

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2

М. Е. Стаценко, С. В. Фабрицкая, С. В. Туркина, С. С. Шалаева

Волгоградский государственный медицинский университет

Рост распространенности хронической сердечной недостаточности (ХСН) в популяции побуждает к поиску наиболее значимых факторов риска развития и прогрессирования сердечной недостаточности, а также способов их коррекции. Концепция последних лет предполагает ведущую роль инсулинорезистентности в патогенезе и прогрессировании ХСН. В связи с этим представляется актуальным изучение клинического значения оценки инсулинорезистентности у больных ХСН и сахарным диабетом типа 2.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет типа 2, инсулинорезистентность.

CLINICAL VALUE OF INSULIN RESISTANCE IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE AND DIABETES MELLITUS TYPE 2

M. E. Statsenko, S. V. Fabritskaya, S. V. Turkina, S. S. Shalaeva

*Volgograd State Medical University,
Department for Internal Medicine of Dentistry and Pediatrics*

An ever-increasing prevalence of heart failure has led to the search for more significant risk factors for the development and progression of heart failure. It has recently been demonstrated that insulin resistance plays an important role in the pathogenesis and progression of heart failure. The study of the clinical value of insulin resistance in patients with heart failure and diabetes type 2 seems to be promising.

Key words: chronic heart failure, diabetes mellitus type 2, insulin resistance.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одной из наиболее серьезных и социально значимых проблем современной кардиологии. За последние десятилетия распространенность ХСН неуклонно увеличивается, несмотря на достигнутые успехи в профилактике и лечении. В свою очередь многочисленными исследованиями подтверждено частое сочетание хронической сердечной недостаточности с сахарным диабетом (СД) типа 2 [4, 10]. Получены доказательства имеющейся двусторонней связи между ХСН и СД типа 2, а также достоверного ухудшения прогноза при сочетании этих нозологий [3, 9].

Продолжающийся рост распространенности ХСН в популяции побуждает к поиску наиболее значимых факторов риска развития и прогрессирования сердечной недостаточности и способов их коррекции. Концепция последних лет предполагает ведущую роль инсулинорезистентности (ИР) в патогенезе и прогрессировании ХСН [3, 8, 15, 18]. Установлено взаимоотношающее влияние ИР и ХСН. Наличие ХСН приводит к ухудшению чувствительности периферических тканей к инсулину. Для ИР характерна также гиперинсулинемия, которая может рассматриваться как адаптационный механизм преодоления нечувствительности тканей к инсулину [21]. Гиперинсулинемия, в свою очередь, запускает каскад механизмов, имеющих отрицательные последствия, таких как активация симпатoadреналовой системы с повышением содержания в крови катехоламинов, ренина, ангиотензина II [2], снижение активности фермента липопротеидлипазы, способствуя гипер-

триглицеридемии, повышению образования атерогенных липопротеинов и снижению уровня липопротеинов высокой плотности [17]. В то же время в ряде исследований продемонстрирована роль инсулинорезистентности и гиперинсулинемии в ухудшении систолической и диастолической функций миокарда и развитии ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) [13, 14, 19].

Таким образом, представляется актуальным изучение клинического значения оценки инсулинорезистентности у больных ХСН и СД типа 2.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить клиническое значение инсулинорезистентности у больных ХСН и СД типа 2.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включено 154 пациента в возрасте от 45 до 65 лет через 1 месяц после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ). Основную (I) группу, $n = 73$, средний возраст $(62,7 \pm 3,5)$ года, составили больные с ХСН I—III ФК по классификации ОССН (2002) и сахарным диабетом типа 2. На момент включения в исследование у пациентов были достигнуты целевые уровни гликированного гемоглобина (HbA1c) в соответствии с клиническими рекомендациями Российской ассоциации эндокринологов (2015) [1].

Группа сравнения (II группа) представлена больными с ХСН I—III ФК без сахарного диабета, $n = 81$, средний возраст $(63,8 \pm 3,2)$ года. Характеристика групп представлена в табл. 1.

Общая характеристика включенных в исследование больных ($M \pm m$)

Показатель	I группа (XCH +СД 2)	II группа (XCH без СД 2)
Кол-во пациентов	73	81
Мужчины, абс. (%)	28 (38,4)	37 (45,7)
Женщины, абс. (%)	45 (61,6)	44 (54,3)
Возраст, лет	62,7 ± 3,5	63,8 ± 3,2
ИМТ, кг/м ²	29,57 ± 1,31*	26,52 ± 1,14
ОТ/ОБ	1,08 ± 0,07*	0,81 ± 0,02
Пациентов с ГБ/без ГБ (%)	69/4 (94,5/5,5)	67/14 (82,7/17,3)
ИМ с з. Q, человек (%)	38 (52,1)	33 (40,7)
ИМ без з. Q, человек (%)	35 (47,9)	48 (59,3)
ФК XCH	2,48 ± 0,65	2,27 ± 0,74
ФК I (% больных)	9 (12,3)	12 (14,8)
ФК II (% больных)	31(42,5)	42 (51,9)
ФК III (% больных)	33 (45,2)	27 (33,3)
ТШХ, метры	332,5 ± 29,3	337,4 ± 24,7
ФВ ЛЖ, %	46,4 ± 2,1	47,2 ± 2,3
САД, мм рт. ст.	131,8 ± 12,5	129,3 ± 10,2
ДАД, мм рт. ст.	79,8 ± 6,7	78,4 ± 5,3
ЧСС, мин-1	72,3 ± 8,4	65,2 ± 9,6
Средняя доза бисопролола, мг/сут.	6,8 ± 3,5	6,5 ± 3,2
Средняя доза эналаприла, мг/сут.	25,8 ± 4,7	22,7 ± 4,5
Средняя доза симвастатина, мг/сут.	25,8 ± 4,6	22,6 ± 3,9
Средняя доза аспирина, мг/сут.	121,3 ± 5,2	116,7 ± 4,3
Средняя доза гликлазида, мг/сут.	52,6 ± 12,8	-
Средняя доза метформина, мг/сут.	782,3 ± 158,3	-

*Различия достоверны, $p < 0,05$.

Всем пациентам проводили физикальное обследование, определяли индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ). Выполнена электрокардиография по стандартной методике, трансторакальное эхокардиографическое исследование, биохимические исследования крови (уровень глюкозы натощак, HbA1C, общий холестерин, триглицериды, липопротеиды низкой плотности, липопротеиды высокой плотности).

Пациенты выполняли нагрузку в виде теста 6-минутной ходьбы (ТШХ), по результатам которого устанавливали функциональный класс (ФК) XCH.

Эхокардиографическое исследование для изучения структурно-функционального состояния миокарда и центральной гемодинамики включало оценку линейных размеров полостей сердца (передне-задний размер левого предсердия (ЛП), конечно-систолический и конечно-диастолический размеры левого желудочка (КСР, КДР ЛЖ)), толщину межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ). Массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) рассчитывали по формуле: $ММЛЖ = 1,04 \cdot [(КДР + МЖП + ЗСЛЖ)^3 - КДР^3] - 13,6$ [12]. Кроме того, оценивали индекс ММЛЖ (ИММЛЖ) по отношению к поверхности тела, а также систолическую и диастолическую функции сердца. Определяли тип ремоделирования ЛЖ.

Для характеристики систолической функции сердца оценивали фракцию выброса (ФВ) ЛЖ по Simpson

(норма — >45 %). Диастолическую дисфункцию (ДД) миокарда левого желудочка определяли по соотношению пиковых скоростей диастолического потока (E/A), времени изоволюмического расслабления (IVRT) и времени замедления трансмитрального кровотока (DT) [5].

Уровень глюкозы в венозной крови натощак исследовали унифицированным колориметрическим глюкозооксидазным методом с помощью наборов «Lachema» (Чехия). Гликированный гемоглобин определяли методом аффинной хроматографии при помощи набора «Фосфосорб», Россия.

Инсулинорезистентность оценивали по уровню метаболического индекса (МИ), рассчитанному с использованием показателей углеводного и липидного спектра. Наличие ИР определяли при значении индекса МИ, равного или более 7,0 у. Чем выше значение показателя МИ, тем более выражена инсулинорезистентность [6].

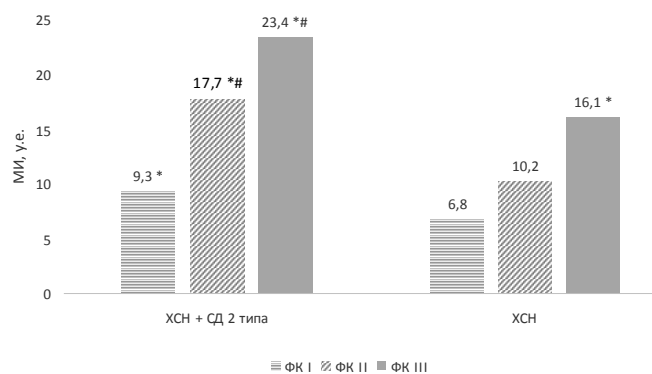
Обработку данных исследования проводили методами параметрической и непараметрической статистики. Результаты представлены в виде $M \pm m$, где M — среднее значение, m — ошибка среднего или в виде абс. числа больных (%) и в %. Для оценки достоверности различий между показателями использовали критерий t Стьюдента, точный метод Фишера. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам проведенного исследования между пациентами с ХСН и СД типа 2 и пациентами с «изолированной» ХСН были выявлены определенные различия. В группе пациентов с ХСН и СД был статистически значимо выше ИМТ ($p < 0,05$), а также увеличено значение ОТ/ОБ ($p < 0,05$), что можно рассматривать как самостоятельный предиктор развития ХСН у людей с нарушениями углеводного обмена [16].

Инсулинорезистентность выявлена среди пациентов обеих групп. Обращает на себя внимание высокая частота встречаемости ИР не только в группе больных ХСН и СД (100%), но и среди пациентов с изолированной ХСН (52,7%). Однако количество пациентов с МИ ≥ 7 у. е. статистически значимо выше в группе пациентов с ХСН и СД типа 2 ($p < 0,05$).

При изучении значений метаболического индекса выявлено достоверное повышение данного показателя у пациентов с ХСН II и III ФК по сравнению с I ФК в обеих группах. Установлено наличие достоверной взаимосвязи умеренной силы между ФК ХСН и МИ ($r = 0,64$ в I группе и $r = 0,43$ во II группе), а также ТШХ и МИ ($r = 0,57$ в основной группе и $r = 0,37$ в контрольной группе). При этом МИ у пациентов с III ФК ХСН был достоверно выше, чем у больных со II ФК ХСН (рис.). В основной группе (ХСН и СД типа 2) у больных всех трех ФК метаболический индекс превышал уровень нормальных значений (≥ 7 у. е.). При этом максимальные значения МИ зафиксированы у пациентов III ФК ХСН. Среди пациентов с ХСН без сопутствующего СД средние значения МИ < 7 у. е. установлены лишь среди пациентов с I ФК ХСН (рис.).



*Различия достоверны между ФК ХСН внутри групп, $p < 0,05$;

#различия достоверны между группами, $p < 0,05$.

Рис. Показатели метаболического индекса среди обследованных больных в зависимости от ФК ХСН

Инсулинорезистентность играет важную патогенетическую роль в развитии как сахарного диабета, так и ХСН. Инсулинорезистентность, гиперинсулиемия способствуют увеличению массы миокарда левого желудочка, снижению сердечного выброса, приводя к де-

компенсации сердечной деятельности [19]. В нашем исследовании ИР ассоциируется с большей тяжестью заболевания и, следовательно, с худшим прогнозом для пациентов с ХСН.

По данным эхокардиографии (табл. 2) на момент включения в исследование достоверных различий полостных размеров сердца и систолической функции сердца между больными обеих групп не было.

Таблица 2

Показатели структурно-функциональных параметров сердца у пациентов, включенных в исследование ($M \pm m$)

Показатель	I группа (ХСН + СД)	II группа («изолированная» ХСН)
КДР, см	5,42 ± 0,15	5,12 ± 0,21
КСР, см	3,81 ± 0,14	3,51 ± 0,16
ЛП, см	4,23 ± 0,63	4,10 ± 0,72
ТМЖП, см	1,12 ± 0,15	0,98 ± 0,12
ТЗСЛЖ, см	1,09 ± 0,14	1,02 ± 0,15
ФВ, %	46,4 ± 2,1	47,2 ± 2,3
Е/А	0,97 ± 0,05	1,04 ± 0,06
IVRT, мс	123,9 ± 7,5	118,3 ± 7,8
ММЛЖ, г	229,3 ± 14,2	187,5 ± 13,3
ИММЛЖ, г/м ²	132,4 ± 3,6*	114,4 ± 2,7

*Различия достоверны, $p < 0,05$.

Показатель ИММЛЖ был значимо выше в группе пациентов с ХСН и СД ($p < 0,05$). При проведении корреляционного анализа установлена достоверная взаимосвязь показателя ИММЛЖ с соотношением ОТ/ОБ ($r = 0,42$). Обращает на себя внимание увеличение распространенности диастолической дисфункции ЛЖ среди пациентов с сопутствующим сахарным диабетом.

Выявлено, что в группе пациентов с ХСН и сопутствующим СД типа 2 показатель ИММЛЖ достоверно коррелировал с метаболическим индексом ($r = 0,31$).

Тип ремоделирования не только оказывает влияние на параметры гемодинамики, но и имеет прогностическое значение для пациента. В проведенном исследовании среди обследуемых больных обнаружены все четыре варианта геометрии ЛЖ с преобладанием наиболее неблагоприятных типов ремоделирования: эксцентрической и концентрической гипертрофии ЛЖ (ЭГ и КГ). В группе ХСН+СД частота встречаемости ЭГ ЛЖ составила 44,2%, а в группе с «изолированной» ХСН 25,3%, ($p < 0,05$). Суммарное количество лиц с неблагоприятными типами ремоделирования ЭГ и КГ ЛЖ в группе с «изолированной» ХСН составило 63,2%, а среди лиц с сопутствующим СД этот показатель увеличился до 81,3% ($p < 0,05$).

Кроме того, обращает на себя внимание низкий процент больных с нормальной геометрией (НГ) ЛЖ: 6,3% в группе больных с ХСН и СД vs 15,7% в контрольной группе ХСН ($p < 0,05$).

В группе больных с ХСН и СД установлена статистически значимая корреляционная связь между частотой встречаемости ЭГ ЛЖ и КГ ЛЖ и метаболическим индексом ($r = 0,28$, $p < 0,05$), что свидетельствует об увеличении частоты встречаемости неблагоприятных типов ремоделирования миокарда по мере нарастания инсулинорезистентности.

В обеих группах была выявлена диастолическая дисфункция. В группе больных с ХСН и СД статистически значимо увеличен процент больных со II стадией ДД (62,4 %) за счет снижения процента больных с нарушениями релаксации (33,4 %, $p < 0,05$). Диастолические нарушения могут быть связаны с изменениями метаболизма глюкозы и инсулина. Системная инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, нарушение секреции адипокинов, повышение уровня циркулирующих медиаторов воспаления, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и нарастание оксидативного стресса способствуют нарушению регуляции инсулина. Развивается эндотелиальная дисфункция, повышается образование коллагена и увеличивается миокардиальная жесткость, что и приводит к развитию диастолической дисфункции ЛЖ [7, 11, 20].

Установлено, что среди пациентов с МИ i 7y. e. обеих групп достоверно выше количество больных с низкой систолической функцией (ФВ < 45 %). В группе больных с ХСН и СД типа 2 низкая ФВ зарегистрирована у 68 % лиц с МИ i 7y. e. Среди пациентов с изолированной ХСН низкая ФВ зарегистрирована у 64 % лиц с МИ ≥ 7 y. e. и у 7 % с МИ < 7 y. e., $p < 0,05$.

Наши результаты подтверждают данные, что механизмы, лежащие в основе прогрессирования ХСН, связаны с инсулинорезистентностью, а ее коррекция у пациентов с ХСН будет прогностически благоприятно влиять на течение хронической сердечной недостаточности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Инсулинорезистентность увеличивается по мере нарастания функционального класса ХСН. Максимальные уровни МИ были определены у пациентов с ХСН и СД 2 типа III ФК. У пациентов с ХСН и СД по сравнению с пациентами с изолированной ХСН при сопоставимом ФК ХСН преобладают неблагоприятные типы ремоделирования ЛЖ: эксцентрическая и концентрическая гипертрофии. Оба типа ремоделирования определяют высокий риск сердечно-сосудистых событий у данной категории пациентов. Установлена корреляционная взаимосвязь между повышением уровня ИММЛЖ и метаболическим индексом, частотой встречаемости неблагоприятных типов ремоделирования и МИ, что прогнозирует значимо больший процент сердечно-сосудистых осложнений у данной категории пациентов с инсулинорезистентностью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И. И. Деодова, М. В. Шестаковой. — М., 2015. — 112 с.

2. *Беляков Н. А., Чубриева С. Ю.* Метаболический синдром и атеросклероз // Медицинский академический журнал. — 2007. — Т. 7, № 1. — С. 45—59.

3. *Лапина Ю. В., Нарусов О. Ю., Мареев В. Ю., Шестакова М. В. и др.* Рациональная Эффективная Многокомпонентная терапия в Борьбе с Сахарным Диабетом у больных ХСН (РЭМБО-СД ХСН). Хроническая сердечная недостаточность как фактор риска развития инсулинорезистентности и нарушений углеводного обмена // Сердечная недостаточность. — 2007. — № 8 (4). — С. 164—170.

4. *Нарусов О. Ю., Лапина Ю. В., Мареев В. Ю. и др.* Влияние тяжести хронической сердечной недостаточности на течение сопутствующего сахарного диабета 2-го типа. Результаты исследования «Рациональная Эффективная Многокомпонентная терапия в Борьбе с Сахарным Диабетом у больных ХСН» (РЭМБО-СД ХСН) // Терапевтический архив. — 2009. — № 81 (9). — С. 52—57.

5. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) // Сердечная недостаточность. — 2013. — Т. 14, № 7 (81). — 94 с.

6. *Ройтберг Г. Е., Дорош Ж. В., Шархун О. О. и др.* Возможности применения нового метаболического индекса при оценке инсулинорезистентности в клинической практике // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2014. — № 3. — С. 264—274.

7. *Снеткова А. А., Тимофеева Н. Ю., Задионченко В. С.* Новые аспекты патогенеза и диагностики хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса в сочетании с сахарным диабетом 2 типа // Архивъ внутренней медицины. — 2014. — № 2 (16). — С. 46—50.

8. *Стаценко М. Е., Туркина С. В., Лемперт Б. А. и др.* Использование метаболических средств в комплексной терапии ишемической болезни сердца // Лечащий врач. — 2012. — № 3. — С. 77—82.

9. *Стаценко М. Е., Туркина С. В., Фабрицкая С. В. и др.* Особенности поражения органов-мишеней, состояния углеводного и липидного обменов, качества жизни, у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа // Сердечная недостаточность. — 2010. — Т. 11, № 4 (60). — С. 206—212.

10. *Banks A. Z., Mentz R. J., Stebbins A., PhD CR and other.* Response to Exercise Training and Outcomes in Patients with Heart Failure and Diabetes Mellitus: Insights From HF-ACTION // J Card Fail. — 2015. — Dec 11. pii: S1071-9164(15)01216-6. doi: 10.1016/j.cardfail.2015.12.007.

11. *Bibra H., Sutton M.* Diastolic dysfunction in diabetes and the metabolic syndrome: promising potential for diagnosis and prognosis // Diabetologia. — 2010. — Vol. 53, № 6. — P. 1033—1045.

12. *Devereux R. B., Reichek N.* Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: Anatomic validation of the method // Circulation. — 1977. — Vol. 55. — P. 613—618.

13. *Devereux R. B., Roman M. J., Paranicos M., et al.* // Circulation. — 2000. — Vol. 101. — P. 2271—2276.

14. *Fontes-Carvalho R., Ladeiras-Lopes R., Bettencourt P., Leite-Moreira A., Azevedo A.* Diastolic dysfunction in the diabetic continuum: association with insulin resistance, metabolic syndrome and type 2 diabetes // Cardiovasc Diabetol. — 2015. — Jan 13; 14:4. doi: 10.1186/s12933-014-0168-x.

15. *Ingelsson E., Sundstrom J., Arnlov J., Zethelius B., Lind L.* Insulin resistance and risk of congestive heart failure // *JAMA*. — 2005. — Vol. 20. 294 (3). — P. 334—341.

16. *Ingelsson E., et al.* *Heart*. doi:10.1136/hrt.2006.089011.

17. *Paolillo S., Rengo G., Pellegrino T., Formisano R., and other.* Insulin resistance is associated with impaired cardiac sympathetic innervation in patients with heart failure // *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. — 2015. — Vol. 16 (10). — P. 1148—1153. doi: 10.1093/ehjci/jev061. Epub 2015 Apr 5.

18. *Ravi Dhingra, Ramachandran S. Vasan.* Diabetes and the Risk of Heart Failure // *Heart Failure Clinics*. — 2012. — Vol. 8, Issue 1. —P. 125—133.

19. *Scherbakov N., Bauer M., Sandek A., Szabo T., et al.* Insulin resistance in heart failure: differences between patients with reduced and preserved left ventricular ejection fraction // *Eur J Heart Fail*. — 2015. — Vol. 17 (10). — P. 1015—1021. doi:10.1002/ehjhf.317. Epub 2015 Jul 21.

20. *Takayuki M., Satoshi Y., Hidemichi K., et al.* Diabetic cardiomyopathy: pathophysiology and clinical features // *Heart Fail Rev*. — 2013. — Vol. 18, № 2. — P. 149—166.

21. *Woerdeman J., Meijer R. I., Eringa E. C., Hoekstra T., Smulders Y. M., Serne E. H.* Insulin sensitivity determines effects of insulin and meal ingestion on systemic vascular resistance in healthy subjects // *Microcirculation*. — 2015. — Vol. 30. doi:10.1111/micc.12258

Контактная информация

Фабрицкая Светлана Валерьевна — к. м. н., ассистент кафедры внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: lanabelenkova@mail.ru