

**ДИАГНОСТИКА НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА
ПРИ ВЫЯВЛЕНИИ КОРОНАРНОГО КАЛЬЦИНОЗА
У ЛИЦ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ**

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Беларусь

Инсулинорезистентность (ИР) является центральным механизмом эволюции как сахарного диабета 2-го типа, так и генерализованного метаболического синдрома (МС) в целом [1, 2]. Она тесно связана с сердечно-сосудистыми факторами риска, такими как артериальная гипертензия (АГ) и дислипидемия, вносящими существенный вклад в развитие ишемической болезни сердца (ИБС), поэтому для уменьшения риска развития осложнений необходимо не только достижение компенсации углеводного обмена, но и комплексная коррекция остальных метаболических нарушений [3]. Существенная роль ИР в патогенезе атеросклероза заключается, по-видимому, не столько в прямом действии на активацию эндотелия, пролиферацию гладкомышечных клеток, сколько в ее ассоциации с другими метаболическими нарушениями, каждое из которых обладает атерогенным потенциалом [4, 5]. Гиперинсулинемия лежит в основе целого каскада метаболических изменений, которые прямо или опосредованно влияют на изменение коагуляционных свойств крови и прогрессирование коронарного кальциноза. Поражение сосудов микроциркуляторного русла почек влечет за собой формирование нефропатии и усугубление тяжести АГ [6]. Изменение функциональной активности тромбоцитов при МС приводит к повышению их адгезивной и агрегационной способности. Большинство исследователей полагают, что

именно тромбоцитарное звено в условиях ИР становится основным фактором, определяющим склонность к тромбообразованию [7]. Высокая распространенность ИР в популяции свидетельствует, что ее диагностика является в настоящее время приоритетной проблемой. Пациенты с избытком массы тела, показателем отношения окружности талии к окружности бедер более 0,8, АГ, признаками дислипидемии требуют углубленного поиска нарушений углеводного обмена с целью максимально раннего назначения комплексной терапии, направленной на стимуляцию обменных процессов, повышение чувствительности тканей к инсулину без стимуляции его секреции, что может привести к полному или частичному восстановлению обменных нарушений, торможению развития и прогрессирования коронарного атеросклероза [8–11]. Цель исследования: оценить нарушения углеводного обмена, секреторную дисфункцию жировой ткани, усугубляющую проявления инсулинорезистентности, и их влияние на развитие коронарного кальциноза у лиц с метаболическим синдромом.

Участниками исследования стали 147 человек в возрасте от 30 до 52 лет. В основную группу были включены 59 пациентов с метаболическим синдромом. Средний возраст обследуемых в основной группе составил $46,42 \pm 4,54$ лет, давность существования ИБС по результатам анализа амбулаторных карт — $2,25 \pm 0,73$ года. Группу сравнения составили 58 пациентов с ИБС, не имеющие МС. Контрольная группа была сформирована из 30 соматически здоровых лиц, у которых отсутствовали анамнестические и клинические признаки ИБС, артериальной гипертензии и диагностические критерии МС. Достоверных различий между группами пациентов с ИБС по длительности заболевания и проводимому медикаментозному лечению не отмечено. Группы исследования также были сопоставимы с контрольной по возрасту и половому составу.

Исследование *углеводного обмена* включало определение уровня глюкозы гексокиназным методом с использованием коммерческих наборов GLUCOSE «E-D», Витал Диагностик (Россия); гликированного гемоглобина с использованием диагностических наборов «Glycohemoglobin HbA-test» фирмы «Human» методом конкурентного иммуноферментного анализа на автоматическом анализаторе DiasSTAT (Bio-Rad, США); иммунореактивного инсулина методом радиоиммунологического конкурентного анализа с использованием тест-систем рио-ИНС-ПГ-1²⁵ производства Республіки Беларусь, выполнение перорального теста толерантности к глюкозе (ПТТГ), выделение показателей ИР. Сывороточную концентрацию *адипоцитокінов* определяли методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов фирмы DRG Int., Inc. (США). Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) коронарных артерий выполнялась в пошаговом режиме при толщине среза 2,0 мм на протяжении от синусов Вальсальвы до нижней границы сердца в сочетании с проспективной ЭКГ-синхронизацией на рентгеновском компьютерном томографе «LightSpeed Pro 16» GE Medical Systems (США).

У больных с ишемической болезнью сердца и метаболическим синдромом отмечено повышение секреции лептина ($41,37 \pm 6,29$ нг/мл, $15,24 \pm 1,67$, $p < 0,01$) независимо от наличия и локализации жировых отложений, снижение сывороточной концентрации адипонектина ($6,14 \pm 0,39$ мкг/мл, $17,64 \pm 1,68$ мкг/мл,

$p < 0,001$), индекса соотношения адипонектин : лептин ($0,382 \pm 0,009$, $3,64 \pm 0,211$, $p < 0,05$).

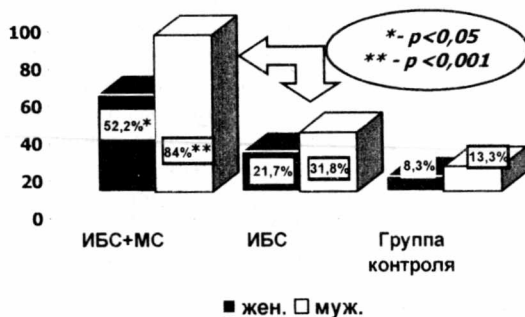


Рис. 1. Распространенность гиперлептемии среди больных ишемической болезнью сердца и здоровых лиц

Доля лиц, имеющих повышенное содержание лептина в крови, оказалась достоверно выше среди мужчин основной группы исследования (рис. 2, $\chi^2 = 6,05$, $p < 0,001$), индексе соотношения секретируемых адипоцитокинов — минимальным у больных ИБС с ожирением ($0,271 \pm 0,014$, $0,492 \pm 0,023$, $p < 0,05$).

Коронарный атеросклероз у мужчин с МС протекал на фоне более неблагоприятных показателей инсулинорезистентности по сравнению с женщинами, пациентами из группы ИБС и здоровыми лицами (табл. 1).

Таблица 1

Показатели инсулинорезистентности у больных ИБС и здоровых лиц с учетом пола обследуемых

Индексы ИР (M ± m)	Группа ИБС+МС		Группа ИБС		Группа контроля	
	муж. (n = 25)	жен. (n = 23)	муж. (n = 22)	жен. (n = 23)	муж. (n = 18)	жен. (n = 12)
HOMA-IR	$7,34 \pm 0,28^{a\delta}$	$5,63 \pm 0,24^a$	$3,19 \pm 0,08$	$2,82 \pm 0,32$	$2,86 \pm 0,25$	$2,14 \pm 0,06$
FIRI	$6,32 \pm 0,54^{a\psi}$	$5,28 \pm 0,34^{a\psi}$	$3,17 \pm 0,11^{\infty}$	$3,12 \pm 0,08^*$	$1,67 \pm 0,04$	$1,49 \pm 0,02$
QUICKI	$0,195 \pm 0,014^a$	$0,21 \pm 0,011^a$	$0,329 \pm 0,024$	$0,322 \pm 0,006$	$0,352 \pm 0,018$	$0,327 \pm 0,012$
Belfiore	$0,018 \pm 0,002^a$	$0,025 \pm 0,008^*$	$0,039 \pm 0,003^a$	$0,032 \pm 0,006^*$	$0,098 \pm 0,002$	$0,076 \pm 0,004$
Caro	$0,87 \pm 0,04^{*\psi}$	$1,12 \pm 0,03$	$1,17 \pm 0,12$	$1,16 \pm 0,11$	$1,20 \pm 0,16$	$1,17 \pm 0,08$

Примечания: ¹ — достоверность различия показателей при сравнении с группой ИБС при $p < 0,05$; ^ψ — при $p < 0,01$; * — при $p < 0,001$; [∞] — достоверность различия показателей при сравнении с группой контроля при $p < 0,05$; [•] — при $p < 0,01$; [□] — при $p < 0,001$; [§] — достоверность различия показателей при сравнении внутри группы при $p < 0,05$; [■] — при $p < 0,001$.

Показатели кальциевого индекса (КИ), рассчитанные по стандартной методике AJ-130 и Volume-130, у больных ИБС, имеющих метаболический синдром, достоверно превышали результаты пациентов группы сравнения (рис. 1), причем при МС преимущественно поражаются проксимальные отделы коронарных

артерий (LMA $86,36 \pm 7,32$ %, $45,0 \pm 11,12$ %, $p < 0,01$; RCA $77,27 \pm 8,93$ %, $25,0 \pm 9,68$ %, $p < 0,001$).

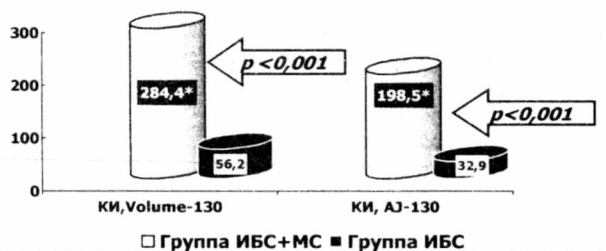


Рис. 2. Скрининговые значения кальциевого индекса у больных ишемической болезнью сердца

Установлено увеличение коронарного кальциноза у лиц с метаболическим синдромом при двух- и трехсосудистом поражении (табл. 2), наличии гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий (табл. 3).

Таблица 2

Показатели поражения коронарных артерий у лиц с метаболическим синдромом по результатам скрининга коронарного кальция и КТ-ангиографии

Показатель КИ Me (25–75 %)	Поражение коронарных артерий по данным МСКТ с контрастным усилением		
	Однососудистое	Двухсосудистое	Трёхсосудистое
AJ-130, ед	51,5 (36,0; 68,5)*♦	154,0 (125,5; 196,0)■	267,5 (195,0; 361,5)
Volume-130, мм ²	84,5 (69,5; 108,0)**♦	193,5 (175,0; 231,0)■	292,0 (225,0; 398,5)

Примечания: * — достоверность различия показателей при сравнении с группой пациентов, имеющих двухсосудистое поражение коронарного русла, при $p < 0,05$, ** — при $p < 0,01$; ■ — достоверность различия показателей при сравнении с группой пациентов, имеющих трехсосудистое поражение, при $p < 0,05$; ♦ — при $p < 0,001$.

Таблица 3

Показатели кальциноза коронарных артерий у пациентов с МС в зависимости от гемодинамической значимости стенозов

Показатель КИ (M ± m)	Поражение коронарных артерий по данным МСКТ	
	Стенозы ≤ 50 %	Стенозы > 50 %
AJ-130, ед	123,54 ± 10,19***	365,28 ± 34,73
Volume-130, мм ²	137,46 ± 12,34***	372,94 ± 32,67

Примечание: *** — достоверность различия показателей при $p < 0,001$.

Для определения влияния показателей углеводного обмена на величину кальциевого индекса использовали многофакторный дисперсионный анализ. Выявлено, что с увеличением возраста и индекса массы тела, усугублением инсулинорезистентности отмечается увеличение кальциноза коронарных артерий. Нарушение секреторной активности жировой ткани ассоциируется с увеличением кальциевого индекса и тяжести атеросклеротического поражения сосудов сердца. Доля дисперсии (δ^2) остаточного фактора составила 18 %, что позволяет считать полученные аналитические данные статистически достоверными.

Заключение:

1. Коронарный атеросклероз у мужчин с МС протекает на фоне неблагоприятных показателей инсулинорезистентности и выраженной секреторной дисфункции жировой ткани по сравнению с женщинами, пациентами из группы ИБС и здоровыми лицами: выявлены достоверные межгрупповые различия средних значений индексов HOMA-IR ($p < 0,001$), FIRI ($p < 0,01$), Caro ($p < 0,05$), QUICKI ($p < 0,001$) и Belfiore ($p < 0,001$).

2. Среди мужчин основной группы исследования преобладают пациенты, имеющие повышенное содержание лептина в крови (84,0 %, 31,8 %, $\chi^2 = 6,05$, $p < 0,001$), индекс соотношения секретируемых адипоцитокинов минимален у лиц с ожирением ($0,271 \pm 0,014$, $0,492 \pm 0,023$, $p < 0,05$).

3. При усугублении инсулинорезистентности и секреторной дисфункции жировой ткани отмечается увеличение кальциноза коронарных артерий ($\delta_1^2 = 48\%$, $\delta_2^2 = 34\%$).

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин, М. И. Новая классификация, критерии диагностики и показатели компенсации сахарного диабета / М. И. Балаболкин, Е. М. Клебанова, В. М. Кремская // *Терапевт. арх.* 2000. № 10. С. 5–10.
2. Bergman, R. N. The evolution of beta-cell dysfunction and insulin resistance in type 2 diabetes / R. N. Bergman, D. T. Finegood, S. E. Kahn // *Eur. J. Clin. Invest.* 2002. Vol. 32. № 2. P. 35–45.
3. Cardiac events in 735 type 2 diabetic patients who underwent screening for unknown asymptomatic Coronary Heart Disease / E. Fagila [et al.] // *Diabetes Care.* 2002. Vol. 25. № 4. P. 2032–2036.
4. Бессесен, Д. Избыточный вес и ожирение. Профилактика, диагностика и лечение / Д. Бессесен, Р. Г. Кушнер; пер. с англ. под ред. И. М. Балкарова; под общ. ред. Н. А. Мухина. М.: БИНОМ, 2004. 286 с.
5. Дедов, И. И. Эндокринология / И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко, В. В. Фалеев. М.: Медицина, 2000. 519 с.
6. Забаровская, З. В. Этиопатогенетические признаки развития диабетической нефропатии и разработка новых диагностических критериев поражения почек у больных сахарным диабетом / З. В. Забаровская // *Рецепт.* 2000. № 5. С. 75–81.
7. Bonetti, P. O. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk / P. O. Bonetti, L. O. Lerman, A. Lerman // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2003. Vol. 23. № 2. P. 168–175.
8. Bonora, E. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity / E. Bonora, G. Targher, M. Alberiche // *Diabetes Care.* 2000. Vol. 23. № 6. P. 57–63.
9. Abrams, J. C-reactive protein, inflammation, and coronary risk / J. Abrams // *J. Cardiol. Clin.* 2003. Vol. 21. № 3. P. 327–331.
10. Assessment of asymptomatic coronary disease in diabetic patients / C. Gazzaruso [et al.] // *Diabetes Care.* 2002. Vol. 25. № 3. P. 1418–1424.
11. Association between coronary artery calcifications and non-coronary atherosclerosis in the Rotterdam Study / R. Vlieghart [et al.] // *Eur. Heart J.* 2000. Vol. 21. P. 218.