

Изучение состояния больных сахарным диабетом типа 2 с помощью индекса клинико-метаболического статуса

К. С. Хаппалаева

Кафедра внутренних болезней, Азербайджанский Медицинский Университет, Баку

K. S. Khappalaeva

Studying of a Patient Condition with Diabetes Mellitus Type 2 by Means of an Index of the Clinico-Metabolic Status

Three hundred and fifty type II diabetics (202 men and 148 women) were examined. By means of a computer program, 350 apparently healthy people were created as a control group. An index of the clinical-metabolic status (iCMS) was devised for the study to measure changes in metabolic conditions. Using the iCMS, the conditions of 28 female and 42 male diabetics were analyzed, showing that iCMS reflects changes in the clinical-metabolic condition of type II diabetic patients, and reveals major risk factors in the development of chronic complications.

Keywords: diabetes mellitus non-insulin dependent, metabolism, lipid metabolism.

Реферат

Было обследовано 350 больных сахарным диабетом (СД) типа 2 (202 - мужчины и 148 - женщин). В качестве группы контроля были созданы 4 виртуальные группы здоровых людей (350) с помощью компьютерной программы. Был разработан индекс клинико-метаболического статуса (иКМС). Чтобы оценить в какую сторону произошли изменения в метаболическом состоянии больных СД типа 2, была подобрана группа из 28 женщин и 42 мужчин с сахарным диабетом типа 2. Комплексно оценивалось состояние больных с помощью иКМС. Проведенное исследование показало, что иКМС действительно комплексно отражает изменения в клинико-метаболическом состоянии больных СД типа 2, учитывая основные факторы риска развития хронических осложнений.

Ключевые слова: диабет сахарный инсулиннезависимый, обмен веществ, липидный метаболизм.

Введение

Макрососудистые осложнения (инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, мозговой инсульт и др.) являются главной причиной смерти у больных СД 2 типа. По результатам длительного исследования UKPDS выделены следующие факторы риска ИБС и ее основных осложнений у больных СД 2 типа (в порядке снижения значимости): повышение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХСЛПНП); увеличение диастолического артериального давления (АД); курение; низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП); повышение уровня гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) [1]. Установлено, что даже в «дебюте» сахарного диабета типа 2 (т. е. при первом обращении к эндокринологу) у пациента уже можно выявить многообразие симптомов и синдромов: ожирение – у 80% больных; артериальная гипертония – 50%; дислипидемия – 50%; ишемическая болезнь сердца – 30%; поражение сосудов нижних конечностей – 30%; ретинопатия – 15%; нейропатия – 15%; нефропатия – 5% [2-4].

Таким образом, для того, чтобы предотвратить развитие осложнений диабета необходимо вести мониторинг основных факторов риска. Такими факторами являются показатели состояния углеводного обмена, в первую очередь гликогемоглобин, как наиболее стабильный показатель, показатели состояния обмена липидов (уровни общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой плотности) (ХСЛПВП), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХСЛПНП), триглицеридов (ТГ), артериальное давление (АД), масса тела. Динамическое наблюдение за состоянием больных сахарным диабетом

вообще, и сахарным диабетом типа 2 в частности, показывает, что в условиях реальной клинической практики изменения различных показателей, указанных выше факторов риска, развитие хронических осложнений диабета не всегда носят однонаправленный характер. Так, улучшение гликемии натощак далеко не всегда сопровождается улучшением гликемического профиля или гликогемоглобина. Снижение уровня гликогемоглобина не всегда влечет за собой снижение артериального давления или улучшение состояния обмена липидов. Даже в пределах обмена липидов изменение одного показателя, например, снижение уровня общего холестерина, не всегда сопровождается улучшением других показателей: уровень триглицеридов может при этом повыситься, а уровень холестерина ЛПВП может снизиться. Таким образом, представляется чрезвычайно важной разработка метода комплексной оценки клинико-метаболического состояния больного сахарным диабетом типа 2.

Цель исследования - разработка метода комплексной оценки клинико-метаболического состояния больного сахарным диабетом типа 2.

Материал и методы

Для получения комплексного показателя, позволяющего в целом оценивать состояние больного сахарным диабетом типа 2, обследовано 350 больных с СД типа 2 (202 мужчины и 148 женщин). В качестве группы контроля были созданы 4 виртуальные группы здоровых людей (350) с помощью компьютерной программы, которой задавались искомые показатели и их ограничения. Виртуальные группы здоровых людей были использованы,

потому что практически невозможно подобрать группу в возрасте 40-70 лет с СД типа 2 и с одновременно нормальными показателями гликогемиоглобина, АД, массы тела и липидного спектра для контрольной группы здоровых людей.

Выбирали пол, желаемое количество виртуально здоровых людей и получали соответствующий каждому из них искомый показатель. Одновременно по каждому показателю вычисляли: среднее, мин., макс. квадратичное отклонение, дисперсию и стандартное отклонение. Программе были заданы 8 показателей (ИМТ, HbA1c, САД, ДАД, ОХС, ТГ, ХСЛПНП, ХСЛПВП), которые соответствуют международным нормативам [7-10].

Наряду с общеклиническими методами проводили исследования уровня гликогемиоглобина, общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой и низкой плотности, триглицеридов, а также расчет ИМТ.

ИМТ вычисляли как отношение массы тела в кг к квадрату роста (в метрах). HbA1c (гликогемиоглобин) определяли на аппарате NicoCard Reader II (Axis-Shield PoC AS, Норвегия). САД и ДАД определяли в положении сидя в соответствии с современными международными рекомендациями. Уровни общего холестерина (ОХС), ХСЛПВП, ТГ определяли на аппарате Cobas MIRA (Roche) с помощью реактивов фирмы Cromatest, Linear Chemicals (Испания).

Для создания дискриминантных коэффициентов, включенные в исследование больные и виртуально здоровые были разделены на 2 большие группы с равным количеством участников: группу обучения (на которой проводилась разработка формулы) и группу контроля. В группе обучения, отдельно для мужчин и женщин, были рассчитаны дискриминантные коэффициенты и вычислен индекс клинко-метаболического статуса (иКМС). иКМС в комплексе отражает вклад каждого из основных параметров, влияющих на развитие и прогрессирование осложнений у больных СД типа 2, и рассчитывается по формуле: $иКМС = a_1x_1 + a_2x_2 + a_3x_3 + a_4x_4$, где x_1 – ИМТ; x_2 – HbA1c; x_3 – индекс показателя АД; x_4 – ММ-индекс

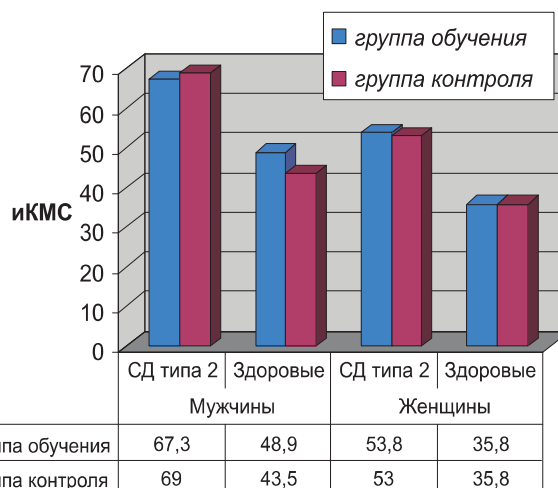


Рис. 1. Значения иКМС в исследуемых группах.

атерогенности [5], a_1 - a_4 дискриминантные коэффициенты [6].

Рассчитывали комплексный показатель АД по формуле: $АД = (САД \times \text{дискриминантный коэффициент САД}) + (ДАД \times \text{дискриминантный коэффициент ДАД})$

Рассчитывали комплексный показатель АД по формуле: $АД = (САД \times \text{дискриминантный коэффициент САД}) + (ДАД \times \text{дискриминантный коэффициент ДАД})$.

ММ-индекс атерогенности определяли с помощью компьютерной программы, в готовый интерфейс которой вносили величины ОХС, ТГ, ХСЛПВП. Величина ХСЛПНП или вносится в компьютер врачом (если этот показатель был исследован в лаборатории), или вычисляется программой по общеизвестной формуле: $ХСЛПНП = ОХС - ХСЛПВП - ТГ/5$ [7]. Далее программа автоматически вычисляет показатель, отражающий состояние липидного обмена.

Чтобы оценить, в какую сторону произошли изменения в метаболическом состоянии больных СД типа 2 на фоне проводимой терапии, направленной на нормализацию основных метаболических показателей (массы тела, артериальное давление, углеводный и липидный об-

Таблица 1

Клинико-метаболическая характеристика группы женщин и мужчин с сахарным диабетом типа 2 в начале и конце исследования

Показатель для мониторинга	Женщины в начале исследования (n = 28), X ± SD	Женщины в конце исследования (n = 28), X ± SD	Мужчины в начале исследования (n = 42), X ± SD	Мужчины в конце исследования (n = 42), X ± SD
ИМТ, кг/ м2	33,7 ± 6,46	32,5 ± 6,04*	29,1 ± 4,16	28,4 ± 3,20*
HbA1c, мг%	9,4 ± 2,23	7,2 ± 1,02**	9,3 ± 1,68	7,1 ± 0,63**
САД, мм.рт.ст	144,8 ± 21,24	128,5 ± 11,95***	140 ± 20,45	125,2 ± 8,49**
ДАД, мм.рт.ст.	90,2 ± 11,85	81,7 ± 5,31***	91,7 ± 12,18	81,9 ± 5,82**
Показатель АД	35,6 ± 4,74	32 ± 2,17**	37 ± 5,01	33,1 ± 2,11**
ОХС, мг/дл	219,7 ± 62,19	156,6 ± 37,1**	244,4 ± 106,19	160,6 ± 37,12**
ТГ, мг/дл	201,1 ± 64,02	169,5 ± 46,37****	283,6 ± 145,03	166,1 ± 49,48**
ЛПВП, мг/дл	45,4 ± 7,88	51,4 ± 5,8***	44,3 ± 9,54	49,5 ± 4,95***
ММ индекс атерогенности	527,5 ± 216,13	388,6 ± 22,24***	601,5 ± 346,15	378,7 ± 41,52**

Примечание: * - p > 0,05; ** - p < 0,001; *** - p < 0,01; **** - p < 0,05.

мен), была подобрана группа из 28 женщин и 42 мужчин с сахарным диабетом типа 2. Средний возраст мужчин составил $50,9 \pm 7,84$ лет, средний возраст женщин – $54,9 \pm 9,11$ лет. Средняя продолжительность терапии – $21,2 \pm 19,52$ месяца. У всех больных определялись: ИМТ, САД, ДАД, HbA1c, ОХС, ТГ, ХСЛПВП до и на фоне терапии. Комплексно оценивалось состояние больных с помощью иКМС.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета прикладных программ EXCELL 7.0. Определялись средняя арифметическая (M) и стандартное отклонение (SD). Различия в сравниваемых группах оценивались по критерию Стьюдента (t) и считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Были получены в группе обучения значения дискриминантных коэффициентов у мужчин: ИМТ - 0,8, HbA1c - 1,47, САД - 0,12, ДАД - 0,22, АД - 0,78, ММ - индекс атерогенности - 0,005. Показатели у женщин составили: для ИМТ - 0,59, HbA1c - 0,98, САД - 0,009, ДАД - 0,25, АД - 0,59, ММ индекса атерогенности - 0,007 (рис. 1).

Значения иКМС в группе обучения у больных СД типа 2 мужчин колебались от 51,8 до 91,3, что на 58,6% больше, чем у здоровых, где иКМС находился в пределах от 34,5 до 50 ($p < 0,001$).

Показатель иКМС в группах женщин с СД колебался от 41,6 до 66,9, а это на 48% больше, чем у виртуально здоровых, где иКМС находился в пределах от 30,4 до 39,1 ($p < 0,001$).

Различия в иКМС в группах мужчин и женщин с СД типа 2 были статистически значимыми ($p < 0,001$), превышая на 30,2% показатель иКМС в группе мужчин над женщинами. В группах виртуально здоровых мужчин иКМС на 21,5% превышал данный показатель в группах здоровых женщин ($p < 0,001$).

Рассчитанный, у мужчин с диабетом из группы обучения, индекс КМС только на 2,5% был меньше, чем в группе контроля ($p < 0,05$). У виртуально здоровых мужчин в группах обучения и контроля прослеживаются незначительные различия в исследуемых параметрах (рис. 1).

Разница в 1,5% между средними значениями иКМС у больных СД типа 2 женщин группы обучения и контроля была статистически не значима ($p > 0,05$). Аналогичная ситуация наблюдалась в группах виртуально здоровых женщин.

Возможные максимальные значения иКМС, рассчитанные в группе здоровых мужчин составили - 54,0, у женщин - 43,1. Эти цифры взяты за ориентир верхней границы нормы при оценке изменения показателей в исследуемых группах и у конкретного пациента. Основные исследуемые метаболические параметры в группе из 28 женщин и 42 мужчин в начале и конце исследования представлены в таблице 1.

У больных СД типа 2 женщин в начале исследования уровень ИМТ колебался от 24 до $48,5 \text{ кг/м}^2$, что в среднем

составило $33,7 \pm 6,46 \text{ кг/м}^2$, а на фоне проводимой терапии данный показатель снизился и находился в пределах $23,5-45 \text{ кг/м}^2$, что в среднем составляло $32,5 \pm 6,04 \text{ кг/м}^2$. Из 28 женщин с СД типа 2 ИМТ у 4-х на фоне терапии не изменился, у 2-х пациенток увеличился, у остальных 22 – снизился незначительно. Значения ИМТ у пациенток в начале исследования соответственно превышало ($p > 0,05$) данный показатель в конце исследования на 3,7%.

В начале исследования в состоянии компенсации углеводного обмена (HbA1c от 6 до 6,5%) не находилась ни одна женщина. На долю субкомпенсации углеводного обмена (HbA1c от 6,6 до 7,0%) приходилась 1 пациентка из 28. Остальные 27 женщин находились в состоянии декомпенсации углеводного обмена (имели значения гликогемоглобина более 7%). В конце исследования состояние компенсации углеводного обмена было достигнуто у 8 из 28 пациенток, в состоянии субкомпенсации находилось 7 пациенток, остальные 13 женщин имели гликогемоглобин более 7%. У всех пациенток проведенная терапия способствовала улучшению показателей гликогемоглобина. Нормальные показатели АД [197] ($120-129/80-84 \text{ мм. рт. ст.}$) в начале исследования имели 5 пациенток из 28; высокое нормальное АД ($130-139/85-89 \text{ мм. рт. ст.}$) наблюдалось у 6 больных. I-ю степень АГ (АД $140-159/90-99 \text{ мм. рт. ст.}$) страдало 8 женщин; II-ю степень АГ имело 5 пациенток; III-я, (тяжелая) форма АГ (АД $\geq 180/ \geq 110 \text{ мм. рт. ст.}$) наблюдалась у 2 больных СД женщин. На изолированную систолическую гипертонию (АД $\geq 140/ < 90 \text{ мм. рт. ст.}$) приходилось 2 пациентки из 28.

На фоне проведенной терапии значения АД претерпели следующие изменения: нормальные показатели АД наблюдались уже у 15 пациенток из 28, у 6 цифры АД соответствовали высокому нормальному уровню, 4 женщины имели I-ю степень АГ, у 3 – изолированная систолическая гипертония. II и III степень АГ не наблюдалась ни у одной из пациенток. У всех женщин с СД типа 2 на фоне терапии показатели АД улучшились. При этом до начала терапии у 8 женщин из 28 значения ОХС соответствовали норме ($< 190 \text{ мг/дл}$). На фоне терапии число пациенток с нормальными значениями ОХС увеличилось до 23. У всех пациенток лечение способствовало улучшению показателей ОХС. До начала терапии нормальные уровни ТГ наблюдались у 9 из 28 больных СД типа 2 женщин. На фоне терапии нормальный уровень триглицеридов наблюдался у 10 пациенток. При этом, у 8 пациенток на фоне терапии уровень ТГ повысился. До начала терапии 15 пациенток имели нормальные показатели ХСЛПВП ($> 46 \text{ мг/дл}$). На фоне терапии количество женщин с нормальными показателями липопротеидов высокой плотности возросло до 24. Только у 1 женщины в конце исследования количество ХСЛПВП снизилось. До начала терапии нормальные показатели ХСЛПВП ($< 115 \text{ мг/дл}$) имело 12 пациенток из 28. На фоне терапии уже у 26 женщин значения ХСЛПВП укладывались в норму. Терапия способствовала улучшению данного показателя у всех пациенток. ММ индекс атерогенности колебался у паци-

енток в начале исследования от 363 до 1096, составив в среднем $527,5 \pm 216,13$, а в конце исследования находился в диапазоне от 363 до 469, что в среднем соответствовало $388,6 \pm 22,24$. Разница в 35,7% бала статистически значима ($p < 0,01$) и в общем характеризует улучшение липидного обмена на фоне проводимой терапии.

Как видно из таб. 1, у мужчин с СД типа 2 на момент включения в исследование ИМТ колебался от 22 до 39 кг/м², составив в среднем $29,1 \pm 4,16$ кг/м², что превысило средние показатели на конец исследования всего на 2,5% ($p > 0,05$), которые составили $28,4 \pm 3,2$ кг/м². У 7 больных на фоне терапии ИМТ повысился, у 4 остался неизменным. На момент включения в исследование в состоянии компенсации углеводного обмена (HbA_{1c} от 6 до 6,5%) не находился ни один пациент. На долю субкомпенсации углеводного обмена (HbA_{1c} от 6,6 до 7%) приходился 1 больной СД типа 2 из 42. Остальные пациенты имели декомпенсацию по углеводному обмену. На фоне проведенной терапии компенсация углеводного обмена была достигнута у 8 пациентов, 15 больных находилось в состоянии субкомпенсации углеводного обмена. 19 пациентов имели декомпенсацию. При этом, у всех больных диабетом мужчин, уровень гликогеоглобина снизился на конец исследования. На фоне проводимой терапии уровень АД изменился следующим образом: нормальные показатели АД наблюдались у 24 пациентов из 42. Высокое нормальное давление имели 14 больных. АГ I степени страдало 3 пациентов. У 1 больного наблюдалась изолированная систолическая гипертензия. АГ II и III степени не выявлено ни у одного из включенных в исследование пациентов. У всех больных с повышенными цифрами АД проводимая терапия способствовала улучшению показателей артериального давления. До начала терапии нормальные значения ОХС (< 190 мг/дл) имело 9 больных из 42. На фоне терапии ОХС укладывался в норму у 33 пациентов. У 2 пациентов на фоне лечения значения ОХС повысились. До начала терапии только у 4 пациентов показатели ТГ укладывались в норму (< 150 мг/дл). В конце исследования 18 больных СД имели нормальные значения ТГ. На фоне терапии у 4-х пациентов показатели ТГ повысились. До начала терапии нормальные показатели ХСЛПВП (> 40 мг/дл) имели 29 пациентов. На фоне терапии все больные диабетом мужчины имели нормальные значения липопротеидов высокой плотности. У 7 пациентов уровень ХСЛПВП снизился, хотя укладывался в пределы нормы. У 5 из 42 больных СД типа 2 мужчин показатели ММ ИА увеличились на фоне проводимой терапии, у 1 пациента не изменились. У остальных больных ММ индекс атерогенности снизился на конец исследования, что говорит об улучшении комплексного показателя обмена липидов. В начале исследования в группе из 28 женщин на фоне проводимой терапии иКМС колебался от 45,8 до 70,2, а в

конец исследования находился в пределах от 41,3 до 56,3 ($p < 0,001$). В группе из 42 мужчин иКМС колебался от 58,1 до 82,2, а в конце исследования находился в пределах от 54 до 66,8 ($p < 0,001$). У всех пациентов иКМС снизился в конце исследования, что позволяет сделать вывод об улучшении их метаболического статуса на фоне проводимой терапии. При проведении корреляционного анализа было выявлено, что наибольший вклад в иКМС у больных СД типа 2 вносил показатель артериального давления. Далее следовали ИМТ, HbA_{1c} и ММ индекс атерогенности. Также было продемонстрировано, что основной вклад в изменение иКМС на фоне терапии вносит изменение общего показателя АД, HbA_{1c} и ММ индекса атерогенности, в то время, как вклад изменения ИМТ оказался наименьшим, что обусловлено длительностью терапии, включенных в исследование пациентов.

Вывод

Для предотвращения развития хронических осложнений сахарного диабета необходимо вести мониторинг основных факторов риска: определять содержание гликогеоглобина, ОХС, ТГ, ХСЛПВП, вычислять ИМТ, измерять АД. Применение иКМС позволяет осуществить комплексную оценку динамики изменения клинико-метаболического статуса больных СД типа 2.

Литература

1. Haffner S, Lehto S, Ronnema T, et al. Mortality from Coronary Heart Disease in Subjects with Type 2 Diabetes and in Nondiabetic Subjects with and without Prior Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 1998;339:229-234.
2. Geoffrey V, Pickup J, Williams G. Textbook of diabetes. *Blackwell Scientific Publications.* 1991:24-29.
3. Балаболкин МИ. Диабетология. М.: Медицина, 2000;671.
4. Дедов ИИ. Проблема ожирения: от синдрома к заболеванию. *Ожирение и метаболизм.* 2006;1(6);2-4.
5. Мамедов АА., Алиева ТТ, Мирзазаде МВ. Математические аспекты комплексной оценки состояния обмена липидов. *Az Metabolism J.* 2007;1:36-41.
6. Гублер ЕВ. Вычислительные методы распознавания патологических процессов. Москва: Медицина, 1970;28-33.
7. Назаренко ГИ, Кишкун АА. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований. М.: Медицина, 2002;146-156.
8. Мамедов АА, Хаппалаева КС. Создание и применение групп виртуальных здоровых людей в научных работах. *Современные достижения Азербайджанской медицины.* 2008;3:94-96.
9. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes care.* 2008;31(supl. 1):12-54.

Corresponding author

Khappalaeva, Kamilla Suleimanovna, Assistant Professor
 Internal Diseases Department
 Azerbaijan Medical University
 23, Bakixanov Street, Baku-1022
 Azerbaijan
 Tel.: ++994503417078
 E-mail: nauchnaya@rambler.ru

Manuscript received August 01, 2010; revised manuscript October 01, 2010