

УДК 616-00:612.084

Н.Р. РУСТАМОВА^{1,2,3}; Я.З. ГУРБАНОВ², д. мед. н., профессор; В.А. МИРЗА-ЗАДЕ³, д. мед. н., профессор¹МЧС Медицинская служба медицинский центр,²Азербайджанский государственный университет,³VM Центр эндокринологии, диабета и метаболизма, Баку, Азербайджан/

Сравнительный анализ взаимосвязи различных тестов на диабетическую кардионейропатию с клинико-лабораторными показателями у больных сахарным диабетом 2-го типа

Резюме

Цель данного исследования – сравнительный анализ взаимосвязи между результатами тестов для диагностики кардиоваскулярной автономной диабетической нейропатии (КВАДН) и рядом клинико-метаболических показателей у больных сахарным диабетом 2-го типа.

Проанализированы результаты обследования случайной выборки из 139 больных сахарным диабетом 2-го типа (СД 2), обратившихся в VM Центр эндокринологии, диабета и метаболизма с 2007 по 2011 год. Половой состав выборки: 87 мужчин (62,6±4,12%) и 52 (37,4±4,12%) женщины.

Полученные данные указывают на то, что анализируемые тесты для диагностики диабетической кардионейропатии отражают состояние различных отделов автономной иннервации, в связи с чем коррелируют с различными клинико-метаболическими параметрами и должны применяться в комплексе диагностики СД.

Ключевые слова: диабетическая кардионейропатия, сахарный диабет 2-го типа

Диабетическая кардионейропатия (ДКНП) представляет собой одно из проявлений автономной диабетической нейропатии – обусловленного сахарным диабетом нарушения иннервации внутренних органов [3, 10]. ДКНП, по результатам проведенного мета-анализа, является значительным фактором риска смертности. В результате двух крупных проспективных исследований были получены данные о взаимосвязи между кардионейропатией и основными сердечно-сосудистыми событиями, такими как инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, реанимация при желудочковой тахикардии или фибрилляции, стенокардия или потребность в коронарной реваскуляризации [6, 10, 18]. ДКНП ассоциируется с риском внезапной смерти [3, 10, 12, 19–21], инсульта [7], худшим прогнозом при инфаркте миокарда [5, 8, 16].

Ewing et al. [22] предложили тесты, позволяющие осуществлять раннюю диагностику ДКНП.

Целью данного исследования является сравнительный анализ взаимосвязи между результатами различных тестов для диагностики ДКНП и рядом клинико-метаболических показателей у больных сахарным диабетом 2-го типа (СД 2).

Материалы и методы исследования

Проанализированы результаты обследования случайной выборки 139 больных сахарным диабетом 2-го типа (СД 2), обратившихся в VM Центр эндокринологии, диабета и метаболизма с 2007 по 2011 год.

В группу обследования вошли 87 мужчин (62,6±4,12%) и 52 (37,4±4,12%) женщины, у них регистрировали возраст, длительность заболевания сахарным диабетом, рост, массу тела, определяли индекс массы тела по формуле [9]:

$$ИМТ = \text{Масса тела (кг)} / \text{Рост (м)}^2. \quad (1)$$

Проводили общеклиническое обследование: определяли частоту сердечных сокращений (ЧСС), систолическое (САД) и диастолическое артериальное давление (ДАД) [13]. Всем больным с целью диагностики кардиоваскулярной автономной диабетической нейропатии (КВАДН) проводили функциональные пробы: тест Вальсальвы, тест «глубокое дыхание», активную ортостатическую пробу [6, 10].

Пробу Вальсальвы проводили по следующей методике: больной производил форсированный выдох в мундштук с манометром, создавая давление воздуха в легких не ниже 40 мм рт. ст. в течение 15 секунд с последующим нормальным дыханием, при этом проводилась регистрация ЭКГ. По результатам пробы вычисляли индекс Вальсальвы, представляющий собой отношение максимального интервала RR после пробы к минимальному интервалу RR во время пробы (в течение 15 секунд форсированного выдоха). Оценку результатов пробы Вальсальвы осуществляли следующим образом: величину индекса Вальсальвы $\geq 1,2$ считали нормальной и оценивали в 0 баллов; величину индекса Вальсальвы от 1,11 до 1,19 – пограничной и оценивали в 1 балл; величину индекса Вальсальвы $< 1,11$ расценивали как патологическую и оценивали в 2 балла.

При проведении теста «глубокое дыхание» больному после соответствующей адаптации к положению «лежа» предлагали сделать в течение 5 секунд медленный вдох, а затем в течение 5 секунд – медленный выдох. Всего в течение теста проводилось 6 последовательных циклов вдохов и выдохов. Во время проведения теста фиксировали ЭКГ. По данным интервалов *RR*, полученных в ходе теста, вычисляли индекс *E/I*, который представляет собой отношение среднего показателя из шести максимальных интервалов *RR* во время вдоха к среднему показателю из шести минимальных интервалов *RR* во время выдоха. Величину индекса *E/I* >1,14 расценивали как нормальную и оценивали в 0 баллов; величину индекса *E/I* от 1,10 до 1,14 – пограничную, оценивали в 1 балл; величину индекса *E/I* <1,10 расценивали как патологическую и оценивали в 2 балла.

При проведении ЭКГ-варианта активной ортостатической пробы больному, адаптированному к положению «лежа», предлагали быстро встать. Во время теста фиксировалась ЭКГ. По результатам теста определяли величину индекса «30:15», представляющего собой отношение величины 30 интервала *RR* после вставания к 15 интервалу *RR*. Величину индекса «30:15» >1,04 расценивали как нормальную и оценивали в 0 баллов; величину индекса «30:15» от 1,00 до 1,04 – как пограничную и оценивали в 1 балл; величину индекса «30:15» <1,00 – как патологическую и оценивали в 2 балла.

По результатам обследования на наличие ДКНП проводили подсчет баллов ДКН как результат суммы баллов, набранных по всем трем тестам (проба Вальсальвы, тест «глубокое дыхание», ЭКГ-вариант активной ортостатической пробы).

Наряду с вышеуказанным обследованием проводили изучение состояния обмена липидов с определением уровня общего холестерина (ОХ), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), триглицеридов (ТГ). По результатам полученной липидограммы определяли также величину индекса ТГ/ЛПВП как логарифмированное отношение уровня ТГ к уровню ЛПВП у данного больного [11, 14, 18], а также индекс атерогенности по формуле [2]:

$$\text{Индекс атерогенности} = (\text{ОХ} - \text{ЛПВП}) / \text{ЛПВП}. \quad (2)$$

Определяли также уровень γ -глутамилтрансферазы (ГТТ), АЛАТ, АсАТ, мочевой кислоты, мочевины, креатинина, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле Кокрофта – Голта [2].

Проводили контроль уровня гликемии, определение показателя гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c} , %), уровня инсулина. Чувствительность к инсулину определяли с помощью индекса

Таблица 1. Статистически значимые взаимосвязи между различными тестами на кардионейропатию и основными анамнестическими, антропометрическими показателями, данными клинического статуса обследованных больных сахарным диабетом 2-го типа

Показатель состояния кардионейропатии	Клинико-анамнестические показатели		
	Возраст	Длительность заболевания СД	ДАД
Индекс Вальсальвы	–	–	–
Индекс <i>E/I</i>	–	$r = -0,18^*$	–
Индекс 30:15	–	–	–
Баллы КВАДН	$r = +0,17^*$	–	$r = -0,19^*$

Примечание: * $p < 0,05$.

НОМОIR, секреторную активность β -клеток поджелудочной железы – с помощью индекса НОМО β .

Статистический анализ включал в себя определение минимальной, максимальной и средней величин, стандартного отклонения, ошибки средней, процента и ошибки процента. Проводили определение наличия корреляции между клинико-лабораторными показателями и величинами тестов на ДКНП. Причем проводили корреляционный анализ как между интактными (исходными) показателями, так и между их логарифмированными величинами. Определяли статистическую значимость коэффициента корреляции. Статистический анализ проводили с использованием стандартной программы Microsoft Excel [17].

Результаты и их обсуждение

При анализе логарифмированных величин рассматриваемых показателей было отмечено, что основные анамнестические, антропометрические показатели, данные клинического статуса обследованных больных СД 2 не коррелировали ни с одним из показателей функционального состояния автономной нервной системы при СД (табл. 1).

Как следует из таблицы 1, из всех рассматриваемых индексов только индекс *E/I* статистически значимо коррелировал с длительностью заболевания СД 2 ($r = -0,18$; $p < 0,05$). Оценка состояния автономной иннервации по бальной системе статистически значимо ($p < 0,05$) положительно коррелировала с возрастом больных ($r = +0,17$). Полученные данные хорошо согласуются с результатами исследований В.А. Мирза-заде, показавшими влияние возраста на состояние кардионейропатии [3].

Оценка состояния автономной иннервации по бальной системе также статистически значимо ($p < 0,05$) отрицательно коррелировала с уровнем ДАД ($r = -0,19$).

Анализ данных о статистически значимых взаимосвязях между логарифмированными величинами различных индексов для диагностики кардионейропатии и логарифмированными величинами основных клинико-анамнестических показателей больных СД 2 показал, что они существенно не отличались от корреляций нелогарифмированных величин.

Так, результаты теста «глубокое дыхание» коррелировали с длительностью заболевания СД 2 ($r = -0,18$; $p < 0,05$), а результаты комплексной оценки по бальной системе коррелировали с возрастом больных ($r = +0,17$; $p < 0,05$) и ДАД ($r = -0,20$; $p < 0,05$).

В таблице 2 представлены данные о корреляции между величиной различных индексов для диагностики кардионейропатии

Таблица 2. Статистически значимая взаимосвязь между величиной различных индексов для диагностики кардионейропатии и основными показателями углеводного обмена, инсулиносекреции, инсулиночувствительности у больных сахарным диабетом 2-го типа

Показатель состояния кардионейропатии	Показатели углеводного обмена, инсулиносекреции, инсулиночувствительности			
	Индекс декомпенсации	Инсулинемия	Индекс НОМА1-IR	Индекс QUICKI
Индекс Вальсальвы	–	–	–	–
Индекс <i>E/I</i>	$-0,18^*$	–	$-0,23^*$	–
Индекс 30:15	–	–	–	$+0,20^*$
Баллы КВАДН	–	$+0,22^*$	$+0,29^{**}$	$-0,24^*$

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

Таблиця 3. Статистически значимые взаимосвязи между величинами различных логарифмированных показателей индексов для диагностики кардионейропатии и логарифмированными показателями углеводного обмена, инсулиносекреции, инсулиночувствительности у больных сахарным диабетом 2-го типа

Логарифмированные показатели состояния кардионейропатии	Логарифмированные показатели углеводного обмена, инсулиносекреции, инсулиночувствительности		
	Индекс декомпенсации	Инсулинемия	Индекс НОМА-1-IR
Индекс Вальсальвы	–	–	–
Индекс E/I	–0,19*	–0,24*	–0,27**
Индекс 30:15		–0,22*	–0,26**
Баллы КВАДН		+0,28**	+0,31**

Примечание: *p < 0,05; **p < 0,01.

и показателями углеводного обмена, инсулиносекреции, инсулиночувствительности.

Как следует из таблицы 2, индекс Вальсальвы не коррелировал ни с одним из показателей углеводного обмена, инсулиносекреции, инсулиночувствительности у больных СД 2.

Величина индекса E/I отрицательно коррелировала с величиной индекса декомпенсации ($r = -0,18$; $p < 0,05$) и индексом НОМА-1-IR ($r = -0,23$; $p < 0,05$). То есть, чем большую длительность имел СД 2 и чем хуже был контроль заболевания (выше уровень HbA_{1c}), тем ниже была величина индекса E/I и, значит, хуже было состояние кардионейропатии. Величина индекса 30/15 положительно коррелировала с показателем индекса QUICKI ($r = -0,24$; $p < 0,05$). В то же время балльная оценка КВАДН отрицательно коррелировала с величиной индекса QUICKI ($r = +0,20$; $p < 0,05$) и положительно коррелировала с показателем инсулинемии ($r = +0,22$; $p < 0,05$) и индексом НОМА-1-IR ($r = +0,29$; $p < 0,01$).

В таблице 3 представлены данные о корреляциях между величинами логарифмированных показателей различных индексов для диагностики кардионейропатии и величинами логарифмированных показателей углеводного обмена, инсулиносекреции, инсулиночувствительности.

Как следует из таблицы 3, логарифмированный показатель индекса Вальсальвы не коррелировал ни с одним из логарифмированных показателей углеводного обмена, инсулиносекреции, инсулиночувствительности у больных СД 2, то есть логарифмирование величин не повлияло на картину взаимосвязи между анализируемыми показателями.

В результате логарифмирования принципиально не изменилась корреляция между индексом E/I и индексом декомпенсации ($r = -0,19$; $p < 0,05$). Логарифмированный показатель индекса E/I статистически значимо ($p < 0,05$) коррелировал с логарифмированным показателем инсулинемии ($r = -0,24$), тогда как в случае нелогарифмированных величин такой взаимосвязи не выявлено. Логарифмирование показателей привело к тому, что статистически более значимой ($p < 0,01$) стала взаимосвязь между индексом E/I и индексом НОМА-1-IR ($r = -0,27$).

Баллы КВАДН, как и в случае нелогарифмированных величин, положительно коррелировали с инсулинемией, однако выраженность корреляции и ее статистическая значимость была выше ($r = +0,28$; $p < 0,01$), а также коррелировала со значением индекса НОМА-1-IR ($r = +0,31$; $p < 0,01$).

Анализ взаимосвязи между нелогарифмированными показателями кардионейропатии и нелогарифмированными показате-

лями обмена липидов показал, что ни величины индекса E/I, ни величины индекса 30/15, ни баллы КВАДН не коррелировали с показателями обмена липидов. Однако значение индекса Вальсальвы статистически значимо коррелировало с уровнем ТГ ($r = -0,18$; $p < 0,05$) и с показателем отношения ТГ/ЛПВП ($r = -0,19$; $p < 0,05$). В случае анализа логарифмированных показателей картина была практически аналогичной: взаимосвязь между такими показателями кардионейропатии, как индекс E/I, индекс 30/15, баллы КВАДН и показатели обмена липидов отсутствовала. Величина индекса Вальсальвы статистически значимо коррелировала с уровнем ТГ ($r = -0,17$; $p < 0,05$) и показателем отношения ТГ/ЛПВП ($r = -0,18$; $p < 0,05$).

Анализ взаимосвязи между величинами нелогарифмированных показателей кардионейропатии и нелогарифмированными показателями некоторых биохимических параметров не выявил взаимосвязи между такими показателями кардионейропатии как индекс Вальсальвы, индекс E/I, индекс 30/15 с одной стороны и уровнем креатинина, СФК, ГГТ, АлАТ, АсАТ, мочевой кислоты с другой стороны. Количество баллов КВАДН коррелировало с уровнем ГГТ ($r = +0,22$; $p < 0,05$) и АлАТ ($r = +0,18$; $p < 0,05$).

В то же время, анализ логарифмированных величин показателей кардионейропатии и логарифмированных величин некоторых биохимических показателей (креатинин, СФК, ГГТ, АлАТ, АсАТ, мочевая кислота) не выявил какой-либо взаимосвязи между анализируемыми параметрами.

Выводы

Полученные данные указывают на то, что показатели диагностических тестов на диабетическую кардионейропатию отражают состояние различных отделов автономной иннервации, в связи с чем коррелируют с различными клинико-метаболическими параметрами и должны применяться в комплексе диагностики СД 2.

Список использованной литературы

1. Индекс атерогенности (холестерин общий, ТГ, ЛПВП). http://www.vera-lab.ru/analizes/?cc_id=49
2. Индекс атерогенности (холестерин общий, ТГ, ЛПВП). http://www.vera-lab.ru/analizes/?cc_id=49
3. Мирза-заде В. А. Диабетическая автономная нейропатия: дисс. на соискание научной степени. докт. мед. наук / В. А. Мирза-заде. – М., 1991. – 210 с.
4. Площадь поверхности тела. http://ru.wikipedia.org/wiki/Площадь_поверхности_тела
5. A simple bedside test of 1-minute heart rate variability during deep breathing as a prognostic index after myocardial infarction / A. Katz, I.F. Liberty, A. Porath [et al.] // Am. Heart J. – 1999. – №138. – P. 32–38.
6. Asymptomatic myocardial ischemia in diabetes and its relationship to diabetic neuropathy: an exercise electrocardiography study in middle-aged diabetic men / L. Hume, G.D. Oakley, A.J. Boulton, C. Hardisty [et al.] // Diabetes Care. – 1986. – №9. – P. 384–388.
7. Autonomic neuropathy predicts the development of stroke in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus / J.P. Toyry, L.K. Niskanen, E.A. Lansimies [et al.] // Stroke. – 1996. – №27. – P. 1316–1318.
8. Azzopardi J. Factors that influence outcome in diabetic subjects with myocardial infarction / J. Azzopardi, H.A. Muscat, F.F. Fenech // Diabetes Care. – 1993. – №16. – P. 1615–1618.
9. Body mass index. http://en.wikipedia.org/wiki/Body_mass_index
10. Diabetic Autonomic Neuropathy / A.I. Vinik, B.D. Mitchell, R.E. Maser, R. Freeman // Diabetes Care. – 2003. – №26. – P. 1553–1579.
11. Dobiášová M. Atherogenic Index of Plasma [Log(Triglycerides/HDL-Cholesterol)]: Theoretical and Practical Implications / M. Dobiášová // Clinical Chemistry. – 2004. – №50 (7). – P. 1113–1115.
12. Ewing D.J. The natural history of diabetic autonomic neuropathy / D.J. Ewing, I.W. Campbell, B.F. Clarke // Q. J. Med. – 1980. – №94. – P. 95–108.

13. Əzizov V.Ə. Arterial hipertenziya / V.Ə. Əzizov, V.A. Mirzazada, M.M. Əsgərov // AzərDiab. – 2006. – S. 168.
14. High Ratio of Triglycerides to HDL-Cholesterol Predicts Extensive Coronary Disease / P. L. da Luz, D. Favarrato, J.R.F.-N. Junior [et al.] // Clinics. – 2008. – №63 (4). – P. 427–432.
15. Homeostatic model assessment. http://en.wikipedia.org/wiki/Homeostatic_model_assessment
16. Impact of diabetes on mortality after the first myocardial infarction: The FINMONICA Myocardial Infarction Register Study Group / H. Miettinen, S. Lehto, V. Salomaa [et al.] // Diabetes Care. – 1998. – №21. – P. 69–75.
17. Microsoft Excel 2010. <http://microsoft-excel.ru.softonic.com/>
18. Predictive value of cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients with or without silent myocardial ischemia / P. Valensi, R.N. Sachs, B. Harfouche, B. Lormeau [et al.] // Diabetes Care. – 2001. – №24. – P. 339–343.
19. Progression of diabetic autonomic neuropathy over a decade of insulin-dependent diabetics / Sampson M.J., Wilson S., Karagiannis P., Edmonds M. [et al.] // Q. J. Med. – 1990. – №75. – P. 635–646.
20. Rathmann W. Mortality in diabetic patients with cardiovascular autonomic neuropathy / W. Rathmann, D. Ziegler, M. Jahnke // Diabet. Med. – 1993. – №10. – P. 820–824.
21. The association between cardio-vascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes / R.E. Maser, B.D. Mitchell, A.I. Vinik, R. Freeman // Diabetes Care. – 2003. – №6. – P. 1895–901.
22. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes / D.J. Ewing, C.N. Martyn, R.J. Young, B.F. Clarke // Diabetes Care. – 1985. – №8. – P. 491–498.
23. Virani S.S. Non-HDL Cholesterol as a Metric of Good Quality of Care. Opportunities and Challenges / S.S. Virani // Tex Heart Inst. J. – 2011. – №38 (2). – P. 160–162.

Резюме

Порівняльний аналіз взаємозв'язку різних тестів для діагностики діабетичної кардіонейропатії з клініко-лабораторними показниками у хворих на цукровий діабет 2-го типу

Н. Рустамова, Я. Гурбанов, В. Мірза-заде

Метою даного дослідження є порівняльний аналіз взаємозв'язку між результатами тестів для діагностики кардіоваскулярної автономної діабетичної нейропатії (КВАДН) та рядом клініко-метаболических показників у хворих на цукровий діабет 2-го типу.

Проведений аналіз результатів обстеження випадкової вибірки 139 хворих на цукровий діабет 2-го типу, що звертались до VM Центру ендокринології, діабету і метаболізму з 2007 по 2011 рік. За статтю обстежені були поділені наступним чином: 87 чоловіків (62,6±4,12%) і 52 (37,4±4,12%) жінки.

Отримані дані вказують на те, що аналізовані тести для діагностики діабетичної кардіонейропатії відображають стан різних відділів автономної іннервації, у зв'язку з чим корелюють з різними клініко-метаболическими параметрами і повинні застосовуватися в комплексі діагностики цукрового діабету 2-го типу.

Ключові слова: діабетична кардіонейропатія, цукровий діабет 2-го типу

Summary

Comparative Analysis of Intercommunications of Different Tests on Diabetic Cardioneuropathy with Clinical and Laboratory Parameters in Patients with Type 2 Diabetes

N. Rustamova, Ya. Gurbanov, V. Mirza-zade

The aim of this research was a comparative analysis of intercommunication between the results of tests for diagnostics of cardiovascular autonomic diabetic neuropathy (KVADN) and row of clinical and metabolic parameters in patients with type 2 diabetes.

The results of an exam of a random sample are analysed from 139 patients by the diabetes mellitus of type 2 (CΔ2), applying in VM Center of Endocrinology, Diabetes and Metabolism from 2007 to 2011.

Sexual composition of selection: 87 men (62,6 ± 4,12%) and 52 (37,4 ± 4,12%) women.

The obtained data indicate that the analyzed tests for diagnostics of diabetic cardioneuropathy reflect the state of different departments of autonomous innervation, in this connection it have intercommunications with a variety of clinical and metabolic parameters and must be used in a complex.

Key words: diabetic cardioneuropathy, type 2 diabetes