

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
АЗЕРБАЙДЖАНСКОЙ РЕСПУБЛИКИ
АЗЕРБАЙДЖАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ИНСТИТУТ
УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ВРАЧЕЙ ИМ. А. АЛИЕВА**

На правах рукописи

САБИНА РУФАТ КЫЗЫ ОРУДЖЕВА

**Ассоциация генотипа эндотелиальной NO-синтазы
с показателями вариабельности сердечного ритма и
гликемии у пациентов сахарным диабетом типа 2 с
кардиальной автономной нейропатией**

3218.01 - Кардиология
3216.01 - Эндокринология

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание учёной степени
доктора философии по медицине

Баку – 2017

Работа выполнена на кафедре терапии Азербайджанского Государственного Института Усовершенствования врачей им. А. Алиева.

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор А.Б. Бахшалиев

Научный консультант:

Кандидат медицинских наук, доцент З.Г. Ахмедова

Официальные оппоненты:

Ведущее учреждение:

Защита состоится «_____» _____ 201 г. в _____ час. на заседании Диссертационного Совета по адресу:

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке АМУ.

Автореферат разослан «_____» _____ 200 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. На современном этапе в большинстве стран мирового сообщества отмечается рост числа заболевших сахарным диабетом 2 типа (СД 2т) и его осложнениями [Еськов В.М.и соавт.,2012;Garber A.J.et al.,2013;WHO,2014]. Согласно итоговым документам XXII Конгресса Международной Диабетической Ассоциации (Ванкувер, Канада, 2015 г.) в мире насчитывается 415 млн человек, страдающих сахарным диабетом [Итоги XXII конгресса Международной Диабетической Федерации, 2016].

В Азербайджане официальные статистические показатели свидетельствуют о существенном росте распространенности СД. Изучение и анализ данных последних 9 лет позволяет ожидать рост числа пациентов СД с 1,64% или 163280 человек в 2012 г. до 3,73% или 380178 человек к 2030 г. [Алиева Т.Т.,2014].

Особо проблематичным и мало изученным хроническим осложнением СД 2 типа является диабетическая нейропатия и, особенно, ее кардиоваскулярная форма - кардиальная автономная нейропатия (КАН). Частота встречаемости диабетической нейропатии колеблется от 30 до 100% [Демидова Т.А.и соавт.,2015;Елсукова О.С.и соавт.,2015]. Кардиальная автономная нейропатия, клинически проявляясь нарушением частоты сердечных сокращений и сосудистой динамики, является фактором риска внезапной смерти и тяжелого течения СД [Кахраманова С.М.,Бахшалиев А.Б., 2010; Бородашкина С.Ю.и соавт.,2015;Billman G.E.,2011].

Стартом развития КАН при СД 2 типа служит гипергликемия. На фоне хронической гипергликемии, особенно постпрандиальной, изучение variability ритма сердца, определение воздействия гипергликемии на развитие сердечно-сосудистых осложнений вызывает значительный интерес [Кахраманова С.М.и соавт.,2010;Аметов А.С.и соавт.,2016;Schwartz P.J.,De Ferrari G.M.,2011]. Гипергликемия способствует активации окислительного стресса, нарушающего функции оксида азота, что в свою очередь, приводит к дисфункции эндотелия сосудов [Васильева Е.М.и соавт.,2014;Yamada T.et al., 2011]. Поэтому развитие сердечно-сосудистых осложнений при СД 2 типа связывают с воздействием гипергликемии и прогрессированием окислительного стресса, а гликозилированный гемоглобин считается предиктором сосудистых

осложнений СД.

Помимо вышеуказанных причин в развитии СД 2 типа и его осложнений большое значение имеют и генетические факторы. В настоящее время определена связь более 100 генов с риском развития СД 2 типа, их влияние на секрецию инсулина, но молекулярный механизм точно не установлен [Бондарь И.А.,Шабельникова О.Ю.,2013;Кузнецова Т.Ю.,2014].

В настоящее время создана база данных молекулярно-генетических исследований, которые свидетельствуют, что сердечно-сосудистые осложнения при СД, а именно синдром дисфункции синусового узла, может быть вызван мутациями определенных генов [Куба А.А.и соавт.,2015; Jacqueline da Costa Escobar Piccoli,2012]. Однако, их связь с заболеванием, особенно среди различных этнических подгрупп, все еще дискутируется. Поэтому определение генетического фактора возникновения сердечно-сосудистых осложнений при СД 2 типа, изучение генов, принимающих участие в процессе синтеза оксида азота (NO), в частности, eNOS представляется важным.

В настоящее время не уточнена роль полиморфизма гена eNOS как маркера в прогнозировании КАН у больных СД 2 типа.

Также не решена проблема выбора адекватной медикаментозной терапии больных СД 2 типа с КАН. Несмотря на создание и выпуск новых более эффективных препаратов положительной динамики в отношении исхода заболевания не наблюдается [Никонова Л.В.,Дорошкевич И.П.,2013;Hage S.et al.,2013]. Остаются мало изученными вопросы эффективности лечения с включением инкретинов у больных СД 2 типа с КАН и контроль факторов риска.

Таким образом, поиск предикторов КАН при СД 2 типа, оценка полиморфизма гена eNOS в клинической практике с целью выявления больных с высоким риском сосудистых осложнений СД 2 типа приобретает особую актуальность.

Цель исследования

Определить ассоциацию генотипов эндотелиальной NO-синтазы с показателями вариабельности сердечного ритма и гликемии у пациентов сахарным диабетом 2 типа с кардиальной автономной нейропатией.

Задачи исследования

1. Изучить роль вариабельности гликемии в системном управлении

сердечно сосудистой патологии у пациентов сахарным диабетом 2 типа с КАН.

2. Выявить ассоциацию variability сердечного ритма с variability гликемии у больных сахарным диабетом 2 типа.
3. Изучить влияние variability гликемии на продолжительность интервала QT скорректированного у пациентов сахарного диабета 2 типа с кардиальной нейропатией.
4. Изучить частоту встречаемости полиморфизма гена эндотелиальной NO-синтазы и провести ассоциацию данных генотипов NO-синтазы с гликемическими показателями и ВСР.
5. Оценить действие препарата инкретинового ряда ситаглиптин на показатели variability сердечного ритма и циркадный индекс у пациентов сахарного диабета 2 типа с кардиальной нейропатией.

Научная новизна

- Впервые в Азербайджане изучена частота встречаемости генотипов NO синтазы у пациентов сахарным диабетом 2 типа с кардиальной нейропатией.
- Впервые в Азербайджане изучена ассоциация полиморфизма гена эндотелиальной NO синтазы с показателями variability сердечного ритма у пациентов сахарного диабета 2 типа с кардиальной нейропатией.
- Впервые изучено влияние variability гликемии аппаратом CGMS на продолжительность интервала QTc.
- Впервые проведена сравнительная характеристика двух методов определения гликемии с помощью CGMS и гликемического профиля.
- Впервые на основе клинико-фармакологического анализа изучено влияние сахароснижающего препарата группы инкретиномиметиков ситаглиптина на показатели variability сердечного ритма и интервал QTc.

Практическая значимость

У больных СД 2 типа показана целесообразность комплексного обследования с использованием показателей variability сердечного ритма с целью ранней диагностики кардиальной нейропатии на субклинической стадии.

Результаты проведенных исследований раскрывают представления о взаимосвязи показателей variability сердечного ритма с

метаболическими изменениями у больных СД 2 типа с кардиальной нейропатией.

Определение маркера эндотелиальной дисфункции NO-синтазы может быть использовано как предиктор нарушения сердечного ритма у больных СД 2 типа.

Проведена сравнительная оценка методов сахароснижающей терапии, показано преимущество препарата ситаглиптин у пациентов СД 2 типа с кардиальной нейропатией.

Основные положения, выносимые на защиту

- У пациентов СД 2 типа с КАН мониторингом глюкозы гликемический профиль повышен по сравнению с больными без КАН на 35,7% ($p < 0,05$).
- У больных СД 2 типа с КАН по сравнению с пациентами СД 2 типа без КАН снижаются временные и спектральные параметры, регистрируемые с помощью холтеровского мониторинга.
- Установлена сильная корреляционная связь между гликогемоглобином с VLF ($r = 0,765$, $p < 0,001$), тощачковой гликемии с SDANN ($r = -0,711$, $p < 0,001$) и постпрандиальной гликемии с HF ($r = -0,782$, $p < 0,001$).
- В азербайджанской популяции у лиц, страдающих СД 2 типа с КАН, наиболее часто определяется гетерозиготный генотип GT - 60,7% (ОШ=4,242).
- Низкая величина SDNN, RMSSD, ЦИ и HF ассоциировала с носительством гомозиготного мутантного генотипа TT.
- Препарат инкретинового ряда - ситаглиптин оказывает не только гипогликемизирующее действие, но оказывает благоприятное воздействие на уровень ТГ и параметры ВСР.

Апробация диссертации

Основные положения диссертационной работы представлены на: научно-эндокринологическом обществе (Баку, 2015); Российском Национальном Конгрессе Кардиологов (Москва, 2015); медико-профилактическом и научно-терапевтическом совете номером 4 (Баку, 02.12.2016)

Внедрение результатов

Результаты исследования внедрены в работу эндокринологического отделения РКБ им. академика Мир-Касимова. Теоретические положения и практические рекомендации диссертации

представлены и используются в учебном процессе на кафедре терапии АзГИУВ им. А. Алиева.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 11 научных работ в журналах и изданиях, определенных ВАК и 1 учебное пособие.

Объём и структура диссертации

Диссертация написана на 156 страницах, содержит 16 таблиц, 31 рисунок; включает введение, обзор литературы, главу материал и методы, 3 главы собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, список использованной литературы, содержащий 201 источник.

Материал и методы исследования

Осуществлено комплексное клиническое и инструментальное обследование 119 пациентов, находившихся на обследовании и лечении в эндокринологическом отделении Республиканской Клинической больницы им. академика Мир-Касимова г.Баку в период 2012-2015 гг. Инструментальные исследования проводились на кафедре терапии АзГИУВ им. А. Алиева и в НИИ Кардиологии им. академика Дж. Абдуллаева. Определение полиморфизма гена NO-синтазы проводилось в молекулярно-генетической лаборатории медико-диагностического центра “Şəfa” г. Баку.

Обследованные больные разделены на 2 группы: I группа - 89 пациентов с СД 2 типа в сочетании с кардиальной автономной нейропатией (КАН), II группа - 30 больных с СД 2 типа. Все пациенты, включенные в исследование, имели различные осложнения: автономная диабетическая нейропатия, диабетические осложнения. Подавляющее большинство из них страдали ожирением 1–3 степени. У больных I группы в сравнении со II группой ожирение встречалось в 1,2 раза, а АГ - в 1,3 раза чаще. Частота ретинопатии и катаракты в обеих группах была практически сопоставима. Диабетическая КАН была у пациентов I группы. Длительность АГ составила от 5 до 17 лет. Артериальной гипертензией до 5 лет страдали 30 больных I группы и 6 больных II группы, длительность АГ в пределах 6-10 лет отмечали 39 и 8 человек в I и II группах соответственно, длительность АГ в диапазоне 10-15 лет отмечали 9 и 4 пациента и выше 15 лет - 2 и 2 больных соответственно. Обследованные больные СД 2 типа на

момент включения в исследование находились на различных схемах сахароснижающей терапии.

Для исследования состояния углеводного обмена измеряли гликозилированный гемоглобин HbA1c. Непрерывный мониторинг гликемии у пациентов осуществляли с помощью портативной системы непрерывного мониторирования гликемии (СНМГ). Показатели ЭКГ записывали на системе холтеровского мониторирования ЭКГ Pro Holter. Временной и спектральный анализ ВСР включал: SDNN, SDANN, RMSSD, pNN50, HF, VLF, LF. Определение генотипов однонуклеотидного генетического полиморфизма (SNP) гена эндотелиальной NO синтазы (pAsp298Glu:c894T>G) проводилось с помощью метода MALDI-TOF на масс-спектрометре. Статистический расчет результатов исследования проводился с использованием пакета «Statistica 6.0» (StatSoftInc., USA), MSExcel для Windows 2010 (USA). Достоверность различий количественных признаков определяли с помощью t-критерия Стьюдента для сравнения независимых выборок. Сравнение распределения генотипов и частот аллелей проводили с помощью критерия χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность при числе степеней свободы, равном 1. Ассоциацию между определенными генотипами и риском развития заболевания оценивали подсчитыванием отношения шансов (OR - odd ratio) по стандартной формуле:

$$OR=a/b \times d/c,$$

где a и b - число лиц, имеющих и не имеющих мутантный генотип, соответственно, и d и c - число лиц, имеющих и не имеющих мутантный генотип. При анализе связей количественных признаков, характеризующих биохимические показатели и временные и спектральные параметры ВСР с молекулярно-генетическими маркерами использовали методы непараметрической статистики. Корреляционную связь рассчитывали с помощью показателя ранговой корреляции Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка показателей вариабельности гликемии и сердечного ритма у больных СД 2 типа с кардиальной автономной нейропатией

При мониторинге исследования в I группе среднее отклонение гликемии отмечалось от 2 до 4 ммоль/л; во II группе - 2 ммоль/л.

Средний уровень гликемии на протяжении 3-х суток в I группе составил $19,0 \pm 3,0$ ммоль/л, во II группе - $14,0 \pm 2,0$ ммоль/л. У пациентов обеих групп имела место гипергликемия, но у пациентов СД 2 типа +КАН (I группа, основная) средний уровень гликемии на 35,7% ($p < 0,05$) превышал аналогичную величину у пациентов с СД 2 типа (II группа, контрольная).

Величина теста 30-15 в I группе составила $0,26 \pm 0,09$ (0,09-0,37), во II группе - $1,03 \pm 0,10$ (0,98-1,06), т.е. тест 30-15 у больных СД 2 типа с КАН был в 4,0 ($p < 0,01$) раза ниже, что считается диагностическим критерием. Ортогостатическая проба I степени выявлена в 62,9% случаев, 2-й степени - в 37,1% случаев.

У больных с сочетанной патологией была достоверно снижена вегетативная регуляция (SDNN) и активность парасимпатического звена (RMSDD). При сравнении средней величины SDNN с общепринятыми референсными значениями по Bigger et al. (141 ± 38 мс) определялось снижение этого показателя у пациентов с СД 2 типа + КАН на 38,6% ($p < 0,01$), а у обследованных с СД 2 типа - на 15,4%. у больных с СД 2 типа+КАН в сравнении с пациентами без КАН отмечалось снижение высокочастотных волн (HF) на 14,9%, низкочастотных волн (LF) - на 14,0% и снижение соотношения LF/HF на 12,1%. Величина волн очень низкой частоты (VLF) в основной группе увеличилась в среднем на 9,2%.

У больных СД 2 типа в сочетании с КАН средняя длительность интервала QTкор была на 12,1% выше, чем у больных СД 2 типа без КАН. Диапазон колебания интервала QTкор у пациентов I группы составил 300-573 мс, у пациентов II группы - 345-440 мс. Частота удлинения интервала QTкор более 440 мс была выше среди больных СД 2 типа в сочетании с КАН по сравнению с больными СД 2 типа без КАН (23,6% против 3,3%, $p < 0,001$).

При СД 2 типа в сочетании с КАН гликогемоглобин положительно коррелировал с ЧСС ($r = 0,180$, $p < 0,001$) и VLF ($r = 0,765$, $p < 0,001$) и отрицательно - с SDNN ($r = -0,220$), ЦИ ($r = -0,144$, $p < 0,001$), HF ($r = -0,092$, $p < 0,05$), LF ($r = -0,077$, $p < 0,01$). Выявлена сильная отрицательная корреляция между уровнем тощачковой гликемии и SDANN ($r = -0,711$, $p < 0,001$), слабая связь SDNN ($r = -0,132$, $p < 0,001$), ЦИ ($r = -0,241$, $p < 0,001$), LF ($r = -0,143$, $p < 0,01$) и VLF ($r = +0,060$, $p < 0,05$). Корреляционный анализ связей уровня постпрандиальной гликемии с показателями ВСР выявил наличие сильной отрицательной

корреляции между величиной постпрандиальной гликемии и HF ($r=-0,782$, $p<0,001$) в группе больных СД 2 типа + КАН. Также в этой группе обнаружена корреляция с ЦИ ($r=-0,161$, $p<0,001$), причем в контрольной группе между этими показателями зависимость не определялась.

У пациентов с СД 2 типа без КАН какая-либо зависимость между интервалом QTкор и степенью компенсации СД, а также уровнем тощачковой и постпрандиальной гликемией не выявлена. Однако у пациентов СД 2 типа с сочетанием КАН между этими показателями прослеживается слабая положительная корреляция (рис.1).

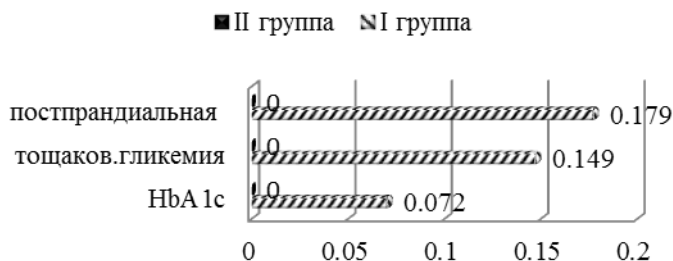


Рис.1. Коэффициент корреляции между интервалом QTкор и показателями гликемического профиля

Возможно, состояние постпрандиальной гликемии оказывает негативное влияние на процессы реполяризации миокарда у больных СД 2 типа в сочетании с КАН.

Оценка ассоциации генотипов полиморфизма гена эндотелиальной NO-синтазы с СД 2 типа и КАН у азербайджанцев

У больных I группы выявлено 3 вида генотипов eNO-синтазы: GG - гомозиготный нормальный, GT - гетерозиготный и TT - гомозиготный мутантный генотип, во II группе выявлено 2 вида генотипа eNOS: GG - гомозиготный нормальный и GT - гетерозиготный. В группе пациентов СД 2 типа в сочетании с КАН доминировал гетерозиготный вид генотипа GT, который определялся у 54 больных (60,7%, ОШ=4,242), гомозиготный нормальный вид GG встречался у 31 пациента (34,8%, ОШ=0,229), гомозиготный мутантный генотип TT - у 4 больных (4,5%, ОШ=1,365). В группе больных СД 2 типа

преобладал гомозиготный генотип GG - у 21 больных (70,0%), гетерозиготный генотип GT в этой группе встречался у 9 (30,0%).

В группе больных СД 2 типа на фоне КАН состояние нормального аллеля (G) встречалось в 85 случаев (59,4%, ОШ=0,733), мутантного аллеля (T) - в 58 (40,6%, ОШ=4,365, $p<0,001$), в группе больных СД 2 типа без КАН соответственно в 29 (76,3%) и 10 (33,3%) случаев.

Таким образом, у азербайджанцев с СД 2 типа в сочетании с КАН носительство гомозиготного нормального генотипа (GG) в 2,0 раза ($p<0,05$) ниже, а носительство гетерозиготного (GT) генотипа в 2,0 раза ($p<0,05$) выше, чем при СД 2 типа без КАН ($df=2$, $\chi^2=6,282$, $p=0,03$). Носители гомозиготного мутантного генотипа (TT) встречались лишь среди больных СД 2 типа + КАН. Среди обследованных пациентов СД 2 типа + КАН носителей нормального аллеля G в сравнении с группой больных с СД 2 типа без КАН было в 1,3 меньше, а носителей мутантного аллеля - в 1,2 раза больше. Носительство гетерозиготного и гомозиготного мутантного генотипов, а также мутантного аллеля гена увеличивалось с прогрессированием СД 2 типа на фоне КАН.

Наибольший уровень HbA1c был у носителей гомозиготного мутантного генотипа TT гена eNOS, что в сравнении с уровнем наименьшего уровня гликогемоглобина, который определялся у носителей гомозиготного нормального варианта генотипа GG в I группе в 1,1 раза чаще. У больных с гетерозиготным генотипом GT гена eNOS уровень гликогемоглобина при СД 2 типа + КАН был в 1,1 раза выше, чем у больных СД 2 типа без КАН.

В обеих группах обследования у носителей гомозиготного нормального варианта генотипа GG гена eNOS разница в уровне тощаковой гликемии практически отсутствовала. Однако у больных с гетерозиготным генотипом GT уровень гликемии натощак при СД 2 типа + КАН в среднем был на 25,7% выше, чем при СД 2 типа без КАН. Максимальный уровень постпрандиальной гликемии определялся у лиц с гомозиготным мутантным генотипом (рис.2).

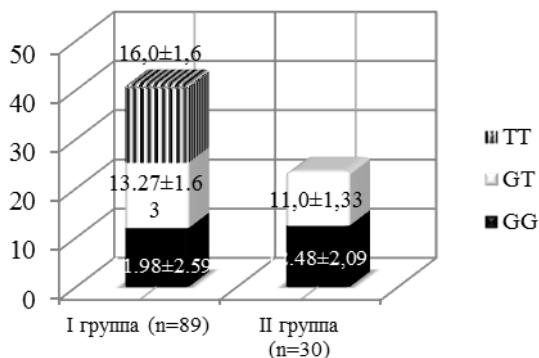


Рис.2. Средний уровень постпрандиальной гликемии (ммоль/л) у больных обследованных групп с различными генотипами гена eNOS

Также отмечался сравнительно высокий уровень постпрандиальной гликемии у носителей гетерозиготного генотипа GT в группе больных СД 2 типа + КАН, у которых разница с больными-носителями аналогичного генотипа, страдающих СД 2 типа без КАН, составила 20,6%. У носителей гомозиготного нормального генотипа GG гена эндотелиальной NO-синтазы уровень постпрандиальной гликемии в обеих группах практически не отличался.

Анализ ассоциации показателей ВСП с полиморфизмом гена eNOS показал сравнительно низкую величину SDNN, RMSSD, ЦИ и HF у носителей гомозиготного мутантного генотипа TT, а сравнительно высокую - у носителей гомозиготного нормального генотипа GG. Минимальное содержание HF определялось при носительстве гомозиготного мутантного генотипа TT, что в сравнении с показателями лиц с гомозиготным нормальным (GG) и гетерозиготным (GT) генотипами было ниже в 1,7 раза ($p < 0,05$) соответственно. Минимальная величина SDNN и ЦИ также выявлена у больных-носителей гомозиготного мутантного генотипа (TT), что в сравнении с носителями нормального варианта генотипа (GG) выражалось снижением в 1,3 раза и 1,1 раза соответственно. У носителей мутантного генотипа (TT) отмечалось увеличение VLF в 1,1 раза. Наиболее низкое соотношение LF/HF выявлено у носителей гетерозиготного генотипа, однако это снижение не носило достоверный характер.

В I группе среди 54 носителей гомозиготного нормального генотипа (GG) нормальная частота синусового ритма сердца при ЧСС (61-80 уд/мин) отмечалась у 2 (3,7%), умеренная ЧСС (81-100 уд/мин) - у 14 (25,9%) и учащенная ЧСС (более 100 уд/мин) - у 38 (70,4%) пациентов. В этой же группе среди 31 носителя гетерозиготного генотипа (GT) нормальная ЧСС встречалась у 3 (9,7%) пациентов, умеренная ЧСС - у 15 (48,4%) и учащенная ЧСС - у 13 (41,9%) пациентов. У 4-х носителей гомозиготного мутантного генотипа отмечалась лишь учащенная ЧСС. Таким образом, учащенная ЧСС чаще встречалась у носителей гомозиготных генотипов TT и GG.

Средний показатель SDNN у здоровых составляет 141 ± 39 мс, но среди обследованных максимальная величина составила 120 мс и мы определяли частоту встречаемости этого показателя у носителей генотипов eNOS в пределах 100-120 мс. Выявлено, что такая величина SDNN среди носителей генотипа GG встречалась у 9,2% (5 больных), генотипа GT - у 19,3% случаев (6 больных) пациентов. У 94,4% (51 больной) носителей гомозиготного нормального генотипа GG, у 80,6% (25 больных) носителей гетерозиготного генотипа GT и у всех носителей генотипа TT определялись сниженные величины SDNN. Частота встречаемости показателя SDANN в пределах 100-134 мс (в норме - 127 ± 35 мс) встречалась среди носителей генотипа GT - у 9,7% (3 больных) и генотипа TT - у 25,0% (1 больной) обследованных. У 100% (всех) носителей гомозиготного нормального генотипа GG, у 90,3% (28 больных) носителей гетерозиготного генотипа GT и у 75% (3 больных) носителей мутантного гомозиготного генотипа TT выявлены сниженные величины SDANN. Частота встречаемости показателя RMSDD менее 20 мс (в норме - 27 ± 12 мс) встречалась среди носителей генотипа GG в 13,0% случаев (7 больных), генотипа GT - в 35,5% случаев (11 больных) и генотипа TT - в 25,0% случаев (1 больной). Нормальная величина ЦИ (1,20) отмечалась у 3,7% и у 6,4% носителей гомозиготного нормального (GG) и гетерозиготного генотипа (GT) соответственно. Нормальные значения соотношения LF/HF (1,5-2,0) определялись лишь у носителей генотипа GG (13,0%) и у носителей генотипа GT (22,6%). Как видно, нарушение вегетативного баланса, т.е. симпатического/парасимпатического тонуса чаще встречалось у носителей гомозиготного мутантного генотипа TT гена eNOS.

У пациентов СД 2 типа + КАН - носителей мутантного генотипа TT

средний уровень интервала QTкор составил $451,0 \pm 4,5$ мс (443-460 мс) против $393,22 \pm 36,50$ мс (325-470 мс) у носителей нормального генотипа GG и против $413,83 \pm 39,85$ мс (300-573 мс) у носителей гетерозиготного генотипа GT, что соответственно было на 14,7 и 9,0% выше.

Таким образом, мутантный аллель T и, особенно, его сочетание с аллелью G гена eNOS оказывают влияние на изменение гликемического профиля и показатели ВСР у лиц с СД 2 типа + КАН.

Сравнительная оценка результатов терапии больных СД 2 типа с КАН

Для определения эффективности лечения из 89 пациентов были отобраны 40 больных СД 2 типа с КАН в возрасте от 50 до 63, средний возраст $56,4 \pm 3,12$ лет. Среди обследованных мужчин было - 18 (45,0%), женщин - 22 (55,0%). Из сопутствующих заболеваний отмечены абдоминальное ожирение у 33 (82,5%), АГ 1 и 2 степени - у 28 (70,0%). Индекс массы тела (ИМТ) в среднем по группе составил $31,28 \pm 1,46$ кг/м². Объем талии более 90 см отмечался у 12 (66,7%) мужчин, объем талии более 94 см отмечался у 17 (77,3%) женщин.

Длительность СД 2 типа составила от 6 до 10 лет (в среднем $7,24 \pm 3,40$ лет). При этом, у 5 (25,0%) пациентов выявлены начальные проявления КАН, у остальных 15 (75,0%) - выраженная форма КАН. За месяц до начала исследования у отобранных нами пациентов все препараты были отменены.

При назначении медикаментозного лечения основывались на рекомендации Американской Диабетической Ассоциации (American Diabetes Association - ADA) [130]. В частности уровень АД измеряли при каждом визите больного. При этом придерживались целевого уровня АД, который составляет менее 140/80 мм рт.ст. Назначенная нами антигипертензивная терапия включала ингибиторы АПФ. Всем больным были назначены статины, так как с помощью них достигалось урегулирование липидного профиля, в частности уровня ТГ, и кроме того, обследованные нами больные СД 2 типа + КАН в среднем были в возрасте 50 лет и старше, а согласно рекомендациям АДА, статины назначают независимо от уровня липидов и при наличии хотя бы одного фактора сердечно-сосудистого риска у лиц с СД старше 45 лет. Все больные принимали аспирин, так как терапия аспирином снижает риск инфаркта миокарда и инсульта. Больные

препарат переносили хорошо и не было нужды заменить его клопидогрелем.

В зависимости от схемы лечения больные были разделены на 2 группы. В I группу вошли 20 больных, которые получали препарат сульфонилмочевину, во II группу - 20 пациентов, которые получали препарат инкретинового ряда - ситаглиптин. Длительность лечения составила 16 недель.

Отметим, что в обе группы вошли больные с АГ I степени, ожирением, уровень гликированного гемоглобина в крови у них не превышал 8,0%. За две недели до начала лечения всем обследуемым пациентам были отменены все получаемые ими препараты.

Ни один из пациентов не выбыл из исследования. Из побочных явлений на фоне приема препарата ситаглиптин пациентов II группы у двоих были отмечены головная боль и у троих - тошнота. Однако эти побочные эффекты продолжались в среднем не более 7-8 дней.

Спектральные показатели ВСР на фоне полученного лечения изменялись неоднородно. Так, на фоне препарата ситаглиптин величина высокочастотных волн (HF) повысилась на 22,5% ($p < 0,05$), величина низкочастотных колебаний (LF) и соотношение LF/HF снизились на 21,02% и 21,7% ($p < 0,05$) соответственно. У пациентов, получающих сульфонилмочевину, эти показатели после терапии практически не изменились. Показатель VLF, отражающий активность нейрогуморальных систем, снизился в обеих группах одинаково: на 7,6% у больных II группы на фоне ситаглиптина и на 7,5% у пациентов I группы на фоне сульфонилмочевины. Длительность интервала QTкор у пациентов, которые получали сульфонилмочевину, практически не изменилась, а у больных принимающих терапию ситаглиптином, снизилась на 3,5%, что указывало на положительное влияние полученной терапии на процессы реполяризации миокарда, хотя достоверных различий между длительностью интервала QTкор и приемом препаратов - сульфонилмочевина и ситаглиптин, не выявлено.

Ситаглиптин способствовал более выраженной положительной динамике следующих показателей: HF, SDNN, LF/HF, ЧСС, SDANN (рис.3).

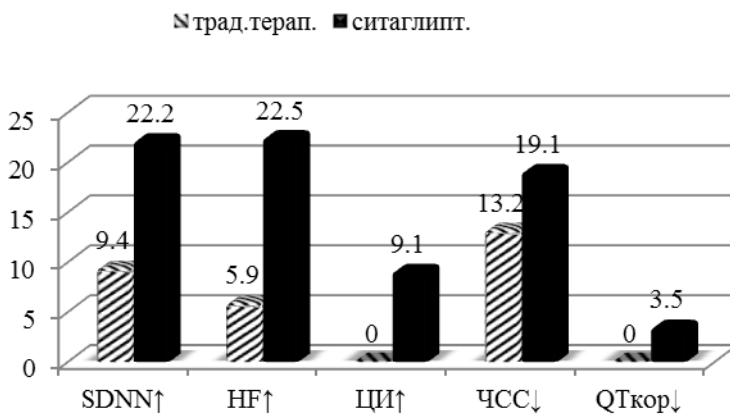


Рис.3. Разница показателей (в %) до и после лечения в исследованных группах

Под влиянием 16-ти недельного курса лечения ситаглиптином выявлено повышение тотальной мощности, симпатической активности, что привело к преобладанию симпатического отдела в балансе ВСП. На фоне терапии ситаглиптином отмечается улучшение состояния вегетативной регуляции у больных с СД 2 типа и КАН, причем улучшились также компоненты углеводного и липидного обмена. Эффект от применения ситаглиптина выражался снижением как уровня постпрандиальной, так и уровня тощаковой глюкозы.

ВЫВОДЫ

1. В формировании кардиальной нейропатии у больных СД 2 типа наибольшая роль принадлежит постпрандиальной гликемии, значение которой на 21,5% выше ($p < 0,05$), чем у больных СД 2 типа без кардиальной нейропатии. При изучении вариабельности гликемии двумя методами: методом исследования гликемического профиля и методом непрерывного мониторингирования глюкозы при помощи CGMS информация, полученная системой CGMS носила более информативной характер и точно отображала состояние гликемии.
2. У больных СД 2 типа с кардиальной нейропатией вариабельность сердечного ритма характеризуется снижением временных и спектральных параметров. У данного контингента больных

выявлена сильная корреляция между гликогемоглобином и VLF ($r=0,765$, $p<0,001$), тощакowej гликемии и SDANN ($r=-0,711$, $p<0,001$), постпрандиальной гликемии и HF ($r=-0,782$, $p<0,001$).

3. У пациентов СД 2 типа с кардиальной нейропатией длительность интервала QTкор коррелировала с гликированным гемоглобином ($r=0,072$), тощакowej ($r=0,149$) и постпрандиальной гликемией ($r=0,172$).
4. У 60,7% (ОШ=4,242) больных СД 2 типа с кардиальной нейропатией встречается гетерозиготный генотип GT полиморфизма гена эндотелиальной NO-синтазы, у 34,8% (ОШ=0,229) - гомозиготный нормальный вид GG, у 4,5% (ОШ=1,365) - гомозиготный мутантный генотип TT. У лиц с генотипом TT отмечался максимальный уровень гликированного гемоглобина ($10,16\pm 0,84\%$) и постпрандиальной гликемии ($16,0\pm 1,6$ ммоль/л).
5. Нарушение вегетативного баланса, чаще встречалось у носителей гомозиготного мутантного генотипа TT гена eNOS. У всех носителей генотипа TT определялись сниженные величины SDNN, SDANN, RMSSD, ЦИ и HF. Мутантный аллель T и, особенно, его сочетание с аллелью G гена eNOS оказывают влияние на изменение гликемического профиля и показатели variability сердечного ритма.
6. Включение препарата ситаглиптин по сравнению с препаратом сульфанилмочевинной способствует положительной динамике как временных, так и спектральных параметров variability сердечного ритма у пациентов СД 2 типа с кардиальной нейропатией. Достоверные изменения выявлены по следующим параметрам: повышение показателя SDNN на 22,23%, ЦИ - на 9,1%, HF - на 22,5%, снижение LF/HF - на 21,7%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью более эффективного контроля гликемического профиля целесообразно проведение суточного мониторинга глюкозы.
2. Определение variability ритма сердца у больных СД 2 типа необходимо для определения рисков развития сердечно-сосудистых осложнений, для чего рекомендуется кардиоваскулярное тестирование (тесты по Ewing) и определение variability сердечного ритма.

3. У больных СД 2 типа рекомендуется определение полиморфизма эндотелиальной синтазы оксида азота.
4. У пациентов СД 2 типа рекомендуется включать в комплексную терапию препарат ситаглиптин. При этом целесообразно начинать лечение на субклинической стадии СД.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

- Патогенетическая связь NO-синтазы с сердечно-сосудистой патологией у больных сахарным диабетом 2 типа.
- Показатели вариабельности ритма сердца и интервала QT у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2-го типа.
- Метаболические и генетические предикторы вариабельности сердечного ритма у больных сахарным диабетом типа 2.
- Два взаимоотягощающих осложнения сахарного диабета 2 типа.
- 2-ci tipli şəkərli diabeti olan xəstəliklərdə ürək ritmi dəyişikliklərinin metabolik və genetik prediktorları
- Изменение параметров сердечного ритма на фоне комплексной терапии препаратом янумет у больных сахарным диабетом типа 2 с кардиальной автономной нейропатией.
- Однонуклеотидный полиморфизм гена NO-синтазы как генетический предиктор вариабельности сердечного ритма у пациентов с сахарным диабетом типа 2 проживающих в республике Азербайджан.
- Однонуклеотидный полиморфизм гена NO-синтазы как генетический предиктор вариабельности сердечного ритма у пациентов сахарным диабетом типа 2 проживающих в республике Азербайджан.

- Роль и место полиморфизма гена NO синтазы в формировании ИБС с нарушением сердечного ритма у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Оруджева С.Р.

Ассоциация вариабельности сердечного ритма и генотипа NO-синтазы у пациентов сахарным диабетом 2 типа с кардиоваскулярной автономной нейропатией в азербайджанской популяции
Xülasə

С целью определения ассоциации генотипов эндотелиальной NO-синтазы с показателями ВСР и гликемии у пациентов СД 2 типа с КАН обследовано 89 пациентов с СД 2 типа в сочетании с КАН и 30 больных с СД 2 типа.

У больных СД 2 типа наибольшая роль принадлежит постпрандиальной гликемии, значение которой на 21,5% выше ($p < 0,05$), чем у больных СД 2 типа без кардиальной нейропатии. У больных СД 2 типа с КАН выявлена сильная корреляция между гликогемоглобином и VLF ($r = 0,765$, $p < 0,001$), тощакowej гликемии и SDANN ($r = -0,711$, $p < 0,001$), постпрандиальной гликемии и HF ($r = -0,782$, $p < 0,001$). Длительность интервала QTкор у данной группы больных коррелировала с гликированным гемоглобином ($r = 0,072$), тощакowej ($r = 0,149$) и постпрандиальной гликемией ($r = 0,172$).

У 60,7% (ОШ=4,242) больных СД 2 типа с кардиальной нейропатией встречается гетерозиготный генотип GT полиморфизма гена эндотелиальной NO-синтазы, у 34,8% (ОШ=0,229) - гомозиготный нормальный вид GG, у 4,5% (ОШ=1,365) - гомозиготный мутантный генотип TT. У лиц с генотипом TT отмечался максимальный уровень гликированного гемоглобина ($10,16 \pm 0,84\%$) и постпрандиальной гликемии ($16,0 \pm 1,6$ ммоль/л). У всех носителей генотипа TT определялись сниженные величины SDNN, SDANN, RMSSD, ЦИ и HF.

Включение препарата ситаглиптин способствует положительной динамике параметров вариабельности сердечного ритма у пациентов СД 2 типа с кардиальной нейропатией.

Оруджева С.Р.

Ассоциация вариабельности сердечного ритма и генотипа NO-синтазы у пациентов сахарным диабетом 2 типа с кардиоваскулярной автономной нейропатией в азербайджанской популяции

Summary

To determine the association of genotypes of endothelial NO-synthase with HRV and blood glucose in type 2 diabetes patients with ASD were examined 89 patients with type 2 diabetes in combination with CH and 30 patients with type 2 diabetes.

In patients with type 2 diabetes, the most important role belongs to postprandial glycemia, the value of which is 21.5% higher ($p < 0.05$) than in patients with type 2 diabetes without cardiac neuropathy. In patients with type 2 diabetes with CAS identified a strong correlation between glycohemoglobin and VLF ($r = 0,765$, $p < 0,001$), fasting glycemia and SDANN ($r = -0,711$, $p < 0,001$), postprandial glycemia and HF ($r = -0,782$, $p < 0,001$). QTkor interval duration in this group of patients was correlated with glycated hemoglobin ($r = 0,072$), fasting ($r = 0,149$) and postprandial glucose ($r = 0,172$).

At 60.7% (OR = 4.242) of patients with type 2 diabetes to cardiac neuropathy occurs GT heterozygous genotype polymorphism of endothelial NO-synthase, in 34.8% (OR = 0.229) - a homozygous normal form of the GG, at 4.5% (OR = 1.365) - a homozygous mutant genotype TT.

In individuals with the TT genotype was observed maximum level of glycated hemoglobin ($10,16 \pm 0,84\%$) and postprandial glucose ($16,0 \pm 1,6$ mmol / l). All carriers TT genotype were determined by the reduced value of SDNN, SDANN, RMSSD, CI and HF. Inclusion of sitagliptin drug promotes positive dynamics of parameters of heart rate variability in patients with type 2 diabetes to cardiac neuropathy.