

ФАКТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ДИНАМИКОЙ РИСКА ФАТАЛЬНЫХ СОБЫТИЙ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА ПРИ ТЕРАПИИ МЕТФОРМИНОМ (СИОФОР)

Чернышева С.Ю.¹, Кузин А.И.², Камерер О.В.²

¹ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, Челябинск, Россия (454003 г. Челябинск, проспект Героя России Родионова Е.Н. 2), e-mail: Svetlchern@mail.ru

²ГБОУ ВПО «Южно-Уральский Государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия (454092 г. Челябинск, ул. Воровского 64)

Ведущими кардио-метаболическими факторами, коррелирующими с динамикой риска фатальных событий, являются исходные существенные атерогенные морфологические изменения сосудов, выраженный оксидативный стресс на фоне нарушения эндотелийзависимой вазодилатации. Снижение риска фатальных событий на фоне применения метформина ассоциируется со снижением атерогенности липидного спектра крови и активности перекисного окисления липидов (ПОЛ), уменьшением гиперпродукции оксида азота. Вклад динамики ПОЛ в снижение фатальных событий носит ассоциативный характер, без качественных и количественных сдвигов, что, вероятнее всего, обусловлено его биологической ролью как катализатора биохимических реакций. Динамика углеводного обмена на фоне терапии метформинном формируется за счет бивалентного влияния на инсулинорезистентность (ИР) и уровень инсулина. Традиционная оценка ИР, как показателя углеводного обмена, в узком смысле этого слова, не отражает системных его проявлений, включая липидные, оксидативные компоненты, композитный состав тела. В этом ключе динамику массы тела на фоне терапии метформинном можно рассматривать как критерий системных проявлений ИР.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, динамика риска фатальных событий, терапия метформинном

ASSOCIATIVE FACTORS WITH FATAL EVENT RISK DYNAMICS PATIENTS IN MELLITUS TYPE II DIABETES BASED ON METPHORMIN THERAPY (SIOFOR)

Chernysheva S.Y.¹, Kuzin A.I.², Kamerer O.V.²

¹Federal Centre of Cardiovascular Surgery "FCCS, Russian Federation Health Ministry, Chelyabinsk, Russia. (453003 Chelyabinsk, Russian Hero Rodionov E.N. prospect, 2), e-mail: Svetlchern@mail.ru

²State Budget Educational Institution, Higher Professional Education (SBEI, HPE) South Ural State Medical University (SUSMU) Russian Federation Health Ministry, Chelyabinsk, Russia, (454092 Chelyabinsk, Vorovskiy street, 64)

Initial essential atherogenic morphological vessel changes, marked oxidizing stress and endothelial-dependent vasodilatation are basic cardio-metabolic factors which correlate with fatal risk developments. Decrease of fatal event risk based on metphormin application is associated with reducing atherogenic lipid spectrum and lipid peroxidation activity, reducing nitric oxide hyperproduction (LPA). Contribution of lipid peroxidation dynamics to decreasing fatal events has associative character without qualitative and quantitative improvements that, most probably, is caused by a biological factor as a biochemical reaction catalyst. Carbohydrate metabolic dynamics based on metphormin therapy is formed at the expense of bivalent influence on insulinresistance and insulin level. Insulin resistance traditional evaluation as carbohydrate metabolism characteristics in the narrow sense does not reflect its systematic manifestation including lipid and oxidizing components, composite body weight. In this respect body weight dynamics regarding metphormin therapy can be considered as insulin resistance systematic manifestation criterion.

Keywords: mellitus type II diabetes, fatal event risk dynamics, metphormin therapy

Введение

Сахарный диабет 2 типа, приводя к кардио-метаболическим и мультифакторным нарушениям углеводного и жирового обменов, оксидативного стресса, субклинического воспаления и дисфункции эндотелия рассматривается как независимая причина смерти [1, 2, 5]. При изучении влияния множественных факторов риска в настоящее время используется стратегия оценки глобального сердечно-сосудистого риска [4]. Метформин, изменяя ткане-

вую инсулинорезистентность, в разной степени оказывает влияние на вышеуказанные нарушения [8, 9]. В связи с этим цель исследования заключалась в выявлении кардиометаболических факторов ассоциированных с динамикой риска фатальных событий по шкале SCORE у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД 2 т), находящихся на терапии метформином.

Материалы и методы

В исследование включено 30 пациентов с СД 2 типа, в том числе 10 мужчин и 20 женщин, за период с 2006 по 2008гг. диагноз сахарный диабет 2 типа был верифицирован, согласно диагностическим критериям сахарного диабета и других нарушений углеводного обмена (ВОЗ, 1999г). Критериями включения в исследовании были: СД 2 типа у пациентов в возрасте от 18 до 65 лет, с индексом массы тела 25,0-39,9кг/м², без инсулинотерапии; согласие пациента и подписание пациентом информированного согласия на участие в исследовании; отсутствие приема метформина в течение предыдущих 2-х недель. Критериями исключения были: СД 1 типа и СД 2 типа, инсулинопотребный у пациентов, наличие у пациентов с СД 2 типа документированных, острых и хронических церебро- и кардиоваскулярных нарушений; состояние кетоацидоза на момент исследования и в предыдущие 6 месяцев у пациентов.

В изучаемой группе 4 пациента курили. Средний возраст пациентов в группе 56,13±5,65, ДИ 54,02-58,24, в возрастной группе от 40 до 49 лет находились 4 пациента, от 50-59 лет – 11 пациентов, от 60 до 65 лет – 13 пациентов. У 21 пациента в анализируемой группе в анамнезе имелась артериальная гипертензия (АГ), при этом повышенные значения систолического артериального давления (САД) более 139 мм рт.ст. были отмечены у 13 человек.

На момент включения 4 пациента были с впервые выявленным СД 2 т и не получали медикаментозную сахароснижающую терапию. Метформин получали 2 пациента, комбинированную терапию: препаратами сульфонилмочевины (СМ) и метформином получали 11 пациентов, диабетон получали 12 пациентов, глинид получал 1 пациент. Пациентам, получавшим метформин (13 человек), метформин отменили на 2 недели, в течение которых они находились на диете и физической нагрузке (2 человека) и монотерапии препаратами СМ (11 человек). Пациенты не получали терапию статинами, в соответствии с алгоритмом специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом 2006г., согласно которым липидкорректирующая терапия статинами рекомендовалась после достижения компенсации углеводного обмена.

Далее пациенты в течение 3-х мес. получали антигипергликемическую терапию метформином в дозе от 1500-2500мг/сут. (средняя суточная доза 1700 мг), при этом у 7-и паци-

ентов терапия была усилена приемом СМ – диабетон МВ 30мг/сут. Антигипертензивная терапия проводилась блокаторами кальциевых каналов, бета-блокаторами, тиазидоподобным диуретиком (индапамид) в стабильных дозах на протяжении 3-х мес. наблюдения. Все пациенты получали ацетилсалициловую кислоту в дозе 75-100 мг в сутки. Контроль за выполнением рекомендаций и регулярным приёмом лекарственных препаратов проводился по возвращенным блистерам путем подсчета количества принятых таблеток и записям дневника самоконтроля. Все пациенты, включенные в исследование, закончили 3-х мес. курс наблюдения.

Исходно и после 3-х месячной терапии метформином изучались параметры липидного обмена: общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), индекс атерогенности (ИА); углеводного обмена: глюкоза натощак (ГН), гликозилированный гемоглобин (HbA1c), иммунореактивный инсулин (ИРИ); индекс инсулинорезистентности НОМА-IR; ПОЛ в абсолютных значениях – общие полиеновые (ОП, E220) гептановая/изопропанольная фазы (гпт./изп.фф.); начальные продукты окисления: диеновые конъюгаты (ДК, E232гпт./изп.фф.), кетодиены с сопряженными триеновыми (КДсСТ, E278 гпт./изп.фф.), малоновый альдегид (МДА); конечные продукты гликирования и окисления (КПГиО): основания Шиффа (ОШ, E400 гпт./изп.фф.); антиоксидантной защиты (АОЗ): каталаза эритроцитов, сыворотки, мочева кислота; нитроксидэргического статуса: оксид азота (NO), нитраты (NO₃), нитриты (NO₂); комплексной оценки функции эндотелия: эндотелийзависимая вазодилатация (ЭЗВД-60"), эндотелийнезависимая вазодилатация (ЭНВД), толщина комплекса интима-медия общих сонных артерий (ТКИМ/ОСА), экскреция альбумина с мочой (ЭАМ); маркера воспаления – С-реактивного белка (СРБ); антропометрические: ИМТ, масса тела (МТ), объем талии (ОТ), отношение объема талии к объему бедер (ОТ/ОБ) и степени их изменения (Δ) у наблюдаемых пациентов. Риск фатальных событий оценивался по шкале SCORE в модификации для пациентов с СД 2 т [6, 7, 10]. Обработка данных выполнялась с использованием программ Statistica, статистического пакета SPSS, с проведением факторного, регрессионного анализа и методов вариационной статистики. Качественный анализ, с оценкой динамики количества больных, проводился путем расчета отношения шансов (ОШ) с использованием стандартных программ EpiInfo 2000 Version 1.1, с поправкой Mantel Haenszel и отношения частот событий с использованием программы Stadia в среде Windows (Кулаичев А.П. 2006г.) [3]. Результаты исследования представлены в виде: $M \pm \delta$, ДИ; $\Delta M \pm m$, $\Delta M\%$.

Результаты и обсуждение

Исходное значение риска фатальных событий по шкале SCORE у пациентов с СД 2т составило $9,43 \pm 7,70$ балла, ДИ 6,56-12,31 и находилось в диапазоне высокого риска (5-10%).

После терапии метформином произошло достоверное снижение риска по SCORE до $7,47 \pm 6,61$ балла, ДИ 5,00-9,93. Степень изменения (Δ) SCORE составила $-1,96 \pm 0,74$; $\Delta 20,9\%$. При этом отмечено значимое снижение САД с $130 \pm 14,37$, ДИ 125,3-136,03 до $122,50 \pm 13,57$, ДИ 117,4-127,6, что составило Δ САД $-10,53 \pm 3,89$, $\Delta 8,2\%$ и сопровождалось достоверным качественным сдвигом в числе пациентов с целевым уровнем САД [1,39-17,82; $p=0,01$] Целевые уровни САД достигнуты у 9 (69,2%) пациентов. Достигнуто также достоверное снижение ОХС с $5,88 \pm 1,17$, ДИ 5,44-6,31 до $5,21 \pm 0,86$, ДИ 4,89-5,53, что составило Δ $-0,66 \pm 0,21$, $\Delta 11,3\%$.

С целью выявления дополнительных, независимых переменных, определяющих формирование сердечно-сосудистого риска, нами проведен факторный анализ, в результате которого выделены 26 показателей. Из них исходный статус характеризовали 16 переменных: ЭЗВД,D, ЭНВД,D, ЭЗВД,Vs-60", NO, NO₂, NO₃, E278гпт./изп. фф., E232гпт./изп. фф., ЛПНП, ТКИМ/ЛОСА, ИРИ, НОМА-IR. СРБ, ИМТ и 10 переменных, характеризовали степени изменения (Δ) показателей: Δ E278гпт./изп.фф., Δ E232гпт.ф., Δ ЛПНП, Δ ЭНВД,D, Δ ТКИМ/ЛОСА, Δ ТКИМ/ПОСА, Δ НОМА-IR, Δ ГН, Δ ЭАМ на фоне терапии метформином.

Для выявления связи Δ SCORE с выявленными независимыми переменными, проведен регрессионный анализ, результатом которого стало уравнение регрессии (таб. 1.).

Δ SCORE = 3,41 – 3,41ТКИМ/ПОСА,исх. + 1,50ОШ,Е400изп.ф.,исх. – 0,76ЭЗВД,D-60",исх. + 0,23МДА,исх. + 0,10ГН,исх. + 1,32 Δ ЛПВП + 0,84 Δ ТГ – 0,69 Δ E278,изп.ф.– 0,26 Δ NO₃. Константа и все коэффициенты значимы

Таблица 1.

Таблица регрессионного анализа

№	Модель	Нестандартные коэффициенты		p	Доверительный интервал для В	
		В	Станд. ошибка		Нижняя граница	Верхняя граница
1	Константа	3,41	0,95	0,002	1,42	5,39
2	ТКИМ/ПОСА,исх.	-3,41	0,82	0,0001	-5,11	-1,70
3	ОШ,Е400,изп.ф.исх.	1,50	0,27	0,0001	0,94	5,06
4	ЭЗВД, D-60"исх.	-0,75	0,16	0,0001	-1,10	-0,41
5	МДА, исх.	0,23	0,10	0,03	0,02	0,43
6	ГН,исх.	0,10	0,04	0,04	0,005	0,19
7	Δ ЛПВП	1,32	0,41	0,004	0,46	2,18
8	Δ ТГ	0,84	0,13	0,0001	0,57	1,11
9	Δ E278,изп.ф	-0,69	0,16	0,0001	-1,01	-0,36
10	Δ NO ₃	-0,26	0,01	0,01	-0,05	-0,01

Согласно полученной регрессионной модели, наиболее весомый вклад в снижении риска фатальных событий вносят исходное состояние структурного ремоделирования сосуда, активности пероксидации липидов – КПОиГ, МДА, эндотелийзависимой вазодилатации и тощаковой гликемии. Значимую роль в степени изменения фатального риска играет динамика липидного и нитрооксидэргического обменов, а также динамика начальных продуктов ПОЛ. Данную закономерность можно рассматривать как кардио-метаболическую модель динамики формирования риска фатальных событий.

Соответственно, нами были проанализированы исходные значения указанных независимых показателей – функции эндотелия, липидного, углеводного обменов, ИР, а также их количественная и качественная динамика, с оценкой степени изменения анализируемых показателей.

Исходно выявлено увеличение ТКИМ ($\geq 0,9$ мм) у 26 (87%) пациентов. Увеличение ТКИМ/ОСА отмечено у 11 (36,5%) пациентов. Атеросклеротические бляшки (АСБ) ОСА выявлены у 14 (47%) пациентов, со степенью стеноза: у 7 (23%) до 30%, у 4-х (13%) до 50% и у 3-х (10%) пациентов от 50 до 70%. При проведении пробы с реактивной гиперемией, нормальная реакция сосуда в ответ на окклюзию отмечена у 3 (10%), вазоконстрикторная реакция – у 14 (46,7%), недостаточная степень вазодилатации – у 13 (43,3%) пациентов. При проведении пробы с нитроглицерином нормальная реакция отмечена у 17 (56,7%) пациентов. При оценке нитрооксидэргического статуса исходно выявлено повышение средних значений: NO на 52,3%, NO₃ на 31,7%, NO₂ на 146,9%. Микроальбуминурия (МАУ) выявлена у 10 (33,3%) пациентов.

Данные динамики выделенных, независимых показателей регрессионного анализа представлены в таблице 2. На фоне терапии метформином отмечена достоверная положительная качественная динамика в численной структуре пациентов с целевыми значениями ТКИМ на одной из ОСА [1,27-12,58; $p=0,02$]. У 1-го пациента с АСБ выявлено уменьшение степени стеноза правой ОСА (ПОСА) и левой ОСА (ЛОСА) на 5%. Достоверных количественных сдвигов данных показателей не произошло. Отмечена тенденция к снижению значений NO ($p=0,08$), NO₂ ($p=0,06$), что не сопровождалось достоверными качественными сдвигами в количестве пациентов. Средние значения оставались повышенными относительно их значений у здоровых людей: NO на 30,8%, NO₃ на 14,4%, NO₂ на 106,4%. Выявлены положительные достоверные сдвиги в количестве пациентов с нормоальбуминурией [1, 57-13,87; $p=0,005$].

Таблица 2.

Динамика показателей функции эндотелия у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (М, δ , ДИ).

Показатели	До лечения			После лечения			р
	М	δ	ДИ	М	δ	ДИ	
ТКИМ/ПОСА	0,91	0,12	0,87-0,96	0,87	0,15	0,82-0,93	>0,05
ТКИМ/ЛОСА	0,92	0,14	0,86-0,97	0,92	0,14	0,87-0,98	>0,05
ЭЗВД, D _{мм}	3,74	0,54	3,53-3,94	3,77	0,62	3,54-4,00	>0,05
ЭЗВД, V _s см/с	78,82	19,01	71,72-85,92	81,04	14,46	75,64-86,44	>0,05
ЭЗВД, D мм-60"	3,96	0,72	3,69-4,23	3,90	0,63	3,67-4,14	>0,05
ЭЗВД, V _s см/с-60"	76,02	14,66	70,55-81,50	80,48	14,87	74,93-86,03	>0,05
ЭЗВД, D% -60"	5,72	8,28	2,63-8,82	4,07	9,31	0,59-7,55	>0,05
ЭНВД, D мм	3,79	0,64	3,55-4,03	3,70	0,72	3,43-3,97	>0,05
ЭНВД, V _s см/с	76,84	18,00	70,12-83,57	81,04	13,91	75,85-86,24	>0,05
ЭНВД, D мм -2'	4,22	0,69	3,96-4,48	4,19	0,61	3,96-4,41	>0,05
ЭНВД, V _s см/с - 2'	87,05	22,06	78,81-95,29	87,64	20,12	80,13-95,16	>0,05
ЭНВД, D%	11,70	7,67	8,83-14,56	14,75	11,69	10,38-19,11	>0,05
NO мкМоль/л	28,26	8,76	24,92-31,59	24,28	7,08	21,64-26,93	0,08
NO ₃ мкМоль/л	20,10	7,73	17,15-23,04	17,46	6,04	15,20-19,71	>0,05
NO ₂ мкМоль/л	8,16	2,49	7,21-9,11	6,81	2,32	5,95-7,68	0,06
ЭАМ мг/сут.	28,69	27,95	18,28-39,19	36,52	44,30	19,98-53,06	>0,05

Согласно результатам факторного и регрессионного анализа, значимую роль в динамике риска по шкале SCORE имеют исходное состояние активности процессов перекисидации липидов и воспаления, а также динамика липидного обмена и процессов ПОЛ. При оценке липидного статуса исходно выявлены повышенные уровни: ОХС (>4,5 ммоль/л) – у 26 (86,7%); ТГ (>1,7 ммоль/л) – у 16 (53,3%); ЛПНП (>2,5ммоль/л) – у 26 (86,7%); ИА (>3,0) 24 (80%) пациентов и сниженные значения ЛПВП (у мужчин <1,0 и у женщин <1,2ммоль/л) –

у 17 (56,7%) пациентов, из них 5 (29,4%) мужчин и 12 (70,6%) женщин. Исходно среднее значение СРБ соответствовало критериям субклинического воспаления. Сравнение показателей ПОЛ сыворотки крови по абсолютным и относительным значениям со значениями этих показателей у практически здоровых людей выявило высокую активность процессов пероксидации липидов в данной группе. Абсолютные значения показателей ПОЛ в гептановой и изопропанольной фазах выше, чем у здоровых людей на: ОП, E220 168% и 11,05%; ДК, E232 на 150,8% и 47,1% соответственно; КДсСТ, E278 на 55,4% – в изопропанольной фазе; а ОШ, E400 в гептановой фазе на 75% и МДА на 19,9%. Липидный статус оценивался совместно с системой ПОЛ-АОС и СРБ (таб. 3.).

Таблица 3.

Динамика показателей липидного спектра, перекисного окисления липидов, С-реактивного белка у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (М, δ, m, ДИ).

Показатели	До лечения (n=30)			После лечения (n=30)			p
	М	δ	ДИ	М	δ	ДИ	
ОХС, ммоль/л	5,88	1,17	5,44-6,31	5,21	0,86	4,89-5,53	<0,01
ТГ, ммоль/л	1,80	0,68	1,54-2,06	1,73	0,55	1,53-1,94	>0,05
ЛПВП, ммоль/л	1,17	0,23	1,09-1,26	1,30	0,20	1,23-1,38	<0,05
ЛПНП, ммоль/л	3,89	1,06	3,50-4,28	3,13	0,73	2,86-3,40	<0,001
ИА	4,17	1,40	3,65-4,70	3,07	0,81	2,77-3,37	<0,001
СРБ мг/л	7,29	5,95	5,06-9,51	6,19	5,13	4,27-8,11	>0,05
E220гпт.ф. E/ml	2,36	1,73	1,71-3,01	1,90	1,23	1,44-2,36	>0,05
E220изп.ф. E/ml	4,02	1,86	3,33-4,72	4,69	1,15	4,26-5,12	>0,05
E278гпт.ф. E/ml	0,40	0,82	0,10-0,70	0,20	0,20	0,12-0,27	>0,05
E278изп.ф. E/ml	1,29	0,57	1,08-1,51	1,36	0,39	1,21-1,50	>0,05
E232гпт.ф. E/ml	1,68	1,81	1,01-2,36	1,21	0,91	0,87-1,55	>0,05
E232изп.ф. E/ml	2,00	0,92	1,66-2,36	2,24	0,60	2,02-2,46	>0,05
E400гпт.ф. E/ml	0,14	0,16	0,08-0,20	0,10	0,09	0,06-0,13	>0,05
E400изп.ф. E/ml	0,16	0,42	-0,004-0,31	0,20	0,23	0,11-0,28	>0,05
МДА, нмоль/л	4,45	1,06	4,05-4,84	4,35	0,90	4,02-4,69	>0,05

После терапии метформином достигнуты достоверные количественные изменения: снижение ОХС, ЛПНП, ИА и повышение ЛПВП, что сопровождалось значимыми качественными сдвигами в числе пациентов целевыми уровнями ЛПВП [0,09-0,82; p=0,02]. Из 30 пациентов с дислипидемией у 2-х (6,7%) по всем анализируемым показателям достигнуты целевые значения. Значимых количественных и качественных изменений СРБ не отмечено, однако не прямой противовоспалительный эффект отмечен у 9 (30%), провоспалительный эффект выявлен у 7 (23,3%) пациентов. Не выявлено значимой количественной динамики ПОЛ по анализируемым показателям. В целом отмечена тенденция к перестройке ПОЛ, в виде сохраняющейся активности процессов пероксидации фосфолипидов при снижении активности процессов пероксидации ТГ, что сопровождалось тенденцией к качественным положительным сдвигам в числе пациентов с повышенной активностью ПОЛ по ДК, E232гпт.ф. [0,93-16,10; p=0,055] и ОШ, E400изп.ф. [0,06-1,10; p=0,05].

Определенный вклад в степень изменения риска по SCORE принадлежит исходному состоянию углеводного обмена, антропометрической характеристике пациентов, а также динамике углеводного обмена.

При анализе углеводного обмена ИР исходно отмечены повышенные уровни: ГН, НвА1с. В диапазоне целевых уровней находились значения индекса НОМА-IR, ИРИ. Повышенные значения ГН (>6,5 ммоль/л) отмечены у 9 (30%) пациентов, НвА1с (> 6,5 %) – у 26 (86,7%) пациентов, ИРИ (>25мЕд/л) – у 2-х (6,7%) и ИРИ (<2мЕд/л) – у 3-х пациентов, НОМА-IR (> 2,76) – у 10 (33,3%) пациентов. При оценке антропометрических параметров исходно отмечено повышение средних значений ИМТ. Повышенные значения ИМТ (25,0 – 30,0 кг/м²) – у 11 (36,7%) и (>30,0кг/м²) – у 19 (63,3%) человек. Динамика состояния углеводного обмена, ИР и ИМТ представлена в таблице 4.

Таблица 4.

Динамика показателей углеводного обмена, инсулинорезистентности, антропометрических у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (М, δ, ДИ)

Показатели	До лечения (n=30)			После лечения (n=30)			p
	М	δ	ДИ	М	δ	ДИ	
ГН ммоль/л	6,16	2,07	5,38-6,93	5,61	1,52	5,03-6,18	> 0,05
НвА1с,%	7,69	1,52	7,13-8,26	7,10	0,96	6,74-7,46	< 0,01
ИРИ мЕд/л	9,74	7,98	6,76-12,71	15,01	11,99	10,53-19,49	< 0,05
НОМА-IR	2,64	2,27	1,79-3,49	3,80	3,02	2,67-4,93	=0,07
ИМТ кг/м ²	31,02	3,48	29,72-32,32	30,08	3,36	28,82-31,33	<0,001
Муж.	30,66	3,83	28,09-33,24	29,70	2,91	27,74-31,66	< 0,05
Жен.	31,22	3,36	29,60-32,84	30,30	3,65	28,54-32,06	<0,001

После терапии метформином не достигнуто значимых количественных и качественных изменения значений ГН. Выявлено достоверное снижение НвА1с, что сопровождалось тенденцией к качественным положительным сдвигам в структуре пациентов с целевым уровнем НвА1с [0,89-11,90; $p=0,07$]. Отмечено значимое повышение ИРИ натощак, за счет пациентов с исходной гипоинсулинемией (ИРИ < 2 мЕд/л), достигнувших целевых значений ИРИ. При этом качественных сдвигов структуре пациентов с целевыми уровнями ИРИ не выявлено. Данные изменения привели к тенденции ($p=0,07$) к повышению уровня НОМА-IR и тенденции к качественным изменениям в числе пациентов с повышенными значениями НОМА-IR [0,13-1,09; $p=0,07$]. В целом по группе выявлено значимое снижение ИМТ. Получена тенденция ($p=0,08$) к положительным качественным сдвигам в структуре пациентов с ИМТ > 25 кг/м².

Выводы:

1. Ведущими кардио-метаболическими факторами, ассоциированными с динамикой риска фатальных событий, являются исходные существенные атерогенные морфологические изменения сосудов, выраженный оксидативный стресс и нарушения эндотелийзависимой вазодилатации.
2. Определяющая роль процессов ПОЛ в формирование динамики риска фатальных осложнений, установленная при регрессионном анализе, не сопровождалась соответствующими количественными и качественными сдвигами.
3. Возможной причиной несоответствия между определяющей ролью ПОЛ и отсутствием ее параллельной качественной и количественной динамики при терапии метформином является особая биологическая роль перекисидации липидов. Перекисное окисление липидов, выступая в качестве катализатора, даже при незначительных его изменениях, сопровождается существенными сдвигами углеводного и жирового обменов.
4. Динамика снижения риска фатальных событий на фоне приема метформина ассоциируется со снижением атерогенности липидного спектра крови и активности ПОЛ, уменьшением гиперпродукции оксида азота и его метаболитов.
5. Уменьшение атерогенности при приеме метформина произошло за счет примерно равного по степени снижения проатерогенных и повышения антиатерогенных фракций липопротеидов.
6. Положительная динамика углеводного обмена на фоне терапии метформином формируется за счет бивалентного влияния на ИР и ИРИ. Метформин повышает уровень тощакового ИРИ у пациентов с гипоинсулинемией, что можно рассматривать как его опосредованный

органопротективный эффект, что, однако, приводит к повышению ИР. У пациентов с гиперинсулинемией, метформин, напротив, снижал уровень ИРИ и, соответственно, ИР.

7. Традиционная оценка ИР, как показателя углеводного обмена, в узком смысле этого слова, не отражает системных его проявлений, включая липидные, оксидативные компоненты, композитный состав тела. В этом ключе снижение ИМТ, на фоне терапии метформином можно рассматривать как критерий снижения системных проявлений ИР.

Список литературы

1. Дедов, И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет и артериальная гипертензия. – М.: «ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. – 344с.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В. (под ред.) Сахарный диабет: острые и хронические осложнения. – М.: «ООО Издательство «Медицинское информационное агентство», 2012. – 480 с.
3. Кулаичев., А.П. Методы и средства анализа данных в среде Windows. STADIA 6.0. – М.: «Информатика и компьютеры», 1999. – 340 с.
4. Мамедов, М.Н., Чепурина Н.А. Суммарный сердечно-сосудистый риск: от теории к практике, под редакцией академика РАМН Р.Г. Оганова. – М., 2007. – 40 с.
5. Мкртумян, А.М., Бирюкова Е.В. Сахарный диабет типа 2 с метаболическим синдромом: способы коррекции основных метаболических и гемодинамических нарушений // Справочник поликлинического врача. – 2007 - №6. – С. 36-41.
6. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике: Рекомендации Европейского Общества Кардиологов (пересмотр 2012г). (European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice version 2012) / Российский кардиологический журнал. – 2012. – Т. 4, № 96, приложение 2 – 84 с.
7. Conroy R.M., Pyorala K., Fitzgerald A.P. et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project // Eur. Heart J. – 2003; 24: 987-1003.
8. Lamanna C., Monami M., Marchionni N. et al. Effect of metformin on cardiovascular events and mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials // Diabetes Obes Metab. – 2011. – Vol.13, № 3. – P. 221-228.
9. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes // The Lancet. – 1998. – Vol. 352. – P. 837-853.
10. World Health Organization. Prevention of cardiovascular disease: pocket guidelines for assessment and management of cardiovascular risk (WHO/ISH cardiovascular risk prediction charts). – Geneva, 2007.

Рецензенты:

Вардугина Н.Г., д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и терапии факультета дополнительного профессионального образования ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России, ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Челябинск.

Шапошник И.И., д.м.н., профессор, заведующий кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России, ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Челябинск.