			
Давність діабету	39	25	0,008
ІМТ			0,001
ОТ/ОС			0,002
Нв1А			0,003
ХС ЛПВЩ			0,02
ІЛ-1 β			0,03
<i>Задихка при фізичному навантаженні</i>			
ІМТ	57	7	0,0008
Імунореакт. інсулін			0,007
ТГ			0,02
ХС ЛПВЩ			0,04
Лептин			0,003
Резистин			0,02
ІЛ-1 β			0,02
Е/А			0,004
<i>Приглушеність тонів серця</i>			
НОМА-ІР	62	2	0,02
Зубець Т			0,04
<i>Систолічний шум на верхівці</i>			
НОМА-ІР	37	27	0,01
<i>Екстрасистолічна аритмія</i>			
ІМТ	55	9	0,03
Лептин			0,02
Резистин			0,02
ІЛ-1 β			0,035
ІЛ-6			0,04
Е/А			0,025
ІVRT			0,03

тальними показниками суттєво різняться в групах з помірним і підвищеним ризиком розвитку ДКМП ЛШ. В одних випадках це пов'язано з тим, що в одній групі таких зв'язків немає, а в іншій є, або зв'язки є в обох групах, але рівні коефіцієнтів кореляції істотно різняться. Для прикладу розглянемо показник діастолічної дисфункції E/A, який достовірно різниться для хворих обох груп по відношенню до колючого болю в ділянці серця. З точки зору коефіцієнта кореляції Γ цей зв'язок більш виражений у хворих 1-ї групи ($\Gamma = -0,624$ при $p < 0,05$), тоді як у хворих 2-ї групи він незначний. Це означає, що зменшене значення E/A в 2-й групі не приводить до збільшення частоти колючих болю в ділянці серця, з іншого боку, воно значущо відрізняється від значення в 1-й групі за

З показників ЕКГ найбільш тісний зв'язок з клінічними ознаками спостерігається тільки для зубця Т, і цей зв'язок зводиться до більш частого спостереження приглушеності тонів серця при зменшенні зубця Т і є сильним негативним в обох групах ($\Gamma < -0,88$ при $p \leq 0,05$).

Порівняння процентної кількості хворих 1-ї і 2-ї груп, що мають екстрасистолічну аритмію, показало, що підвищена маса тіла значно впливає на порушення ритму серця і, можливо, зв'язана з продукцією адипокінів і прозапальних цитокінів у хворих на ЦД-2 з ІМТ $> 28,5$ кг/м². Так, на рис. 1 та 2, а, б можна бачити розмах екстрасистолічної аритмії в обстежуваних хворих і зв'язок виявленої екстрасистолії з вмістом лептину і резистину.

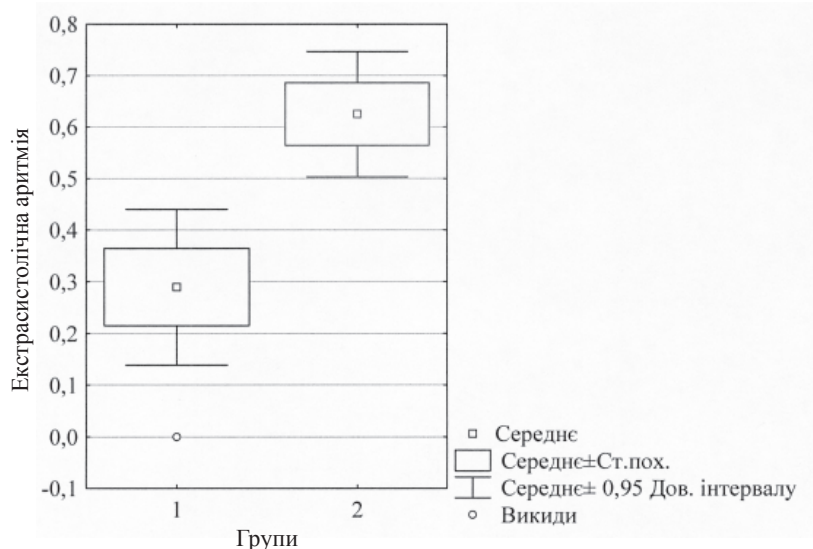


Рис. 1. Діаграма розмаху екстрасистолічної аритмії у хворих 1-ї і 2-ї груп

такою клінічною ознакою, як задишка при фізичній нарузі, з чого можна заключити, що зменшення E/A призводить до задишки при фізичному напруженні у хворих 2-ї групи, тоді як у хворих 1-ї групи це спричиняє лише появу колючого болю в серці.

Такий показник, як IVRT, що тісно пов'язаний з E/A, свідчить про достовірний значущий позитивний зв'язок із систолічним шумом на верхівці серця тільки в 2-й групі.

Такий важливий показник, як ЧСС, проявляється у зв'язках з клінічними ознаками тільки в 2-й групі хворих. До таких ознак належать частіша поява колючого болю в ділянці серця і приглушеність тонів серця.

Висновки

У обстежених хворих на ЦД-2 виявлений значущий достовірний зв'язок між клінічними ознаками (колючий біль в ділянці серця, серцебиття у спокої, задишка при фізичному навантаженні), даними об'єктивного обстеження (ІМТ, ОТ/ОС, ДАТ, ЧСС, приглушеність тонів серця, систолічний шум на верхівці серця, екстрасистолічна аритмія), отриманими лабораторними (глікозильований гемоглобін, імунореактивний інсулін, НОМА-IR, ЗХ, ТГ, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ, лептин, резистин, ІЛ-1 β , ІЛ-6) та інструментальними (Т, E/A, IVRT) дослідженнями. Причому зміни більш виражені у хворих з ІМТ $< 28,5$ кг/м²,

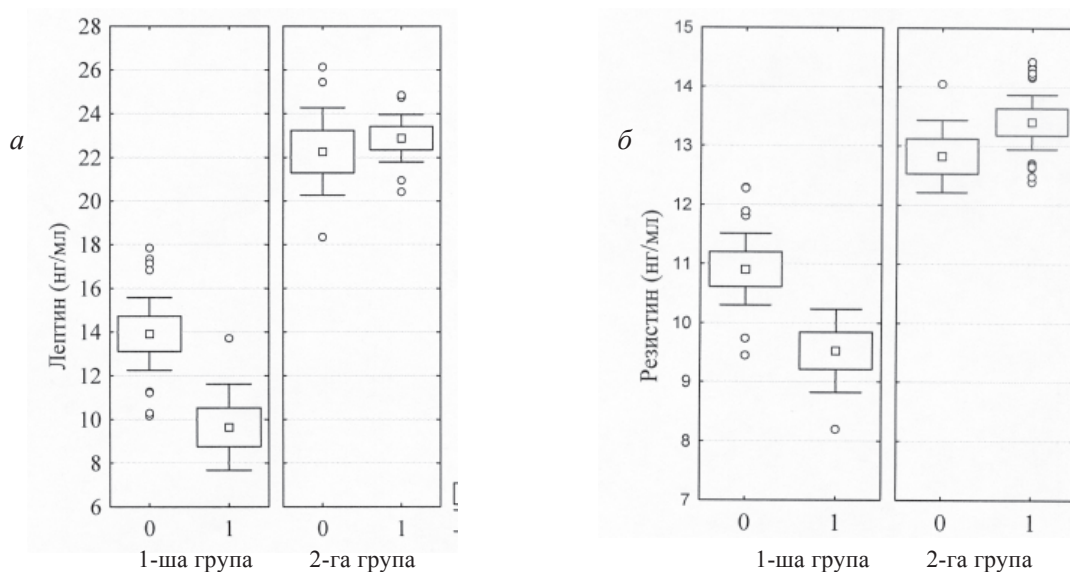


Рис. 2. Зв'язок екстрасистолічної аритмії з розмахом рівня лептину (а) і резистину (б) у хворих 1-ї та 2-ї груп (0 – екстрасистолії нема, 1 – екстрасистолія є)

що зв'язано, ймовірно, з тим, що поряд з порушенням вуглеводного обміну і наростанням глюкозотоксичності хворі з підвищеною масою тіла мають і метаболічні ускладнення ожиріння, дисліпідемію та прозапальну дію підвищеного рівня гормонів жирової тканини і прозапальних цитокінів ІЛ-1 β та ІЛ-6.

Перспектива подальших досліджень.

Необхідно дослідити розвиток метаболічної кардіоміопатії у хворих на ЦД-2 з підвищеною масою тіла для встановлення повної картини клініко-лабораторних, інструментальних ознак і метаболічних порушень міокарда, а також інших факторів.

Список літератури

1. IDF: Non-Communicable Diseases: time to pay attention to the silent killer // IDF. – 2010. (<http://www.idf.org/node/4383/>)
2. Дедов И. И. Диабетическое сердце: Causa Magna / И. И. Дедов, А. А. Александров // Сердце. – 2004. – Т. 3, № 1. – С. 5–8.
3. Постанова Кабміну України «Про затвердження державної цільової програми «Цукровий діабет» на 2009–2013 роки» / Аптека. – 2009. – № 688 (17).
4. Fischer V. W. Pathomorphologic aspects of muscular tissue in diabetes mellitus / V. W. Fischer, H. V. Varner, L. S. Larose // Hum Pathol. – 1984. – Vol. 15. – P. 1127–1136.
5. Обрезан А. Г. Структура серечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом 2 типа, диабетическая кардиомиопатия как особое состояние миокарда / А. Г. Обрезан, Р. М. Бицадзе // Вестник С.-Пб. ун-та. – 2008. – № 11 (2). – С. 47–53.
6. Патогенез «діабетичного серця» / Е. А. Джалілова, Ю. Я. Кривко, Е. В. Пальтов, І. В. Вілхова // Експерим. та клін. фізіологія і біохімія. – 2008. – № 4 (44). – С. 61–65.
7. Ashrafian H. Metabolic mechanisms in heart failure / H. Ashrafian, M. P. Frenneaux, L. H. Opie // Circulation. – 2007. – Vol. 116. – P. 434–448.
8. Altered myocardial substrate metabolism and decreased diastolic function in nonischemic human diabetic cardiomyopathy / L. J. Rijzewijk, R. W. van der Meer, H. J. Lamb [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2009. – Vol. 54, № 16. – P. 1524–1532.
9. Квиткова Л. В. Инсулинорезистентность и факторы, ее определяющие / Л. В. Квиткова, Т. С. Еленская, О. П. Благовещенская // Сиб. мед. журн. – 2008. – № 5. – С. 12–16.
10. Maury E. Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome / E. Maury, S. M. Brichard // Molecular and Cellular Endocrinology. – 2010. – Vol. 314. – P. 1–16.

11. 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. 20–23.
12. Аметов А. С. Комбинированная терапия как особенность управления сахарным диабетом типа 2 у кардиальных больных / А. С. Аметов, И. В. Козедубова // *Consilium medicum.* – 2007. – Т. 2, № 2. – С. 68–76.
13. Diabetic cardiomyopathy in uncomplicated type 2 diabetes is associated with the metabolic syndrome and systemic inflammation / M. Diamant, H. J. Lamb, J. W. Smit [et al.] // *Diabetologia.* – 2005. – Vol. 48, № 8. – P. 1669–1670.
14. Сергієнко В. О. Патогенез діабетичної кардіоміопатії / В. О. Сергієнко, О. О. Сергієнко, А. С. Єфімов // *Журн. АМН України.* – 2010. – Т. 16, № 2. – С. 225–244.
15. Кравчун Н. А. Особливості формування серцево-судинних ускладнень цукрового діабету 2 типу у хворих із різними проявами метаболічного синдрому та їх фармакологічна корекція : автореф. дис. ... докт. мед. наук : спец. 14.01.14 «Ендокринологія» / Н. А. Кравчун. – Харків, 2007. – 42 с.
16. Prisant L. M. Clinical trials and lipid guidelines for type 2 diabetes / L. M. Prisant // *Clin. Pharmacol.* – 2004. – Vol. 44. – P. 423–430.
17. Маньковский Б. Н. Предотвращение сердечно-сосудистых осложнений сахарного диабета / Б. Н. Маньковский // *Вісник фармакології та фармації.* – 2007. – № 2. – С. 20–25.
18. Соколова Л. К. Доказательные рекомендации по лечению пациентов с нарушениями углеводного обмена и заболеваниями сердечно-сосудистой системы / Л. К. Соколова // *Укр. мед. часопис.* – 2007. – № 2 (58). – III–IV. – С. 14–19.
19. Халафян А. А. Современные статистические методы медицинских исследований / А. А. Халафян. – М. : Изд-во ЛКИ, 2008. – С. 64–320.

Л.В. Журавлёва, Н.В. Сокольникова

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ПРИЗНАКИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

Обследованы 102 больных сахарным диабетом 2-го типа. У обследованных больных выявлена высокозначимая достоверная связь между клинико-лабораторными и инструментальными данными, которые включают жалобы, данные анамнеза, сведения о наличии повышенной массы тела, типе ожирения, уровне артериального давления, гликемии, индексе инсулинорезистентности, дислипидемии, наличии повышенного уровня адипокинов лептина и резистина, интерлейкинов 1β и 6, а также изменениях электрокардиографических и эхокардиографических показателей. Показано, что такая связь была более выраженной у больных с повышенным риском развития диастолической дисфункции и индексом массы тела более 28,5 кг/м². Эти изменения объясняются в первую очередь тем, что такие больные больше страдают от взаимосвязанных и взаимоотягощающих метаболических нарушений, обусловленных не только глюкозотоксичностью и инсулинорезистентностью, а и дислипидемией, гиперлептинемией, провоспалительным действием резистина, интерлейкинов 1β и 6.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, диабетическая кардиомиопатия, диастолическая дисфункция, повышенная масса тела.

L.V. Zhuravlyova, N.V. Sokolnikova

CLINICAL, LABORATORY AND INSTRUMENTAL FEATURES OF DIABETIC CARDIOMYOPATHY IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES

The study included 102 patients with type 2 diabetes. We examined patients revealed a highly significant relationship between the significant clinical, laboratory and instrumental data, which include complaints, history data, the presence of increased body weight and type of obesity, blood pressure, glycemic index of insulin resistance, dyslipidemia, the presence of elevated levels of adipokines leptin and resistin, interleukins 1β and 6, as well as changes in electrocardiographic and echocardiographic indices. At the same time this relationship was more pronounced in patients with increased risk of diastolic dysfunction and body mass index over 28.5 kg/m². These changes are due primarily to the fact that these patients suffer from interconnected metabolic disorders caused by not only elevated levels of glucose and insulin resistance, but dyslipoproteinemia, hyperleptinemia, pro-inflammatory action of resistin, interleukins 1β and 6.

Key words: diabetes mellitus, diabetic cardiomyopathy, diastolic dysfunction, increased body weight.

Поступила 28.02.12