

На правах рукописи

Барабанова Наталья Александровна

**РОЛЬ АДИПОКИНОВ И ОСТЕОПРОТЕГЕРИНА
В РАЗВИТИИ АТЕРОСКЛЕРОЗА И
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ
У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА**

14.01.02 – Эндокринология

14.01.05 – Кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Самара 2016

Работа выполнена в государственном бюджетном образовательном учреждении
высшего профессионального образования
«Самарский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор
доктор медицинских наук, профессор

Вербовой Андрей Феликсович
Лебедев Пётр Алексеевич

Официальные оппоненты:

Моругова Татьяна Вячеславовна - доктор медицинских наук, профессор, государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра эндокринологии, заведующая кафедрой.

Шутов Александр Михайлович - доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ульяновский государственный университет», Институт медицины, экологии и физической культуры, медицинский факультет им.Т.З.Биктимирова, кафедра терапии и профессиональных болезней, заведующий кафедрой.

Ведущая организация: государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации, г.Москва

Защита диссертации состоится 2 марта 2016 г. в 10.00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.085.05 при государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (443079, г. Самара, пр. К. Маркса, 165 Б).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке (443001, г. Самара, ул. Арцыбушевская, 171) и на сайте (<http://www.samsmu.ru/science/referats>) государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан «___» февраля 2016 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

А.М.Осадчук

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Многочисленные клинические и эпидемиологические исследования свидетельствуют о значительном влиянии СД 2 типа на риск возникновения сердечно-сосудистых событий, а патогенез атеросклероза у этих больных носит многофакторный, полиэтиологичный характер. При СД 2 типа атеросклеротические изменения развиваются в результате взаимодействия нескольких факторов риска: хроническая гипергликемия, дислипидемия, инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, нарушение свёртывания крови, нарушение функции эндотелия сосудов, артериальная гипертензия, ожирение [Грачева С.А., Клефортова И.И., Шамхалова М.Ш., 2012].

Установлено, что при одинаковой степени дислипидемии атеросклероз у больных СД развивается вдвое быстрее, чем у людей без нарушений углеводного обмена. Атеросклероз при СД 2 типа развивается на 20 лет раньше, чем в общей популяции, и значительно быстрее прогрессирует [Крюков Н.Н., Николаевский Е.Н., Поляков В.П., 2010]. Риск развития ИБС у больных СД 2 типа в 2-4 раза выше, чем в общей популяции [Заславская Р.М., 2006; Балаболкин М.И., 2005]. Наличие СД сопряжено с возникновением всех форм ИБС: стенокардии, безболевой ишемии миокарда, инфаркта миокарда, внезапной сердечной смерти [Beckman J.A., 2002]. В 50-80% случаев СД 2 типа сочетается с артериальной гипертензией [Дедов И.И., 2003; Гуревич М.А., 2005; Wild S., 2004]. Практически 90% пациентов, страдающих СД 2 типа, имеют избыток массы тела или ожирение. Жировая ткань синтезирует и секретирует большое количество биологически активных пептидов – адипокинов, некоторые из которых могут влиять на чувствительность к инсулину, метаболизм глюкозы, воспаление и атеросклероз и лежать в основе связи ожирения, СД 2 типа и сердечно-сосудистой патологии.

В последние годы активно изучается влияние остеопротегерина на развитие сердечно-сосудистой патологии. Повышенная концентрация остеопротегерина ассоциирована с ИБС у лиц без СД 2 типа. У больных СД показана связь его уровня с микро- и макрососудистыми осложнениями [Xiang G., 2006; Sullivan E.P. et al., 2010; P.Rozas Moreno et al., 2012].

Сахарный диабет, дислипидемия, ожирение, артериальная гипертензия являются пусковым моментом сердечно-сосудистого континуума. Все они способствуют развитию атеросклероза и дисфункции эндотелия (прежде всего нарушению секреции оксида азота и других вазодилататоров, снижению антиагрегационных, антипролиферативных свойств эндотелия). В итоге развивается ремоделирование миокарда левого желудочка и развитие

хронической сердечной недостаточности, которая прогрессирует и без соответствующего лечения приводит к летальному исходу [Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю, 2003].

Степень разработанности темы

В экспериментах на животных установлено, что лептин способствует развитию атеросклероза и атеротромбоза [Bodary P.F., Gu S., Shen Y. et al., 2005]. Имеются данные, что у лиц с повышенным уровнем этого адипокина возрастает риск развития инфаркта и инсульта [Sierra-Johnson J., 2007]. Исследования WOSCOPS MONICA/KORA Ausberg Study свидетельствуют об увеличении риска развития ИБС в общей популяции на 20% при повышении уровня лептина [Karakas M., Zierer A, Herder C., 2010]. Повышенный уровень другого адипокина – резистина - ассоциирован с инсулинорезистентностью и дислипидемией [Silha et al., 2003; Rajala et al., 2004; Sato et al., 2005]. Некоторыми авторами показана взаимосвязь этого адипокина с наличием ИБС и метаболического синдрома, а также с увеличением сердечно-сосудистого риска [Lubos, 2007; Norata, 2007]. В рамках Фрамингемского исследования отмечена корреляция между повышенной концентрацией резистина и новыми случаями сердечной недостаточности [D.S.Frankel, 2007]. В литературе имеются данные, что концентрация остеопротегерина коррелирует с тяжестью атеросклеротического поражения периферических артерий [College J., 2005; Crisafully, 2005], тяжестью сердечной недостаточности и стеноза сонных артерий [Ueland T., 2005; Ziegler, 2005], нестабильной стенокардией, острым инфарктом миокарда [Kadoglou, 2008; Sandberg, 2006; Song 2012]. Продемонстрирована связь остеопротегерина с традиционными факторами сердечно-сосудистого риска, такими как возраст [Kudlacek S., 2003] и снижение СКФ [Kazama J.J., 2002]. Остается малоизученным значение лептина, резистина и остеопротегерина у пациентов с СД 2 типа в сочетании с ИБС, АГ и ХСН. Представляется перспективным изучение роли этих показателей в развитии атеросклероза у этой категории больных. Это определило цель и задачи настоящего исследования.

Цель исследования

Определить роль резистина, лептина и остеопротегерина в развитии атеросклероза и сердечно-сосудистого ремоделирования и оценить возможность использования NT-проBNP для диагностики хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2 типа.

Задачи исследования

1. Изучить показатели углеводного обмена у больных сахарным диабетом 2 типа в зависимости от уровня гликированного гемоглобина, длительности заболевания,

индекса массы тела, стадии хронической болезни почек, наличия или отсутствия ишемической болезни сердца, функционального класса хронической сердечной недостаточности.

2. Исследовать показатели липидного спектра у больных сахарным диабетом 2 типа в зависимости от уровня гликированного гемоглобина, длительности заболевания, индекса массы тела, стадии хронической болезни почек, наличия или отсутствия ишемической болезни сердца, функционального класса хронической сердечной недостаточности.
3. Оценить содержание резистина, лептина и остеопротегерина в зависимости от уровня гликированного гемоглобина, длительности заболевания, индекса массы тела, показателей липидного спектра, инсулинорезистентности, наличия или отсутствия ишемической болезни сердца, ремоделирования сонных артерий по данным ультразвукового исследования.
4. Определить вклад адипокинов и остеопротегерина в формирование морфофункциональных типов поражения сердца и дисфункцию миокарда по данным трансторакальной эхокардиографии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, артериальной гипертензией и ИБС.
5. Проанализировать возможность использования NT-proBNP как маркера миокардиальной дисфункции у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, артериальной гипертензией и ИБС в условиях сопутствующего ожирения и гипергликемии.

Научная новизна исследования

Впервые в рамках одного исследования изучены биологические маркеры сыворотки крови резистин, лептин, остеопротегерин и NT-proBNP у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с артериальной гипертензией, хроническими формами ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточностью. Выявлена взаимосвязь остеопротегерина и лептина с показателями липидного спектра (положительная- с общим холестерином, холестерином-ЛПНП, триглицеридами, коэффициентом атерогенности и отрицательная с холестерином-ЛПВП), а также положительная корреляция этих показателей с толщиной комплекса интима-медиа сонных артерий. Показано значение остеопротегерина как прогностического фактора инсулинорезистентности. Установлена роль лептина и остеопротегерина как дополнительных маркеров атеросклероза у больных сахарным диабетом 2 типа.

Корреляция лептина и остеопротегерина с толщиной стенок миокарда левого желудочка в диастолу свидетельствует о возможном участии этих параметров в ремоделировании ЛЖ.

Доказано, что исследование NT-proBNP, широко используемого для диагностики хронической сердечной недостаточности, не следует применять для оценки тяжести ХСН у больных сахарным диабетом 2 типа в связи с угнетающим влиянием гликемии.

Теоретическая и практическая значимость

Результаты исследования могут использоваться в практической работе врачами общей практики, терапевтами и эндокринологами для ранней диагностики сердечно-сосудистой патологии у больных сахарным диабетом 2 типа. Исследование лептина и остеопротегерина в крови у больных сахарным диабетом 2 типа позволит улучшить диагностику атеросклероза на ранней (доклинической) стадии и, соответственно, позволит проводить медикаментозную и немедикаментозную профилактику связанных с ним заболеваний (ишемическая болезнь сердца, инсульт, гангрена). На основании результатов изучения лептина и остеопротегерина возможно формирование групп пациентов с сахарным диабетом 2 типа, нуждающихся в дальнейшем дообследовании (ультразвуковое доплерографическое исследование сосудов, эхокардиография).

Методология и методы диссертационного исследования

Методология диссертационного исследования построена на изучении и обобщении литературных данных по проблеме сердечно-сосудистой патологии у больных сахарным диабетом 2 типа, оценке степени разработанности и актуальности темы. В соответствии с поставленной целью и задачами был разработан план выполнения всех этапов диссертационной работы; выбраны объекты исследования и подобран комплекс современных методов исследования. Объектами исследования стали пациенты с сахарным диабетом 2 типа в сочетании с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью. Проведение исследования одобрено в локальном комитете государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Всем обследованным было проведено измерение антропометрических показателей с помощью медицинских весов, ростомера и сантиметровой ленты. На основании полученных данных рассчитывали индекс массы тела по формуле: $ИМТ = \text{вес(кг)} / (\text{рост(м)})^2$. Измерялось артериальное давление с помощью тонометра в

положении сидя на обеих руках после пятиминутного отдыха. Определялась дистанция шестиминутной ходьбы, позволяющая оценить толерантность пациента к физическим нагрузкам и выраженность (функциональный класс) ХСН. Проводилась оценка по шкале общего клинического состояния (ШОКС) в модификации В.Ю.Мареева (2000).

Лабораторное обследование включало в себя определение в плазме венозной крови глюкозы натощак, в сыворотке крови - общего холестерина, холестерина-липопротеидов высокой плотности, холестерина-липопротеидов низкой плотности, триглицеридов, креатинина спектрофотометрическим методом на биохимическом анализаторе «Screen Master» компании «Plus Hospitex diagnostic» (Швейцария). Уровень гликированного гемоглобина определялся методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на аппарате BIO-RAD D10 (США). Исследование иммунореактивного инсулина (ИРИ), лептина, резистина, остеопротегерина, N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в сыворотке крови проводилось методом иммуноферментного анализа на аппарате AxSYM System (Abbot, Германия). По данным ИРИ и глюкозы плазмы крови рассчитывался индекс инсулинорезистентности НОМА-IR по формуле $\text{НОМА-IR} = (\text{ИРИ} \times \text{глюкоза крови натощак}) / 22,5$. Выполнялся тест на микроальбуминурию (микральный-тест). Скорость клубочковой фильтрации рассчитывали по формуле MDRD: $\text{СКФ (мл/мин/1,73м}^2\text{)} = 186 \times (\text{креатинин сыворотки})^{-1,154} \times (\text{возраст})^{-0,203}$. У женщин полученный результат умножали на коэффициент 0,742. При выявлении у больного СД 2 типа микроальбуминурии или протеинурии определяли стадию ХБП: СКФ > 90 мл/мин/1,73м² соответствовала ХБП 1; СКФ 60-89 мл/мин/1,73м² – ХБП 2. При выявлении у больного СКФ 30-59 мл/мин/1,73м² в отсутствие других признаков поражения почек ставился диагноз ХБП 3. Выполнялось эхокардиографическое обследование и УЗДГ сонных артерий на аппарате Logic 7 (США).

Полученные данные рассматривали с позиции доказательной медицины [Котельников Г.П., Шпигель А.С., 2009; Власов В.В., Реброва Ю.О., 2010]. Рассчитывались среднее арифметическое значение (M) и средняя ошибка среднего арифметического ($\pm m$). Для сравнения выборок использовался критерий Манна-Уитни-Вилкоксона, для сравнения более двух независимых выборок – непараметрический дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса, корреляционный анализ Спирмена, а также однофакторный дисперсионный анализ (Oneway ANOVA-test), критерий χ^2 и множественный линейный регрессионный анализ. Математическая обработка данных проводилась с использованием современных компьютерных технологий.

Критическое значение уровня значимости принимали равным 0,05.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Содержание резистина, лептина и остеопротегерина в сыворотке крови у больных сахарным диабетом 2 типа повышено. Показано значение остеопротегерина, наряду с резистином, как фактора, определяющего инсулинорезистентность у больных сахарным диабетом 2 типа. Снижение скорости клубочковой фильтрации является дополнительным фактором, связанным с увеличением концентрации остеопротегерина в сыворотке крови у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Уровни лептина и остеопротегерина имеют достоверные корреляции с показателями липидного спектра: положительные – с общим холестерином, холестерином-ЛПНП, триглицеридами и отрицательную – с холестерином-ЛПВП.
2. Уровни лептина и остеопротегерина имеют достоверные положительные взаимосвязи с толщиной комплекса интима-медиа сонных артерий у больных сахарным диабетом 2 типа. Лептин и остеопротегерин могут быть использованы в качестве дополнительных факторов атеросклероза у больных сахарным диабетом 2 типа. В условиях преобладающего гипертрофического морфофункционального типа поражения сердца и диастолической дисфункции левого желудочка, выявленные положительные взаимосвязи лептина и остеопротегерина с толщиной стенок левого желудочка подтверждают их негативный вклад в ремоделирование миокарда у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.
3. Содержание NT-proBNP у обследованных пациентов с сахарным диабетом 2 типа и хронической сердечной недостаточностью повышено. Показана отрицательная взаимосвязь с фракцией выброса ЛЖ и отрицательная корреляция с глюкозой крови. Использование NT-proBNP в качестве маркера тяжести хронической сердечной недостаточности у больных сахарным 2 типа не информативно в связи с угнетающим влиянием гликемии.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных данных обусловлена однородностью выборки участников исследования и использованием современных методов, полностью соответствующих поставленным цели и задачам. В работе применялись методы описательной статистики, корреляционный анализ, методы доказательной медицины с оценкой клинически значимого результата и регрессионный анализ.

Основные результаты исследования представлены на VI Всероссийском диабетологическом конгрессе (Москва, 2013), IV Международном конгрессе «Кардиология на перекрестке наук» (Тюмень, 2013), Всероссийской конференции с

международным участием "Молодые ученые - медицине" (Самара, 2013), III Евразийском конгрессе кардиологов (Москва, 2014), конференции с международным участием «Молодые ученые 21 века – от современных технологий к инновациям» (Самара, 2014).

Апробация работы состоялась на совместном заседании кафедр эндокринологии, терапии института профессионального образования, кафедры внутренних болезней и кафедры гериатрии государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации 25.03.2015г. (протокол № 9).

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в практическую работу эндокринологических отделений №1,2 государственного бюджетного учреждения здравоохранения Самарской области «Самарская городская больница №6», ООО «Центр «Диабет» г.Самара.

Полученные результаты исследования включены в курс лекций и практических занятий по эндокринологии для студентов, клинических интернов и ординаторов, слушателей института профессионального образования государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Личный вклад автора

Личный вклад автора заключается в непосредственном участии в планировании программы диссертационного исследования, самостоятельном отборе больных сахарным диабетом 2 типа, активном участии в клинико-лабораторном и инструментальном обследовании пациентов, формировании массива необходимых для исследования данных, проведении статистической обработки собранного материала, участии во внедрении полученных результатов в процесс обучения студентов лечебного факультета на кафедре эндокринологии государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, а также в лечебно-профилактическую работу эндокринологических отделений №1 и №2 государственного бюджетного учреждения здравоохранения Самарской области «Самарская городская больница №6», ООО «Центр «Диабет».

Связь темы диссертации с планом основных научно-исследовательских работ университета

Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 14.01.02 – Эндокринология, 14.01.05 – Кардиология и выполнено в рамках комплексной научной межкафедральной темы государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Номер государственной регистрации 01201377119.

Публикации по теме диссертации

Основные положения диссертации отражены в 11 работах, 4 из них в научных изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

По результатам исследования оформлено рационализаторское предложение под названием «Оптимизация диагностики атеросклероза у больных сахарным диабетом 2 типа», получено удостоверение №291 от 03.06.2014г.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 118 страницах машинописного текста формата А4, иллюстрирована 39 таблицами, 11 рисунками. Работа состоит из введения, обзора литературы, глав «Материалы и методы исследования», «Собственные результаты исследования», заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, содержащего 213 источников, из которых отечественных – 69, иностранных - 144.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Характеристика обследованных пациентов

Всего обследовано 100 человек, 60 из которых составили больные сахарным диабетом 2 типа (СД 2 типа). В качестве контроля было сформировано две группы: 1) 20 практически здоровых в возрасте от 20 до 25 лет (средний возраст $21,5 \pm 0,11$ лет), из них 10 женщин и 10 мужчин; 2) 20 практически здоровых человек в возрасте от 45 до 65 лет (средний возраст $54,65 \pm 0,78$ лет), из них 10 женщин и 10 мужчин. Контрольная группа молодого возраста была введена с целью исключения у них атеросклеротического процесса.

Критерии включения пациентов в исследование: полученное добровольное

информированное согласие пациентов на участие в исследовании, сахарный диабет 2 типа, возраст от 45 до 65 лет, артериальная гипертензия 1,2,3 степени, ХСН I-III ФК по NYHA.

Критериями исключения явились: возраст старше 65 лет; СД 2 типа на инсулинотерапии, нарушения ритма сердца, хроническая болезнь почек 4,5 стадии, нефротический синдром, печеночная недостаточность, онкологические заболевания, анемия, нарушение функции щитовидной железы.

На момент включения в исследование пациенты получали пероральные сахароснижающие препараты: монотерапию метформином – 17 человек; монотерапию препаратами сульфонилмочевины – 18 больных; монотерапию репаглинидом – 3 человека; комбинацию препаратов (метформин+препарат сульфонилмочевины или репаглинид и/или ингибиторы ДПП-4) - 22 человека. Гиполипидемические препараты были временно отменены за 1 месяц до включения в исследование. Все пациенты получали постоянную антигипертензивную терапию.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

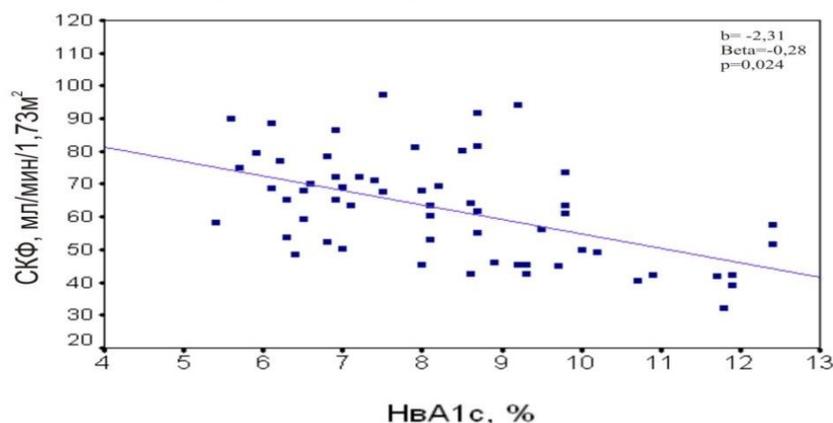
Результаты оценки углеводного и липидного обменов у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Проведенное исследование подтвердило наличие инсулинорезистентности и компенсаторной гиперинсулинемии у всех больных СД 2 типа. У обследованных с худшей компенсацией СД 2 типа наблюдалась более выраженная инсулинорезистентность ($p < 0,001$). При нарастании массы тела у больных отмечалось ухудшение компенсации СД 2 типа, а также статистически значимое повышение индекса инсулинорезистентности НОМА-IR в группах больных с ожирением по сравнению с пациентами, имеющими избыточную массу тела ($p < 0,05$).

Анализ показателей углеводного обмена в зависимости от стадии ХБП выявил достоверное повышение гликированного гемоглобина у больных СД 2 типа и ХБП 3 стадии ($9,18 \pm 2,14\%$) по сравнению с пациентами с ХБП 1-2 стадии ($7,58 \pm 1,78\%$) и пациентами без ХБП ($6,99 \pm 1,98\%$). При регрессионном анализе повышение уровня гликированного гемоглобина было взаимосвязано со снижением СКФ у больных СД 2 типа (рисунок 1).

Таким образом, полученные результаты доказывают существенную роль гипергликемии в нарушении функции почек при СД 2 типа.

Рисунок 1. Взаимосвязь гликированного гемоглобина и СКФ у больных СД 2 типа по результатам регрессионного анализа



Примечание к рисунку 1: b-размерный коэффициент регрессии; Beta-стандартизированный коэффициент регрессии; R^2 -коэффициент детерминации модели; p-статистическая значимость предиктора в модели

Мы проанализировали состояние углеводного обмена у больных СД 2 типа в зависимости от наличия или отсутствия ИБС. Отмечено достоверное повышение гликемии натощак у пациентов с ИБС ($8,95 \pm 0,56$ ммоль/л) по сравнению с больными без ишемических проявлений ($7,05 \pm 0,31$ ммоль/л, $p < 0,05$).

Анализ показателей углеводного обмена в зависимости от выраженности ХСН выявил ухудшение компенсации и повышение инсулинорезистентности с нарастанием ФК ХСН (таблица 1).

Таблица 1. Показатели углеводного обмена у больных СД 2 типа в зависимости от тяжести ХСН

Группы Показатели	I ФК ХСН n=20	II ФК ХСН n=22	III ФК ХСН n=18	Достоверность различий между подгруппами		
				p 1-2	p 1-3	p 2-3
Глюкоза, ммоль/л	$6,37 \pm 0,35$	$8,23 \pm 0,41$	$8,98 \pm 0,74$	0,002	0,002	0,799
Гликированный гемоглобин, %	$7,24 \pm 0,37$	$8,53 \pm 0,38$	$8,84 \pm 0,42$	0,017	0,007	0,679
Инсулин, мЕД/мл	$15,03 \pm 2,15$	$18,55 \pm 1,54$	$16,92 \pm 2,07$	0,050	0,567	0,296
НОМА-IR	$4,31 \pm 0,68$	$6,81 \pm 0,73$	$6,95 \pm 1,29$	0,005	0,076	0,337

Примечание: p₁₋₂ – достоверность различий между I и II ФК ХСН; p₁₋₃ - достоверность различий между I и III ФК ХСН; p₂₋₃ - достоверность различий между II и III ФК ХСН.

При анализе параметров липидного спектра установлено статистически значимое повышение общего холестерина, холестерина-ЛПНП, триглицеридов, коэффициента атерогенности и снижение холестерина-ЛПВП у больных СД 2 типа по сравнению с обеими группами контроля ($p < 0,001$). Выявленные изменения липидного спектра носят атерогенный характер. Роль дислипидемии как ведущего фактора атеросклероза известна уже давно и доказана, как в экспериментальных, так и в масштабных клинических исследованиях. По данным литературы повышение уровней холестерина-ЛПНП и

триглицеридов, а также снижение уровня холестерина-ЛПВП являются причинами формирования атеросклероза при СД 2 типа [Джанашия П.Х., Мирина Е.Ю., 2008].

Анализ липидного спектра у больных СД 2 типа в зависимости от ИМТ показал, что общий холестерин, триглицериды, холестерин-ЛПНП и коэффициент атерогенности значимо выше у пациентов с ожирением II- III степени по сравнению с больными с избыточной массой тела и ожирением I степени ($p < 0,05$).

Исследование параметров липидного спектра в зависимости от уровня гликированного гемоглобина показал, что у больных с худшей компенсацией (HbA1c более 7%) СД 2 типа наблюдается статистически значимое повышение триглицеридов ($4,79 \pm 0,43$ ммоль/л и $6,13$ ммоль/л соответственно) и снижение холестерина-ЛПВП ($1,00 \pm 0,03$ ммоль/л и $0,92 \pm 0,02$ ммоль/л соответственно) ($p < 0,05$).

Анализ показателей липидного спектра у больных СД 2 типа в зависимости от стадии ХБП (таблица 2) показал статистически значимое повышение холестерина, триглицеридов, холестерина-ЛПНП, коэффициента атерогенности и снижение холестерина-ЛПВП у пациентов с ХБП 3 стадии по сравнению с больными с ХБП 1-2 стадии и без ХБП.

Таблица 2. Показатели липидного спектра у больных СД 2 типа в зависимости от стадии ХБП

Показатели \ Группы	Больные СД 2 типа без ХБП n=12	Больные СД 2 типа с ХБП 1-2 стадии n=22	Больные СД 2 типа с ХБП 3 стадии n=26	Достоверность различий между подгруппами		
				p 1-2	p 1-3	p 2-3
Общий холестерин, ммоль/л	6,43±1,05	6,49±1,03	7,5±1,99	0,649	0,045	0,043
Триглицериды, ммоль/л	4,49±1,76	4,99±1,89	6,54±2,53	0,723	0,002	0,002
Холестерин-ЛПВП, ммоль/л	0,99±0,20	0,99±0,12	0,90±0,15	1,000	0,030	0,030
Холестерин-ЛПНП, ммоль/л	4,44±0,56	4,49±0,67	5,29±1,76	0,404	0,049	0,050
Коэффициент атерогенности	5,61±2,31	5,73±1,80	7,88±4,08	0,589	0,036	0,050

Примечание: p₁₋₂ – достоверность различий между больными без ХБП и ХБП 1-2 стадии; p₁₋₃ – достоверность различий между больными без ХБП и ХБП 3 стадии; p₂₋₃ – достоверность различий между больными с ХБП 1-2 стадии и ХБП 3 стадии

Таким образом, полученные результаты доказывают, с одной стороны, значение дислипидемии в развитии ХБП, а с другой стороны, подтверждают тот факт, что почечная патология приводит к развитию дислипидемии. По данным литературы, существует аналогия между процессом формирования гломерулосклероза и механизмом развития атеросклероза сосудов. Этому способствует структурное сходство мезангиальных клеток клубочков с гладкомышечными клетками артерий [Дедов И.И., Шестакова М.В., 2011].

Результаты оценки гормонально-метаболических показателей (лептина и резистина), остеопротегерина и NT-proBNP у больных сахарным диабетом 2 типа

При изучении гормонально-метаболических показателей выявлено, что уровень резистина значимо выше в группе больных ($15,79 \pm 0,77$ нг/мл) по сравнению с младшей ($8,21 \pm 0,38$ нг/мл) и старшей ($8,24 \pm 0,45$ нг/мл) контрольными группами ($p < 0,001$).

При корреляционном анализе была выявлена положительная средней силы взаимосвязь резистина с индексом инсулинорезистентности НОМА-IR ($r = 0,465$; $p = 0,05$), что доказывает его роль как фактора, усиливающего резистентность к инсулину.

Уровень резистина значимо не отличался в зависимости от уровня гликированного гемоглобина, длительности СД 2 типа, стадии ХБП, наличия или отсутствия ИБС и тяжести ХСН ($p > 0,05$).

Концентрация лептина была достоверно выше у мужчин ($37,26 \pm 3,00$ нг/мл) и женщин ($31,19 \pm 3,00$ нг/мл) с СД 2 типа по сравнению с контрольными показателями ($p < 0,001$).

Отмечено достоверное повышение концентрации лептина с увеличением степени ожирения, как у мужчин, так и у женщин ($p < 0,001$).

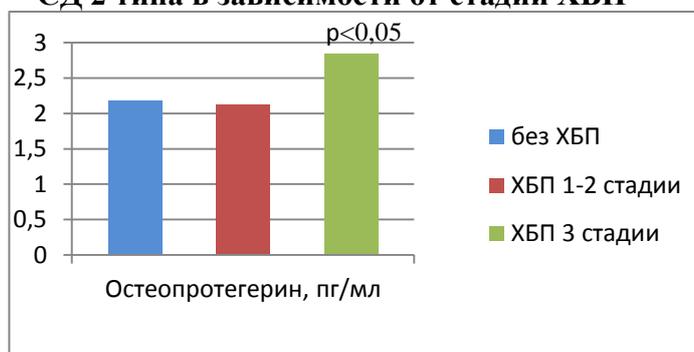
У мужчин с СД 2 типа выявлена положительная умеренной силы взаимосвязь лептина с ИМТ ($r = 0,340$, $p < 0,05$) и отношением ОТ/ОБ ($r = 0,340$, $p < 0,05$), уровнем глюкозы ($r = 0,364$, $p < 0,05$), гликированным гемоглобином ($r = 0,329$, $p < 0,05$). Установлены корреляции лептина с показателями липидного спектра: положительная средней силы - с общим холестерином ($r = 0,316$, $p < 0,05$), триглицеридами ($r = 0,348$, $p < 0,05$), холестерином-ЛПНП ($r = 0,343$, $p < 0,05$), коэффициентом атерогенности ($r = 0,353$, $p < 0,05$) и отрицательная - с холестерином-ЛПВП ($r = -0,370$, $p < 0,05$).

У женщин также была выявлена умеренной силы положительная взаимосвязь лептина с ИМТ ($r = 0,346$, $p < 0,05$) и отношением ОТ/ОБ ($r = 0,351$, $p < 0,05$), концентрацией глюкозы ($r = 0,396$, $p < 0,05$) и гликированным гемоглобином ($r = 0,340$, $p < 0,05$). Отмечалась достоверная положительная корреляция этого адипокина с общим холестерином ($r = 0,324$, $p < 0,05$), триглицеридами ($r = 0,367$, $p < 0,05$), холестерином-ЛПНП ($r = 0,356$, $p < 0,05$), коэффициентом атерогенности ($r = 0,290$, $p < 0,05$).

Уровень остеопротегерина у всех больных СД 2 типа был повышен. Отмечено достоверное его повышение у пациентов ($2,43 \pm 0,18$ пг/мл) по сравнению с контрольной группой молодого возраста ($1,14 \pm 0,09$ пг/мл, $p < 0,001$). Содержание этого гликопротеина практически не отличалось от его уровня в старшей контрольной группе ($2,58 \pm 0,20$ пг/мл, $p > 0,05$), что, по-видимому, связано с началом развития атеросклеротического процесса у лиц старше 45 лет.

У больных с ХБП 3 стадии отмечался достоверно более высокий уровень остеопротегерина ($2,84 \pm 1,81$ пг/мл), чем у обследованных с ХБП 1-2 стадии ($2,12 \pm 0,76$ пг/мл) и пациентов без ХБП ($2,18 \pm 1,05$ пг/мл) (рисунок 2). Схожие результаты согласуются с данными Mhairi K. Sigrist, Adeera Levin et al. (2009): ученые установили повышение остеопротегерина у больных ХБП 4 и 5 стадии.

Рисунок 2. Концентрация остеопротегерина в сыворотке крови у больных СД 2 типа в зависимости от стадии ХБП



При корреляционном анализе выявлены положительные средней силы взаимосвязи остеопротегерина с общим холестерином ($r=0,304$, $p=0,018$), слабая корреляция с холестерином-ЛПНП ($r=0,269$, $p=0,038$), коэффициентом атерогенности ($r=0,285$, $p=0,027$) и отрицательная корреляция с холестерином-ЛПВП ($r= -0,262$, $p=0,43$). Вероятно, остеопротегерин играет определенную роль в развитии атерогенной дислипидемии у больных СД 2 типа.

При проведении регрессионного анализа было показано значение остеопротегерина как прогностического фактора развития инсулинорезистентности (таблица 3).

Таблица 3. Результаты множественной линейной регрессии между уровнем остеопротегерина, ИМТ, гликированного гемоглобина и индексом инсулинорезистентности HOMA-IR у больных СД 2 типа

Переменные модели	b	Beta	P	R ²
Константа	6,05	-		52,5%
Остеопротегерин	1,32	0,40	<0,001	
ИМТ	0,30	0,34	0,001	
HbA1c	0,61	0,25	0,012	

Примечание: b – размерный коэффициент регрессии; Beta – стандартизированный коэффициент регрессии; R²-коэффициент детерминации модели; p-статистическая значимость предиктора в модели

При изучении NT-proBNP было выявлено достоверное его повышение у всех пациентов с СД 2 типа ($6,65 \pm 0,46$) по сравнению с показателями в младшей ($1,55 \pm 0,18$ фмоль/мл) и старшей ($3,54 \pm 0,63$ фмоль/мл) контрольных группах ($p < 0,001$). Учитывая, что все обследованные больные имели ту или иную степень тяжести ХСН, можно сделать вывод, что определение NT-proBNP может служить тестом, подтверждающим наличие сердечной недостаточности. Этот вывод обосновывается и тем, что обнаружена умеренная

отрицательная корреляция NT-proBNP с фракцией выброса ЛЖ ($r = -0,607$, $p = 0,000$).

Однако когда мы проанализировали содержание NT-proBNP в зависимости от функционального класса ХСН, то оказалось, что с нарастанием тяжести сердечной недостаточности имеет место недостоверное повышение этой величины.

Мы определили операционные характеристики (чувствительность и специфичность) теста на NT-proBNP у больных СД 2 типа. Результаты представлены в таблицах 4-7.

Таблица 4. **Диагностическая ценность NT-proBNP как маркера ХСН у больных СД 2 типа**

NT-proBNP	Контроль 45-65лет n=20	Больные СД 2 типа n=60	ОШ (95% ДИ)	Специ- фичность	Чувстви- тельность	χ^2	p
Норма	15	11	13,36 (4,01– 44,59)	75%	81%	19,4	<0,001
Выше нормы	5	49					

Таблица 5. **Прогностическая ценность NT-proBNP у больных СД 2 типа и ХСН I и II ФК (по NYHA)**

NT-proBNP	IФК n=20	IIФК n=22	ОШ (95% ДИ)	Специ- фичность	Чувстви- тельность	χ^2	p
Норма	4	4	1,12 (0,24– 5,25)	20%	82%	0,06	0,808
Выше нормы	16	18					

Таблица 6. **Прогностическая ценность NT-proBNP у больных СД 2 типа и ХСН I и III ФК (по NYHA)**

NT-proBNP	IФК n=20	IIIФК n=18	ОШ (95% ДИ)	Специ- фичность	Чувстви- тельность	χ^2	p
Норма	4	3	1,25 (0,24– 6,54)	20%	83%	0,02	0,877
Выше нормы	16	15					

Таблица 7. **Прогностическая ценность NT-proBNP у больных СД 2 типа и ХСН II и III ФК (по NYHA)**

NT-proBNP	IIФК n=22	IIIФК n=18	ОШ (95% ДИ)	Специ- фичность	Чувстви- тельность	χ^2	p
Норма	4	3	1,11 (0,21– 5,76)	18%	83%	0,09	0,770
Выше нормы	18	15					

Примечание к таблицам 4-7: ОШ-отношение шансов; ДИ-доверительный интервал; χ^2 –хи-квадрат

Вместе с тем нами обнаружена умеренная отрицательная корреляция NT-proBNP с глюкозой крови ($r = -0,306$, $p < 0,05$). По-видимому, именно поэтому у больных сахарным диабетом нет четкого изменения этого показателя в зависимости от тяжести ХСН, как это имеет место у больных без нарушения углеводного обмена. При проведении регрессионного анализа не было установлено зависимости между дистанцией, проходимой больными при выполнении теста шестиминутной ходьбы и уровнем NT-proBNP. Мы не выявили различий в содержании NT-

proBNP в зависимости от уровня гликированного гемоглобина, длительности заболевания, стадии ХБП, наличия или отсутствия ИБС.

Таким образом, в нашей работе подтверждено значение NT-proBNP для диагностики хронической сердечной недостаточности (специфичность 75%, чувствительность 81%), однако показана низкая специфичность теста на NT-proBNP у больных СД 2 типа в зависимости от ФК ХСН.

Оценка результатов эхокардиографического обследования и их взаимосвязь с гормонально-метаболическими параметрами, остеопротегерином и NT-proBNP

При анализе эхокардиографических показателей было выявлено, что ИММ ЛЖ, ТЗСЛЖд, ТЗСЛЖс, ТМЖПд, ТМЖПс, КДР, КСР, КДО, КСО у больных СД 2 типа были достоверно выше по сравнению с контролем молодого и старшего возраста ($p < 0,001$). ФВ у пациентов с СД 2 типа была снижена относительно контроля, однако составляла более 50%. Таким образом, у больных СД 2 типа выявлена гипертрофия миокарда ЛЖ при сохраненной его сократительной способности.

При корреляционном анализе выявлена умеренная положительная взаимосвязь остеопротегерина с ТЗСЛЖ в диастолу ($r=0,366$; $p=0,004$) и ТМЖП в диастолу ($r=0,504$; $p < 0,05$), а также лептина с ТЗСЛЖ в диастолу ($r=0,650$; $p=0,004$). Выявленные данные свидетельствуют о возможном участии лептина и остеопротегерина в ремоделировании миокарда ЛЖ.

На основании полученных эхокардиографических данных был рассчитан индекс гипертрофии и определен тип геометрии миокарда ЛЖ у больных СД 2 типа.

Концентрическая гипертрофия ЛЖ выявлена у 27 больных, эксцентрическая гипертрофия ЛЖ наблюдалась также у 27 обследованных, у 6 человек была определена нормальная геометрия миокарда ЛЖ.

Анализ трансмитрального потока показал, что во всей группе больных максимальная скорость раннего E ($0,75 \pm 0,02$ м/с) и позднего A ($0,95 \pm 0,02$ м/с) наполнения достоверно отличались от аналогичных показателей в группах контроля ($p < 0,001$). Снижение волны быстрого наполнения трансмитрального потока (E) и повышение волны медленного наполнения трансмитрального кровотока (A) привело к снижению соотношения пиков скоростей раннего диастолического наполнения и систолы предсердий (E/A) у больных ($0,78 \pm 0,03$) по сравнению с контрольными показателями ($p < 0,001$).

Отмечено повышение времени изоволюмического расслабления (IVRT) ($91,07 \pm 1,53$ мс) и времени падения скорости раннего диастолического потока (DT) ($222,02 \pm 4,20$ мс) у больных СД 2 типа по сравнению с контрольными группами ($p < 0,001$). Полученные изменения свидетельствуют о наличии диастолической дисфункции у больных СД 2 типа.

Проанализировав данные эхокардиографии в зависимости от тяжести ХСН, было отмечено, что по мере нарастания ФК ХСН происходит увеличение толщины стенок ЛЖ, ИММ ЛЖ и диаметра ЛП (таблица 8).

Выявленные изменения подтверждают роль гипертрофии миокарда ЛЖ в патогенезе ХСН при СД 2 типа. У больных СД 2 типа выраженность ХСН не определяется нарушением систолической функции, так как была выявлена лишь тенденция к снижению ФВ ЛЖ с нарастанием тяжести ХСН ($p < 0,05$).

Таблица 8. Эхокардиографические показатели у больных СД 2 типа в зависимости от ФК ХСН

Группа Показатель	I ФК ХСН n=20	II ФК ХСН n=22	III ФК ХСН n=18	Достоверность различий между подгруппами		
				p 1-2	p 1-3	p 2-3
ТМЖПд, мм	11,18±0,50	12,27±0,46	13,05±0,56	0,048	0,019	0,264
ТМЖПс, мм	16,12±0,30	17,32±0,56	17,86±0,52	0,152	0,030	0,463
ТЗСЛЖд, мм	9,94±0,41	10,55±0,25	11,19±0,40	0,159	0,033	0,282
ИММ ЛЖ, г/м ²	119,44±5,99	127,23±4,97	157,26±11,85	0,192	0,024	0,135
ЛП, мм	37,86±0,95	44,01±1,15	46,13±0,67	0,229	0,003	0,102

Примечание: p₁₋₂ – достоверность различий между I и II ФК ХСН; p₁₋₃ - достоверность различий между I и III ФК ХСН; p₂₋₃ - достоверность различий между II и III ФК ХСН.

У больных СД 2 типа в сочетании с ИБС наблюдалось статистически значимое утолщение ТМЖП и в диастолу и в систолу, ТЗСЛЖ в диастолу, увеличение ИММ ЛЖ, диаметра ЛП по сравнению с пациентами без ИБС ($p < 0,05$).

При изучении диастолической функции в этих группах больных установлено значимое повышение времени падения скорости раннего диастолического потока (DT) у обследованных с СД 2 типа в сочетании с ИБС (206,40±6,49мс) по сравнению с пациентами без ИБС (195,61±4,63мс) ($p < 0,05$).

При анализе степени артериальной гипертензии в этих группах больных было отмечено, что у пациентов с СД 2 типа без клинических проявлений ИБС значимо чаще наблюдалась АГ 1-ой и 2-ой степени, тогда как для больных СД 2 типа и АГ в сочетании с ИБС значимо чаще встречается АГ 2-ой и 3-ей степени ($\chi^2=11,01$; $p < 0,01$).

При исследовании комплекса интима-медиа сонных артерий во всей группе больных наблюдалось достоверное повышение толщины КИМ у пациентов с СД 2 типа (1,43±0,08 мм) по сравнению с показателями в младшей (0,39±0,01мм) и старшей (0,72±0,04мм) группах контроля ($p < 0,001$).

Значимое увеличение этого показателя наблюдалось в группе больных СД 2 типа в сочетании с ИБС (1,59±0,11мм) по сравнению с пациентами без признаков ИБС (1,27±0,10мм) ($p < 0,05$).

При корреляционном анализе была выявлена положительная умеренной силы взаимосвязь между толщиной КИМ и уровнем лептина у мужчин ($r=0,319$, $p=0,013$). При регрессионном анализе между показателями липидного спектра, лептином, остеопротегерином и резистином с толщиной КИМ, была показана роль лептина как прогностического фактора увеличения толщины КИМ сонных артерий у больных СД 2 типа (таблица 9).

В нашей работе установлена умеренная положительная взаимосвязь остеопротегерина с толщиной КИМ сонных артерий ($r=0,272$, $p=0,001$) у всех больных СД 2 типа.

Таблица 9. Результаты множественной линейной регрессии между уровнем лептина и толщиной комплекса интима-медиа сонных артерий у больных с СД 2 типа

Переменные модели	b	Beta	p	R ²
Константа	0,86	-	0,002	25,4%
Лептин	0,02	0,50		

Примечание: Beta – стандартизированный коэффициент регрессии; R²-коэффициент детерминации модели

Мы проанализировали уровень остеопротегерина сыворотки крови у больных СД 2 типа с разной выраженностью атеросклеротического процесса, разделив пациентов на 3 группы: 1) КИМ 0,9-1,2 мм; 2) КИМ 1,3мм и более без атеросклеротической бляшки; 3) КИМ более 1,3мм, атеросклеротическая бляшка со стенозом. В результате выявлено, что уровень остеопротегерина у обследованных из 3-ей группы был значимо выше по сравнению с его уровнем у больных из 1-ой группы (таблица 10).

Таблица 10. Содержание остеопротегерина сыворотки крови у больных СД 2 типа в зависимости от выраженности атеросклеротического процесса

Группы	1-ая группа КИМ 0,9-1,2мм n=25	2-ая группа КИМ более 1,3мм, отсутствие атеросклеротической бляшки n=21	3-я группа КИМ более 1,3мм, атеросклеротическая бляшка со стенозом n=14	Достоверность различий между подгруппами		
				p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
Показатели						
Остеопротегерин, пг/мл	2,12±0,20	2,26±0,16	3,86±0,94	0,495	0,027	0,102

Примечание: p₁₋₂ – достоверность различий между 1-ой и 2-ой группами; p₁₋₃ - достоверность различий между 1-ой и 3-й группами; p₂₋₃ - достоверность различий между 2-ой и 3-й группами.

Таким образом, учитывая ранее описанную взаимосвязь остеопротегерина и лептина с показателями липидного спектра и толщиной КИМ, а также корреляции этих показателей с толщиной стенок миокарда ЛЖ, можно говорить о возможном участии лептина и остеопротегерина в развитии атерогенной дислипидемии, атеросклероза и сердечно-сосудистого ремоделирования у больных СД 2 типа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Атеросклероз в настоящее время является наиболее распространенной формой сосудистой патологии. Ранние стадии стенозирующих поражений чаще всего протекают бессимптомно. Полученные результаты исследования позволяют сделать вывод, что повышенный уровень остеопротегерина и лептина в сыворотке крови у пациентов с СД 2 типа играет определенную роль в развитии атеросклероза. Очевидно, что своевременное выявление атеросклероза предопределяет судьбу пациента, нуждающегося в активном медикаментозном или в хирургическом лечении.

ВЫВОДЫ

1. У больных СД 2 типа подтверждена инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия, выраженность которых пропорциональна индексу массы тела и уровню гликемии. У пациентов с СД 2 типа увеличение гликированного гемоглобина обнаруживает умеренную отрицательную взаимосвязь со степенью нарушения фильтрационной функции почек ($p=0,024$). Выраженность ХСН, оцененная по функциональному классу, негативно влияет на показатели гликемии и связана с худшей компенсацией СД 2 типа.

2. Декомпенсация сахарного диабета 2 типа сопровождается увеличением атерогенности дислипидемии, свойственной этим пациентам, с повышением триглицеридов и снижением холестерина-ЛПВП. Другими факторами, связанными с атерогенностью, является ожирение II-III степени и ХБП с расчетной скоростью клубочковой фильтрации менее $60\text{мл/мин}/1,73\text{м}^2$.

3. У больных СД 2 типа установлено повышение резистина, лептина и остеопротегерина в сыворотке крови. Резистин относится к факторам, характеризующим инсулинорезистентность ($r=0,465$, $p=0,05$). Концентрация лептина увеличивается с нарастанием ИМТ, как у мужчин, так и у женщин с СД 2 типа. Показано значение остеопротегерина как прогностического фактора инсулинорезистентности у пациентов с СД 2 типа. У больных с ХБП 3 стадии отмечен достоверно более высокий уровень остеопротегерина, чем у обследованных с ХБП 1-2 стадии и пациентов без ХБП ($p<0,05$). Повышение лептина и остеопротегерина следует оценивать как предиктор высокого риска развития атеросклероза, что подтверждается достоверной корреляцией этих показателей с липидным спектром и толщиной КИМ сонных артерий.

4. Хроническая сердечная недостаточность у больных СД 2 типа характеризуется диастолическими нарушениями при сохраненной сократительной способности миокарда ЛЖ. У всех больных СД 2 типа выявлена гипертрофия миокарда ЛЖ. С одинаковой частотой встречалась концентрическая и эксцентрическая гипертрофия ЛЖ. Лептин и

остеопротегерин принимают участие в ремоделировании миокарда, о чем свидетельствует положительная умеренной силы корреляция лептина с ТЗСЛЖ в диастолу ($r=0,650$, $p=0,004$) и остеопротегерина с ТЗСЛЖ ($r=0,366$, $p<0,005$) и ТМЖП ($r=0,504$, $p<0,05$) в диастолу.

5. Концентрация NT-proBNP в сыворотке крови у обследованных пациентов с СД 2 типа в сочетании с хронической сердечной недостаточностью повышена. Выявлена отрицательная средней силы корреляция NT-proBNP с ФВ ЛЖ ($r= -0,607$, $p<0,001$). Использование NT-proBNP в качестве маркера тяжести ХСН у больных СД 2 типа не информативно в связи с выявленной отрицательной корреляцией этого показателя с уровнем глюкозы крови ($r= -0,306$, $p<0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Лептин и остеопротегерин могут быть использованы в качестве дополнительных факторов развития атеросклеротического процесса у больных сахарным диабетом 2 типа;
2. В качестве скрининга для диагностики хронической сердечной недостаточности у больных СД 2 типа следует определять содержание NT-proBNP, однако его применение для оценки тяжести ХСН у этих пациентов не рекомендуется в связи с угнетающим влиянием гликемии.

Перспективы дальнейшей разработки темы диссертационного исследования имеют важное научно-практическое значение в ранней диагностике атеросклероза и хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2 типа и включают в себя определение лептина, остеопротегерина и NT-proBNP.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Вербовой, А.Ф. Оценка систолической и диастолической функции левого желудочка у больных сахарным диабетом 2 типа [Текст]/А.Ф.Вербовой, Н.А.Барабанова// Научно-практическая конференция «Кардиоваскулярная профилактика и реабилитация 2013». – Москва, 2013. – С.5-6
2. Лебедев, П.А. Содержание резистина и эхокардиографические показатели у больных сахарным диабетом 2 типа [Текст]// П.А.Лебедев, Н.А.Барабанова, А.Ф.Вербовой// IV Международный конгресс «Кардиология на перекрестке наук». – Тюмень, 2013. - С.171-172
3. Барабанова, Н.А. Оценка роли остеопротегерина и мозгового натрийуретического пептида в ранней диагностике хронической сердечной недостаточности у больных

- сахарным диабетом 2 типа [Текст]/ Н.А.Барабанова// Конференция с международным участием «Молодые ученые – медицине». Аспирантские чтения. – Самара, 2013. – С.17
4. Барабанова, Н.А. Остеопротегерин и показатели липидного спектра у больных сахарным диабетом 2 типа [Текст]/ Н.А.Барабанова, А.Ф.Вербовой, О.Н.Комаржина//VI всероссийский диабетологический конгресс. – Москва, 2013. - С.136
 5. Барабанова, Н.А. Резистин у больных сахарным диабетом 2 типа [Текст]/Н.А.Барабанова, А.Ф.Вербовой// IV международный конгресс «Кардиология на перекрестке наук» совместно с VIII Международным симпозиумом по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку, XX ежегодной научно-практической конференцией «Актуальные вопросы кардиологии». – Тюмень, 2013. – С.110-111
 6. **Барабанова, Н.А. Содержание мозгового натрийуретического пептида и эхокардиографические показатели у женщин с сахарным диабетом 2 типа [Текст]/Н.А.Барабанова, А.Ф.Вербовой, Н.И.Вербовая// Медицина в Кузбассе. - 2014. - №2. - С.36-40**
 7. **Барабанова, Н.А. Роль остеопротегерина в развитии атеросклероза у больных сахарным диабетом 2 типа [Текст]/ Н.А.Барабанова, А.Ф.Вербовой, П.А.Лебедев//Терапевт. - 2014. - №1. – С.4-10**
 8. **Вербовой, А.Ф. Эхокардиографические показатели и содержание мозгового натрийуретического пептида при СД 2 [Текст]/ А.Ф.Вербовой, Н.А.Барабанова, Н.И.Вербовая//Врач. - 2014. - №3. - С.78-80**
 9. **Барабанова, Н.А. Содержание мозгового натрийуретического пептида и эхокардиографические показатели у мужчин с сахарным диабетом 2 типа [Текст]/ Н.А.Барабанова//Терапевт. - 2014. - №5. - С.47-52**
 10. Барабанова, Н.А. Взаимосвязь остеопротегерина, показателей жирового обмена и толщины комплекса интима-медиа у больных сахарным диабетом 2 типа [Текст]// Н.А.Барабанова, А.Ф.Вербовой// III Евразийский конгресс кардиологов. – Москва, 2014. - С.98-99
 11. Барабанова, Н.А. Оценка роли мозгового натрийуретического пептида в ранней диагностике хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2 типа [Текст]// Н.А.Барабанова// Конференция с международным участием «Молодые ученые 21 века – от современных технологий к инновациям» Аспирантские чтения. – Самара, 2014. – С. 24-25

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия
А – пик скорости позднего диастолического наполнения
Е – пик скорости раннего диастолического наполнения
ИБС – ишемическая болезнь сердца
иДПП-4 – ингибиторы дипептидилпептидазы-4
ИММ ЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка
ИМТ – индекс массы тела
ИРИ – иммунореактивный инсулин
КДО – конечно-диастолический объем
КДР – конечно-диастолический размер
КИМ – комплекс интима-медиа
КСО – конечно-систолический объем
КСР – конечно-систолический размер
ЛЖ – левый желудочек
ЛП – левое предсердие
ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка
ОТ/ОБ – отношение окружности талии к окружности бедер
ПЖ – правый желудочек
СД – сахарный диабет
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
ТЗСЛЖд – толщина задней стенки левого желудочка в диастолу
ТЗСЛЖс – толщина задней стенки левого желудочка в систолу
ТМЖПд – толщина межжелудочковой перегородки в диастолу
ТМЖПс – толщина межжелудочковой перегородки в систолу
УЗДГ – ультразвуковая доплерография
ФВ – фракция выброса
ФК ХСН – функциональный класс хронической сердечной недостаточности
ХБП – хроническая болезнь почек
Холестерин-ЛПВП – холестерин-липопротеиды высокой плотности
Холестерин-ЛПНП – холестерин-липопротеиды низкой плотности
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ШОКС – шкала оценки клинического состояния
DT – время замедления раннего диастолического наполнения
HbA1c – гликированный гемоглобин
НОМА-IR – индекс инсулинорезистентности
IVRT – время изоволюмического расслабления
NT-proBNP – N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида
NYHA – New York Heart Association