

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Пермский государственный медицинский
университет имени академика Е. А. Вагнера»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

КАМЕНСКИХ

Ярослава Андреевна

**ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ И ТЕЧЕНИЯ СОЧЕТАННОЙ
ПАТОЛОГИИ – САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА
И ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ**

14.01.02 – эндокринология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Терещенко Ирина Владимировна
доктор медицинских наук,
профессор

Пермь – 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. СОЧЕТАНИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА И ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	13
1.1. Эпидемиология сочетанной патологии – сахарного диабета и желчнокаменной болезни.....	13
1.2. Современные представления о патогенезе развития желчнокаменной болезни на фоне сахарного диабета.....	16
1.3. Механизмы развития сахарного диабета 2-го типа у больных желчнокаменной болезнью.....	20
1.4. Роль адипонектина в патогенезе сахарного диабета 2-го типа и желчнокаменной болезни.....	25
1.4.1. Действие адипонектина в норме.....	25
1.4.2. Влияние адипонектина на инсулинорезистентность и его секреция при сахарном диабете.....	28
1.4.3. Уровень адипонектина крови при желчнокаменной болезни.....	30
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НАБЛЮДАЕМЫХ БОЛЬНЫХ.....	33
2.1. Материалы исследования.....	33
2.2. Методы исследования.....	36
2.3. Статистическая обработка полученных результатов.....	39
2.4. Клиническая характеристика наблюдаемых больных.....	41
2.5. Медикаментозное лечение.....	56
ГЛАВА 3. ВСТРЕЧАЕМОСТЬ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ У СТАЦИОНАРНЫХ БОЛЬНЫХ ПЕРМСКОГО РЕГИОНА С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА.....	58

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ СЕКРЕЦИИ АДИПОНЕКТИНА, ОЦЕНКИ НАРУШЕНИЯ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА И НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА В СОЧЕТАНИИ С ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ.....	66
4.1. Уровень адипонектина в крови у больных сахарным диабетом 2-го типа и желчнокаменной болезнью.....	66
4.2. Состояние липидного обмена у наблюдаемых больных.....	69
4.3. Неалкогольная жировая болезнь печени и цитолитический синдром при сочетании сахарного диабета 2-го типа и желчнокаменной болезни.....	73
Глава 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА И ИНСУЛИНСЕКРЕТОРНОЙ ФУНКЦИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У БОЛЬНЫХ С СОЧЕТАНИЕМ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА И ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ.....	79
5.1. Состояние углеводного обмена у больных с сочетанием сахарного диабета 2-го типа и желчнокаменной болезни.....	79
5.2. Анализ инсулинсекреторной функции бета-клеток поджелудочной железы при сочетании сахарного диабета 2-го типа и желчнокаменной болезни.....	85
ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	89
ВЫВОДЫ.....	103
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	104
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	105
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	106

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

В настоящее время наблюдается стремительный рост частоты сахарного диабета 2-го типа (СД2) [26, 28, 57, 83, 97, 160]. Также увеличивается распространенность ещё одной болезни обмена – желчнокаменной болезни (ЖКБ) [9, 15, 84]. Эти заболевания превратились в неинфекционную эпидемию [12, 26, 97, 99, 160], причём стали тяжёлым экономическим бременем для здравоохранения всех стран [9, 57, 83, 97, 160]. Отмечено, что в последние годы возросла частота сочетания СД2 с ЖКБ [59, 65, 66, 130, 137, 168]. Такие данные получены в результате исследований распространенности сочетанной патологии – СД2 и ЖКБ, которые проводились во многих странах, как экономически развитых, так и развивающихся [127, 196, 197, 198, 222]. Однако не удалось выяснить причины роста частоты такой сочетанной патологии. Ясно, что это обусловлено не только увеличением частоты как СД2, но и ЖКБ. Установлено, что ЖКБ у больных СД2 встречалась существенно чаще, чем у пациентов без СД2 [127, 196, 197, 198, 222]. В нашей стране эпидемиологические исследования сочетания СД2 и ЖКБ не проводились. Не проводились они и в Пермском регионе.

Изучение особенностей возникновения и течения сочетанной патологии СД2 и ЖКБ имеет прежде всего практическое значение. Известно, что оба заболевания снижают качество жизни пациентов, являются факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, а значит, увеличивают смертность [5, 36, 49, 73, 102, 204, 208]. В настоящее время холецистэктомия (ХЭ) является одной из самых часто выполняемых операций в мире [15]. Оперативные вмешательства, в том числе по поводу ЖКБ, у больных СД2 всегда опасны присоединением раневых и/или общих осложнений [18, 19, 43, 52]. Не выяснено, почему в одних

случаях СД2 предшествует развитию ЖКБ, в других – последовательность возникновения обратная. Это важно изучать, чтобы своевременно осуществлять профилактику заболеваний.

Нарушение липидного обмена характерно и для СД2 [4, 25, 39, 58], и для ЖКБ [14, 22, 58]. Однако недостаточно изучен вопрос о липидном дистресс-синдроме при сочетании у больного обоих заболеваний, что также имеет важное практическое значение, не обоснованы подходы к терапии дислипидемии у таких пациентов. В связи с этим особый интерес представляет изучение секреции эндогенного антиатерогенного фактора – адипонектина – при сочетанной патологии СД2 и ЖКБ.

Интерес к адипонектину, гормону жировой ткани, не перестаёт расти, несмотря на то, что с момента его открытия прошло уже более 20 лет. Это связано с множеством эффектов этого адипонектина, в числе которых антиатерогенный, кардиопротективный, противовоспалительный, иммуномодулирующий, антифибротический, антионкогенный и антипролиферативный [23, 51, 62, 101, 182, 199]. Выявлено снижение уровня адипонектина в крови при многих заболеваниях: ожирении [72], СД2 [41, 95, 179], артериальной гипертензии (АГ) и атеросклерозе [34, 56, 79, 167], ЖКБ и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) [92, 147, 161, 207]. Но в доступной литературе не удалось найти работ, посвящённых секреции адипонектина при сочетании СД2 и ЖКБ, что особенно важно, поскольку для обоих заболеваний характерен липидный дистресс-синдром. Большая роль в атерогенезе в настоящее время отводится НАЖБП [64], которая нередко возникает у больных СД2 из-за инсулинорезистентности, а также в последнее время рассматривается как компонент метаболического синдрома [71]. Противоречивы данные литературы о роли ЖКБ в возникновении НАЖБП [113, 146]. Необходимо изучить частоту развития и выраженность НАЖБП, возникновение цитолиза, свойственного НАЖБП [32], и его степень при сочетании СД2 с ЖКБ.

До настоящего времени не изучена инсулинсекреторная функция β -клеток поджелудочной железы у больных с сочетанием СД2 и ЖКБ. Можно полагать,

что у таких больных менее выражена инсулинорезистентность и гиперинсулинизм, как это характерно для СД2 [25, 61], но и не проявляется снижение его секреции из-за дефицита при ЖКБ нейрогормонов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), являющихся секретатогами инсулина [10, 45, 149, 155, 170]. Исследование уровня С-пептида в крови наиболее убедительно отражает состояние инсулинсекреторной функции, однако в доступной литературе не встретили информации о содержании С-пептида в крови при сочетанной патологии СД2 и ЖКБ.

Цель исследования

Изучить встречаемость желчнокаменной болезни у больных сахарным диабетом 2-го типа, оценить метаболические особенности, секрецию адипонектина и инсулинпродуцирующую функцию бета-клеток поджелудочной железы при сочетанной патологии – сахарном диабете 2-го типа и желчнокаменной болезни.

Задачи исследования

1. Изучить встречаемость желчнокаменной болезни у стационарных больных сахарным диабетом 2-го типа в Пермском регионе.
2. Исследовать уровень в крови антиатерогенного гормона – адипонектина – у больных сахарным диабетом 2-го типа в сочетании с желчнокаменной болезнью и оценить состояние липидного обмена при коморбидной патологии.
3. Изучить частоту и течение неалкогольной жировой болезни печени, степень

цитолиза у больных с сочетанной патологией – сахарным диабетом 2-го типа и желчнокаменной болезнью.

4. Проанализировать состояние углеводного обмена и инсулинпродуцирующую функцию бета-клеток поджелудочной железы по уровню С-пептида крови у больных с изучаемой коморбидной патологией.

Научная новизна исследования

Впервые изучены клинические, метаболические и гормональные особенности сочетанной патологии – СД2 с ЖКБ. Новым является изученная частота ЖКБ исследование частоты сочетанной патологии в Пермском регионе, и впервые установлено наличие ЖКБ у госпитализированных больных с СД2 в 46% случаев, что выше, чем в общей популяции. Выявлено, что ЖКБ чаще предшествует развитию СД2, и этот факт является новым. Холецистэктомия нередко способствует проявлению СД2.

Впервые изучено содержание в крови антиатерогенного гормона – адипонектина – у больных с сочетанием СД2 и ЖКБ. Выявлено его существенное снижение по сравнению с практически здоровыми людьми, то есть у таких больных снижается эндогенная антиатерогенная защита.

Новым является обнаруженный факт, что неалкогольная жировая болезнь печени наблюдается у 100% больных с сочетанной патологией, что существенно выше, чем у больных с изолированным СД2 (65%). Гиперхолестеринемия и/или дислипидемия выявлены при СД2 в сочетании с ЖКБ у всех без исключения больных. Проведен анализ типов нарушения липидного обмена при сочетанной патологии, и это является новым.

Впервые проведен углубленный анализ инсулинсекреторной функции бета-клеток поджелудочной железы путем оценки уровня С-пептида крови у больных с впервые выявленным СД2 в сочетании с ЖКБ и при коморбидной патологии на

фоне сахароснижающей терапии. У подавляющего большинства больных с коморбидной патологией до проведения сахароснижающей терапии отсутствовало повышение уровня С-пептида в крови, то есть не было повышенной секреции инсулина, что является новым.

Теоретическая и практическая значимость работы

В результате проведенного исследования частоты ЖКБ у стационарных больных СД2 установлена высокая встречаемость холелитиаза. Чаще ЖКБ предшествует развитию СД2, поскольку проявляется в более молодом возрасте, чем СД2. Нередко ХЭ является проявляющим фактором для СД2. Течение СД2 в 27% случаев осложняется присоединением ЖКБ.

При первичном возникновении СД2 характерно отсутствие яркой клинической картины холелитиаза, в связи с чем необходим ежегодный эхографический контроль печени и желчного пузыря. При наличии ЖКБ, а также после проведенной ХЭ, требуются профилактические мероприятия нарушений углеводного обмена.

Установлен факт снижения антиатерогенного гормона в крови – адипонектина – у больных с сочетанной патологией по сравнению с практически здоровыми людьми.

Наличие сочетанной патологии – СД2 и ЖКБ – сопровождается НАЖБП в 100 % случаев, что обосновывает необходимость адекватной гепатопротекторной терапии.

При выборе сахароснижающей терапии необходима оценка инсулинсекреторной функции бета-клеток поджелудочной железы, так как помимо метформина, таким больным могут потребоваться секретогоги или инкретины.

Методология и методы исследования

В работе использовались клинические, лабораторные, инструментальные и статистические методы исследования. Объект исследования – больные с сочетанной патологией – СД2 и ЖКБ. Предмет исследования – комплексная оценка частоты, гормональных и метаболических особенностей сочетанной патологии – СД2 и ЖКБ.

Положения, выносимые на защиту

1. Встречаемость желчнокаменной болезни у больных с сахарным диабетом 2-го типа в условиях специализированного стационара в Пермском регионе достигает 46 %, увеличивается с возрастом и существенно превалирует у женщин. Достоверно чаще желчнокаменная болезнь предшествует развитию сахарного диабета 2-го типа. Наличие ЖКБ у больных СД2 не увеличивает частоту диабетических осложнений.

2. При изучаемой сочетанной патологии уровень в крови адипонектина снижен, то есть эндогенная антиатерогенная защита организма нарушена. Сочетание сахарного диабета 2-го типа и желчнокаменной болезни сопровождается гиперхолестеринемией и/или дислипидемией в 100 % случаев. Неалкогольная жировая болезнь печени наблюдается в 100 % случаев при коморбидной патологии, протекает бессимптомно, с умеренной степенью цитолиза.

3. У больных сахарным диабетом 2-го типа при желчнокаменной болезни снижена инсулинсекреторная функция бета-клеток поджелудочной железы, повышение уровня С-пептида крови в большинстве случаев не наблюдается. При

присоединении желчнокаменной болезни требуется оценка адекватности проводимой сахароснижающей терапии.

Личный вклад автора в исследование

Автором самостоятельно проведен поиск информации в отечественных и зарубежных источниках по теме диссертационной работы. Разработан дизайн исследования, план диссертации, критерии включения и невключения в исследование. Определены цель и задачи, а также необходимые методы для их реализации. Автор лично принимала участие в курации всех больных, гормональных исследованиях (забор крови на адипонектин, С-пептид), написании статей, презентации результатов исследования на Российских и международных форумах. Полученные результаты автором обработаны статистически, проанализированы и изложены в тексте диссертации.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов обусловлена достаточным объемом выборки, комплексным подходом к изучению проблемы, применением адекватных, современных методов исследования.

Основные положения диссертационной работы представлены на II Всероссийском конгрессе с участием стран СНГ «Инновационные технологии в эндокринологии» (Москва, 2014), VII Всероссийском диабетологическом конгрессе «Сахарный диабет в XXI веке — время объединения усилий» (Москва, 2015), XIX Международной научной конференции по онкологии (Светлогорск, 2015), VII Всероссийском конгрессе эндокринологов (Москва, 2016).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 20 печатных работ, из них 4 – в научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации для публикации материалов диссертации на соискание учёной степени кандидата наук. По теме диссертации внесено 4 рационализаторских предложения.

Связь работы с научными программами

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера Минздрава Российской Федерации». Государственный регистрационный номер 115030310059.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация по поставленной цели, задачам и полученным результатам соответствует паспорту специальности 14.01.02 – эндокринология (содержание пунктов 1 – гормоны, их структура и функции, методы определения содержания гормонов и их активности; 4 – этиология и патогенез эндокринных заболеваний, клинические проявления, методы диагностики заболеваний эндокринной системы; 6 - профилактика, выявление и эпидемиология эндокринных заболеваний).

Структура и объем диссертации

Диссертация представляет собой рукопись на русском языке, изложена на 128 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, четырёх глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка цитируемой литературы. Библиографический указатель включает 222 источника, в числе которых 84 отечественных и 138 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 23 таблицами, 23 рисунками.

ГЛАВА 1. СОЧЕТАНИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА И ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Эпидемиология сочетанной патологии – сахарного диабета и желчнокаменной болезни

Несмотря на то, что в настоящее время СД, особенно СД2, достиг такой распространенности в мире, что превратился в неинфекционную эпидемию [12, 26, 97, 99, 160], и частота ЖКБ также ежегодно возрастает, недостаточно изучен вопрос о сочетании СД2 и ЖКБ. Наряду с этим повсеместно увеличивается количество больных с сочетанием СД2 и ЖКБ [59, 65, 66, 130, 137, 168]. Отмечено, что в одних случаях СД опережает развитие ЖКБ [141], в других СД появляется на фоне ЖКБ [131, 196]. Однако точных эпидемиологических данных в России в доступной литературе недостаточно. Chen L. с соавторами в своём обзоре по эпидемиологии, управлению, экономической оценке и скринингу ЖКБ у больных СД2 в 2015 г. систематизировали данные по этой проблеме, проанализировав исследования, проведённые с 1996 по 2014 гг. в 13 странах мира [127]. В представленном обзоре нет данных по состоянию данного вопроса в России. Кроме того, в 2014 г. опубликованы результаты мета-анализа частоты сочетания СД с ЖКБ у жителей некоторых континентов и стран с разным экономическим и социальным уровнем (США, Китая, Швеции, Германии, Нигерии, Новой Зеландии и др.); всего проанализирована частота ЖКБ у 383895 больных СД и у 421461 человека контрольной группы без СД. Повсеместно у больных СД ЖКБ встречалась достоверно чаще, чем у лиц контрольной группы [222]. Однако данные по частоте и факторам риска ЖКБ всех проведённых эпидемиологических исследований оказались разными.

Sodhi J.S. с соавторами в 2014 г. провели обследование Северо-индийского населения с целью определить распространенность ЖКБ у больных СД2. Было обследовано 450 пациентов с СД2, в контрольную группу вошли 689 пациентов без СД [198]. Авторы выявили, что ЖКБ встречается в 3 раза чаще при СД2 по сравнению с общей популяцией. Также был сделан вывод, что возраст, женский пол и повышенный индекс массы тела являются независимыми факторами риска ЖКБ.

Аналогичные результаты получили исследователи из Бенгази (Ливия), которые в ходе своих наблюдений подтвердили достоверно большую распространенность ЖКБ у больных СД2 в отличие от пациентов без СД (40 и 17 % соответственно) [197]. Также авторы предположили, что длительность и особенности лечения СД2 не влияют на частоту ЖКБ.

В Италии показатель распространенности ЖКБ тоже оказался значительно выше у больных СД2, чем в общей популяции (24,8 против 13,8 %, $n = 1337$) [130], при этом распространенность ЖКБ была достоверно связана с возрастом, индексом массы тела и семейным анамнезом ЖКБ.

В Новой Зеландии распространенность ЖКБ у больных СД оценивалась в 32,7 % по сравнению с 20,8 % в контрольной группе [196]. Эпидемиологическое исследование в Нигерии показало частоту ЖКБ при проведении УЗИ органов брюшной полости пациентам с СД – 17,5 % [218], она была строго ассоциирована с возрастом, индексом массы тела (ИМТ), длительностью СД, но не с гендерными отличиями и социальными факторами. В России распространенность ЖКБ у больных СД2 по результатам аутопсий составила 19,9 % [48]. Г. И. Климентьева с соавторами выявили частоту ЖКБ у 23,3 % обследованных больных с СД2 ($n = 30$), а также зависимость распространенности коморбидной патологии в зависимости от длительности СД2 [59].

Заболеваемость ЖКБ увеличивается с возрастом, у людей 40 лет и старше в 4-10 раз чаще [116]. Проведённое исследование развития ЖКБ у больных СД2 в Кинмень (Тайвань), в котором использовалась скрининговая программа по выявлению ЖКБ, показало ежегодный рост заболеваемости ЖКБ на 3,56 % в год.

Из дополнительных факторов риска развития ЖКБ авторы отметили большую окружность талии и повышенный уровень АЛТ крови [87]. В данном исследовании выявлена более высокая годовая заболеваемость ЖКБ у пациентов 60 лет и старше (4,2 % в год), однако достоверно не значимая [112]. Ежегодная заболеваемость ЖКБ в Италии у пожилых больных сахарным диабетом 2 типа была также выше, чем у молодых больных сахарным диабетом или населения в целом [150]. В этом исследовании в зависимости от пола авторы выделили различные факторы риска ЖКБ. Так, у женщин это преклонный возраст и высокий ИМТ, а у мужчин дополнительно СД, язвенная болезнь желудка, стенокардия, высокий уровень триглицеридов (ТГ).

Наряду с СД2 развитие ЖКБ тесно связано с метаболическим синдромом (МС) [14], который в настоящее время расценивается как один из самых значительных факторов риска СД2 [26]. Так, в кросссекционном исследовании Chen L.Y. и соавторы сделали вывод, что ЖКБ ассоциирована с МС, и чем больше компонентов МС, тем выше распространенность ЖКБ [172].

Таким образом во всём мире растёт частота сочетания СД и ЖКБ, однако нет чётких обоснований, почему это происходит. Не отмечено, как влияет присоединение ЖКБ к СД2 на скорость развития и тяжесть осложнений СД, продолжительность жизни таких больных. Не найдено данных анализа, какие сахароснижающие препараты, возможно, провоцируют развитие холелитиаза, а также нет рекомендаций по коррекции терапии у больных СД2 при возникновении и выявлении у них сопутствующей ЖКБ. В представленных данных литературы нет указаний на очерёдность возникновения сочетанной патологии, а, следовательно, и на отличия течения СД2, развившегося на фоне ЖКБ, от СД2, на фоне которого развилась ЖКБ.

1.2. Современные представления о патогенезе развития желчнокаменной болезни на фоне сахарного диабета

Проведенный в 2016 году мета-анализ проспективных исследований подтвердил повышенный риск развития ЖКБ у больных СД [106]. Вопрос, почему у больных СД чаще возникает ЖКБ, изучался давно [132]. По общему мнению, это зависит от многих факторов: возраста, массы тела, наследственной предрасположенности к ЖКБ, нарушений липидного обмена, степени тяжести и давности СД, женского пола, популяционных особенностей, социальных факторов, типа СД [130]. Также одной из причин этого сейчас считают возникновение диабетической автономной нейропатии (ДАН) желчного пузыря (ЖП) [81]. Доказано, что вследствие нарушения иннервации ЖП страдает желчевыделение, возникает постоянный застой желчи в ЖП [33]. Так, С. Gaug и соавторы [123] с помощью ультразвукового исследования (УЗИ) изучали объём ЖП натощак и через 45 минут после приёма пищи у 50 практически здоровых лиц и 50 больных СД, в том числе с ДАН. Было установлено ослабление сокращения ЖП на пробный завтрак у больных СД и особенно с ДАН. Одним из патогенетических механизмов этого является нейропатия блуждающего нерва [123]. Аналогичные результаты получены Е.І. Kaуasetin и соавторами: они обнаружили увеличение объёма ЖП и снижение фракции выброса желчи у больных СД и пришли к заключению, что в результате застоя желчи это приводит к образованию камней в ЖП [156].

Другим патогенетическим механизмом холелитиаза, в том числе у больных СД, является гиперхолестеринемия и дислипидемия [17, 22, 38], которые характерны для СД 2 [7, 25]. Известно, в настоящее время главным патогенетическим фактором ЖКБ признано нарушение липидного обмена – липидный дистресс-синдром [58]. Желчные камни формируются в результате осаждения нерастворимых компонентов желчи: холестерина, желчных пигментов, солей кальция и некоторых типов белков [27]. В.В. Цуканов и соавторы [78]

сопоставили биохимический состав желчи у 125 пациентов с СД и ЖКБ и 87 практически здоровых лиц. Не установлено существенных отличий в содержании желчных кислот, но индекс Thomas-Hofmann, который характеризует насыщенность желчи холестерином, у пациентов с СД и ЖКБ достоверно выше, а фосфолипидов достоверно ниже, чем у лиц контрольной группы. Проверено влияние на образование камней в ЖП разных фракций липидов. Риск холелитиаза у молодых возникает при гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии. Холестерин липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) снижает риск ЖКБ, причём это независимо от рациона и наличия ожирения [205]. Наоборот, снижение ЛПВП способствует развитию холелитиаза [44, 196].

Одним из главных факторов риска ЖКБ считают и в настоящее время ожирение [21, 54]. И.Н. Григорьева справедливо отметила, что основные компоненты метаболического синдрома – избыточная масса тела, гиперлипидемия, гипергликемия – являются одновременно модифицируемыми факторами риска ЖКБ. Она выявила ЖКБ у 17,6 % больных СД, а при ожирении – у 100 % [21]. Однако, какую роль играет ожирение в возникновении ЖКБ у больных СД, оказалось неясным. Т. Н. Tung и соавторы установили большую, чем в популяции, частоту возникновения ЖКБ у больных СД с абдоминальным ожирением и цитолитическим синдромом [87]. Аналогичные результаты получены W.H. Chien с соавторами. Они оценили риск ЖКБ у пожилых пациентов с СД и абдоминальным ожирением. Большая окружность талии и высокий нормальный АЛТ были существенно связаны с развитием у пожилых ЖКБ [112]. Серьёзным возражением является установленный факт, что ЖКБ так же часто возникает при СД 1-го типа (у худых), как и при СД2 [138]. M.I. Raschioni и соавторы [104] считают, что ожирение является более сильным фактором риска ЖКБ, чем СД 2 типа.

Ожирение и СД2 часто осложняются жировым гепатозом. Е.В. Сучкова обнаружила однонаправленное изменение биохимии желчи у больных с СД и жировым гепатозом и у больных без СД, но с ЖКБ и жировым гепатозом [35, 68]. Такие же результаты получены Т. Koller и соавторами при изучении биохимии

желчи у больных с метаболическим синдромом [146]. Сделан вывод, что жировая болезнь печени предрасполагает к ЖКБ.

За последнее время ведущую роль в образовании камней в ЖП отводят гиперинсулинизму и инсулинорезистентности, хотя результаты проведенных исследований оказались неоднозначными [153, 217]. R.K. Scragg, G.D. Calvert, J.R. Oliver ещё в 1984 году опубликовали следующие наблюдения: увеличение инсулина в плазме означает риск ЖКБ и у мужчин, и у женщин [205]. Инсулин повышает риск камнеобразования. Выяснено, что у больных ЖКБ концентрация инсулина являлась высокой при различных стадиях заболевания, особенно в период формирования желчных конкрементов [44]. С.Е.И. Ruhl и соавторы в 2000 году наблюдали 5653 человек. У всех проверяли уровень в крови инсулина, С-пептида и проводили эхографический контроль ЖП и в результате выявили высокую положительную корреляцию между повышением секреции инсулина и холелитиазом, но только у женщин. У мужчин такой связи не оказалось. Главное: у больных СД повышения риска ЖКБ авторы не установили [202]. Позднее Y. Chang с соавторами [154] подтвердили связь инсулинорезистентности с образованием камней в ЖП у корейских мужчин, не страдавших СД, причём это не зависело от наличия ожирения. Они сделали интересное заключение: холелитиаз является маркёром инсулинорезистентности даже при отсутствии ожирения и/или СД. У женщин S.S. Kim и соавторы тоже рассматривали инсулинорезистентность как фактор риска ЖКБ [158]. Сплошным методом в исследование были включены 4125 корейских женщин в возрасте 30-79 лет, не имеющих отягощённого анамнеза по СД, артериальной гипертензии, дислипидемии, кардиальной патологии, не получающих заместительную гормональную терапию или гормональные контрацептивы. Регрессионный анализ показал, что возраст и инсулинорезистентность (НОМА-IR) существенно влияли на образование камней в ЖП у женщин в постменопаузе. В других возрастных группах такая связь установлена только при наличии абдоминального ожирения [158]. Проводя многомерный анализ связи инсулинорезистентности и сладжа или камней в ЖП у 205 беременных женщин с впервые выявленной ЖКБ, С. Weikert с

соавторами сделали вывод, что инсулинорезистентность представляет фактор риска ЖКБ. До наступления гестации у женщин привели к норме массу тела, липидемию и гликемию [195]. Именно печёночная инсулинорезистентность напрямую способствует образованию холестериновых желчных камней [143, 168]. Инсулинорезистентность стимулирует выработку гепатоцитами холестерина и снижает моторику ЖП, нарушает кишечно-печёночную циркуляцию липидов жёлчи, что приводит к перенасыщению жёлчи холестерином [143, 168]. Вопрос, можно ли устранить или снизить инсулинорезистентность нутритивными воздействиями (ограничением углеводов, белка, калоража, алкоголя), до настоящего времени не решён и остаётся спорным [168].

С. Liu, С. Hsu и другие [86] с 2000 по 2008 годы наблюдали 615 542 пациента с СД. Симптоматика ЖКБ у больных СД встречалась существенно чаще, чем у лиц контрольной группы без СД. Авторами не найдено зависимости от видов сахароснижающего лечения СД. Однако оказалось, инкретины стимулируют секрецию урсодезоксихолевой кислоты, а жёлчные кислоты стимулируют секрецию глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) [176], а для лечения многих пациентов с СД 2 типа в настоящее время применяют инкретины [4, 25, 151]. Известно, ГПП-1 тормозит опорожнение желудка. Также он тормозит желчевыделение у здоровых лиц даже при введении им внутривенно холецистокинина [126]. Инсулин, особенно гиперинсулинемия, тоже тормозят опорожнение ЖП даже под влиянием сильнейшего холеретика – холецистокинина [136]. Это является ещё одним фактором риска камнеобразования в ЖП [44]. Гиперинсулинизм и инсулинорезистентность, как известно, участвуют в патогенезе СД2. С. Liu и соавторы [86] справедливо указали на важность систематического обследования пациентов с СД на коморбидность с ЖКБ. У больных СД нарушается чувствительность рецепторов ЖП к холецистокинину, а их количество снижено, и это тоже приводит к образованию камней [201, 222].

I.N. Grigor'eva и соавторы [140] изучили роль ряда адипокинов и гормонов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (лептина, адипонектина, висфатина, резистина, ФНО α , грелина) в патогенезе ЖКБ, в том числе при ожирении и СД.

Установлено, лептин регулирует экспрессию генов, ответственных за патогенез ЖКБ. Висфатин провоцирует развитие ЖКБ, адипонектин, наоборот, выполняет протективную роль. Повышенный уровень грелина тоже является защитным фактором: грелин обладает мощным желчегонным действием. Снижение активности PPAR-рецепторов (активатора пролиферации пероксисом рецепторов) у пациентов СД тоже способствует холелитиазу [140]. Пока нет однозначного ответа, усугубляет ли алкоголь образование камней в ЖП у больных СД. Одни авторы считают, что влияние алкоголя незначительно [218]. Мнение других противоположное: алкоголь вызывает цитолиз, который способствует развитию ЖКБ, особенно у больных СД [196].

Не разработаны подходы к лечению ЖКБ у пациентов с СД. Внедрение в практику лапароскопического метода холецистэктомии (ХЭ) значительно расширило показания к оперативному лечению ЖКБ, даже при «немом» камненосительстве у больных СД [122].

1.3. Механизмы развития сахарного диабета 2-го типа у больных желчнокаменной болезнью

Ранее было отмечено частое возникновение СД2 у больных ЖКБ [200], особенно после ХЭ [141]. В стенке ЖП вырабатывается, по меньшей мере, два нейrogормона – антихолецистокин и грелин [76]. После удаления ЖП неизбежен их дефицит. Пока нет единого мнения, является ли ЖКБ и, в частности ХЭ, фактором риска СД. Некоторые авторы приписывают возникновение СД у больных с ЖКБ ожирению, дислипидемии, особенно гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии, инсулинорезистентности, пожилому возрасту [218]. Однако за последние годы ЖКБ «молодеет», примерно в равной частоте случаев холелитиаз встречается у лиц с дефицитом или с нормальной массой тела [139]. В 2017 г. опубликованы результаты крупного проспективного исследования в

Китае, целью которого было проверить, является ли ЖКБ независимым фактором риска развития СД2 [131]. Всего в анализ было включено 461213 человек (189154 мужчин и 272059 женщин) без СД2, сердечно-сосудистой патологии, а также инсульта и онкологических заболеваний в анамнезе. Чтобы свести к минимуму потенциальную предвзятость результатов из-за обратной причинности заболеваний (СД2 и ЖКБ), также были исключены пациенты с СД2, возникающим в течение первых 2-х лет наблюдения. ЖКБ имела у 5,7 % больных. В течение 4138 687 человеко-лет наблюдения (медиана-9,1 года) было зарегистрировано в общей сложности 4735 мужчин и 7747 женщин с впервые выявленным СД2. После поправки на пол, возраст, ИМТ, окружность талии авторы сделали вывод, что ЖКБ была перспективно связана с повышенным риском развития СД2. Такая взаимосвязь была самой сильной среди участников исследования с давностью ЖКБ более 5 лет. Также более сильная ассоциация между ЖКБ и СД2 наблюдалась при неабдоминальном типе ожирения у женщин. Авторы высказали гипотезу, что у больных ЖКБ риск СД2 может быть связан с вовлечением кишечной микробиоты в развитие диабета [131]. Weikert С. и соавторы [195], проводя эпидемиологическое обследование 25166 лиц, поступающих на работу, и наблюдая их в течение 7 лет, тоже пришли к выводу, что камни в ЖП могут предсказать риск развития СД 2 типа. Безусловно, у части больных старшего возраста ЖКБ может появиться раньше, чем СД2, который приобретает обычное течение, характеризуется гиперинсулинизмом, инсулинорезистентностью; уровень С-пептида в крови повышен [44, 50,139]. Но нередко течение СД у пациентов с ЖКБ отличается от классической картины СД2. При ЖКБ неизбежно возникает билиогенный панкреатит и, как следствие, иногда может спровоцировать панкреатогенный СД [50, 162]. Установлена линейная зависимость частоты развития СД вследствие хронического панкреатита от времени, причём вероятность развития диабета подсчитана и составляет 3,5 % в год [50]. Патогенез панкреатогенного СД связан с деструкцией и склерозом инкреторной ткани, аутоиммунными механизмами, а при наличии ожирения – и с инсулинорезистентностью [50]. Клинически панкреатогенный СД отличается

поздней манифестацией, хорошей переносимостью высокой гипергликемии, склонностью к спонтанным гипогликемиям, частыми инфекциями, редким развитием микроангиопатий, терапевтическим эффектом диеты и препаратов сульфонилмочевины (потребность в инсулинотерапии редкая). Заместительная ферментная терапия для компенсации внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы может сопровождаться улучшением всасывания углеводов и повышением гликемии [50].

В 2014 г. опубликованы новые данные о сахароснижающем эффекте жёлчных кислот [107, 142]. Жёлчные кислоты участвуют в регуляции не только углеводного обмена, но и липидного, а, возможно, и энергетического гомеостаза посредством активации рецепторов жёлчных кислот (FXR и TGR 5) [211]. Учитывая это, предложены новые лекарственные препараты - секвестранты жёлчных кислот: они связывают желчные кислоты в кишечнике, образуя нерастворимые комплексы. Это повышает синтез жёлчных кислот, снижает сывороточный уровень холестерина липопротеинов низкой плотности, а у больных СД улучшает гликемический контроль [210].

В последние годы наука обогатилась новыми сведениями о действии нейрогормонов ЖКТ на моторику ЖП и углеводный обмен [10, 204]. Нет ни одного нейрогормона ЖКТ, который бы не принимал участие в регуляции углеводного обмена, причём у одних нейрогормонов диабетогенное, у других диабетопротективное действие. Мощным секретогомом инсулина является холецистокинин, при этом гиперсекреция инсулина, вызванная холецистокинином, проявляется не на углеводистый пищевой раздражитель, а на жир в форме жирных кислот и моноглицеридов [10]. Секретин усиливает эффект холецистокинина и сам является секретогомом инсулина [45]. Вазоактивный интестинальный пептид (ВИП) является антагонистом холецистокинина; соматостатин тормозит инкрецию инсулина, холецистокинина, ВИП [76]. Гормоны поджелудочной железы – амилин и панкреатический полипептид – регулируют гомеостаз глюкозы [71], причём эти нейрогормоны ЖКТ оказывают непосредственное воздействие и через вагус [89].

Недостаточно изучена роль гормонов, регулирующих пищевое поведение, в патогенезе СД у больных ЖКБ. Особый интерес вызывает грелин, открытый в 1999 году [134]. Первоначально было описано диабетогенное действие грелина за счёт его способности стимулировать секрецию соматотропина (СТГ) [194]. Этой способностью, как оказалось, обладает и предшественник грелина – прогрелин [186]. Последующее изучение показало сложное влияние грелина на углеводный обмен [37, 90, 119, 120, 121]. Этот гормон является физиологическим регулятором инсулинового ответа [135, 187]. Грелин может повышать гликемию за счёт стимуляции секреции СТГ, но, являясь активным секретогоном инсулина, способен снижать уровень глюкозы в крови. В отличие от других секретогонов инсулина, грелин также повышает секрецию инсулина и за счёт улучшения микроциркуляции поджелудочной железы. Грелин – инсулиноостатик, тем самым защищает организм от гипогликемий. Кроме того, он устраняет инсулинорезистентность разных тканей (жировой, печени) [120, 135].

Теми же клетками желудка, что и грелин, секретируется другой нейрогормон – обестатин, открытый в 2005 году. [183]. Сведения о влиянии обестатина на углеводный обмен пока противоречивы. Так, Agnew A. и соавт. не выявили зависимости уровня глюкозы крови от содержания этого гормона у нормогликемических крыс [115]. Другие авторы говорят о его положительной роли в гомеостазе глюкозы и липидов [215]. В последние годы появились сообщения о благотворном влиянии обестатина на бета-клетки поджелудочной железы, что позволяет рассматривать этот гормон в качестве потенциально нового препарата для лечения диабета и его осложнений [183]. Установлено, что система грелин/обестатин влияет на возникновение ЖКБ. Наряду с мотилином, холецистокинином, гастрином, грелин является мощным стимулятором моторики ЖКТ, а также желудочной секреции [186]. Поскольку ЖП способен продуцировать грелин, это предохраняет от застоя жёлчи: сфинктер Одди под влиянием грелина расслабляется, а мышцы стенки желчного пузыря сокращаются [170]. В этом проявляется защитная роль грелина от ЖКБ. Обнаружено молекулярное сходство мотилина с грелином. Мотилин, как и грелин, способен

усиливать секрецию СТГ и, кроме того, пролактина, то есть тоже участвует в регуляции углеводного обмена [69].

В таблице 1 представлены полученные к настоящему времени сведения о действии нейрогормонов ЖКТ на углеводный обмен. Важно ещё раз отметить, что некоторые нейрогормоны в зависимости от ситуации могут повысить или снизить уровень гликемии.

Таблица 1 – Физиологическое влияние нейрогормонов ЖКТ на углеводный обмен

Механизм действия нейрогормона ЖКТ на углеводный обмен	Участие нейрогормонов ЖКТ в норме
Стимуляция секреции инсулина (секретагоги)	Холецистокинин, секретин, гастрин, энтероглюкагон, грелин, обестатин
Стимуляция гликолиза	Секретин, энтероглюкагон, ВИП, СТГ.
Стимуляция глюконеогенеза	Секретин, энтероглюкагон, ВИП, СТГ.
Гипергликемия	Грелин, мотилин, энтероглюкагон, нейротензин, энкефалины, ВИП, СТГ
Снижение гликемии	Грелин, соматостатин
Инсулинорезистентность	Грелин

Недостаточно изучено и предстоит исследовать, как нарушается секреция нейрогормонов ЖКТ при патологии, в том числе при ЖКБ, панкреатите и т.д. Можно полагать, что эти нарушения – одна из причин, а возможно, главный механизм развития СД у больных ЖКБ, поскольку неизбежна гормональная дисрегуляция и дефицит нейрогормонов-секретагогов инсулина. Не случайно у больных ЖКБ, даже при ожирении и СД, не наблюдается повышения уровня С-пептида в крови [69]. G.W.Cheung и соавторы [111] большую роль в возникновении СД отводят резистентности к холецистокинину, а Miyamoto S. и соавторы [114] установили, что холецистокинин оказывает ещё и нефропротективное действие при СД.

Учитывая, что и для СД2, и для ЖКБ характерно нарушение липидного обмена, являющееся одним из значимых факторов риска развития сердечно-

сосудистых заболеваний [53, 74, 77, 125], важно определить роль гормона жировой ткани – адипонектина – при этих заболеваниях и их сочетании.

1.4. Роль адипонектина в патогенезе сахарного диабета 2-го типа и желчнокаменной болезни

1.4.1. Действие адипонектина в норме

К настоящему времени стало известно много нового о гормональной активности жировой ткани: она секретирует более 50 биологически активных веществ – адипокинов, роль которых в регуляции метаболизма несомненна, но ещё недостаточно изучена. Особый интерес вызывает адипонектин. Прошло около 20 лет с момента его открытия четырьмя независимыми группами авторов [45], однако, его действие в норме и патологии пока уточняется. В отличие от других адипокинов, секреция адипонектина не осуществляется в гипоталамусе: он секретируется только адипоцитами и преадипоцитами и связывается с клеточными рецепторами AdipoR1 и AdipoR2 [88]. Многими авторами отмечена высокая концентрация этого адипокина в крови здоровых людей (до 30 мкг/мл, в среднем 10-16 мкг/мл) и большая вариабельность его уровня [185]. Пока причины этого не имеют объяснений. Молекула адипонектина расшифрована: это протеин с молекулярной массой 30 кDa. Он может составлять $\approx 0,01$ % общего белка плазмы крови [213]. Адипонектин циркулирует в виде тримера, гексамера, мультимера, причём наибольшей биологической активностью обладает его высокомолекулярная изоформа [133]. Пока нет точных сведений, каким образом осуществляется регуляция разных изоформ адипонектина [128]. Биологическая роль олигомеров адипонектина тоже не выяснена. Не решён вопрос, в каких жировых депо секретируется адипонектин [96]. Одни авторы [85, 128] полагают,

что в подкожной белой жировой ткани, другие [2] - в висцеральном жире. В настоящее время адипонектин является единственным известным эндогенным антиатерогенным фактором [47, 51, 101]. Не возникает сомнений в сложном взаимодействии адипонектина с другими адипокинами; пока сведения об этом скудные. Однако прослеживается чёткая связь между секрецией адипонектина и лептина [163, 212]. При ожирении секреция лептина повышается [63]. Секреция адипонектина при ожирении [105, 214] снижается и значительно повышается при истощении [157], что выглядит парадоксально, поскольку масса адипоцитов (источник секреции адипонектина) при ожирении возрастает, при истощении уменьшается. Установлено, что секреция адипонектина зависит от особенностей питания. Избыток углеводов в рационе её увеличивает [109]. Возможно, это временная компенсаторная реакция или проявление адипонектинрезистентности, что требует дальнейшего исследования [171]. В литературе уже имеются работы многих исследователей, доказывающих наличие адипонектинрезистентности скелетных мышц при хронической сердечной недостаточности [94, 219], что является неблагоприятным прогностическим признаком. В доступной литературе сообщений о формировании адипонектинрезистентности жировой или печёночной ткани в настоящее время не найдено, однако нельзя исключать данное явление. Изучается вопрос использования пищевых ингредиентов для нормализации или повышения секреции адипонектина, например, с противовоспалительной целью [181]. Возрастная динамика секреции адипонектина ещё только изучается. Так, у женщин в постменопаузе установлен повышенный уровень адипонектина в крови, что благоприятно сказывается на липидном обмене пожилых женщин [145]. Этот адипокин влияет на развитие детей и подростков [42, 163]. Однако, S. Shoppen и соавторы не обнаружили зависимости антропометрических показателей и девочек, и мальчиков от уровня адипонектина, в отличие от лептина [163].

Доказана многофункциональная роль адипонектина в организме. А.Е. Березин и А.А. Кремзер представили данные о его биологических эффектах в 2012 году [8]. В гепатоцитах он ингибирует глюконеогенез, снижая эндогенную

продукцию глюкозы, ограничивает продукцию С-реактивного протеина и некоторых других провоспалительных цитокинов, участвует в дифференцировке преадипоцитов [8]. Кроме того, адипонектин во всех тканях оказывает антипролиферативный эффект, задерживает апоптоз [182].

Изучается участие адипонектина в процессах развития беременности. Несомненна его важная роль в физиологической адаптации к нормальной гестации и в появлении гестационных осложнений [124, 188]. При беременности возникают в первую очередь количественные и качественные изменения концентрации высокомолекулярной изоформы, в меньшей степени тримеров и гексамеров [93]. Интересно отметить, что при преэклампсии резко повышается уровень адипонектина в плазме крови, а концентрация другого адипокина – висфатина – остаётся нормальной [124]. Снижение уровня адипонектина у беременных женщин наблюдается при избыточной массе тела и, кроме того, является признаком угрозы гестационного СД [175, 188]. Очевидно, контроль уровня адипонектина будут использовать в качестве раннего маркера гестационного СД, в первую очередь, у беременных женщин с избыточной массой тела [165]. Проверена динамика уровня адипонектина после родов у женщин с гестационным СД. Отрицательная корреляция между уровнем адипонектина крови и гликемией свидетельствует о риске нарушений углеводного обмена у таких женщин в будущем [192].

Снижение адипонектина приводит к ожирению. Оказалось, у детей школьного возраста с конституционально-экзогенным ожирением уровень адипонектина в крови тоже снижен [13]. Выявлена достоверная отрицательная связь между концентрацией адипонектина и ИМТ и положительная связь с возрастом пациентов [72]. При морбидном ожирении показатели адипонектина были наименьшими [72]. Однако, вопрос, что первично – ожирение вызывает снижение секреции адипонектина или гипосекреция адипонектина приводит к ожирению, - ясного ответа пока не имеет. О.Д. Беляева и соавторы оценили уровень адипонектина, показатели липидного и углеводного обмена у больных абдоминальным ожирением – носителей различных генотипов гена адипонектина.

В исследование была включена большая когорта пациентов – 365 человек (287 женщин, 78 мужчин). При абдоминальном ожирении встречаемость генотипов адипонектина не отличалась от общей популяции [72]. Очевидно, к снижению секреции адипонектина приводит не наследственная предрасположенность. Высказана гипотеза, что снижение уровня адипонектина в крови при ожирении неизбежно из-за гиперпродукции ФНО-альфа, ИЛ-6, глюкокортикоидов, катехоламинов [51]. При висцеральном ожирении степень его снижения более выражена, чем при глутеофemorальном. Увеличение ИМТ и ОТ могут служить косвенным признаком снижения секреции адипонектина [220]. Влияние адипонектина на липидный обмен достаточно изучено. Антиатерогенное действие адипонектина доказано научными исследованиями, проведёнными в разных странах [51, 101]. Выявлена достоверная отрицательная связь между уровнем адипонектина и триглицеридемией [72]. По результатам исследования С.А. Савельевой с соавторами, степень снижения адипонектина в большей мере связана с изменениями в липидном обмене, отражая его антиатерогенную роль, нежели с выраженностью ожирения [47]. У детей уровень адипонектина в крови достоверно коррелирует с ЛПВП [13]. Взаимосвязь адипонектина с уровнем в крови витамина Д3 пытались выяснить. Однако, результаты неопределённые и требуется дальнейшее изучение [13].

1.4.2. Влияние адипонектина на инсулинорезистентность и его секреция при сахарном диабете

Адипонектин – пока единственный известный протективный фактор, уменьшающий инсулинорезистентность в печени, мышцах, жировой ткани (рис. 1) [55, 108, 184, 191, 216]. Обнаружена тесная отрицательная корреляция между показателем инсулинорезистентности НОМА-IR и содержанием в крови адипонектина [11, 55]. Д.А. Танянский и соавторы, обследовав 157 человек,

выявили, что при нормальной массе тела способствуют развитию инсулинорезистентности снижение уровня адипонектина и повышение концентрации свободных жирных кислот (СЖК); при ожирении – повышение лептина и СЖК [55]. Кроме того, установлено, что низкое содержание в крови адипонектина сочетается с повышением уровня висфатина и резистина [159].

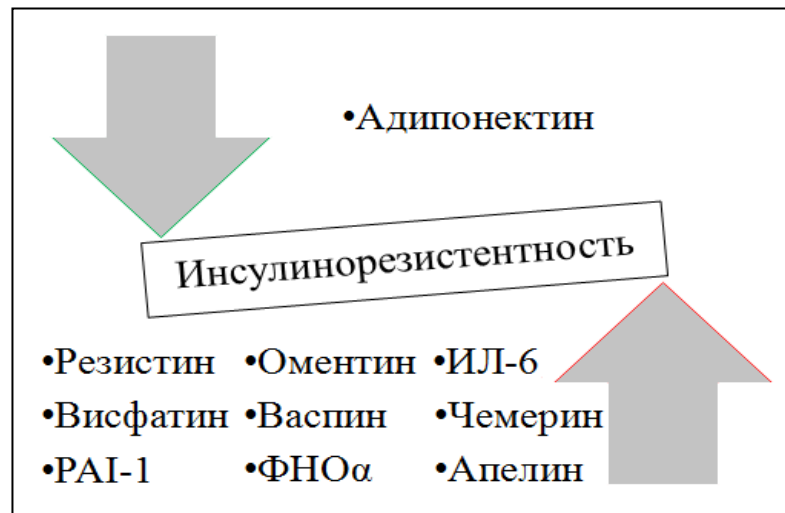


Рисунок 1 – Схема участия адипокинов в патогенезе инсулинорезистентности *

РАI – plasminogen activator inhibitor-1

Адипонектин не только уменьшает инсулинорезистентность. Он стимулирует секрецию инсулина, подавляет глюконеогенез в печени, способствует окислению жирных кислот и усвоению глюкозы в скелетных мышцах, регулирует экспрессию рецептора инсулина [166, 216]. Поэтому пониженная секреция адипонектина означает риск развития СД2 [103, 166, 190, 216]. По данным С.А. Савельевой и соавторов, снижение секреции адипонектина зарегистрировано у 89 % больных СД2 [47]. Имеется сильная обратная корреляция сывороточного содержания адипонектина с уровнем гликированного гемоглобина (HbA1C) [13]. Риск развития СД2, очевидно, не зависит от того, уровень какой изоформы адипонектина в плазме снижен [133]. На этапе нарушения толерантности к глюкозе (НТГ) уже наблюдается снижение секреции этого адипокина, наряду с дислипидемией и гиперинсулинемией [11, 189]. Установлены гендерные различия в снижении адипонектина: у женщин

нарушения его секреции более выражены и начинаются уже при НТГ, а у мужчин проявляются только при СД2 [11]. Причины гендерных различий не имеют объяснений. В последнее время снижение уровня адипонектина в крови при СД2 стали объяснять наличием ожирения [70, 105]. У больных СД 1-го типа без ожирения уровень адипонектина при инсулинорезистентности тоже снижен [91].

Снижение секреции адипонектина у больных СД способствует развитию диабетической нефропатии [47]. Экспериментально доказано, что адипонектин восстанавливает функцию повреждённых подоцитов [178]. Однако, в исследовании С.А. Савельевой и соавторов [47] пониженный уровень адипонектина в крови наблюдался у больных без признаков диабетической нефропатии или с её начальными стадиями, а при прогрессировании поражения почек и при появлении протеинурии отмечено нарастание и даже повышение его уровня. Нарастание нефропротективного фактора по мере гибели нефронов авторы расценивают как механизм компенсации. У больных с СД1 и диабетической нефропатией на стадии протеинурии более высокий уровень адипонектина ассоциирован с быстрыми темпами развития терминальной стадии ХПН [169].

1.4.3. Уровень адипонектина крови при желчнокаменной болезни

Ещё в 2006 году S.N. Wang и соавторы установили снижение секреции адипонектина у больных ЖКБ. Его уровень у пациентов существенно ниже, чем у здоровых людей. Авторы сделали вывод, что снижение секреции адипонектина участвует в развитии ЖКБ [147, 207]. Позднее они заключили, что образование камней в ЖП связано с изменением уровня адипонектина в сыворотке. Сывороточный адипонектин может служить маркёром для холестериновых и пигментных камней ЖП [207]. В 2010 году Н. Ogiyama и соавторы экспериментально на мышах подтвердили, что отсутствие адипонектина приводит

к образованию камней в ЖП [161]. К настоящему времени доказан защитный эффект адипонектина на риск ЖКБ [206]. Однако не ясен механизм такого протективного действия. Пока не изучено, влияет ли адипонектин на желчевыделение.

Адипонектин обладает антидиабетическим, антиатерогенным, противовоспалительным, иммуномодулирующим, метаболическим, вазопротективным, антиапоптозным действием. Однако, ещё многое предстоит изучать. Не известна регуляция секреции адипонектина в организме, взаимодействие с другими адипокинами и гормонами. Не ясно участие половых гормонов в регуляции выработки адипонектина. Ещё нет широкого использования адипонектина в клинической практике, но в его применении с профилактической и лечебной целью заинтересованы кардиологи, эндокринологи, педиатры, онкологи и врачи многих специальностей. В настоящее время ведутся поиски возможностей восстановления нормальной секреции адипонектина в случае его дефицита в организме [174] или способов воздействия на его рецепторы в качестве терапевтической мишени [129]. Уже удалось синтезировать агонисты рецепторов AdipoR α для перорального применения. Препараты проверили в эксперименте на мышах: у генетически тучных моделей удавалось устранять инсулинорезистентность, снижать массу тела и улучшать углеводный обмен [88].

Сделаны первые попытки по выяснению влияния лекарств на секрецию адипонектина [118, 177, 221]. Применяя лекарственную терапию заболеваний (нередко это полипрагмазия), ещё не учитывается действие лекарств на секрецию адипонектина и их взаимодействие с адипонектином. К изучению этого вопроса уже приступили исследователи из разных стран. Так, установлено, что фибраты существенно повышают секрецию адипонектина. Возможно, частично этим обусловлено антиатерогенное действие фибратов и снижение ими триглицеридемии [203]. Влияние статинов тоже изучается, но результаты исследования неоднозначные. Сообщения о влиянии физических упражнений на

секрецию адипонектина пока малочисленны, требуется продолжение исследований, особенно с целью лечения ожирения [164, 110].

Таким образом, СД2 является фактором риска ЖКБ, а ЖКБ – фактором риска СД2. Возникновение холелитиаза у больных СД2 – процесс многофакторный, но главным механизмом следует признать длительную хроническую гипергликемию. Современная сахароснижающая терапия увеличивает продолжительность жизни больных СД2. Следовательно, в перспективе СД2 будет чаще сочетаться с ЖКБ. Развитие СД2 у больных ЖКБ, в первую очередь, обусловлено нарушением сложной нейрогормональной системы желудочно-кишечного тракта.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НАБЛЮДАЕМЫХ БОЛЬНЫХ

2.1. Материалы исследования

Работа была выполнена на кафедре эндокринологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО ПГМУ имени академика Е.А. Вагнера Минздрава России, на базе ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая больница» (Краевой диабетологический центр, отделение эндокринологии), ГБУЗ ПК «Городская поликлиника № 13» г. Перми. На проведение исследования было получено разрешение локального этического комитета при ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России.

Критерии включения в исследование были следующими:

1. Пациенты с СД2.
2. Пациенты с сочетанной патологией – СД2 и ЖКБ.
3. Подписанное добровольное согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии невключения в исследование:

1. Гестационный СД.
2. СД 1 типа.
3. Панкреатогенный СД.
4. Другие специфические типы СД (генетические формы, ятрогенный СД, СД при других эндокринных заболеваниях).
5. Тяжёлое состояние больных (печеночная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность III, IV ФК, ХПН III-IV)
6. Сопутствующие онкологические заболевания.
7. Туберкулёз.
8. Острые инфекционные заболевания.
9. Вирусные, токсические гепатиты.

10. Острые сердечно-сосудистые расстройства (острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения).

Диагноз СД2 устанавливался на основании критериев ВОЗ, 1999-2006. ЖКБ подтверждалась при помощи УЗИ [54]. НАЖБП определялась согласно клиническим рекомендациям, 2016 [40, 46].

Дизайн исследования представлен на рисунке 2.

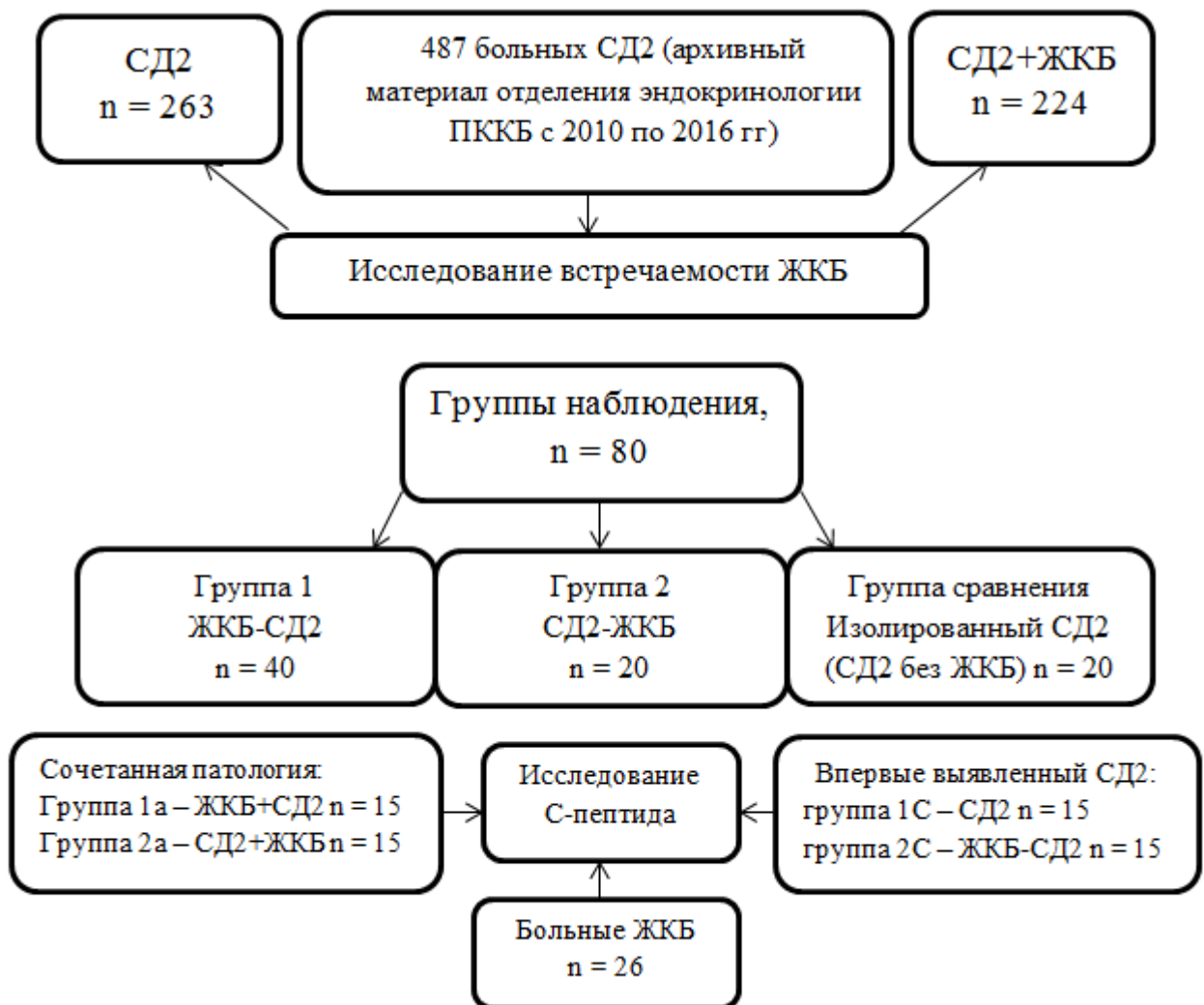


Рисунок 2 – Дизайн исследования

С целью изучения встречаемости ЖКБ у больных СД2 сплошным методом было обследовано 487 больных СД2. Больные поступали на госпитализацию в плановом порядке в отделение эндокринологии за период 2010-2016 гг. За

изучаемый период взяты в исследование больные СД2, которым проводилось УЗИ. У 224 из них было подтверждено наличие ЖКБ.

Для углублённого изучения клинического течения заболеваний, состояния углеводного и липидного обменов, функции печени, секреции адипонектина была набрана основная группа наблюдения, состоящая из 60 пациентов с сочетанием СД2 и ЖКБ. В зависимости от времени возникновения СД2 больные разделены на 2 группы: первую группу (ЖКБ+СД2) составили 40 больных, у которых СД2 развился на фоне ЖКБ, вторую (СД2+ЖКБ) – 20 пациентов, у которых СД2 предшествовал формированию ЖКБ. В группу сравнения (СД2) вошли 20 больных СД2 без ЖКБ (в тексте используется условная формулировка изолированный СД2). Поскольку у больных из архивного материала и основной группы наблюдения показатели углеводного и липидного обмена исследованы в одной лаборатории, анализ этих данных проводили в общей выборке, совместив больных. Для определения нормальных показателей уровня адипонектина крови была набрана группа из 10 практически здоровых молодых женщин в возрасте от 21 до 31 года.

В связи с тем, что лечение СД2 может оказывать влияние на содержание С-пептида в крови, его уровень был исследован у 30 больных с впервые выявленным СД2 до применения сахароснижающих препаратов. С целью исследования С-пептида крови были включены 86 амбулаторных больных, из них 30 – с впервые выявленным СД2: группу 1С составили 15 больных с изолированным СД2, группу 2С – 15 человек с СД2, выявленном на фоне ЖКБ. Также уровень С-пептида крови проверен в группе 1а (ЖКБ+СД2) – 15 больных СД2, возникшем на фоне ЖКБ, и 2а (СД2+ЖКБ) – 15 пациентов с СД2, на фоне которого развилась ЖКБ. Помимо этого, уровень С-пептида определен у 26 больных ЖКБ без СД2.

Участие в исследовании добровольное, проведено в соответствии с международными и российскими законодательными актами о юридических и этических принципах медико-биологических исследований. Все участники полностью проинформированы о планируемых исследованиях, методах их

выполнения, а также их научно-практической значимости. Исследования проведены при получении письменного добровольного согласия пациента.

2.2. Методы исследования

Больным проводили углублённое общеклиническое обследование. При расспросе, а также методом анкетирования, детально выясняли жалобы и анамнез заболеваний больных, их динамику. Особое внимание уделялось жалобам, обусловленным декомпенсацией СД2, осложнениями СД2, проявлениями ЖКБ и постхолецистэктомического синдрома (ПХЭС), а также жалобам, которые могли быть вызваны сопутствующей патологией (ГБ, ИБС, заболеваниями почек и др.). Кроме того, изучали медицинскую документацию больных – амбулаторные карты, результаты предыдущего обследования, выписки из стационаров, консультации смежных специалистов. Особый интерес вызывали сведения о том, какое заболевание проявилось раньше: СД2 развился до ЖКБ или ЖКБ предшествовало развитию СД2. Выясняли, как были распознаны эти заболевания, примерную их давность до установления диагноза. Анализировали предыдущее медикаментозное лечение больных, эффективность сахароснижающей терапии, сроков назначения комбинированной терапии пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП), а также времени возникновения инсулинопотребности. Уточняли наследственную отягощённость по СД2 и ЖКБ, а также ГБ и ожирению.

Выявляли факторы риска СД2 (длительное нарушение пищевого поведения, давность ожирения, злоупотребление легкоусвояемыми углеводами, лечение диабетогенными лекарственными препаратами – тиазидными диуретиками, бета-адреноблокаторами, внутривенное введение глюкозы, эпизоды лечения глюкокортикоидами); анализировали факторы риска ЖКБ (ожирение, нарушение пищевого поведения, длительное применение лекарственных средств,

вызывающих эндогенный холестаз – комбинированные оральные контрацептивы, психотропные препараты и антидепрессанты, антибиотики, анаболические стероиды). Поскольку и СД2, и ЖКБ провоцирует многолетнее нарушение пищевого поведения, проводили анкетирование по Т. Г. Вознесенской [24] с нашей модификацией с целью определения характера нарушения питания (периоды «лечебного» голодания, отказ от завтрака или ужина, редкие приёмы пищи, длительное или постоянное вегетарианство, переедание вечером, злоупотребление легкоусваиваемыми углеводами и/или высококалорийной пищей). Также изучали гинекологический анамнез: наличие гестационного СД, вес детей при рождении, время наступления менопаузы. Исключали наличие вредных привычек. Обращали внимание на профессионально-трудовой анамнез: работа на вредном производстве, в сфере питания, организация режима питания на рабочем месте. Проводили антропометрию, рассчитывали ИМТ, степень ожирения определяли согласно рекомендациям ВОЗ. При наличии у больных артериальной гипертензии (АГ) учитывали её стадию и степень.

Методы лабораторного обследования

Общий анализ крови выполнялся на гематологическом анализаторе CellDyn Ruby, производства фирмы Abbott (Германия), общий анализ мочи – на мочевом анализаторе UX2000, производства фирмы Sysmex (Япония).

Забор крови для лабораторных исследований проводился из кубитальной вены локтевого сгиба, за исключением исследования постпрандиальной гликемии.

Для оценки состояния углеводного обмена проверяли уровень глюкозы крови (тощачевой и постпрандиальной), HbA1C. Уровень гликемии определяли ферментативным методом на анализаторе «Архитект 8000 (Architect 8000)». Единицы измерения: ммоль/л. Референсные значения: 3,3-6,1 ммоль/л. Уровень HbA1C в % исследовали на аппарате «Nycocard-reader». В норме содержание HbA1C в крови не превышает 6 %.

Уровень инсулина крови определяли выборочно, поскольку инсулин после секреции в кровь циркулирует ≈ 4 минуты и быстро подвергается распаду

инсулиназой, протеолитическими ферментами почек и других тканей [7, 25]. Об инсулинсекреторной функции поджелудочной железы судили по уровню С-пептида в крови. Содержание С-пептида в крови чётко соответствует количеству секретированного инсулина [117], так как С-пептид является стойким соединением, элиминируется почками в неизменённом виде, не разрушается инсулиназой и другими протеолитическими ферментами.

Для определения уровня С-пептида крови использовали метод иммунохемилюминесцентного анализа на анализаторе «Immulite 2000» (Siemens). Единицы измерения: нг/мл. Референсные значения: 0,9-4,0 нг/мл. Значение С-пептида крови 0,89 нг/мл и менее расценивали как его снижение, от 0,9 до 4 нг/мл считали нормальными значениями, а выше 4 нг/мл – повышенными.

Количественное определение адипонектина в сыворотке крови было проведено единовременно методом иммуноферментного анализа набором «Mediagnost ELISA E09» (производство Германия).

Состояние функции печени оценивали по уровню билирубина, АЛТ, АСТ крови, состояние липидного обмена – по липидному спектру на аппарате «Архитект 8000 (Architect 8000)». Содержание общего билирубина определяли колориметрическим фотометрическим методом. Единицы измерения: мкмоль/л. Референсные значения: 0-20,5 мкмоль/л. Уровни АЛТ, АСТ определяли с помощью УФ кинетического теста. Единицы измерения: Ед./л. Референсные значения для АЛТ 0-31 Ед./л, для АСТ 0-32 Ед./л.

Общий холестерин (ОХ) исследовали ферментативным методом. ХС-ЛПНП – прямым измерением, ТГ в сыворотке крови – ферментативным колориметрическим методом. Единицы измерения: ммоль/л. Целевые значения [3]: для ОХ < 4,5 ммоль/л, для ХС-ЛПНП > 1,0 ммоль/л для мужчин и > 1,2 ммоль/л для женщин, для ХС-ЛПНП < 2,6 ммоль/л, для ТГ < 1,7 ммоль/л. Референсные значения для ХС-ЛПОНП – 0-0.84 ммоль/л.

С целью выявления осложнений СД2 все больные проконсультированы неврологом, офтальмологом, по показаниям ангиохирургом и кардиологом. Исследовали микроальбуминурию, креатинин крови, скорость клубочковой

филтрации (СКФ). Микроальбумин мочи определяли методом иммунотурбометрии на анализаторе «Архитект 8000 (Architect 8000)». Креатинин крови исследовали кинетическим методом.

Инструментальные методы исследования

Всем пациентам проведена 12-канальная ЭКГ. Для оценки состояния печени, ЖП, желчных протоков, поджелудочной железы и почек всем пациентам проведено УЗИ органов брюшной полости и почек на аппарате «Esaote MyLab». При этом оценивали размеры печени, эхогенность, структуру, состояние внутрипечёночных желчных протоков, диаметр воротной вены. При исследовании ЖП обращали внимание на его форму, размеры, объем, содержимое (при наличии камней в ЖП – их размеры и количество), признаки холецистита (уплотнение и/или утолщение стенок ЖП), состояние околопузырной клетчатки, диаметр холедоха. Размеры, эхоструктура поджелудочной железы и почек также были оценены при помощи УЗИ.

2.3. Статистическая обработка полученных результатов

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием встроенного пакета анализа табличного процессора Excel® 2016 MSO (© Microsoft, 2016), авторского (© В.С. Шелудько, 2001-2016) пакета прикладных электронных таблиц (ППЭТ) «Stat2015». Отдельные расчёты проводились с помощью статистической программы MedCalc® 15.8 Portable (© MedCalc Software, 1993-2014) [80].

При оценке количественных показателей при нормальном распределении рассчитывали среднее арифметическое значение M , ошибку репрезентативности (стандартную ошибку) m , число наблюдений обозначали « n ».

Для выборочных показателей при $n < 30$ использовалась поправка Ван дер

Вардена [80]: при расчёте числитель дроби увеличивается на 1, а n – на 2, при вычислении стандартной ошибки (m) n увеличивается на 3.

При выборе методов статистической обработки изучался характер распределения признаков, для определения достоверного различия дисперсий признаков применялся критерий Фишера F [6].

При оценке статистической достоверности различий (p) использовали:

- для двух количественных признаков – сравнение средних (M) и процентов (%) с помощью параметрических критериев – двухвыборочный t -критерий (гомоскедастический при равенстве дисперсий, гетероскедастический при их не равенстве) [80];

- для двух и более качественных признаков – сравнение распределений и медиан (Me) с помощью непараметрического критерия Хи-квадрат (χ^2) [6, 80]. При малой выборке ($n < 30$) использовали точный критерий Фишера.

Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным $p < 0,05$.

При исследовании взаимосвязей количественных признаков проводили корреляционный анализ с расчётом коэффициента линейной корреляции r . Корреляция считалась статистически достоверной при $p < 0,05$. При значении $|r| < 0,3$ корреляционную взаимосвязь считали слабой (практически отсутствующей), при значении $0,3 \leq |r| < 0,7$ – умеренной (средней), а при значении $|r| \geq 0,7$ – выраженной (тесной). Положительные значения r указывали на прямую направленность связи, а отрицательные – на обратную. Определение зависимости между качественными признаками проводилось на основе таблиц сопряжённости по критерию Хи-квадрат. Степень зависимости оценивалась с помощью коэффициента сопряжённости (информативности) Пирсона K_i . Величина K_i (степень зависимости): при $0,00 \leq K_i < 0,30$ – зависимости нет; $0,30 \leq K_i < 0,70$ – зависимость умеренная; $0,70 \leq K_i < 1,00$ – выраженная (при достоверности выборочного K_i $p < 0,05$) [80].

Результаты статистической обработки данных представлены в виде таблиц, рисунков, диаграмм. В тексте и таблицах полученные на выборках средние и

относительные величины были представлены (с целью распространения выводов на генеральные совокупности) в виде доверительных интервалов: средние величины – $M \pm 2m$, что обеспечивает стандартный уровень достоверности полученных выводов 95 %.

2.4 Клиническая характеристика наблюдаемых больных

Возраст больных на момент осмотра и дебюта заболеваний указан в таблице 2.

Таблица 2 – Возраст больных при выявлении заболеваний и на момент осмотра

Группы больных	Возраст на момент осмотра, лет	Возраст при выявлении ЖКБ, лет	Возраст при выявлении СД2, лет
1. Группа 1 (ЖКБ+СД2), n = 40	60,1 ± 2,1 (48-74)	40,0 ± 3,5 (22-64)	48,6 ± 2,7 (35-67)
2. Группа 2 (СД2+ЖКБ), n = 20	61,4 ± 4,3 (53-80)	58,5 ± 4,7 (44-80)	48,1 ± 5,4 (34-76)
3. Группа сравнения (СД2), n = 20	57,7 ± 2,4 (52-73)	–	47,8 ± 2,7 (34-66)
p	p ₁₋₂ = 0,600 p ₁₋₃ = 0,150 p ₂₋₃ = 0,156	p ₁₋₂ < 0,0001	p ₁₋₂ = 0,868 p ₁₋₃ = 0,678 p ₂₋₃ = 0,921

Как видно из таблицы 2, пациенты сопоставимы по возрасту. В 1 группе возраст больных до 59 лет включительно отмечен у 18 человек (45 %), 60 лет и старше – у 22 (55 %). Во 2 группе возраст больных до 59 лет отмечен у 10 женщин (50 %), 60 лет и старше - тоже у 10 пациенток (50 %). Следовательно, отличий по возрасту в составе 1 и 2 групп пациентов не было. Очевидно, что возраст пациентов при выявлении СД2 в разных группах одинаковый. При выявлении ЖКБ в 1-й группе возраст пациентов был меньше в среднем на 8 лет до дебюта

СД2, во 2-й группе – больше на 10 лет от времени выявления СД2. В остальных случаях существенных различий по возрасту не было. Давность СД2 у больных 1 группы от 2 до 26 лет (в среднем, $11,4 \pm 1,9$ лет), у пациенток 2 группы – от 4 до 30 лет (в среднем $13,3 \pm 2,9$ лет), в группе сравнения – от 4 до 19 лет (в среднем $11,5 \pm 1,8$ лет). Давность ЖКБ в 1 группе от 8 до 30 лет (в среднем $21,1 \pm 2,5$ лет), во 2 группе от 1 до 12 лет (в среднем $2,9 \pm 1,5$), $p < 0,0001$. У пациенток 1 группы СД2 был выявлен через 1-22 года после установления диагноза ЖКБ (в среднем через $9,9 \pm 2,4$ лет). Интересно отметить, что у 5 женщин СД был выявлен сразу после ХЭ, то есть в этих случаях ХЭ явилась проявляющим фактором для СД2. У пациенток 2 группы ЖКБ выявлена через 4-25 лет после дебюта СД2 (в среднем, через $9,7 \pm 2,7$ лет). В таблице 3 представлена клиническая характеристика больных на момент выявления СД2.

Таблица 3 – Клиническая характеристика больных на момент дебюта СД2

Показатель	1. Группа ЖКБ+СД2 n = 40		2. Группа СД2+ЖКБ n = 20		3. Группа сравнения (СД2) n = 20	
Гликемия, ммоль/л	$10,8 \pm 1,8$		$10,2 \pm 2,2$		$10,5 \pm 2,2$	
ИМТ, кг/м ²	$36,2 \pm 7,6$		$35,7 \pm 4,4$		$30,9 \pm 5,2$	
	%	n	%	n	%	n
Сухость во рту, жажда	55,0*	22	85,0	17	90,0	18
Полиурия	55,0	22	75,0	15	70,0	14
Кожный зуд	42,5	17	35,0	7	20,0	4
Выраженная общая слабость	60,0	24	65,0	13	50,0	10
Снижение массы тела	7,5	3	15,0	3	20,0	4
Снижение остроты зрения	15,0	6	15,0	3	0	–

Примечание – * - статистически достоверное ($p < 0,05$) различие группы 1 с группой 2 и группой сравнения

Уровень гликемии при диагностировании СД2, по данным анамнеза и медицинских документов, у пациентов 1 группы колебался от 6,2 до 30 ммоль/л, у пациентов 2 группы – от 6,8 до 18 ммоль/л. Гликемия в дебюте заболевания до 8

ммоль/л отмечена в 50 % случаев больными обеих групп ($n = 30$). Несмотря на отсутствие достоверных различий в уровне глюкозы крови при выявлении СД2, проявления заболевания в то время были более выражены среди пациенток, у которых СД2 предшествовал ЖКБ.

Как видно из таблицы 3, клинические проявления СД2 на момент дебюта заболевания отличались частотой классических жалоб: жажда, сухость во рту достоверно реже наблюдались у пациентов 1-й группы в отличие от больных 2-й группы и группы сравнения (соответственно в 55,0; 85,0 и 90,0 %, $p < 0,05$). В остальном, при выявлении СД2 существенных различий симптоматики не было. СД2 при наличии жалоб среди больных 1 группы был выявлен у 25 человек (62,5 %). Эти пациенты были вынуждены обратиться в поликлинику, где при обследовании выявлен СД2. У остальных женщин 1 группы ($n = 15$; 37,5 %) СД2 был выявлен «случайно» во время проведения диспансеризации или профилактического осмотра, так как пациентки не отмечали каких-либо симптомов заболевания. Среди больных 2 группы клинические проявления СД2 во время дебюта заболевания отмечали 16 пациенток (80,0 %), что побудило их обратиться за медицинской помощью. Скрытое течение СД2 в начале заболевания отмечали 4 пациентки (20,0 %), СД2 у 3-х из них был выявлен во время диспансеризации, у одной – во время стационарного лечения в кардиологическом отделении по поводу ГБ.

Также был проведён анализ частоты сердечно-сосудистых заболеваний в динамике: на момент выявления СД2 и на момент проведения исследования (данные представлены на рисунках 3 и 4). Наличие ГБ до выявления ЖКБ в 1 группе отмечено у 15 больных (35 %); по данным анамнеза, у 11 из них первичное повышение АД было выявлено во время беременности, которое сохранялось и после родоразрешения. Однако эти больные в то время постоянной гипотензивной терапии не получали, так как повышение АД у них носило эпизодический характер.

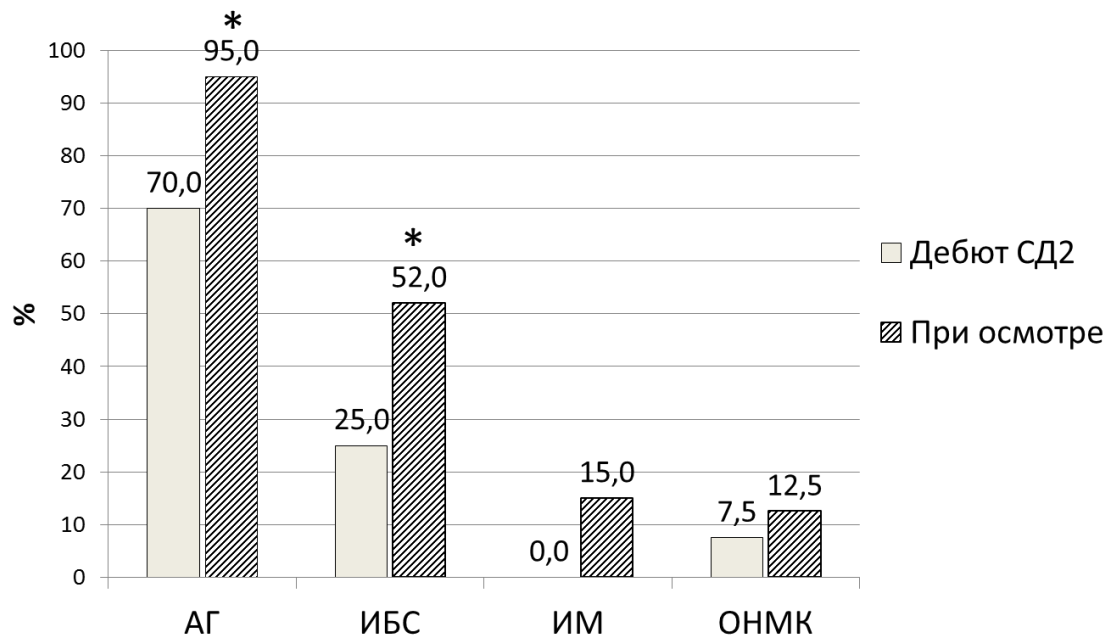


Рисунок 3 – Структура сердечно-сосудистых заболеваний при выявлении СД2 и на момент осмотра у больных 1-й группы (ЖКБ+СД2)

* достоверное ($p < 0,05$) увеличение доли признака

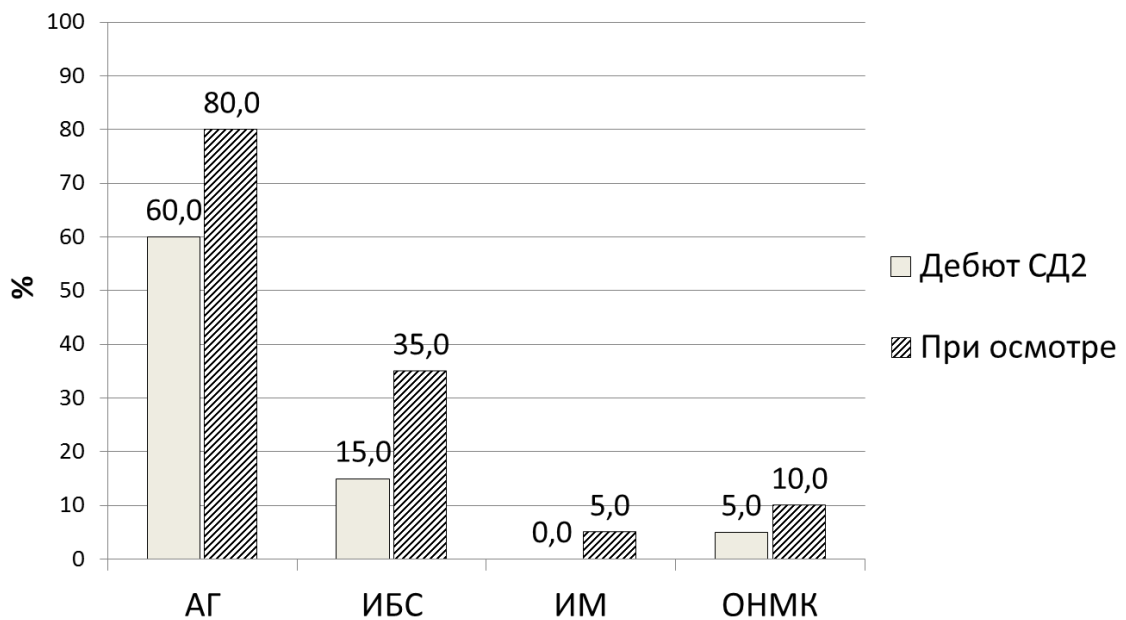


Рисунок 4 – Структура сердечно-сосудистых заболеваний при выявлении СД2 и на момент осмотра у больных 2-й группы (СД2+ЖКБ)

На рисунках 3 и 4 показано, что частота сердечно-сосудистых заболеваний у больных обеих групп в динамике возрастала, но достоверно увеличивалась только частота АГ и ИБС у больных 1-й группы. При сравнении групп между собой было

выявлено, что в 1 группе имела тенденция к более высокой частоте сердечно-сосудистых заболеваний и событий как на момент выявления СД2, так и во время проведения исследования ($p > 0,05$). То есть, после выявления СД2 сердечно-сосудистая патология прогрессирует. У больных с предшествующей ЖКБ это происходит быстрее, так как у них имеются дополнительные факторы патогенеза нарушений липидного обмена.

Проведённое анкетирование показало, что жалобы обследованных больных отличались многочисленностью и разнообразием (таблицы 4, 5). Все пациенты предъявляли жалобы, связанные с декомпенсацией углеводного обмена и осложнениями СД2. Вероятно, это связано с превышением в большинстве случаев целевого уровня HbA1C, а также с высокой частотой осложнений диабета, особенно неврологических (диабетическая полинейропатия отмечена более чем в 90 % случаев у пациентов обеих групп). На боли в ногах или руках жаловались 49 больных (61,3 %), у 40 из них боли возникали в ночное время (81,6 %). В остальных случаях больные предъявляли жалобы на онемение пальцев, ощущение затекания, жжение, чувство зябкости в ногах или руках, судороги в икроножных мышцах, чувство слабости в ногах при ходьбе, частое спотыкание.

Таблица 4 – Жалобы, связанные с декомпенсацией углеводного обмена*

Жалобы	1. Группа ЖКБ+СД2 n = 40		2. Группа СД2+ЖКБ n = 20		3. Группа сравнения (СД2) n = 20	
	%	n	%	n	%	n
жажда	62,5	25	70	14	60,0	12
сухость во рту	72,5	29	100	20	100	20
сухость кожи	55,0	22	55,0	11	30,0	6
зуд кожи	42,5	17	35,0	7	30,0	6
полиурия	72,5	29	70,0	14	60,0	12
длительное заживление ран	57,5	23	55,0	11	55,0	11

* достоверных различий между группами не выявлено

Достоверно чаще пациенты 2 группы субъективно отмечали снижение остроты зрения (соответственно 100 и 57,5 %; $\chi^2 = 5,1$, $p = 0,024$), что можно объяснить более частым наличием у них диабетической катаракты по сравнению с пациентами 1 группы (соответственно, 62,5 % и 30 %, $\chi^2 = 5,0$, $p = 0,025$).

Таблица 5 – Жалобы, обусловленные осложнениями СД2

Жалобы	1. Группа ЖКБ+СД2 n = 40		2. Группа СД2+ЖКБ n = 20		3. Группа сравнения (СД2) n = 20	
	%	n	%	n	%	n
онемение пальцев стоп/кистей	50,0	20	55,0	11	55,0	11
мурашки стоп/кистей	67,5	27	35,0	7	20,0	4
ощущение затекания в ногах/руках	57,5	23	35,0	7	60,0	12
жжение в ногах/руках	35,0	14	45,0	9	35,0	7
холодные руки/ноги	45,0	18	50,0	10	55,0	11
боли в ногах/руках	57,5	23	55,0	11	75,0	15
чувство слабости в ногах	70,0	28	65,0	13	70,0	14
судороги в икроножных мышцах	55,0	22	80,0	16	60,0	12
снижение остроты зрения	57,5*	23	100	20	85,0	17
признаки гипогликемии	72,5	29	65,0	13	70,0	14

* статистически достоверное ($p < 0,05$) различие в частоте жалоб группы 1 с группой 2 и группой сравнения

Боль за грудиной наблюдалась в 45,0 % случаев среди пациентов 1 группы и несколько реже у больных 2 группы (30,0 % случаев), $p = 0,2$. Частота одышки у больных разных групп не отличалась и в среднем составила 58,8 % ($n = 47$). Головную боль и головокружение отмечали 66,3 % пациентов ($n = 53$). Такую высокую частоту данных жалоб можно связать с наличием ГБ в 91,3 % случаев ($n = 73$). Жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта

Жалобы	1. Группа ЖКБ+СД2 n = 40		2. Группа СД2+ЖКБ n = 20		3. Группа сравнения (СД2) n = 20		Значимые различия p < 0,05
	%	n	%	n	%	n	
изжога	42,5	17	65,0	13	15,0	3	1-2, 1-3, 2-3
отрыжка	10,0	4	10,0	2	15,0	3	—
кислый вкус во рту	12,5	5	35,0	7	15,0	3	—
горечь во рту	55,0	22	45,0	9	70,0	14	—
тошнота	37,5	15	45,0	9	70,0	14	1-3
рвота	2,5	1	20,0	4	15,0	3	—
вздутие живота	52,5	21	45,0	9	55,0	11	—
запор	27,5	11	45,0	9	55,0	11	1-3
жидкий/кашицеоб- разный стул	40,0	16	40,0	8	35,0	7	—
боль в правом подреберье	62,5	25	70,0	14	85,0	17	—
боль в эпигастрии	27,5	11	35,0	7	45,0	9	—
боль в левом подреберье	30,0	12	35,0	7	15,0	3	—
опоясывающие боли	30	12	45	9	45	9	—

Как видно из таблицы 6, при изолированном СД2 больные достоверно чаще жаловались на тошноту, запоры по сравнению с пациентами 1-й группы. Также имелись отличия в частоте изжоги. В остальном, жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта не зависели от наличия ЖКБ.

Из анамнеза стало известно, что никто из обследованных больных не работал на вредном производстве. В сфере питания длительно работали 4 пациентки 1-й группы (10,0 %), 2 пациентки – 2-й (10,0 %). Как известно, комбинированные оральные контрацептивы (КОК) обладают холестатическим эффектом, и их длительный приём является фактором риска ЖКБ [21, 60]. Приём КОК длительностью более года в анамнезе до выявления ЖКБ отмечали 8 пациенток 1-й группы (20 %) и одна пациентка – 2-й (5 %), p = 0,04.

Течение ЖКБ существенно различалось в зависимости от сроков возникновения сочетанной патологии (рис. 5).

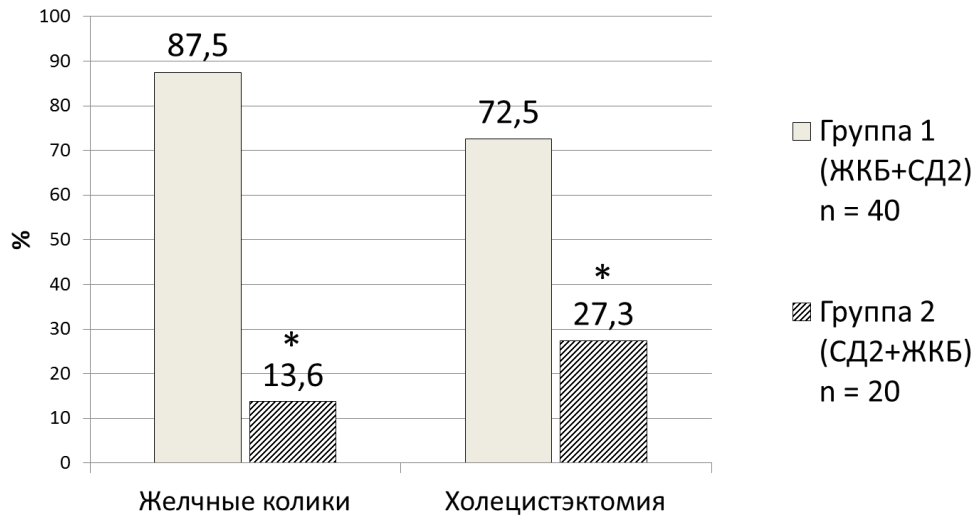


Рисунок 5 – Отличия клинического течения ЖКБ у больных 1 и 2 групп

* статистически достоверные ($p < 0,05$) различия между группами 1 и 2

Как представлено на рисунке 5, у больных 1 группы значительно чаще наблюдались желчные колики в анамнезе: на них указывали 35 больных в отличие от пациенток 2 группы, у которых желчные колики отмечены только в 2-х случаях ($p < 0,0001$). Появление желтушности кожи и склер во время приступа желчной колики наблюдалось только в 1 группе пациентов, и её частота составила 7,5 % ($n = 3$). В основном, у больных 2 группы течение ЖКБ было бессимптомным, часто ЖКБ являлась «случайной находкой» при проведении УЗИ органов брюшной полости. Течение ЖКБ напрямую отразилось и в частоте ХЭ, которая выполнена значительно большей части больных 1-й группы, $p = 0,0007$ (рис. 5). Одной из основных мотиваций для хирургического лечения ЖКБ являлась выраженность клинических проявлений. Количество и размеры камней в обеих группах разные – от 1 камня до полностью заполненного камнями желчного пузыря («отключённый» желчный пузырь). Размеры камней от нескольких мм до 3 см. При сборе анамнеза у пациентов, перенёсших ХЭ, удалось выяснить, что в большинстве случаев желчный пузырь был удалён с множеством конкрементов разных размеров, форм и цветов. Точный характер камней установить не удалось,

но при расспросе практически все пациенты характеризовали их разноцветными, твёрдыми, иногда с мягким ядром, что косвенно говорит об их смешанной структуре.

При камненосительстве, по данным УЗИ, в двух случаях визуализировался отключённый желчный пузырь, у 5 женщин отмечалось наличие одного крупного камня в просвете ЖП с максимальным размером 2,3 см. В остальных случаях ЖП был заполнен несколькими камнями размерами до 1 см в диаметре. Наличия камней в желчных протоках не выявлено ни в одном случае. У наблюдаемых больных ни в одном случае не было панкреатогенного СД. Изменения размеров поджелудочной железы не наблюдалось, но у всех женщин отмечалось повышение её эхогенности и в 60 % случаев – изменение контуров. Средние размеры панкреас представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Размеры поджелудочной железы в группах больных

Часть поджелудочной железы	Группа 1 (ЖКБ+СД2)	Группа 2 (СД2+ЖКБ)	Группа сравнения (СД2)	р
Головка, мм	25 ± 2	26 ± 3	27 ± 2	p ₁₋₂ = 0,423 p ₁₋₃ = 0,072 p ₂₋₃ = 0,516
Тело, мм	17 ± 1	15 ± 2	17 ± 2	p ₁₋₂ = 0,037 p ₁₋₃ = 0,727 p ₂₋₃ = 0,213
Хвост, мм	19 ± 1	19 ± 2	19 ± 2	p ₁₋₂ = 0,964 p ₁₋₃ = 0,932 p ₂₋₃ = 0,993

Размер тела поджелудочной железы был достоверно меньше во 2-й группе больных по сравнению с 1-й (p = 0,037), в остальном, существенных различий не выявлено. Несмотря на длительное течение СД2 у многих больных, эхографических признаков локального фиброза хвоста поджелудочной железы не было обнаружено.

Учитывая, что повышенный ИМТ является фактором риска развития и СД2, и ЖКБ [4, 7, 14, 21, 54], важно было проанализировать распределение больных по степени ожирения (данные представлены в табл. 8).

Таблица 8 – Состояние жирового обмена у обследованных больных

	Группа 1 (ЖКБ+СД2) n = 40		Группа 2 (СД2+ЖКБ) n = 20	
Средний ИМТ	35,3 ± 2,4		32,7 ± 2,0	
	%	n	%	n
Нормальный ИМТ	2,5	1	0	–
Избыточная МТ	22,5	9	35,0	7
Ожирение 1 степени	22,5*	9	45,0	9
Ожирение 2 степени	27,5*	11	15,0	3
Ожирение 3 степени	25,0*	10	5,0	1

Примечание – * достоверное ($p < 0,05$) различие между группами 1 и 2

Морбидное ожирение выявлено в большей частоте среди пациентов 1 группы (соответственно 25,0 и 5,0 %, $p < 0,05$). Во 2-й группе превалировало ожирение 1 степени, которое наблюдалось достоверно чаще по сравнению с больными 1-й группы ($p < 0,05$).

Общепризнанно, что одной из причин ЖКБ является злоупотребление высококалорийной и жирной пищей, а также регулярное переедание [21, 60]. Помимо этого, у наблюдаемых женщин нередко наблюдалось и нерегулярное питание. При анализе характера и режима питания выявлены различия в группах больных (табл. 9).

Таблица 9 – Нарушение пищевого поведения при сочетанной патологии
и изолированном СД2

Наличие признака	1. Группа ЖКБ+СД2 n = 40	2. Группа СД2+ЖКБ n = 20	3. Группа сравнения (СД2) n = 20	Значимые различия $p < 0,05$
Отсутствие завтраков, %	37,5	20,0	20	--
Длительные перерывы между приёмами пищи, %	62,5	30,0	20,0	1-2, 1-3
Периоды голодания, %	37,5	5,0	15,0	1-2
Отказ от приёма пищи после 18:00, %	52,5	45,0	40,0	–
Злоупотребление пищей, богатой насыщенными жирными кислотами, %	75,0	75,0	70,0	–
Злоупотребление легкоусваиваемыми углеводами, %	75,0	80,0	70,0	–

Как видно из таблицы 9, пациенты 1 группы в отличие от больных 2 группы достоверно чаще указывали на длительные перерывы между приёмами пищи, периоды голодания. Также прослеживалась тенденция к отсутствию завтраков в режиме питания в 1 группе пациентов. Регулярный отказ от приёма пищи после 18:00 отмечали больные обеих групп почти в равной частоте, что отражалось в увеличении промежутка времени между приёмами пищи. Такие особенности питания приводили к застою и кристаллизации желчи в желчном пузыре и явились важным фактором риска развития ЖКБ. Злоупотребление пищей, богатой насыщенными жирными кислотами и легкоусваиваемыми углеводами в анамнезе, наблюдалось почти в равной частоте. Несмотря на наличие СД2 и ЖКБ у больных к моменту исследования, 20 пациенток (33,3 %) продолжали регулярно употреблять легкоусваиваемые углеводы и «скрытые» жиры, а преобладание в рационе сложных углеводов отмечено у 40 (66,7 %) пациенток.

Поскольку и для СД2, и для ЖКБ характерна наследственная предрасположенность, уточняли наличие этих заболеваний у близких родственников. Также было интересно выяснить частоту наследственной отягощённости по ГБ и ожирению, так как у большинства обследованных

больных имела такая патология. На рисунке 6 представлены данные о наследственной отягощённости по заболеваниям у обследованных больных (со слов пациентов).

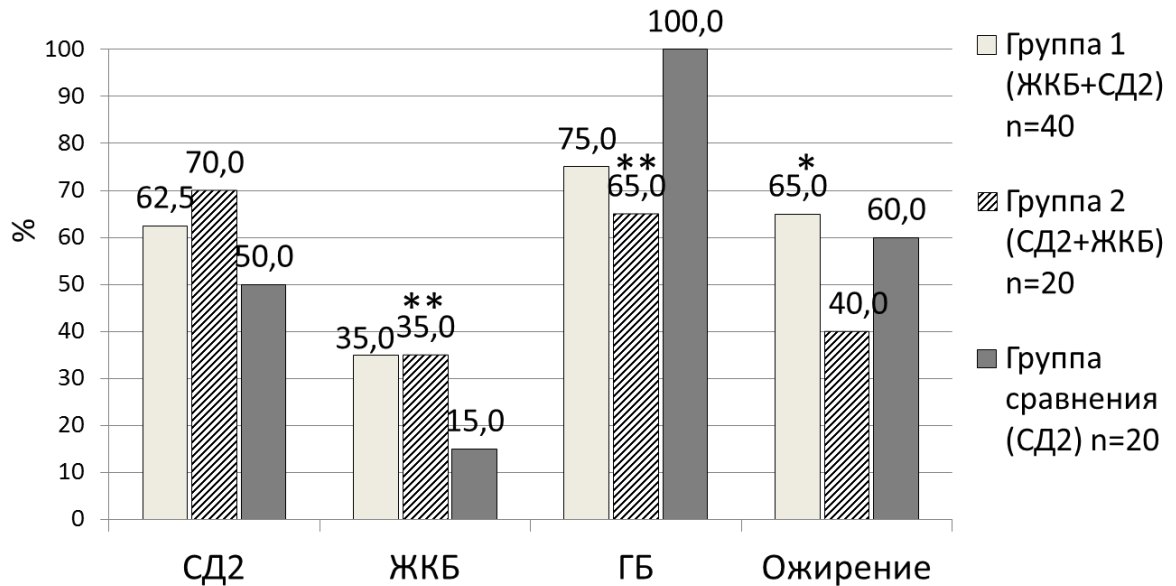


Рисунок 6 – Наследственная отягощённость по СД2, ЖКБ, ГБ и ожирению у обследованных больных

* статистически значимые ($p < 0,05$) различия между группами 1 и 2

** статистически значимые ($p < 0,05$) различия между группой 2 и группой сравнения

Как видно на рисунке 6, при сочетанной патологии достоверно чаще больные указывали на наличие ЖКБ у близких родственников по сравнению с больными изолированным СД2. Наследственная отягощённость по ожирению чаще отмечена у пациенток 1 группы по сравнению с больными 2 группы, а по ГБ – чаще в группе сравнения в отличие от группы 2. Эти данные приблизительные, так как не все пациенты знали истинное состояние здоровья близких родственников и родственников боковой линии.

Объективный статус. Общее состояние всех пациенток удовлетворительное. На момент осмотра не выявлено желтушности склер, кожи и слизистых ни у одной больной. Антропометрические данные в группах больных существенно не отличались. Окружность талии у больных 1-й группы – от 87 до 154 см (в среднем $112,0 \pm 7,7$), во 2-й группе – от 92 до 112 см (в среднем $104,6 \pm 7,1$), в группе

сравнения – от 89 до 143 см (в среднем $114,7 \pm 11,4$), следовательно, у всех пациентов было абдоминальное ожирение.

У всех больных дыхание везикулярное (в 12 случаях с жёстким оттенком после перенесённых воспалительных заболеваний бронхов), проводится во все отделы лёгких, хрипы и крепитация не выслушиваются. Существенных отклонений при объективном обследовании дыхательной системы не выявлено ни в одном случае. При обследовании сердечно-сосудистой системы выявлено расширение границ относительной тупости сердца у 22 пациенток (55,0 %) 1-й группы и у 9 больных (45,0 %) 2-й группы (эти пациентки имели длительный анамнез гипертонии). У больных 1 и 2 группы при аускультации наблюдалось приглушение тонов сердца в 90,0 % случаев ($n = 54$), у 4-х больных отмечалась синусовая тахикардия (6,7 %), в 6 случаях (10,0 %) – синусовая брадикардия. Жизненно-опасных аритмий не выявлено ни в одном случае. Снижение пульсации артерий стоп отмечено у 8 пациенток (13,3 %). При осмотре ног в 80 % случаев ($n = 48$) имелось утолщение и изменение цвета ногтевых пластин. При обследовании системы пищеварения у большинства больных язык был обложен налётом от белесоватого цвета до жёлто-коричневого. Болезненность живота при поверхностной пальпации отмечалась в разных областях: чаще в правом подреберье и эпигастриальной области – у 38 больных (63,3 %), в левом подреберье у 22 больных (36,7 %), у 13 пациенток (21,7 %) – в нижних отделах живота. Пальпация желчного пузыря была затруднена в связи с наличием абдоминального ожирения у подавляющего большинства больных. Симптомы холецистита наблюдались практически у всех пациенток с КН, от общего числа больных - в 40,0 % случаев ($n = 24$). В основном это были симптомы третьей группы/ирритативные (Кера, Гаусмана, Ортнера-Грекова). Увеличение щитовидной железы (зоб 1 степени по ВОЗ) определялось у 5 пациенток, из них у двух женщин зоб сопровождался субклиническим гипотиреозом. По данным анамнеза, первичный гипотиреоз наблюдался у 6 пациенток (10,0 %), из них у 5 – медикаментозно компенсированный, у одной – манифестный (ТТГ более 50 мМЕ/мл), с выраженными клиническими проявлениями. При обследовании

мочеполовой системы симптом сотрясения поясничной области у всех больных отрицательный, почки не пальпировались (не увеличены).

Самым частым микрососудистым осложнением СД2 явилась диабетическая нейропатия нижних конечностей (рис. 7).

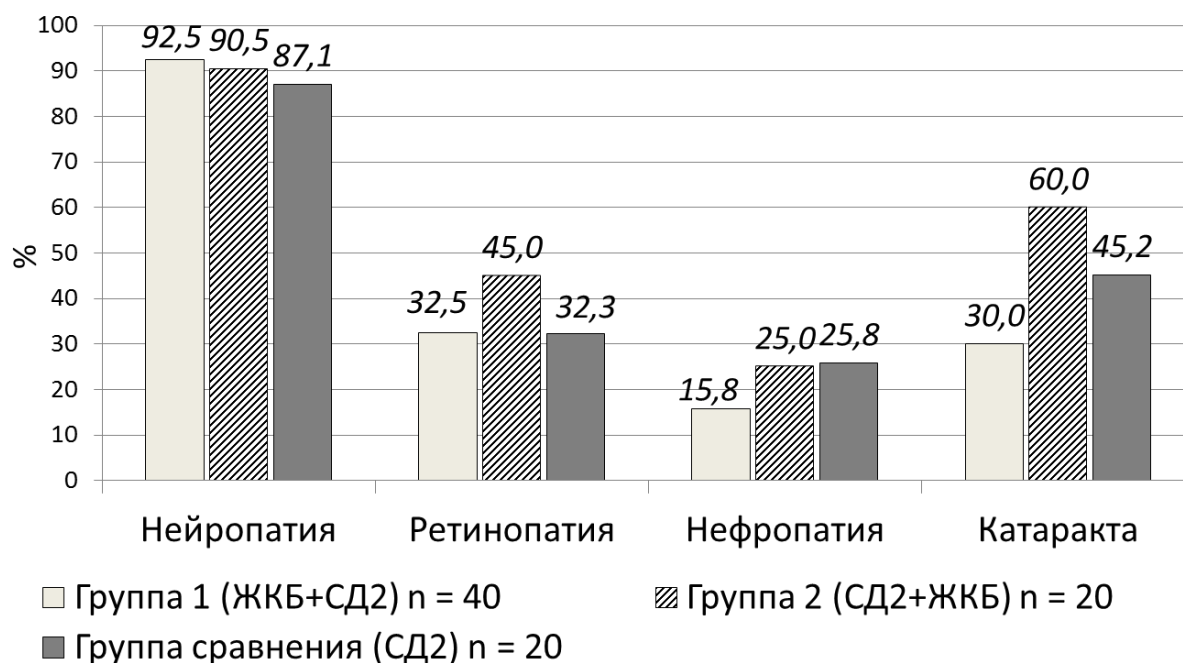


Рисунок 7 – Микрососудистые осложнения СД2 у обследованных больных

* статистически достоверное ($p < 0,05$) различие между группами 1 и 2

Достоверное отличие среди пациенток разных групп было выявлено только в частоте диабетической катаракты, которая чаще наблюдалась во 2-й группе по сравнению с 1-й ($p = 0,025$).

Несмотря на наличие диабетической нефропатии в 15 – 25 % у больных разных групп, средний уровень креатинина крови при сочетанной патологии составил $75,3 \pm 4,8$ мкмоль/л, при изолированном СД2 – $77,24 \pm 5,70$ мкмоль/л, то есть не превышал норму. Соответственно, СКФ равнялась $81 \pm 6,1$ и $74,97 \pm 8,04$ мл/мин/1,73. Распределение больных по стадиям хронической болезни почек представлено в таблице 10.

Таблица 10 – Стадии хронической болезни почек у обследованных больных

Стадия ХБП	СД2+ЖКБ (n = 60)		СД2 (n = 20)	
	%	n	%	n
1	30	18	25	5
2	53,3	32	50	10
3a	16,7	10	25	5

Примечание – достоверных отличий между группами больных не выявлено

Анализ лекарственного анамнеза по СД2 показал, что в качестве стартовой терапии использовались в основном препараты из групп бигуанидов (метформин), сульфонилмочевины (СМ) и их сочетание (табл. 11).

Таблица 11 – Стартовая терапия СД2 у обследованных больных

Терапия СД2	Группа 1 (ЖКБ+СД2) n = 40		Группа 2 (СД2+ЖКБ) n = 20		Группа сравнения (СД2) n = 20	
	%	n	%	n	%	n
Диета	7,5	3	5,0	1	10,0	2
Метформин	57,5	23	55,0	11	40,0	8
СМ	17,5	7	25,0	5	25,0	5
Метформин+СМ	12,5	5	15,0	3	25,0	5
Инсулин	5,0	2	0	–	0	–

Примечание – достоверных различий между группами больных не выявлено

В большинстве случаев пациенты отмечали низкую эффективность медикаментозной терапии на фоне несбалансированного питания. Монотерапия, как правило, по длительности применения не превышала 2-х лет, после чего происходила либо смена препарата метформина на препарат из группы сульфонилмочевины, либо назначение второго таблетированного препарата. У больных 1-й группы необходимость в назначении инсулина продлённого действия возникла в 27 случаях в разное время от момента установления диагноза СД2

(через 2-23 года, в среднем, через $9,4 \pm 2,3$ лет). У больных 2-й группы необходимость комбинированной терапии ПССП с инсулином продлённого действия наблюдалась в 15 случаях, потребность в этом возникла через 4-23 года (в среднем, через $10,7 \pm 2,4$ лет) от начала лечения СД2 и через $2,8 \pm 1,6$ лет от момента выявления ЖКБ. Инсулинотерапию в режиме «базис-болюс» получали 3 пациентки 1-й группы и 2 пациентки 2-й группы.

В ходе обследования больных выявлены отличия клинического течения как ЖКБ, так и СД2 в зависимости от последовательности возникновения сочетанной патологии. При первичном возникновении ЖКБ, её проявления, как правило, выражены, характеризуются частым возникновением желчных колик, что приводило к выбору хирургического метода лечения ЖКБ большинства больных. Течение ЖКБ, выявленной на фоне СД2, имело стёртый характер. Проявления же СД2, развившегося на фоне ЖКБ, в начале заболевания менее выражены, СД2 при этом чаще выявляется при отсутствии активных жалоб, что нередко приводило к несвоевременной диагностике нарушений углеводного обмена. Нарушение пищевого поведения было у 100 % больных, однако имело свои особенности: при ЖКБ, развившейся до СД2, помимо злоупотребления жирной пищей, пациентки чаще указывали на отсутствие завтраков, длительные перерывы между приёмами пищи. Несомненно, возраст и ожирение явились общими факторами риска для СД2 и ЖКБ.

2.5. Медикаментозное лечение

Все пациенты с СД2 ($n = 80$) обучались в школе больных СД2 и получали сахароснижающую терапию (табл. 12).

Таблица 12 – Медикаментозное лечение СД2

Получаемая сахароснижающая терапия	1. Группа ЖКБ+СД2 n = 40		2. Группа СД2+ЖКБ n = 20		3. Группа сравнения (СД2) n = 20		p*
	%	n	%	n	%	n	
метформин	55,0	22	55,0	11	60,0	12	p ₁₋₂ = 0,84 p ₁₋₃ = 0,56 p ₂₋₃ = 0,78
гликлазид продленного действия	40,0	16	35,0	7	50,0	10	p ₁₋₂ = 0,54 p ₁₋₃ = 0,34 p ₂₋₃ = 0,18
глибенкламид	22,5	9	30,0	6	20,0	4	p ₁₋₂ = 0,75 p ₁₋₃ = 0,59 p ₂₋₃ = 0,46
ингибиторы ДПП-4	2,5	1	5,0	1	0	—	p ₁₋₂ = 0,64 p ₁₋₃ = 0,40 p ₂₋₃ = 0,22
аналоги ДПП-1	7,5	3	0	—	0	—	p ₁₋₂ = 0,22 p ₁₋₃ = 0,14
инсулин продленного действия	47,5	19	45,0	9	35,0	7	p ₁₋₂ = 0,99 p ₁₋₃ = 0,29 p ₂₋₃ = 0,38
смешанные инсулины	7,5	3	15,0	3	10,0	2	p ₁₋₂ = 0,39 p ₁₋₃ = 0,68 p ₂₋₃ = 0,59
инсулинотерапия в режиме «базис- болюс»	7,5	3	10,0	2	15,0	3	p ₁₋₂ = 0,70 p ₁₋₃ = 0,25 p ₂₋₃ = 0,53

Примечание – * - значения уровня значимости p при сравнении групп 1, 2 и 3

По данным, приведённым в таблице 12, ясно, что существенных отличий в медикаментозном лечении у больных разных групп не было.

Пациенты, имеющие АГ, принимали гипотензивные препараты: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или сартаны (также в сочетании с гидрохлоротиазидом) в 85 % случаев, блокаторы кальциевых каналов – в 47,5 %, антагонист имидазоловых рецепторов – в 40 %, бета-блокаторы – в 22,5 %. Больные ИБС периодически принимали статины (короткими курсами), постоянно – кардиомагнил. Пациенты, получающие статины, в анализ липидного спектра не включались.

ГЛАВА 3. ВСТРЕЧАЕМОСТЬ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ У СТАЦИОНАРНЫХ БОЛЬНЫХ ПЕРМСКОГО РЕГИОНА С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

Среди отобранных медицинских карт оказалось 263 больных (54 %) с изолированным СД2, 224 больных (46 %) – с сочетанием СД2 и ЖКБ. ХЭ перенесли 42,5 % больных ЖКБ ($n = 95$), частота ХЭ среди всех обследованных больных составила 19,5 %. Возраст пациентов от 25 до 92 лет, распределение по возрасту: от 25 до 44 лет – 6,2 % ($n = 30$), от 45 до 59 лет – 44,8 % ($n = 218$), от 60 лет и старше – 49,0 % ($n = 239$). Средний возраст пациентов при изолированном СД2 составил $57,3 \pm 1,2$ лет, при его сочетании с ЖКБ – $60,2 \pm 1,2$ лет. Выяснение соотношения мужчин и женщин представляло особый интерес, поскольку известно, что женский пол является фактором риска ЖКБ. На рисунках 8 и 9 представлено процентное соотношение женщин и мужчин в зависимости от наличия и отсутствия ЖКБ, а также от возраста.

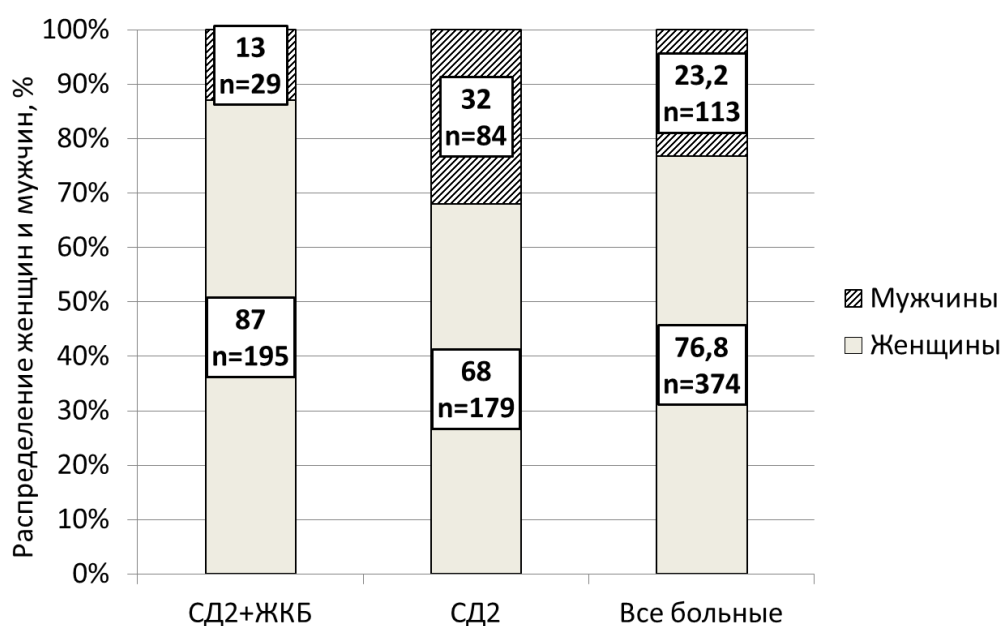


Рисунок 8 – Соотношение женщин и мужчин (%) в зависимости от наличия и отсутствия ЖКБ у госпитализированных больных СД2

Как следует из рисунка 8, при распределении больных по полу соотношение мужчин и женщин среди всех обследованных пациентов составило 1:3,3 (113:374). Особенно это соотношение отличалось при сочетании СД2 и ЖКБ: 1:6,7 (29:195). Среди пациентов с изолированным СД2 мужчин было 84 (32 %), женщин – 179 (68 %).

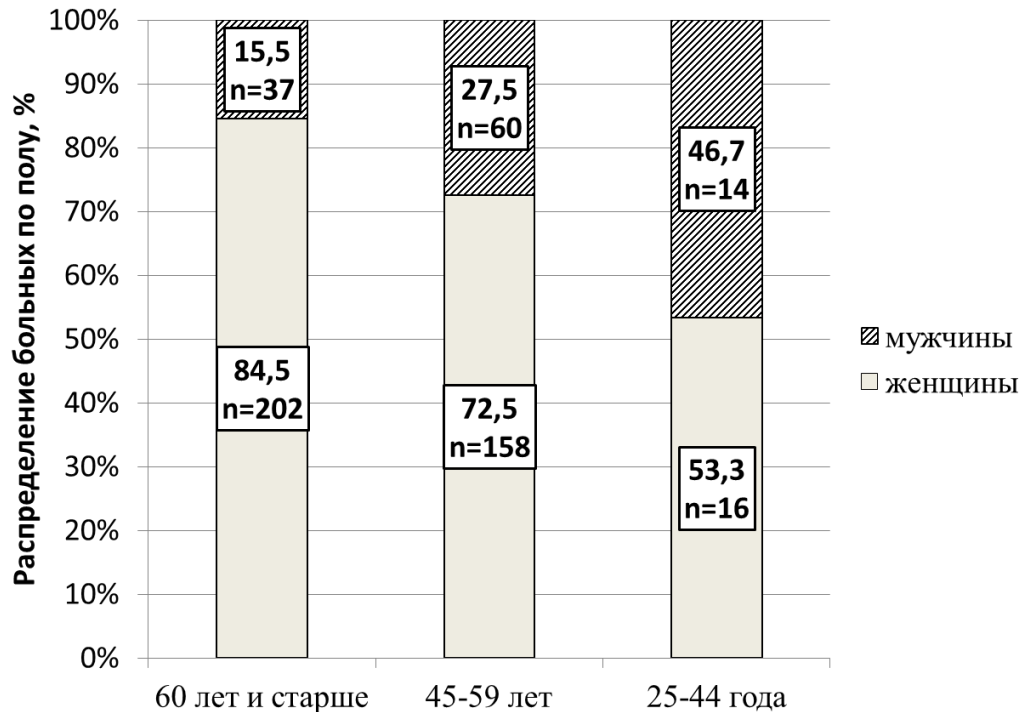


Рисунок 9 – Распределение госпитализированных больных (%) по полу в зависимости от возраста

Из рисунка 9 видно, что при увеличении возраста пациентов увеличивается количество госпитализированных больных женского пола: пожилые женщины значительно чаще мужчин поступают в стационар, а молодые – почти в равной частоте.

У женщин ЖКБ выявлена в 51,9 % случаев ($n = 194$), у мужчин – в 25,7 % ($n = 29$), $p < 0,05$; ХЭ выполнена у 45,5 % женщин с ЖКБ ($n = 88$) и 24,1 % мужчин с ЖКБ ($n = 7$), $p = 0,02$. Достоверное увеличение частоты ЖКБ у больных СД2 наблюдалось с увеличением возраста пациентов: в возрасте до 44 лет она

составила 27,6 %, от 45 до 59 лет – 39,4 %, у больных 60 лет и старше – 55,3 % ($p < 0,005$).

Возраст пациентов при дебюте СД2 от 25 до 85 лет, то есть отмечается расширение границ возрастного показателя в настоящее время. Давность СД2 среди больных составила от 1 до 35 лет (в среднем $10,0 \pm 1,14$ лет). Давность ЖКБ в большинстве случаев выяснить не удалось. Однако установлено, что в 72,6 % ($n = 69$) случаев холецистэктомия была выполнена до развития СД2. Давность СД2 более 10 лет с сопутствующей ЖКБ выявлена в 48,0 % случаев, при изолированном СД2 – в 55,0 %, $p > 0,05$. Нельзя не учитывать, что важным патогенетическим механизмом СД2 в этом случае можно считать нейроэндокринные изменения ЖКТ, сопровождающие ЖКБ и приводящие к нарушению углеводного обмена. Очевидно, у больных СД2 с длительным течением диабета, осложнённого дистальной или автономной нейропатией (кардиоваскулярной), имелась и ДАН желчного пузыря, которая послужила причиной застоя и кристаллизации желчи, а, следовательно, и образованию камней в ЖП.

Давность СД2 отличалась в зависимости от возраста пациентов (рис. 10).

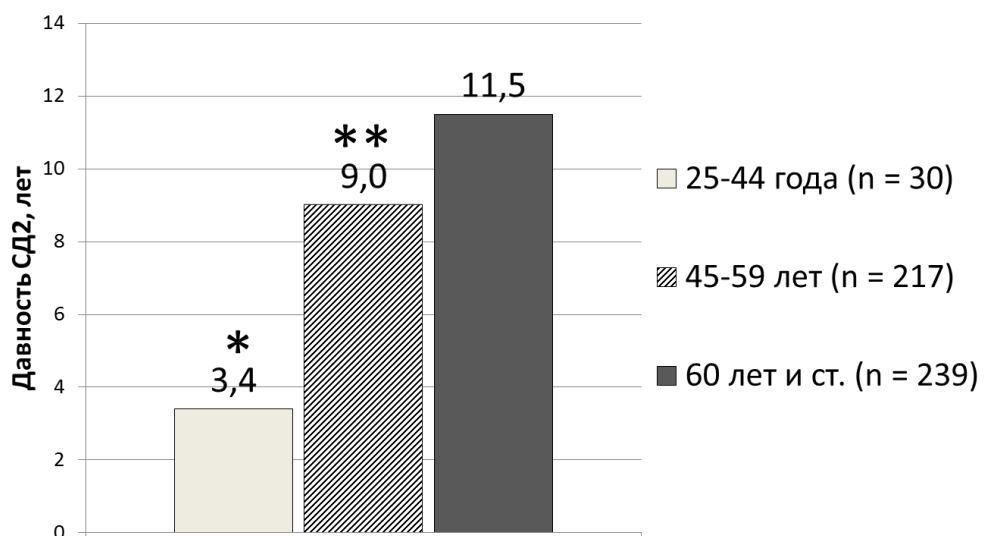


Рисунок 10 – Давность СД2 в зависимости от возраста пациентов

* статистически достоверное ($p < 0,05$) различие группы 1 с группами 2 и 3

** статистически достоверное ($p < 0,05$) различие группы 2 с группами 1 и 3

ИМТ в среднем при СД2 без ЖКБ составил $33,4 \pm 0,9$ кг/м², при СД2 в сочетании с ЖКБ – $34,3 \pm 1,1$ кг/м² ($p = 0,260$). Превалировало ожирение 1-й степени ($n = 190$). Морбидное ожирение при изолированном СД2 выявлено в 12,9 % случаев ($n = 34$), при сочетании СД2 с ЖКБ недостоверно чаще – в 16,5 % случаев ($n = 37$), $p > 0,05$. Средний ИМТ женщин составил $34,0 \pm 0,8$ кг/м², мужчин – $32,3 \pm 1,5$ кг/м² ($p = 0,041$). Ожирение 3 степени чаще встречалось у женщин по сравнению с мужчинами (соответственно $14,7 \pm 3,6$ и $8,4 \pm 5,2$ %, $p = 0,048$). Достоверных различий по средним значениям ИМТ в зависимости от возраста, наличия или отсутствия ЖКБ, не выявлено. Распределение пациентов по степени ожирения в зависимости от возраста представлено в таблице 13.

Таблица 13 – Распределение больных разного возраста по степени ожирения

Степень ожирения	Возраст					
	Молодой (25-44 года), n = 29		Средний (45-59 лет), n = 213		Пожилой (60-92 года), n = 235	
	%	n	%	n	%	n
Избыточная масса тела	34,5	10	22,1	47	26,4	62
Ожирение 1 степени	31,1	9	39,4	84	41,3	97
Ожирение 2 степени	17,2	5	23,0	49	20,0	47
Ожирение 3 степени	17,2	5	15,5	33	12,3	29

Примечание – достоверных отличий в показателях не выявлено

Как видно из таблицы 13, избыточная масса тела при СД2 больше выражена у молодых пациентов в отличие от лиц среднего и пожилого возраста, при этом и ожирение 3-й степени у них также встречается несколько чаще. Выявлено преобладание ожирения 1-й степени среди больных среднего и пожилого возраста. Также отмечено, что ожирение 1-й степени несколько увеличивается с возрастом. О типе ожирения судили по имеющимся данным в медицинской документации (окружность талии). В основном наблюдался абдоминальный тип ожирения, что закономерно для СД2 и ЖКБ.

Наличие АГ среди пациентов отмечено в 85,8 % случаев ($n = 418$) и не связано с ЖКБ. Среди женщин её было достоверно больше (соответственно,

88,6 и 76,8 %, $p = 0,008$). В большинстве случаев ($n = 368$, 88,0 %) наблюдалась ГБ II стадии. На рисунке 11 видно – преимущественно встречалась ГБ 3 степени. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) наблюдалась у 31,0 % пациентов ($n = 151$), постинфарктный кардиосклероз (ПИКС) – в 9,9 % случаев ($n = 48$), аортокоронарное шунтирование проведено у 43,8 % больных ($n = 21$), перенёсших инфаркт миокарда и 13,9 % ($n=21$) больных ИБС. Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) перенесли 9,7 % ($n = 47$) пациентов.

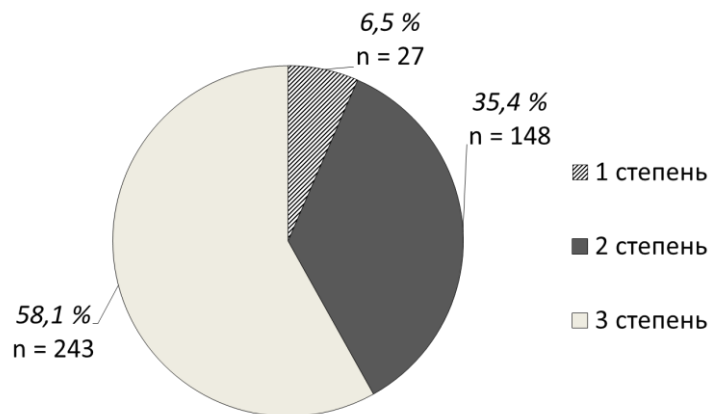


Рисунок 11 – Распределение больных по степени ГБ

Распределение сердечно-сосудистых заболеваний в зависимости от пола, от наличия или отсутствия ЖКБ, представлен на рисунках 12 и 13.

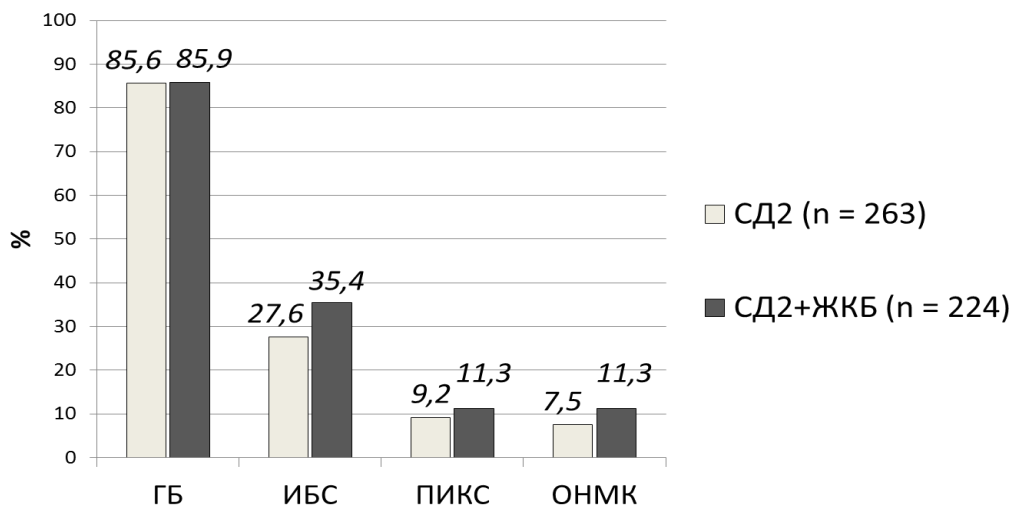


Рисунок 12 – Сердечно-сосудистая патология у больных СД2 и коморбидной патологией

Как видно на рис.12, существенных различий в частоте сердечно-сосудистой патологии в зависимости от наличия ЖКБ у больных СД2 не выявлено.

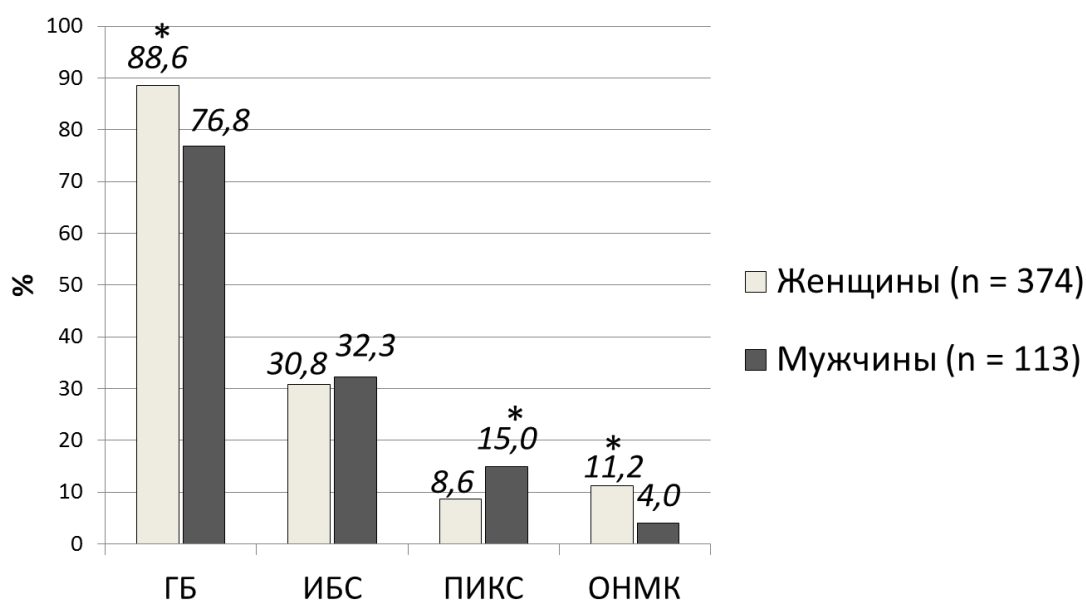


Рисунок 13 – Гендерное распределение сердечно-сосудистой патологии

* статистически достоверные ($p < 0,05$) различия в группах мужчин и женщин

На рисунке 13 видно, что перенесённый инфаркт миокарда у мужчин наблюдался достоверно чаще, чем у женщин ($p = 0,006$).

Из диабетических осложнений самым частым была диабетическая дистальная полинейропатия, которая выявлена в 84,4 % случаев ($n = 411$), наличие диабетической стопы с малыми ампутациями наряду с полинейропатией отмечено в 5,7 % ($n = 28$). Диабетическая ретинопатия на разных стадиях встречалась в 39,2 % случаев ($n = 191$), неполная осложнённая катаракта – в 32,4 % ($n = 158$), диабетическая нефропатия различных стадий – в 27,1 % ($n = 132$). Выявлены отличия в частоте данных осложнений в зависимости от наличия ЖКБ и пола (рисунки 14, 15).

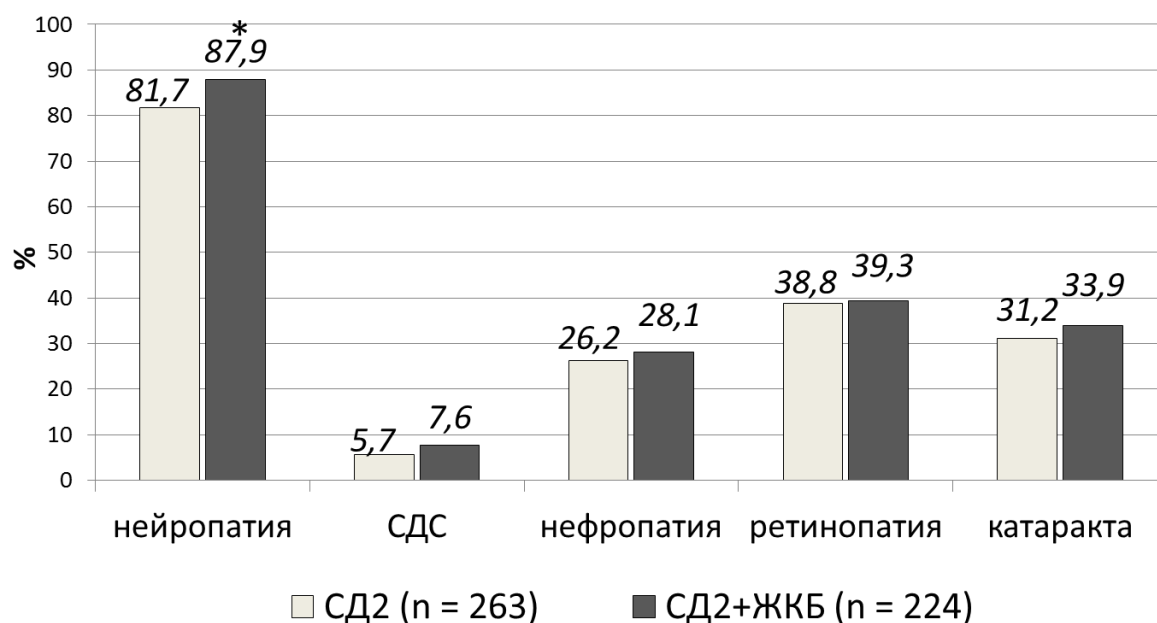


Рисунок 14 – Структура (%) осложнений СД2 в зависимости от наличия ЖКБ

* статистически достоверные ($p < 0,05$) различия в группах СД2 и СД2+ЖКБ

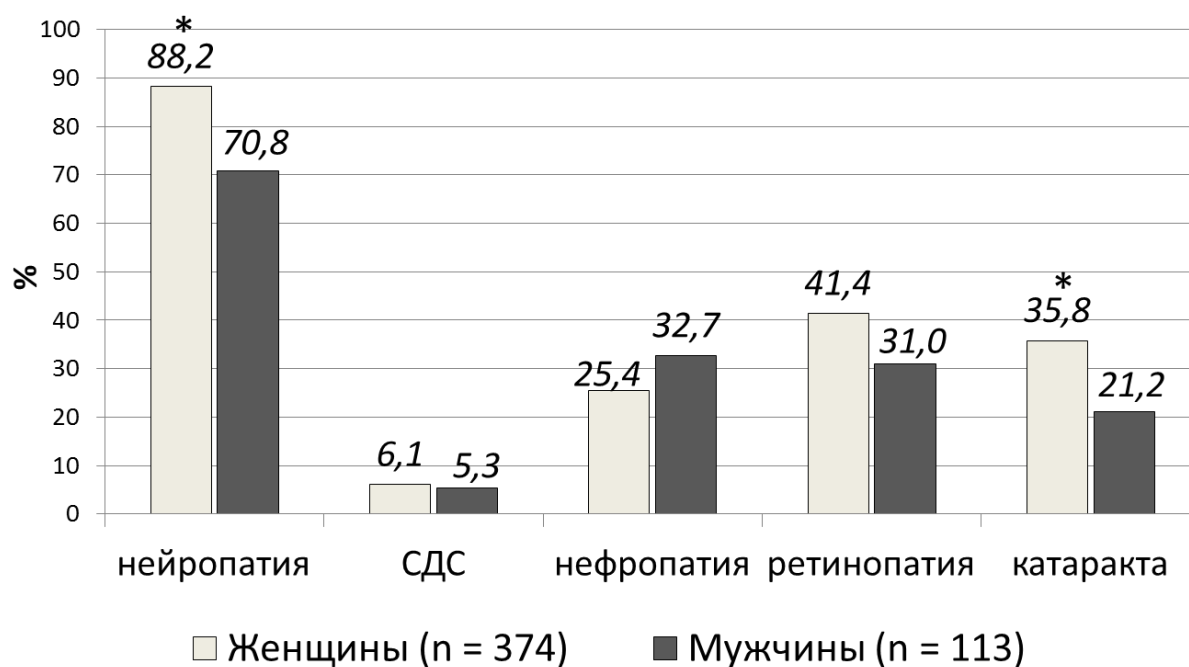


Рисунок 15 – Структура (%) осложнений СД2 в зависимости от пола пациентов у больных с изолированным СД2 и в сочетании с ЖКБ

* статистически достоверные ($p < 0,05$) различия в группах мужчин и женщин

Из рисунка 14 видно, что при сочетании СД2 с ЖКБ диабетическая нейропатия наблюдалась достоверно чаще, чем при изолированном СД2

($p = 0,03$). Среди женщин достоверно выше частота диабетической полинейропатии и диабетической катаракты, $p < 0,01$ (рис. 15).

Состояние углеводного и липидного обменов проанализировано вместе с пациентами основной группы наблюдения и представлено в следующих главах.

Таким образом, встречаемость ЖКБ среди больных СД2 специализированного стационара характеризуется высокой частотой и достигает 46 %. Это превышает показатели некоторых других стран, которые, по данным литературы, составляют от 17,5 до 40 %. У женщин, больных СД2, ЖКБ встречается в 2 раза чаще по сравнению с мужчинами, что можно объяснить дополнительными гормональными патогенетическими механизмами формирования ЖКБ [1, 60]. Среди всех больных, перенёсших ХЭ, в 76 % случаев ЖКБ предшествовала формированию СД2. Частое возникновение ЖКБ у больных СД2 вызывает общность этиологических факторов обоих заболеваний: ожирение, пожилой возраст, дислипидемия.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ СЕКРЕЦИИ АДИПОНЕКТИНА, ОЦЕНКИ НАРУШЕНИЯ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА И НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА В СОЧЕТАНИИ С ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ

4.1. Уровень адипонектина в крови у больных сахарным диабетом 2-го типа и желчнокаменной болезнью

Поскольку для СД2 характерно нарушение липидного обмена, а основным патогенетическим фактором ЖКБ является липидный дистресс-синдром, изучение секреции адипонектина у обследованных больных представляло особый интерес.

Секреция адипонектина изучена у 32 больных, входящих в основную группу исследования, из них у 22 пациентов с сочетанием СД2 и ЖКБ и 10 женщин с изолированным СД2 (группа сравнения). У этих больных также имелись АГ, ожирение, НАЖБП, то есть полиморбидная патология. Возраст наблюдаемых больных – от 43 до 73 лет. Пациентки сопоставимы по полу (все женщины) и возрасту: средний возраст при сочетании СД2 с ЖКБ – $58,7 \pm 2,5$ лет, при отсутствии ЖКБ – $55,8 \pm 4,4$ лет ($p = 0,689$). Давность нарушения жирового обмена у всех больных превышала 10 лет. Среднее значение ИМТ при сочетании СД2 и ЖКБ составило $38,8 \pm 4,2$ кг/м², при СД2 без ЖКБ – $34,3 \pm 6,5$ кг/м². ($p = 0,317$). Средние уровни адипонектина в крови во всех группах обследованных больных представлены на рисунке 16.

У здоровых женщин уровень адипонектина в крови колебался от 16,6 до 19,8 мкг/мл и в среднем составил $17,6 \pm 0,4$ мкг/мл. У больных изолированным СД2 значения адипонектина крови оказались достоверно ниже: $14,4 \pm 0,3$ мкг/мл ($p < 0,001$), при этом они варьировали от 12,8 до 15,5 мкг/мл. Также достоверно

ниже оказался уровень адипонектина крови при сочетанной патологии в отличие от практически здоровых ($p = 0,006$), он составил $15,8 \pm 0,4$ мкг/мл, колебания от 11,7 до 18,6 мкг/мл.

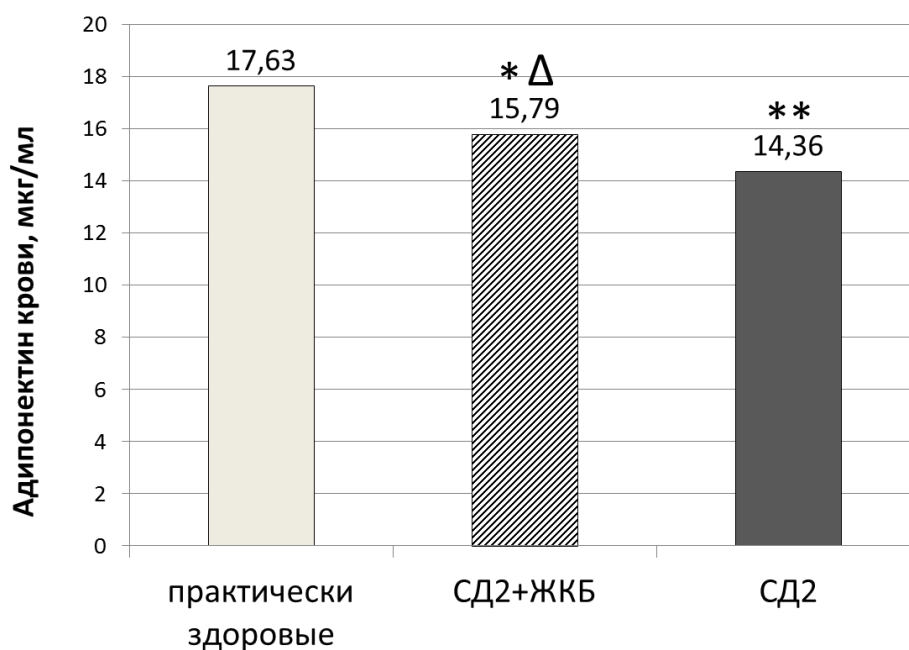


Рисунок 16 – Уровень адипонектина в крови больных с сочетанием СД2 и ЖКБ и с изолированным СД2

Примечание – * - достоверное отличие уровня адипонектина крови у больных СД2 в сочетании с ЖКБ по сравнению с показателями практически здоровых женщин

Δ - достоверное отличие уровня адипонектина крови у больных СД2 в сочетании с ЖКБ по сравнению с показателями больных изолированным СД2 ($p = 0,023$)

** - достоверное отличие уровня адипонектина крови у больных СД2 по сравнению с показателями практически здоровых женщин

Самое низкое его значение – 11,4 мкг/л – обнаружено у пациентки 61 года с длительным анамнезом ЖКБ и перенесенной ХЭ, давностью СД2 – 1 год и ИМТ, равным 47 кг/м^2 . Самый высокий уровень адипонектина в крови был у пациентки 67 лет, с давностью СД2 – 20 лет, наличием ЖКБ в течение 5 лет, перенесенной ХЭ и ИМТ, равным $31,2 \text{ кг/м}^2$. Секреция адипонектина крови не зависела от последовательности развития сочетанной патологии. При сравнении группы больных коморбидной патологией с изолированным СД2 были выявлены

достоверные различия (рис. 16): уровень адипонектина крови при сочетании СД2 с ЖКБ оказался выше, чем при СД2 без ЖКБ.

Не выявлено отличий в секреции адипонектина в зависимости от того, имеется ли камненосительство или была проведена холецистэктомия: в первом случае уровень адипонектина крови составил $15,8 \pm 0,4$ мкг/мл, во втором – $15,8 \pm 0,6$ мкг/мл. При морбидном ожирении уровень адипонектина в крови был равен $14,6 \pm 0,7$ мкг/мл. При максимальном ИМТ – 64 кг/м^2 – уровень адипонектина в крови составил $13,6$ мкг/мл. Несмотря на то, что масса адипоцитов (источник секреции адипонектина) при ожирении возрастает, отмечена отрицательная корреляция между уровнем адипонектина крови и ИМТ ($r = -0,54$, $p = 0,035$), что подтверждает данные других исследований [105, 214]. До настоящего времени нет чёткого обоснования, почему у больных ожирением уровень адипонектина снижается, несмотря на увеличение количества адипоцитов, продуцирующих этот адипокин. Можно согласиться с мнением, что при ожирении вследствие увеличения объёма и количества адипоцитов происходит повышение синтеза и секреции адипокинов и цитокинов (лептин, апелин, фактор некроза опухолей альфа, ингибитор активатора плазминогена 1 типа, интерлейкин-6 и др.), ингибирующих синтез и секрецию адипонектина [51]. Не найдено корреляционной взаимосвязи между значениями адипонектина и уровнем в крови АЛТ, АСТ, билирубина, креатинина. На момент обследования в качестве сахароснижающей терапии большинство больных получали метформин ($n = 26$; 81,3 %), из них 16 принимали метформин в сочетании с препаратами из группы сульфонилмочевины (гликлазид пролонгированного действия или глибенкламид), 12 – с инсулином пролонгированного действия. Инсулинотерапию в режиме «базис-болюс» получала одна пациентка. Уровень адипонектина крови при монотерапии метформином составил $13,7 \pm 0,7$ мкг/мл, при его комбинации с препаратами из группы сульфонилмочевины – $14,3 \pm 0,5$ мкг/л. При трёхкомпонентной сахароснижающей терапии, включающей метформин, препарат из группы сульфонилмочевины и инсулин пролонгированного действия, уровень адипонектина крови оказался достоверно выше и составил

$16,3 \pm 0,5$ мкг/л. При отсутствии в лечении СД2 метформина содержание адипонектина крови составило $16,1 \pm 0,4$ мкг/л.

Полученные данные важны, так как показывают, что больные СД2, в том числе при сочетании с ЖКБ, лишаются эндогенной антиатерогенной защиты. У обследованных больных, помимо СД2 и ЖКБ, имеются другие патогенетические факторы, влияющие на уровень адипонектина крови. Известно, каждое из заболеваний – ожирение, СД2, АГ, ЖКБ, НАЖБП – приводят к снижению синтеза и секреции этого гормона. Однако при сочетании СД2 с ЖКБ не было его критического снижения, а наблюдалось даже повышение по сравнению с изолированным СД2. В доступной литературе нет точных данных о том, что печень принимает участие в элиминации адипонектина, хотя такое предположение было высказано F. Taske и соавт. [144]. Этот вопрос требует дальнейшего изучения.

4.2. Состояние липидного обмена у наблюдаемых больных

Состояние липидного обмена проанализировано у больных из архивного материала, основных групп исследования и отдельно у пациенток, у которых был определён уровень адипонектина в крови. В таблице 14 представлены показатели липидного обмена обследованных больных. Различий в показателях липидного спектра среди обследованных пациентов в зависимости от пола, возраста пациентов, наличия или отсутствия у них ЖКБ, не выявлено, за исключением более низкого уровня ЛПВП у мужчин, что закономерно (влияние андрогенов).

Средние показатели липидов основной группы наблюдения представлены на рисунке 17.

Таблица 14 – Показатели липидограммы обследованных больных ($M \pm 2m$)

Показатели липидограммы ммоль/л	Целевые значения липидов	Мужчины		Женщины	
		СД2 (n = 84)	СД2+ЖКБ (n = 29)	СД2 (n = 179)	СД2+ЖКБ (n = 195)
ИА	$2,5 \pm 0,5$	$4,94 \pm 0,48$	$4,75 \pm 0,79$	$4,60 \pm 0,28$	$4,35 \pm 0,30$
ОХ	$< 4,5$	$5,73 \pm 0,32$	$5,44 \pm 0,53$	$6,04 \pm 0,24$	$5,75 \pm 0,24$
ЛПОНП	$0,78 \pm 0,1$	$1,44 \pm 0,31$	$1,59 \pm 0,17$	$1,21 \pm 0,19$	$1,11 \pm 0,13$
ЛПВП	$> 1,3$	$1,03 \pm 0,08^*$	$0,99 \pm 0,10^{**}$	$1,13 \pm 0,05$	$1,17 \pm 0,06$
ЛПНП	$< 2,5$	$3,56 \pm 0,26$	$3,17 \pm 0,40$	$3,93 \pm 0,19$	$3,66 \pm 0,21$
ТГ	$< 1,7$	$3,30 \pm 0,67$	$3,47 \pm 2,06$	$2,64 \pm 0,41$	$2,50 \pm 0,29$

Примечание – * - достоверное отличие ЛПВП между мужчинами и женщинами с СД2 ($p = 0,025$); ** - достоверное отличие ЛПВП между мужчинами и женщинами с коморбидной патологией ($p = 0,003$)

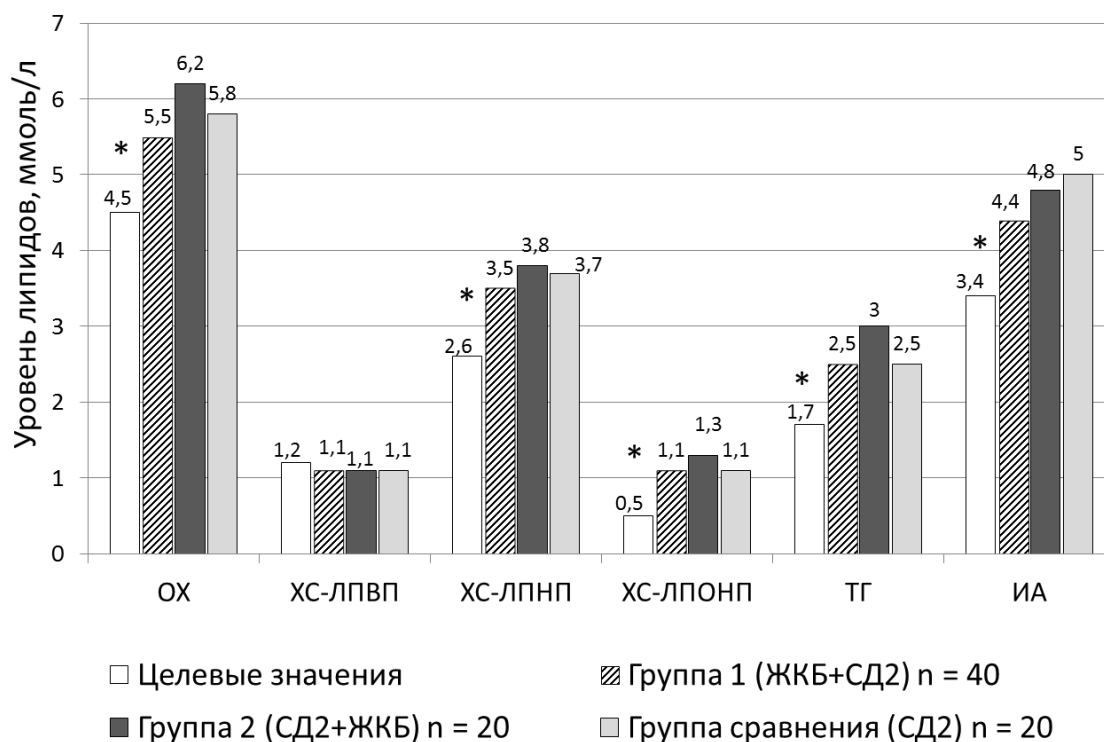


Рисунок 17 – Состояние липидного обмена у больных основных групп

* статистически достоверное ($p < 0,05$) различие между показателями больных и целевыми значениями

Из рисунка 17 видно, что и у больных основной группы наблюдения в 100 % случаев выявлены гиперхолестеринемия и/или дислипидемия. При сочетании СД2 с ЖКБ показатели липидограммы без существенных отличий от показателей липидного обмена больных с изолированным СД2. Однако, установлены качественные изменения дислипидемии при сочетанной патологии и изолированном СД2 (рис. 18).

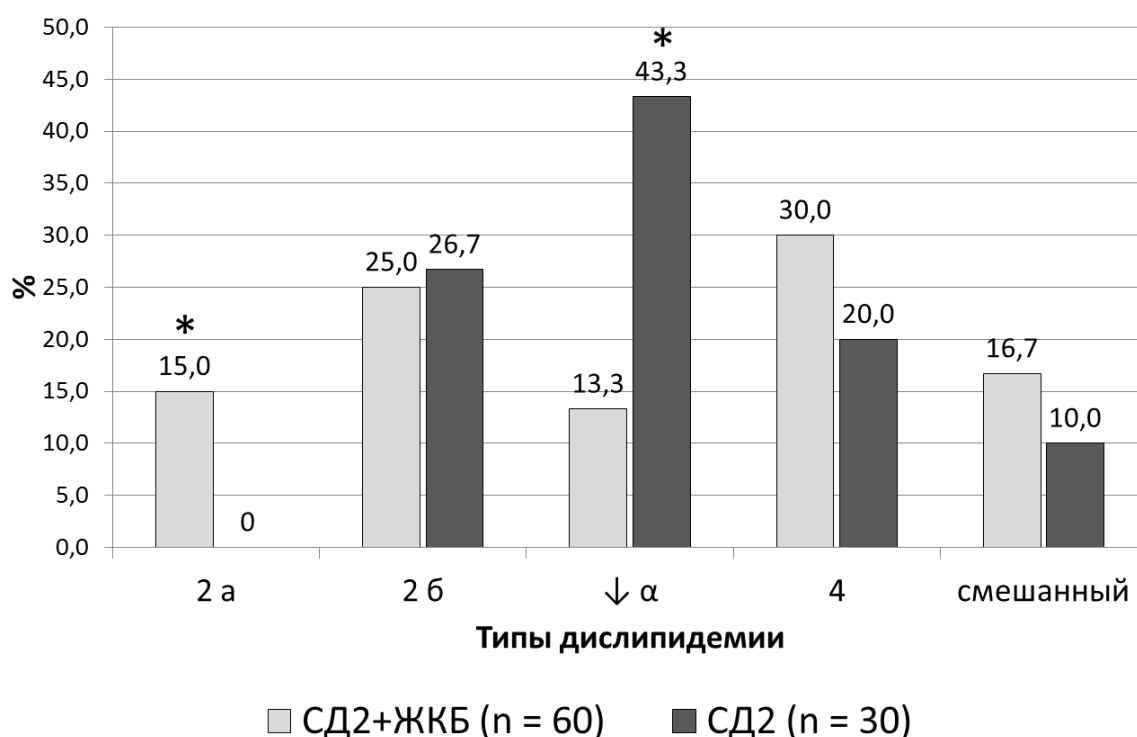


Рисунок 18 – Распределение больных по типу дислипидемии

* статистически достоверные ($p < 0,05$) различия между показателями больных с сочетанной патологией и изолированным СД2

Хотя изменения липидограммы не всегда можно было отнести к конкретному типу дислипидемии в связи с влиянием сразу нескольких атерогенных факторов, при сочетании СД2 с ЖКБ достоверно чаще встречался 2а тип, а при изолированном СД2 – изолированная гипоальфахолестеринемия. Несмотря на то, что для больных СД2 характерна гипертриглицеридемия, в группе сравнения повышение ТГ выявлено в 55 % случаев.

Как и следовало ожидать, показатели липидного спектра у больных, у которых был определен уровень адипонектина в крови, не отличались от таковых

в общей группе пациентов. Учитывая, что адипонектин в настоящее время является единственным эндогенным антиатерогенным фактором, был проведен корреляционный анализ между его уровнем и содержанием в крови липидов (таблица 15).

Таблица 15 – Состояние липидного обмена и корреляционные взаимосвязи с уровнем адипонектина крови

Показатели липидограммы, ммоль/л	Целевые значения липидов	СД2+ЖКБ n=22	r	СД2 n=10	r
ОХ	< 4,5	5,58 ± 0,48	- 0,15	5,68 ± 0,38	0,4
ХС-ЛПВП	> 1,3	1,00 ± 0,1	- 0,37	1,07 ± 0,16	- 0,004
ХС-ЛПНП	< 2,5	3,52 ± 0,3	- 0,06	3,36 ± 0,26	0,53
ХС-ЛПОНП	0,78 ± 0,1	1,23 ± 0,24	0,3	0,74 ± 0,17	0,44
ТГ	< 1,7	2,66 ± 0,54	0,3	2,06 ± 0,45	0,27
ИА	2,5 ± 0,5	4,79 ± 0,76	- 0,27	4,33 ± 0,61	0,52

Примечание — достоверных корреляционных взаимосвязей между показателями липидограммы и уровнем в крови адипонектина не выявлено ($p > 0,05$)

Отсутствие достоверной корреляционной зависимости уровня адипонектина крови и липидов объясняется тем, что на липидный обмен оказывают влияние многие другие факторы.

К настоящему времени изучены и общепризнаны механизмы патогенеза нарушений липидного обмена при СД2 и ЖКБ. Ожирение и инсулинорезистентность являются общими факторами развития дислипидемии для этих заболеваний, но при ЖКБ имеются другие значимые причины (таблица 16).

Таблица 16 – Отличия в патогенезе атерогенной дислипидемии при СД2 и ЖКБ

Механизмы патогенеза нарушения липидного обмена	
при СД2	при ЖКБ
• инсулинорезистентность • гиперинсулинизм • повышение концентрации СЖК в крови • гиперпродукция в печени ХС-ЛПОНП, насыщенных ТГ • ожирение • НАЖБП	• инсулинорезистентность • ожирение • дисбиоз кишечника • эндотоксинемия • блокада ретикуло-эндотельальной системы в печени • снижение синтеза желчных кислот • нарушение энтерогепатической циркуляции желчных кислот

Таким образом, у больных коморбидной патологией в развитии дислипидемии принимают участие механизмы патогенеза, типичные и для СД2, и для ЖКБ. Несмотря на дополнительные атерогенные факторы у больных СД2 в сочетании с ЖКБ, ожидаемого усугубления дислипидемии при коморбидной патологии не выявлено. Однако характерны отличия в типах нарушения липидного обмена.

4.3. Неалкогольная жировая болезнь печени и цитолитический синдром при сочетании сахарного диабета 2-го типа и желчнокаменной болезни

Известно, НАЖБП является одним из важных факторов, усугубляющих атерогенез [30, 46, 180, 180]. Было необходимо проверить наличие НАЖБП у наблюдаемых больных, поскольку инсулинорезистентность, особенно печеночной ткани, приводит к замене гликогена в гепатоцитах на жировую инфильтрацию. Важным является факт, что НАЖБП, протекая нередко бессимптомно, в том числе и у больных СД2, усугубляет нарушение липидного и углеводного обменов, создавая трудности в подборе сахароснижающей терапии, а также является независимым фактором риска сердечно-сосудистой патологии [29, 30, 64, 180].

Как было сказано ранее, у всех больных исключены в анамнезе и в настоящее время гепатиты вирусной, алкогольной, токсической этиологии.

Общепризнанно, НАЖБП не имеет яркой клинической картины, симптоматика неспецифична [40], поэтому нередко является «находкой» при проведении УЗИ. Не были исключением и наблюдаемые нами больные. При расспросе и осмотре выявлены астенический синдром – у больных с сочетанной патологией он наблюдался в 78,3 % случаев ($n = 47$), диспепсический – в 46,7% ($n = 28$), болевой – в 65 % ($n = 39$). У 16 больных при пальпации печень была «тестоватой» консистенции, у остальных – пальпация затруднена из-за абдоминального ожирения.

В настоящее время диагноз НАЖБП подтверждается эхографически при исключении других причин патологии печени [40, 46]. У обследованных нами больных при сочетанной патологии НАЖБП выявлена в 100 % случаев. Частота НАЖБП у больных изолированным СД2 была достоверно ниже и составила 65 % ($n = 13$), $p < 0,01$. Характерными эхографическими признаками НАЖБП у больных были повышение эхогенности с затуханием ультразвука по периферии, умеренная гепатомегалия. Средние размеры печени представлены в таблице 17.

Таблица 17 – Размеры печени по данным УЗИ у больных с СД2 в сочетании с ЖКБ и изолированным СД2

Размер	Норма	СД2 + ЖКБ	Группа сравнения (СД2)
ККР левой доли, мм	<100	104 ± 10 (90-122)	102 ± 8 (82-128)
ПЗР левой доли, мм	<70	77 ± 9 (60-98)	76 ± 7 (60-92)
ПЗР правой доли, мм	<130	126 ± 5 (118-142)	119 ± 10 (100-154)
КВР правой доли, мм	<150	153 ± 7 (138-170)	153 ± 12 (114-187)

Примечания –

1 ККР – кранио-каудальный размер, ПЗР – передне-задний, КВР – косой вертикальный;

2 достоверных различий в размерах печени у больных сочетанной патологией и изолированным СД2 не выявлено

Гепатомегалия выявлена у 32 больных 1-й группы (80 %), 14 пациенток (70 %) – 2-й и в 12 случаях (60 %) при изолированном СД2. Средние значения размеров печени у больных 1-й и 2-й групп не отличались. Из таблицы 17 видно, что при сочетании СД2 и ЖКБ размеры печени в среднем превышали норму. При изолированном СД2 размеры печени тоже часто превышали норму, но были несколько меньше ($p > 0,05$). Во всех случаях гепатомегалия была умеренной. Обнаружена положительная корреляция размеров печени с ИМТ ($r = 0,654$; $p = 0,001$), АЛТ, АСТ (рис. 19). Несмотря на наличие НАЖБП у всех пациенток с сочетанной патологией, не только профилактика, но и её систематическое лечение, не проводились. Увеличение диаметра холедоха было у 5 пациенток с сочетанием ЖКБ и СД2, а также наличием ПХЭС. Максимальный размер – 13 мм (при норме до 6 мм). В среднем диаметр холедоха у больных 1-й группы составил $6,7 \pm 0,6$ мм, во 2-й группе – $6,1 \pm 1,3$ мм, в группе сравнения – $4,5 \pm 0,4$ мм, что достоверно меньше, чем в 1-й группе ($p < 0,001$). Это закономерно, поскольку большая часть больных 1-й группы перенесли в анамнезе ХЭ и у них развился ПХЭС. Выявлена положительная зависимость диаметра холедоха от давности ЖКБ ($r = 0,71$; $p = 0,036$).

На момент обследования повышение печёночных ферментов АЛТ и АСТ наблюдалось у 20 больных, из них у 11 пациенток (27,5 %) 1-й группы, у 5 женщин (25 %) – 2-й, у 4-х больных (20 %) из группы сравнения. В таблице 18 приведены средние и максимальные значения ферментов цитолиза в группах больных, из которой видно, что в среднем показатели АЛТ и АСТ не превышали норму. Однако при цитолизе они равнялись $51,6 \pm 4,2$ ед./л и $43,3 \pm 5,0$ ед./л у больных 1-й группы, $59,5 \pm 18,0$ ед./л и $62,7 \pm 9,9$ ед./л – 2й группы, $63,1 \pm 17,5$ ед./л и $44,2 \pm 8,8$ ед./л – группы сравнения. Следовательно, цитолитический синдром у наблюдаемых больных был умеренным. Анализ медицинской документации показал, что цитолитический синдром у обследованных больных протекал транзиторно.

Таблица 18 – Средние и максимальные значения печёночных ферментов
АЛТ и АСТ в крови

Группы больных	АЛТ		АСТ	
	среднее значение	максимальное значение	среднее значение	максимальное значение
1. Группа 1 (ЖКБ+СД2) n = 40	24,5 ± 5,2	66,6	23,3 ± 4,0	72,4
2. Группа 2 (СД2+ЖКБ) n = 20	26,6 ± 11,4	112,0	28,7 ± 9,7	89,0
3. Группа сравнения (СД2) n = 20	27,8 ± 8,8	132,0	22,7 ± 4,8	70,0

Примечание – достоверных отличий в показателях не выявлено

При анализе корреляционных взаимосвязей выявлено, что в 1-й группе больных уровни печёночных ферментов крови АЛТ и АСТ умеренно достоверно были связаны с давностью СД2 (соответственно $r = -0,356$, $p = 0,024$; $r = -0,326$, $p = 0,041$); во 2-й группе выявлены взаимосвязи с размерами печени, уровнем креатинина и С-пептида крови, которые показаны на рисунке 19, в группе сравнения – с ИА ($r = 0,43$, $p = 0,02$).

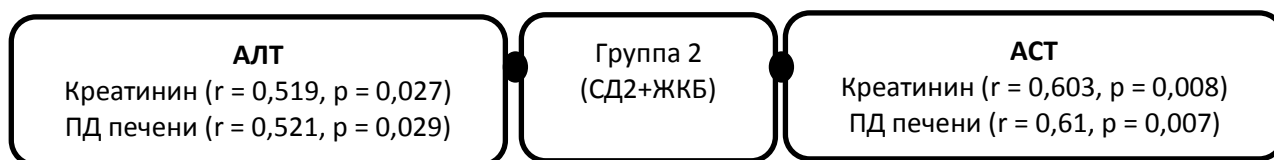


Рисунок 19 – Корреляционные взаимосвязи уровня
цитолитических ферментов у больных сочетанной патологией
с предшествующим холелитиазу СД2

Как видно из рисунка 19, цитолиз сопровождался закономерным повышением выраженности гепатомегалии. Положительная корреляция уровня цитолитических ферментов с кровным креатинином крови может указывать на нарушение дезинтоксикационной функции печени и риск развития

гепаторенального синдрома. В остальных случаях не найдено корреляционных взаимосвязей между уровнем в крови печёночных ферментов АЛТ и АСТ и содержанием в крови билирубина, креатинина, НвА1С, С-пептида, показателями липидного спектра, размерами печени, холедоха и поджелудочной железы, давностью СД2 и ЖКБ ($r < 0,3$, $p > 0,05$).

Незначительная гипербилирубинемия (20,5–34,3 ммоль/л) достоверно чаще встречалась у больных 1-й группы в отличие от группы сравнения, соответственно в 20 % ($n = 8$) и 0 % ($n = 0$), $p < 0,01$. Во 2 группе повышение билирубина крови отмечено у 2-х больных (10 %). Средний уровень билирубина крови в 1-й группе составил $14,8 \pm 2,9$ ммоль/л, во 2-й группе – $11,2 \pm 2,3$ ммоль/л, при СД2 без ЖКБ – $12,7 \pm 1,5$ ммоль/л. Самая высокая билирубинемия 34,3 ммоль/л оказалась у пациентки 1-й группы с морбидным ожирением. Выявленная у наблюдаемых больных гипербилирубинемия расценена нами как печеночная, обтурационная гипербилирубинемия была исключена. У больных 1-й группы уровень билирубина крови достоверно коррелировал с давностью ЖКБ ($r = 0,479$; $p = 0,002$).

По данным медицинской документации у 39 больных (65 %) давность НАЖБП составила более 10 лет (в среднем, $15,4 \pm 2,6$ лет). Трансформации НАЖБП в цирроз печени не было ни в одном случае. Увеличение размеров селезенки, расширение воротной и селезеночной вен, а также другие признаки портальной гипертензии отсутствовали у всех больных. Это можно объяснить систематической терапией метформином, который снижает или устраняет инсулинорезистентность [75] – ведущий механизм патогенеза НАЖБП.

Наряду с зарегистрированными легкими гипогликемическими состояниями, подтвержденными измерениями уровня глюкозы в крови, у больных с сочетанной патологией можно было предполагать наличие скрытых гипогликемий, проявляющиеся желанием срочно поесть и эмоциональной неустойчивостью. Больные в такие моменты не проводили самоконтроль гликемии и, как правило, нарушали диету. Ясно, что обеднение печени гликогеном при НАЖБП способствует появлению подобных скрытых гипогликемий.

Таким образом, у пациентов с сочетанной патологией СД2 и ЖКБ значительно чаще развивается НАЖБП по сравнению с больными изолированным СД2. Доказано, НАЖБП не проявляется выраженной симптоматикой, но она препятствует соблюдению больными врачебных рекомендаций по диетотерапии СД2, способствует нарушению компенсации углеводного обмена и ухудшает прогноз заболеваний, поскольку общепризнанно является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний [30, 180]. Нет сомнений в необходимости профилактики и систематического лечения НАЖБП у больных с сочетанием СД2 и ЖКБ.

ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА И ИНСУЛИНСЕКРЕТОРНОЙ ФУНКЦИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У БОЛЬНЫХ С СОЧЕТАНИЕМ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА И ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ

5.1. Состояние углеводного обмена у больных с сочетанием сахарного диабета 2-го типа и желчнокаменной болезни

Состояние углеводного обмена изучено у больных в условиях отделения эндокринологии. У всех пациентов был проконтролирован уровень в крови НвА1С. Уровень глюкозы крови (тощаковый и постпрандиальный, а также гликемия в 22.00) проверен в динамике, то есть в начале госпитализации и перед выпиской. Для выявления скрытых гипогликемий проводился контроль уровня гликемии в 3:00 ночи.

Средний уровень НвА1С крови не отличался у больных СД2 при наличии и отсутствии ЖКБ и составил $10,05 \pm 0,5$ %. На рисунке 20 представлены данные уровня НвА1С в зависимости от возраста больных.

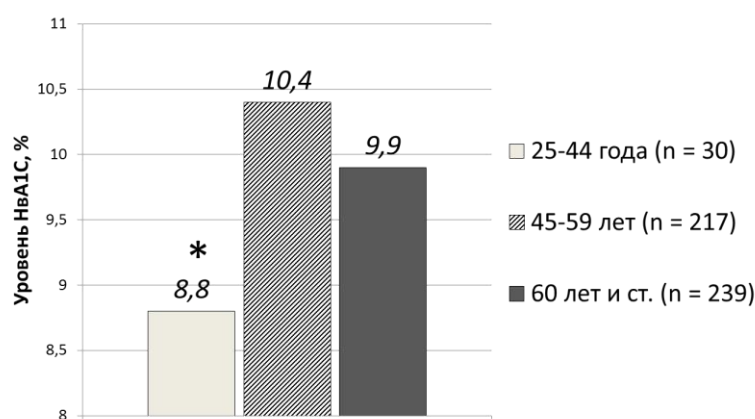


Рисунок 20 – Уровень НвА1С в зависимости
от возраста пациентов

* статистически достоверное ($p < 0,05$) различие между пациентами молодого возраста и пациентами более старших возрастных групп

Как видно из рисунка 20, у пациентов в возрасте до 44 лет уровень НвА1С был достоверно ниже по сравнению с больными среднего и пожилого возраста (соответственно, $8,75 \pm 0,98 \%$, $10,35 \pm 0,35 \%$ и $9,91 \pm 0,3 \%$, $p < 0,05$), что связано с увеличением давности СД2 у больных старших возрастных групп. Максимальный уровень в крови НвА1С при сочетании СД2 с ЖКБ составил $15,9 \%$, при изолированном СД2 – $16,3 \%$.

В таблицах 19 и 20 представлены средние показатели гликемического профиля больных при поступлении в стационар и перед выпиской.

Таблица 19 – Динамика показателей гликемического профиля всех обследованных больных на фоне лечения ($M \pm 2m$)

Время исследования гликемии		СД2 + ЖКБ n = 224	СД2 n = 263
8:00	поступление	$9,84 \pm 0,74$	$9,36 \pm 1,04$
	выписка	$7,7 \pm 0,6$	$6,96 \pm 0,68$
11:00	поступление	$11,70 \pm 0,86$	$10,4 \pm 1,2$
	выписка	$9,05 \pm 0,62$	$8,02 \pm 0,86$
22:00	поступление	$11,77 \pm 0,98$	$11,2 \pm 1,2$
	выписка	$9,82 \pm 0,8$	$9,0 \pm 0,96$

Примечание – уровень гликемии при выписке у больных с коморбидной патологией и изолированным СД2 существенно снижался ($p < 0,0001$), достоверных отличий между группами больных не выявлено

Как видно из таблицы 19, в условиях стационарного лечения СД2, уровень гликемии достоверно снижался и у больных с сочетанной патологией, и у больных изолированным СД2. Почти все больные госпитализированы в состоянии декомпенсации, так как только у 39 пациентов ($8,2 \%$) из 487 уровень НвА1С находился в пределах целевых значений, но стационарное лечение им было необходимо по иным причинам.

При анализе уровня глюкозы крови оценивали течение ЖКБ, хронического панкреатита: во время госпитализации ни у кого не было обострений этих заболеваний. Состояние углеводного обмена при сочетанной патологии в зависимости от указания на ХЭ в анамнезе, показано в таблице 20.

Таблица 20 – Динамика показателей гликемического профиля пациентов с сочетанной патологией на фоне лечения ($M \pm 2m$)

Исследуемый параметр		СД2 + камненосительство (n = 129)	СД2 + ХЭ в анамнезе (n = 95)
HbA1C, %		10,1 $\pm$ 0,46	10,0 $\pm$ 0,5
Гликемия 8:00, ммоль/л	поступление	9,7 $\pm$ 0,96	10,04 $\pm$ 1,16
	выписка	7,8 $\pm$ 0,76	7,53 $\pm$ 0,9
	p	0,0001	0,0001
Гликемия 11:00, ммоль/л	поступление	11,8 $\pm$ 1,16	11,5 $\pm$ 1,3
	выписка	9,2 $\pm$ 0,7	8,9 $\pm$ 1,1
	p	< 0,0001	0,0002
Гликемия 22:00, ммоль/л	поступление	12,3 $\pm$ 1,4	11,2 $\pm$ 1,3
	выписка	10,1 $\pm$ 1,26	9,5 $\pm$ 0,8
	p	0,004	0,007

Примечание – уровень гликемии при выписке у больных с камненосительством и у больных, перенесших ХЭ, существенно снижался, достоверных отличий в уровне гликемии между группами больных не выявлено

Приведенные выше данные свидетельствуют об одинаковой эффективности стационарного лечения СД2 у больных с сочетанием СД2 и ЖКБ, независимо от того, имеется камненосительство или была проведена ХЭ.

В таблице 21 представлены результаты гликемического профиля у больных основной группы наблюдения в динамике на фоне коррекции сахароснижающей терапии. Несмотря на одинаковый рацион питания у всех больных основной группы наблюдения, отмечались большие колебания значений гликемии. Уровень глюкозы крови натощак при поступлении в эндокринологическое отделение у пациентов 1-й группы варьировал от 3,8 до 21,2 ммоль/л, через 2 часа после еды – от 5,8 до 21,8 ммоль/л, перед сном (22:00) - от 3,3 до 20,9 ммоль/л. Во 2-й группе больных также отмечался широкий диапазон показателей гликемии в разное время суток: утром натощак – от 6,6 до 17,0 ммоль/л, через 2 часа после завтрака

– от 6,0 до 22,2 ммоль/л, в 22.00 – от 6,3 до 25,0 ммоль/л. При изолированном СД2 колебания уровня гликемии были несколько меньше и соответственно составили от 4,7 до 16,0 ммоль/л, от 4,9 до 18,3 ммоль/л, от 6,1 до 16,8 ммоль/л. Хотя не установлено достоверных отличий в показателях среднего уровня гликемии среди больных разных групп, тем не менее при изолированном СД2 значения гликемии ниже и её колебания менее выражены, чем у больных с сочетанной патологией.

Таблица 21 – Динамика средних показателей гликемического профиля у больных основной группы наблюдения ($M \pm 2m$)

Время исследования гликемии		Группа 1 (ЖКБ+СД2) n = 40	Группа 2 (СД2+ЖКБ) n = 20	Группа сравнения (СД2) n = 20
8:00	поступление	11,08 $\pm$ 1,47	10,51 $\pm$ 1,5	9,57 $\pm$ 1,21
	выписка	7,89 $\pm$ 1,19	7,48 $\pm$ 1,31	7,33 $\pm$ 0,79
	p	0,0001	0,0012	0,0002
11:00	поступление	12,24 $\pm$ 1,41	12,34 $\pm$ 1,88	10,81 $\pm$ 1,22
	выписка	9,47 $\pm$ 1,06	9,74 $\pm$ 1,34	8,58 $\pm$ 1,26
	p	0,0003	0,0094	0,0005
22:00	поступление	11,36 $\pm$ 1,53	12,75 $\pm$ 2,55	10,7 $\pm$ 1,43
	выписка	9,47 $\pm$ 1,07	10,5 $\pm$ 2,67	9,08 $\pm$ 1,28
	p	0,047	0,098	0,0123

Примечание – достоверных отличий в уровне гликемии между группами больных не выявлено

Как видно из таблицы 21, почти по всем показателям значения гликемии стали достоверно ниже к концу госпитализации по сравнению с данными во время поступления в стационар. На рисунке 21 представлены данные по снижению гликемии за время стационарного лечения (процент снижения от исходного уровня глюкозы крови).

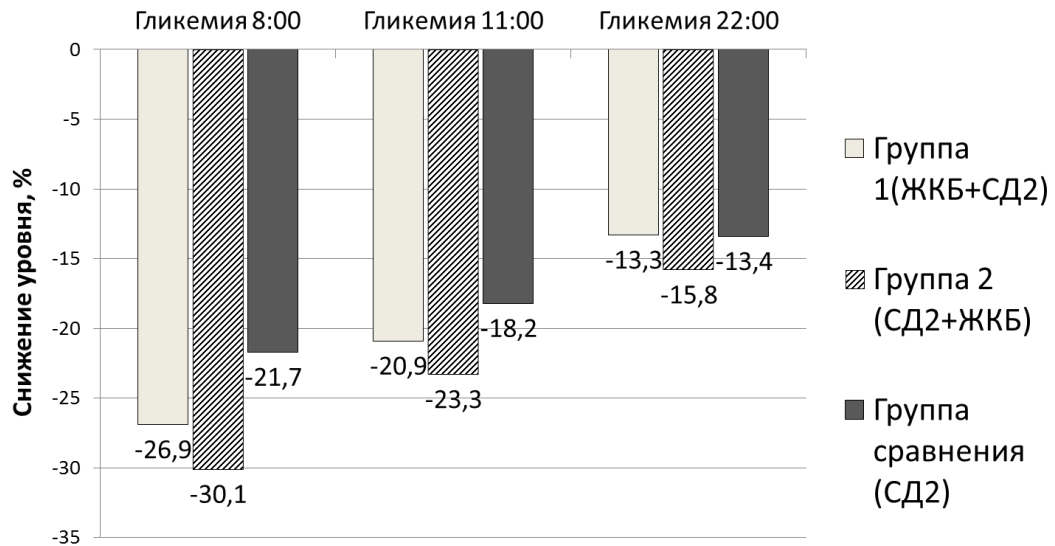


Рисунок 21– Снижение уровня гликемии у больных основной группы наблюдения к моменту завершения стационарного лечения

При улучшении показателей гликемии только у 2-х пациенток не была скорректирована сахароснижающая терапия, достижение целевых цифр гликемии наблюдалось на фоне соблюдения режима лечебного питания и приёма ранее назначенного лечения. У остальных больных было изменено медикаментозное лечение СД2. В большинстве случаев (78 %) коррекция терапии осуществлялась по принципу «усиления», что выражалось либо в увеличении доз ранее принимаемых препаратов, либо в назначении новых лекарств. Назначение инсулина продлённого действия впервые отмечено у 10 больных с сочетанной патологией СД2 и ЖКБ (16 %), в 3-х случаях (5 %) были назначены смешанные инсулины, одной пациентке потребовалась интенсификация инсулинотерапии. Улучшение гликемического контроля наблюдалось и при уменьшении доз продлённого инсулина или таблетированных препаратов, изменении режима их приёма, замене глибенкламида на гликлазид продлённого действия. Также больным проводилось лечение НАЖБП препаратами альфа-липоевой кислоты, так как она выявлена в 100 % случаев при сочетанной патологии. С целью выявления особенностей СД2 при его сочетании с ЖКБ был проведён всесторонний анализ с разделением пациентов на группы с HbA1C до 9 % и выше 9 % (таблица 22).

Таблица 22 – Лечение и осложнения СД2 в зависимости от уровня HbA1C

	HbA1C <9 %				HbA1C >9 %			
	СД2+ЖКБ (n = 60)		СД2 (n = 20)		СД2+ЖКБ (n = 60)		СД2 (n = 20)	
	%	n	%		%		%	
Распределение пациентов	30,0	18	30,0	6	70,0	42	70,0	14
Инсулин	50,0	30	60,0	12	70,0	42	55,0	11
Метформин	83,3	50	60,0	12	45,0	27	70,0	14
Препараты СМ	55,0	33	60,0	12	66,7	40	75,0	15
Нейропатия	88,3	53	90,0	18	95,0	57	90,0	18
Ретинопатия	38,3	23	50,0	10	35,0	21	15,0	3
Нефропатия	21,7	13	30,0	6	15,0	9	20,0	4
Катаракта	28,3	17	40,0	8	45,0	27	45,0	9
ГБ	83,3	50	100	20	93,3	56	95,0	19
ИБС	40,0	24	40,0	8	48,3	29	45,0	9
ИМ	11,7	7	0	–	10,0	6	5,0	1
ОНМК	0	–	20,0	4	18,3	11	15,0	3

Примечание – статистически достоверных различий не выявлено

Однако существенных различий в лечении СД2, частоте макро- и микрососудистых осложнений выявить не удалось.

Таким образом, наблюдаемая группа больных с сочетанной патологией – СД2 и ЖКБ – представлялась нам неоднородной по значимости патогенетических механизмов нарушения углеводного обмена. У больных с предшествующим СД2 ведущую роль в патогенезе диабета играла инсулинорезистентность, а развитие ЖКБ мы расценивали как проявление ДАН ЖП. У больных с развитием СД2 на фоне нередко многолетней ЖКБ важным патогенетическим фактором законно считать дефицит секретагогов ЖКТ. Исходя из этого, можно было предполагать, что будут значимые различия в течении СД2. Однако оказалось, что хронология формирования сочетанной патологии существенной роли в состоянии углеводного обмена не играет: СД2 при коморбидной патологии протекает однотипно.

5.2. Анализ инсулинсекреторной функции бета-клеток поджелудочной железы при сочетании сахарного диабета 2-го типа и желчнокаменной болезни

Средний возраст пациентов с впервые выявленным СД2 составил $53,0 \pm 1,2$ лет, при сочетанной патологии с более длительным анамнезом заболеваний – $58,8 \pm 2,4$ лет, у больных ЖКБ – $49,8 \pm 5,2$ лет. У всех больных было ожирение или избыточная масса тела, за исключением 6 из 26 пациентов (23,1 %) с изолированной ЖКБ, у которых масса тела была нормальной. Средний ИМТ у пациенток с впервые выявленным СД2 составил $36,7 \pm 3,3$ кг/м², существенно ниже ИМТ оказался только у больных ЖКБ без СД2 – $29,2 \pm 3,0$ кг/м², $p = 0,021$. На рисунке 22 показаны средние уровни С-пептида крови у обследованных больных.

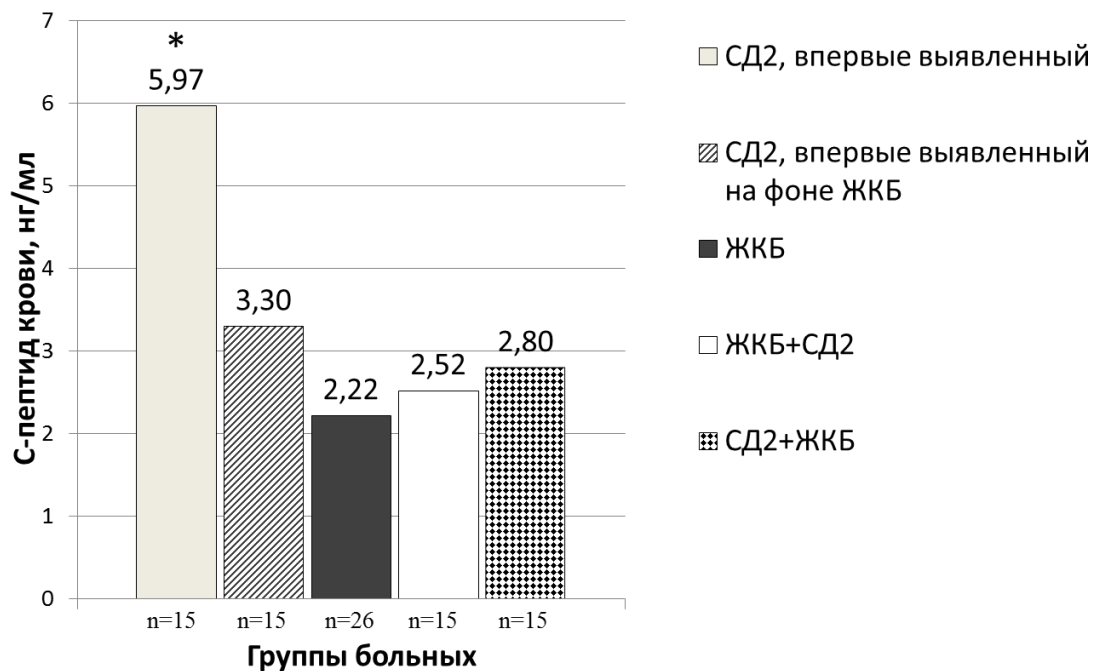


Рисунок 22 – Средний уровень С-пептида крови у обследованных больных

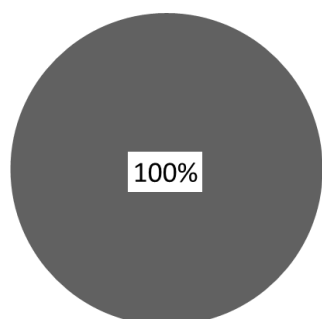
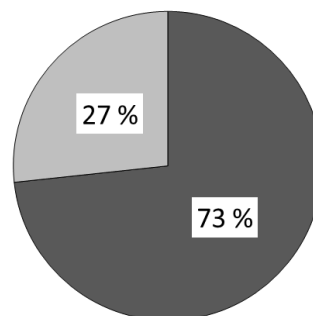
* - статистически достоверное различие уровня С-пептида у больных с впервые выявленным СД2 по сравнению с уровнем С-пептида у больных других групп ($p < 0,05$)

Уровень С-пептида в крови при ЖКБ почти в 2 раза ниже, чем у больных с впервые выявленным СД2, независимо от того, сочетается ЖКБ с СД2 или является единственной патологией. Самый низкий его уровень отмечен у пациентов с ЖКБ без СД2. В группах пациенток с сочетанной патологией средний уровень С-пептида крови находился в пределах нормальных значений. При сочетании ЖКБ и СД2 на секрецию инсулина влияли 2 основных патогенетических фактора: инсулинорезистентность, свойственная СД2, и нарушение секреции инсулина из-за дефицита нейрогормонов-секретогогов ЖКТ, что неизбежно у больных ЖКБ. Общеизвестно, особенно это касается холецистокинина [193, 100]. При анализе инсулинсекреторной функции у больных с впервые выявленным СД2 без ЖКБ и на фоне ЖКБ стало ясно, что и без медикаментозного влияния сахароснижающих препаратов уровень С-пептида крови достоверно ниже при сочетании СД2 с ЖКБ.

Было важно оценить тенденцию секреции инсулина внутри каждой группы больных к низкой, нормальной или к повышенной. Исходя из показателей нормального уровня С-пептида крови 0,9-4 нг/мл, его значения 0,89 нг/мл и меньше, говорили о сниженной секреции инсулина, а 4 нг/мл и больше – о повышенной. Используя точный критерий Фишера (ϕ), рассчитывали частоту сниженного, нормального и повышенного уровня С-пептида крови в каждой группе и сопоставляли с частотой данных показателей у больных с впервые выявленным СД2. Сниженная секреция инсулина наблюдалась в единичных случаях: у двух пациенток с ЖКБ (7,7 %), у 6 больных (13,3 %) в группах с сочетанной патологией - СД2 и ЖКБ ($\phi = 1,64$; $p > 0,05$). В таблице 23 представлена качественная характеристика уровня С-пептида крови и сравнение показателей у больных всех групп, на рисунке 23 – у больных с впервые выявленным СД2.

Таблица 23 – Качественная характеристика уровня С-пептида крови

Группы больных	С-пептид крови, %		
	Снижен	В норме	Повышен
Группа 1а (ЖКБ+СД2) n = 15	10,0	66,7	23,3
Группа 2а (СД2+ЖКБ) n = 15	20,0	33,3	46,7
Группа 1С (впервые выявленный СД2) n = 15	0	0	100
Группа 2С (впервые выявленный СД2 на фоне ЖКБ) n = 15	0	73,3	26,6
ЖКБ n = 26	7,7	80,8	11,5
Значимые различия p < 0,01	—	2а–ЖКБ	1С– 1а,2а,2С,ЖКБ 2а–ЖКБ

Впервые выявленный
СД2 без ЖКБВпервые выявленный СД2
на фоне ЖКБ

■ С-пептид в норме
 ■ С-пептид повышен

Рисунок 23 – Инсулинсекреторная функция у больных

Из таблицы 23 видно, что при впервые выявленном СД2 без ЖКБ у всех больных выражена инсулинорезистентность и гиперинсулинизм, уровень С-пептида в крови повышен в 100 %. Это достоверно чаще по сравнению со всеми остальными группами пациентов. Известно, что основным патогенетическим фактором развития СД2, в том числе у наблюдаемых больных, является инсулинорезистентность и как следствие - компенсаторный гиперинсулинизм. Также повышенный уровень С-пептида крови достоверно чаще встречался в группе больных, у которых СД2 предшествовал развитию ЖКБ, по сравнению с больными ЖКБ. Нормальная секреция инсулина чаще отмечалась у пациенток с ЖКБ (80,8 % случаев, $n = 21$) по сравнению с больными ЖКБ, развившейся на фоне СД2 (33,3 %, $n = 5$), $p < 0,01$ (табл. 23).

Как видно из таблицы 23 и рисунка 23, при впервые выявленном СД2 (до медикаментозной сахароснижающей терапии), которому предшествовала ЖКБ, в большинстве случаев (73,3 %) уровень С-пептида в крови был в пределах нормальных значений, а повышенная его секреция наблюдалась лишь у 26,6 % больных.

Помимо перечисленных групп больных, содержание С-пептида в крови проверено у 23 пациентов с СД2, регулярно получающих метформин в составе сахароснижающей терапии. У 15 пациентов этой группы (65,2 %) уровень С-пептида крови был в пределах нормы, у 5 (21,7 %) – умеренно повышен, у 3-х женщин (13 %) – снижен. Клинические наблюдения показали, что лечение метформином больных с сочетанной патологией тоже эффективно, поскольку инсулинорезистентность характерна не только для СД2, но и для ЖКБ [154, 157].

Таким образом, на основании результатов исследования уровня С-пептида крови ясно, что наличие ЖКБ у больных СД2 снижает инсулинсекреторную функцию бета-клеток поджелудочной железы, что проявляется нормальным, а не повышенным уровнем С-пептида крови. Можно полагать, что инсулинорезистентность продолжает играть ведущую роль в патогенезе СД2 и у больных с ЖКБ. Но возникающий при ЖКБ дефицит секретагогов желудочно-кишечного тракта, что общеизвестно, вызывает меньшую секрецию инсулина.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящее время как СД, так и ЖКБ называют неинфекционными эпидемиями XXI века [12, 26, 97, 99, 160]. По данным Международной диабетической федерации, на 2015 год численность больных СД в мире составила 415 миллионов человек, из них доля больных СД2 превышает 90 %. В то же время ЖКБ – одно из самых распространенных заболеваний человечества, а холецистэктомия во многих странах мира является одной из самых частых операций [15]. Наряду с этим, и СД2, и ЖКБ стали чаще встречаться у молодых [14, 20, 31, 67]. Как известно, имеется общность факторов риска развития СД2 и ЖКБ, к которым относятся ожирение, пожилой возраст, повышенное употребление животных жиров и легко усваиваемых углеводов, малоподвижный образ жизни. Однако многие вопросы такой сочетанной патологии остаются недостаточно изученными.

Нет чёткого ответа, как часто встречается сочетание СД2 и ЖКБ. В доступной литературе не найдено сравнительной оценки клинического течения СД2, возникшего до ЖКБ, и СД2, развившегося на фоне ЖКБ. Не описаны изменения в течении СД2 при присоединении ЖКБ. Нет точных данных о том, влияют ли изменения гормональной функции желудочно-кишечного тракта при ЖКБ на инсулинпродуцирующую функцию бета-клеток поджелудочной железы, а, следовательно, и на инсулинопотребность при СД2. Также недостаточно данных о том, как влияет сочетание СД2 и ЖКБ на липидный дистресс-синдром. Вопрос о секреции при сочетанной патологии адипонектина, как одного из самых значимых антиатерогенных факторов [51], требует дальнейшего изучения. Решение этих вопросов практически важно.

Выполненная работа представляет собой простое одномоментное исследование, целью которого было изучить встречаемость желчнокаменной болезни у больных сахарным диабетом 2-го типа, оценить метаболические особенности, секрецию адипонектина и инсулинпродуцирующую функцию бета-

клеток поджелудочной железы при сочетанной патологии – сахарном диабете 2-го типа и желчнокаменной болезни. Для реализации цели было поставлено 4 задачи. Первой задачей являлось изучение встречаемости желчнокаменной болезни у стационарных больных сахарным диабетом 2-го типа в Пермском регионе. Эпидемиологические исследования заболеваемости ЖКБ свидетельствуют о том, что количество больных в мире каждое десятилетие увеличивается как минимум вдвое [9]. В разных странах мира частота ЖКБ колеблется от 5 до 40 % от численности населения, в среднем составляя 10 %. В России распространенность ЖКБ в зависимости от региона колеблется от 3 до 12 %, в среднем составляя около 10 % [9, 21]. По данным исследования NATION, проведенного в период с 2013 по 2015 гг., частота СД2 в России составила 5,4 %. При этом данные распространенности СД2 в федеральных округах варьировали от 4,4 % в Сибирском федеральном округе до 6,6 % в Северо-Кавказском федеральном округе [26]. Наряду с этим повсеместно возрастает и частота сочетания этих заболеваний – СД2 и ЖКБ. Chen L. и соавторы в своём обзоре по эпидемиологии, управлению, экономической оценке и скринингу ЖКБ у больных СД2 в 2015 г. систематизировали данные по этой проблеме, проанализировав исследования, проведенные с 1996 по 2014 гг. в 13 странах мира [127]. Кроме того, в 2014 г. опубликованы результаты мета-анализа частоты сочетания СД с ЖКБ у жителей некоторых континентов и стран с разным экономическим и социальным уровнем (США, Китая, Швеции, Германии, Нигерии, Новой Зеландии и др.); всего проанализирована частота ЖКБ у 383895 больных СД и у 421461 человека контрольной группы без СД. Повсеместно у больных СД ЖКБ встречалась достоверно чаще, чем у лиц контрольной группы [222]. Однако, в представленных работах нет данных по состоянию этого вопроса в России, поэтому изучение встречаемости ЖКБ у больных СД2 в Пермском регионе представляло особый интерес.

Сплошным методом были отобраны из архивных материалов отделения эндокринологии ПККБ данные 487 пациентов с СД2. Всем больным проводилось УЗИ печени, желчного пузыря и протоков, поджелудочной железы, в результате

чего у 224 больных (46 %) выявлена ЖКБ. Частота ЖКБ у жителей Пермского региона с СД2, проходивших стационарное лечение, превысила показатели других стран. В связи с этим было важно провести анализ по факторам риска СД2 и ЖКБ (ожирение, пол, возраст, нарушение липидного обмена), а также сравнить больных в зависимости от наличия или отсутствия ЖКБ.

При СД2 без ЖКБ ИМТ в среднем составил $33,4 \pm 0,9$ кг/м², при СД2 в сочетании с ЖКБ – $34,3 \pm 1,1$ кг/м² ($p = 0,260$). Превалировало ожирение 1 степени ($n = 190$). Морбидное ожирение при изолированном СД2 выявлено в 12,9 % случаев ($n = 34$), при сочетании СД2 с ЖКБ – в 16,5 % случаев ($n = 37$), $p > 0,05$. Повышение ИМТ у женщин было более выражено по сравнению с мужчинами (соответственно, $34,0 \pm 0,8$ кг/м² и $32,3 \pm 1,5$ кг/м², $p = 0,041$). Достоверных различий по средним значениям ИМТ в зависимости от возраста, наличия или отсутствия ЖКБ, не выявлено. Гиперхолестеринемия и/или дислипидемия выявлены у подавляющего большинства больных.

Соотношение мужчин и женщин среди всех обследованных пациентов – 1:3,3 (113:374). Особенно это соотношение отличалось при сочетании СД2 и ЖКБ: 1:6,7 (29:195); а также в зависимости от возраста (в возрасте 25-59 лет – 1:2,3, в возрасте 60-92 года – 1:5,3). У женщин ЖКБ выявлена в 51,9 % случаев ($n = 194$), у мужчин – в 25,7 % ($n = 29$), $p < 0,0001$. Частота ХЭ также оказалась выше у женщин (45,5 %, $n = 88$) по сравнению с мужчинами (24,1 %, $n = 7$), $p = 0,02$. Таким образом, наши данные подтверждают, что ЖКБ болеют преимущественно женщины, в том числе с СД2.

Возраст пациентов составил от 25 до 92 лет, большая часть из них – больные 60 лет и старше (49,0 %, $n = 239$), несколько меньше – пациенты среднего возраста от 45 до 59 лет (44,8 %, $n = 218$) и небольшая группа пациентов от 25 до 44 лет (6,2 %, $n = 30$). Средний возраст пациентов ($M \pm 2m$) при изолированном СД2 составил $57,3 \pm 1,2$ лет, при его сочетании с ЖКБ – $60,2 \pm 1,2$ лет. Давность СД2 у этих больных не отличалась и в среднем равнялась $10,43 \pm 1,15$ и $9,67 \pm 1,13$ лет. Достоверное увеличение частоты ЖКБ у больных СД2 наблюдалось с увеличением возраста пациентов: в возрасте до 44 лет она

составила 27,6 %, от 45 до 59 лет – 39,4 %, у больных 60 лет и старше – 55,3 % ($p < 0,005$). Частота ХЭ в зависимости от возраста не отличалась и составила от 39 % до 44 %.

ХЭ перенесли 42,5 % больных ЖКБ ($n = 95$), частота ХЭ среди всех обследованных больных составила 19,5 %. Хотя давность ЖКБ во многих случаях выяснить не удалось, можно полагать, что чаще ЖКБ предшествовала СД2, так как известно, что среди пациентов с ЖКБ в большинстве случаев холецистэктомия была выполнена до развития СД2 ($n = 69$, 72,6 %). По полученным данным, давность СД2 более 10 лет с сопутствующей ЖКБ выявлена в 48 % случаев, при изолированном СД2 – в 55 %, $p > 0,05$. При длительном течении СД2 возможно возникновение автономной нейропатии ЖП, вызывающей нарушение желчеотделения и развитие ЖКБ. Этот вопрос недостаточно изучен, в доступной литературе встретились единичные публикации о частоте автономной нейропатии ЖП. Не выявлено достоверных различий в содержании в крови АЛТ, АСТ, билирубина, креатинина, С-пептида, НвА1С, липидов в зависимости от наличия или отсутствия ЖКБ. Частота повышения цитолитических ферментов АЛТ и АСТ составила 29,5 % ($n = 131$).

Таким образом, встречаемость ЖКБ у госпитализированных больных СД2 в Пермском регионе составляет 46 %. У женщин, больных СД2, ЖКБ встречается в 2 раза чаще по сравнению с мужчинами, что объясняется дополнительными гормональными патогенетическими механизмами формирования ЖКБ [1, 60]. Среди всех больных, перенёвших ХЭ, в 76 % случаев ЖКБ предшествовала формированию СД2. Частое возникновение ЖКБ у больных СД2 вызывает общность этиологических факторов обоих заболеваний: ожирение, пожилой возраст, дислипидемия.

Для решения последующих задач в исследование вошли 60 женщин с сочетанием СД2 и ЖКБ, группу сравнения составили 20 женщин с СД2 без ЖКБ. В зависимости от последовательности возникновения заболеваний было выделено 2 группы больных: в 1-ю группу вошли 40 пациенток, у которых СД2 развился на фоне ЖКБ; 2-ю группу составили 20 пациенток, у которых СД2 предшествовал

развитию ЖКБ. Всем больным основных групп исследования проведено углублённое общеклиническое обследование. Особое внимание уделялось выявлению жалоб, сбору подробного анамнеза заболеваний, оценке нарушений пищевого поведения пациентов.

Второй задачей явилось исследовать уровень в крови антиатерогенного гормона – адипонектина – у больных сахарным диабетом 2-го типа в сочетании с желчнокаменной болезнью и оценить состояние липидного обмена при коморбидной патологии. Адипонектин – гормон жировой ткани, открытый Филиппом Шерером более 20 лет назад. Несмотря на это, с каждым годом интерес к его роли в организме человека только растёт. Известно, что этот адипокин принимает участие в липидном обмене, являясь мощным атеропротектором [23, 51, 62]. Также он является пока единственным известным гормоном, устраняющим инсулинорезистентность, причём не только в жировой ткани, но и в печени, а также в мышцах [55], что очень важно учитывать у больных СД2. Как показывают данные многих исследований, снижение секреции адипонектина наблюдается при ожирении [72], СД2 [47], АГ и нарушении липидного обмена [167], НАЖБП и ЖКБ [147, 161, 207]. Однако, недостаточно изучен вопрос о секреции и действии этого гормона у больных полиморбидной патологией, включающей СД2, ЖКБ, АГ, ожирение и НАЖБП.

Секреция адипонектина изучена у 32 больных, входящих в основную группу исследования, из них у 22 пациентов с сочетанием СД2 и ЖКБ и 10 женщин с изолированным СД2 (группа сравнения). У этих больных также имелись АГ, ожирение, НАЖБП, то есть полиморбидная патология. Возраст наблюдаемых больных – от 43 до 73 лет. Пациентки сопоставимы по полу (все женщины) и возрасту: средний возраст при сочетании СД2 с ЖКБ – $58,7 \pm 2,5$ лет, при отсутствии ЖКБ – $55,8 \pm 4,4$ лет ($p = 0,689$). Давность нарушения жирового обмена у всех больных превышала 10 лет. Среднее значение ИМТ при сочетании СД2 и ЖКБ составило $38,8 \pm 4,2$ кг/м², при СД2 без ЖКБ – $34,3 \pm 6,5$ кг/м². ($p = 0,317$). Для оценки нормальных показателей уровня адипонектина крови была

набрана группа из 10 практически здоровых молодых женщин в возрасте от 21 до 31 года.

У здоровых женщин уровень адипонектина в крови колебался от 16,6 до 19,8 мкг/мл и в среднем составил $17,6 \pm 0,4$ мкг/мл. У больных изолированным СД2 значения адипонектина крови оказались достоверно ниже: $14,4 \pm 0,3$ мкг/мл ($p < 0,001$), при этом они варьировали от 12,8 до 15,5 мкг/мл. Также достоверно ниже оказался уровень адипонектина крови при сочетанной патологии в отличие от практически здоровых ($p = 0,006$), он составил $15,8 \pm 0,4$ мкг/мл, колебания от 11,7 до 18,6 мкг/мл. Секреция адипонектина крови не зависела от последовательности развития сочетанной патологии. При сравнении группы больных коморбидной патологией с изолированным СД2 были выявлены достоверные различия: уровень адипонектина крови при сочетании СД2 с ЖКБ оказался выше, чем при СД2 без ЖКБ ($p = 0,023$). В 2005 г. было проведено исследование, в результате которого авторы высказали предположение, что адипонектин элиминируется печенью и выделяется в желчь [144]. Если придерживаться такого же мнения, то при анализе полученных данных у наблюдаемых больных, можно полагать, что при полиморбидности у больных ЖКБ замедляется экскреция адипонектина из-за застоя желчи, что выражается в повышении его значений в крови. Однако нет полной уверенности в том, что можно применить к обследованным нами больным результаты исследования F. Taske и соавт., поскольку они наблюдали больных циррозом печени [144].

Отрицательная корреляция выявлена между уровнем адипонектина крови и ИМТ ($r = -0,54$; $p = 0,035$), что подтверждает данные других исследований [105, 214]. До настоящего времени нет чёткого обоснования, почему у больных ожирением уровень адипонектина снижается, несмотря на увеличение количества адипоцитов, продуцирующих этот адипокин. Многие исследователи предполагают, что при ожирении вследствие увеличения объёма и количества адипоцитов происходит повышение синтеза и секреции адипокинов и цитокинов (лептин, апелин, фактор некроза опухолей альфа, ингибитор активатора плазминогена 1 типа, интерлейкин-6 и др.), ингибирующих синтез и секрецию

адипонектина [51]. Самый низкий уровень адипонектина крови – 11,4 мкг/л – отмечен у пациентки 1 группы с ИМТ, равным 47 кг/м². При максимальном ИМТ – 64 кг/м² – его уровень составил 13,6 мкг/мл.

В литературе противоречивы сведения о влиянии метформина на секрецию адипонектина. Одни авторы утверждают, что на фоне приёма метформина уровень адипонектина в крови повышается [148], другие придерживаются противоположного мнения [173]. Результаты нашего исследования показали, что уровень адипонектина крови при монотерапии метформином оказался достоверно ниже, чем при его комбинации с препаратом из группы сульфонилмочевины и инсулином продлённого действия или при отсутствии в лечении СД2 метформина (соответственно $13,7 \pm 0,7$; $16,3 \pm 0,5$; $16,1 \pm 0,4$ мкг/мл, $p < 0,05$). Механизмы этого требуют дальнейшего изучения.

Состояние липидного обмена проанализировано у больных из архивного материала, основных групп исследования и отдельно у пациенток, у которых был определён уровень адипонектина в крови. Гиперхолестеринемия и / или дислипидемия выявлены у всех больных. Показатели достоверно отличались от целевых значений для больных СД2. Различий в показателях липидного спектра среди обследованных пациентов в зависимости от пола, возраста больных, наличия или отсутствия у них ЖКБ, не выявлено, за исключением более низкого уровня ЛПВП у мужчин, что закономерно (влияние андрогенов).

Хотя изменения липидограммы не всегда можно было отнести к конкретному типу дислипидемии, вероятно, в связи с влиянием сразу нескольких атерогенных факторов, при сочетании СД2 с ЖКБ достоверно чаще встречался 2а тип (соответственно 15 и 0 %, $\phi = 3,6$, $p < 0,01$), а при изолированном СД2 – изолированная гипоальфахолестеринемия (соответственно 43,3 и 13,3 %, $\phi = 3,08$, $p < 0,01$). В группе сравнения повышение ТГ выявлено лишь 55 % случаев ($n = 11$), несмотря на характерную для больных СД2 гипертриглицеридемию.

Как и следовало ожидать, показатели липидного спектра у больных, у которых был определен уровень адипонектина в крови, не отличались от таковых в общей группе пациентов. Достоверной корреляции значений адипонектина в

крови с показателями липидного спектра не наблюдалось ни в одной группе больных, что противоречит данным некоторых исследований [23, 105, 206]. Это связано со сложной регуляцией липидного обмена и влиянием других факторов у наблюдаемых больных. К настоящему времени изучены и общепризнаны механизмы патогенеза нарушений липидного обмена при СД2 и ЖКБ. Ожирение и инсулинорезистентность являются общими факторами развития дислипидемии для этих заболеваний, но при ЖКБ имеются другие значимые причины: дисбиоз кишечника, эндотоксинемия, блокада ретикуло-эндотелиальной системы в печени, нарушение синтеза и энтерогепатической циркуляции желчных кислот.

Полученные данные важны, так как показывают, что больные СД2, в том числе при сочетании с ЖКБ, лишаются эндогенного защитного антиатерогенного фактора. У наблюдаемых пациентов одновременно несколько факторов оказывали влияние на уровень адипонектина в крови. Однако при ЖКБ не было его критического снижения, а наблюдалось даже повышение по сравнению с изолированным СД2. Этот вопрос требует дальнейшего изучения. У больных коморбидной патологией в развитии дислипидемии принимают участие механизмы патогенеза, типичные и для СД2, и для ЖКБ. Несмотря на дополнительные атерогенные факторы у больных СД2 в сочетании с ЖКБ, ожидаемого усугубления дислипидемии при коморбидной патологии не выявлено. Однако характерны отличия в типах нарушения липидного обмена.

Изучить частоту и течение неалкогольной жировой болезни печени, степень цитолиза у больных с сочетанной патологией – сахарным диабетом 2-го типа и желчнокаменной болезнью (третья задача) было важно, поскольку эти вопросы пока недостаточно изучены. Известно, НАЖБП является одним из важных факторов, усугубляющих атерогенез [30, 46, 158, 209]. Было необходимо проверить наличие НАЖБП у наблюдаемых больных, поскольку инсулинорезистентность, особенно печеночной ткани, приводит к замене гликогена в гепатоцитах на жировую инфильтрацию. Важным является факт, что НАЖБП, протекая нередко бессимптомно, в том числе и у больных СД2, усугубляет нарушение липидного и углеводного обменов, создавая трудности в

подборе сахароснижающей терапии, а также является независимым фактором риска сердечно-сосудистой патологии [30, 64, 180]. Также НАЖБП является одним из факторов риска развития ЖКБ [21, 68, 98, 146]. Однако, в доступной литературе нет убедительных данных о том, что ЖКБ приводит к НАЖБП.

При сочетании СД2 с ЖКБ НАЖБП выявлена в 100 % случаев. У больных изолированным СД2 НАЖБП имела в 65 % случаев ($n = 13$), $p < 0,01$. При этом НАЖБП сопровождалась умеренной гепатомегалией у 46 больных (76,7 %) с коморбидной патологией и в 12 случаях (60 %) при СД2 без ЖКБ. При сочетании СД2 и ЖКБ размеры печени в среднем превышали норму: кранио-каудальный размер левой доли составил 105 ± 9 мм, передне-задний размер левой доли – 77 ± 12 мм, передне-задний размер правой доли – 126 ± 7 мм, косой вертикальный размер правой доли – 153 ± 9 мм. При изолированном СД2 размеры печени тоже часто превышали норму и в среднем составили 101 ± 11 , 75 ± 11 , 118 ± 13 , 152 ± 16 мм. Средние значения размеров печени у больных с сочетанной патологией и изолированным СД2 достоверно не отличались. Несмотря на наличие НАЖБП у многих пациенток, систематическое лечение гепатопротекторными препаратами не проводилось ни в одном случае. В среднем диаметр холедоха у больных 1-й группы составил $6,7 \pm 0,6$ мм, во 2-й группе – $6,1 \pm 1,3$ мм, в группе сравнения – $4,5 \pm 0,4$ мм, что достоверно меньше, чем в 1-й группе ($p < 0,001$). Это закономерно, поскольку большая часть больных 1-й группы перенесли в анамнезе холецистэктомию, вследствие чего у них развился ПХЭС. Выявлена положительная зависимость диаметра холедоха от давности ЖКБ ($r = 0,71$; $p = 0,036$).

На момент обследования повышение печёночных ферментов АЛТ и АСТ наблюдалось у 20 больных, из них у 11 пациенток (27,5 %) 1-й группы, у 5 женщин (25 %) – 2-й, у 4-х больных (20 %) из группы сравнения, $p > 0,05$. Достоверной разницы в частоте цитолиза и средних значениях трансаминаз в группах больных не выявлено. В среднем показатели АЛТ и АСТ не превышали норму. Однако при цитолизе они равнялись $51,6 \pm 5,5$ и $43,3 \pm 4,6$ ед./л у больных 1-й группы, $59,5 \pm 15,3$ и $62,7 \pm 7,3$ ед./л – 2-й группы, $58,1 \pm 13,6$ и $47,5 \pm 6,3$ ед./л

– группы сравнения. Следовательно, цитолитический синдром у наблюдаемых больных был умеренным. При анализе корреляционных взаимосвязей выявлено, что в 1-й группе уровни печёночных ферментов крови АЛТ и АСТ умеренно достоверно были связаны с давностью СД2 (соответственно $r = -0,356$; $p = 0,024$ и $r = -0,326$, $p = 0,04$), во 2-й группе больных уровень в крови АЛТ достоверно положительно коррелировал с креатининемией ($r = 0,519$; $p = 0,027$), размерами правой доли печени ($r = 0,521$; $p = 0,029$), уровень АСТ крови – с креатининемией ($r = 0,603$; $p = 0,008$), размерами правой доли печени ($r = 0,61$; $p = 0,007$). То есть цитолиз сопровождался закономерным повышением выраженности гепатомегалии. Положительная корреляция уровня цитолитических ферментов с уровнем креатинина крови может указывать на нарушение дезинтоксикационной функции печени и риск развития гепаторенального синдрома. В остальных случаях не найдено корреляционных взаимосвязей между уровнем в крови печёночных ферментов АЛТ и АСТ и содержанием в крови билирубина, креатинина, HbA1C, С-пептида, показателями липидного спектра, размерами печени, холедоха и поджелудочной железы, давностью СД2 и ЖКБ ($R < 0,3$; $p > 0,05$).

По данным медицинской документации у 39 больных (65 %) давность НАЖБП составила более 10 лет (в среднем, $15,4 \pm 2,6$ лет). Трансформации НАЖБП в цирроз печени не было ни в одном случае. Увеличение размеров селезенки, расширение воротной и селезеночной вен, а также другие признаки портальной гипертензии отсутствовали у всех больных. Это можно объяснить систематической терапией метформином, который снижает или устраняет инсулинорезистентность [75] – ведущий механизм патогенеза НАЖБП.

Наряду с зарегистрированными легкими гипогликемическими состояниями, подтвержденными измерениями уровня глюкозы в крови, у больных с сочетанной патологией были скрытые гипогликемии, проявляющиеся желанием срочно поесть и эмоциональной неустойчивостью. Больные в такие моменты не проводили самоконтроль гликемии и, как правило, нарушали диету.

Ясно, что обеднение печени гликогеном при НАЖБП способствует появлению подобных скрытых гипогликемий.

Таким образом, у пациентов с сочетанной патологией СД2 и ЖКБ значительно чаще развивается НАЖБП по сравнению с больными изолированным СД2. Доказано, НАЖБП не проявляется выраженной симптоматикой, но она препятствует соблюдению больными врачебных рекомендаций по диетотерапии СД2, способствует нарушению компенсации углеводного обмена и ухудшает прогноз заболеваний, поскольку общепризнанно является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний [30, 180]. Нет сомнений в необходимости профилактики и систематического лечения НАЖБП у больных с сочетанием СД2 и ЖКБ.

Последней задачей явился анализ состояния углеводного обмена и инсулинпродуцирующей функции бета-клеток поджелудочной железы по уровню С-пептида крови у больных с изучаемой коморбидной патологией. У пациентов в возрасте до 44 лет уровень HbA1C был достоверно ниже по сравнению с больными среднего и пожилого возраста (соответственно, $8,75 \pm 0,98 \%$, $10,35 \pm 0,35 \%$ и $9,91 \pm 0,3 \%$, $p < 0,05$), что связано с увеличением давности СД2 у больных старших возрастных групп. Максимальный уровень в крови HbA1C при сочетании СД2 с ЖКБ составил $15,9 \%$, при изолированном СД2 – $16,3 \%$. Отсутствовали достоверные различия в показателях тощачовой и постпрандиальной гликемии между больными с сочетанной патологией и изолированным СД2. Почти по всем показателям гликемического профиля значения гликемии стали достоверно ниже к концу госпитализации по сравнению с данными во время поступления в стационар и у больных СД2 в сочетании с ЖКБ, и у больных СД2 без ЖКБ. Эффективность стационарного лечения СД2 у больных с сочетанием СД2 и ЖКБ была одинаковой, независимо от того, имеется камненосительство или была проведена ХЭ.

Несмотря на одинаковый рацион питания у всех больных основной группы наблюдения, отмечались большие колебания значений гликемии. Уровень глюкозы крови натощак при поступлении в эндокринологическое отделение у

пациенток 1-й группы варьировал от 3,8 до 21,2 ммоль/л, через 2 часа после еды – от 5,8 до 21,8 ммоль/л, перед сном (22:00) – от 3,3 до 20,9 ммоль/л. Во 2-й группе больных также отмечался широкий диапазон показателей гликемии в разное время суток: утром натощак – от 6,6 до 17,0 ммоль/л, через 2 часа после завтрака – от 6,0 до 22,2 ммоль/л, в 22.00 – от 6,3 до 25,0 ммоль/л. При изолированном СД2 колебания уровня гликемии были несколько меньше и соответственно составили от 4,7 до 16,0 ммоль/л, от 4,9 до 18,3 ммоль/л, от 6,1 до 16,8 ммоль/л. Таким образом, хронология формирования сочетанной патологии существенной роли в состоянии углеводного обмена не играет: СД2 при коморбидной патологии протекает однотипно.

Нейрогормоны ЖКТ, в первую очередь холецистокинин, являются мощными секреторагами инсулина. Если при СД2 их секреция не претерпевает существенных изменений, то при ЖКБ она нарушается [100, 170, 193], особенно это касается холецистокинина. Следовательно, и секреция инсулина при этих заболеваниях должна отличаться. В связи с тем, что лечение СД2 может оказывать влияние на содержание С-пептида крови, было важно проконтролировать его уровень в крови у больных с впервые выявленным СД2 до применения каких-либо сахароснижающих препаратов. С-пептид крови был исследован у 86 поликлинических больных, из них 30 – с впервые выявленным СД2: группу 1С составили 15 больных с изолированным СД2, группу 2С – 15 человек с СД2, выявленным на фоне ЖКБ. Также С-пептид крови проверен в группе 1а (ЖКБ+СД2) – 15 больных СД2, развившемся на фоне ЖКБ, и 2а (СД2+ЖКБ) – 15 пациентов с СД2, на фоне которого возникла ЖКБ. Помимо этого, уровень С-пептида определён у 26 больных ЖКБ без СД2. Подобных исследований в отечественной и зарубежной литературе не найдено.

Группы сопоставимы по полу (все женщины) и возрасту. У всех больных было ожирение или избыточная масса тела, за исключением 6 из 26 пациентов (23,1 %) с изолированной ЖКБ, у которых масса тела была нормальной. Средний ИМТ у пациенток с впервые выявленным СД2 составил $36,7 \pm 3,3$ кг/м²,

существенно ниже ИМТ оказался только у больных ЖКБ без СД2 – $29,2 \pm 3,0$ кг/м², $p = 0,021$.

У пациентов с впервые выявленным СД2 без ЖКБ уровень С-пептида крови составил $5,97 \pm 1,05$ нг/мл, с впервые выявленным СД2 на фоне ЖКБ – $3,3 \pm 0,88$ нг/мл, $p < 0,05$. У больных ЖКБ отмечен самый низкий уровень С-пептида крови ($2,22 \pm 0,42$ нг/мл). Секреция инсулина существенно не отличалась в зависимости от последовательности развития заболеваний при сочетании СД2 и ЖКБ: в случае, если ЖКБ предшествовала диабету, уровень С-пептида крови равнялся $2,52 \pm 0,63$ нг/мл; при ЖКБ, развившейся на фоне СД2 – $2,8 \pm 0,96$ нг/мл. В связи с большими колебаниями в значениях С-пептида крови, рассчитывали частоту сниженного, нормального и повышенного его уровня в каждой группе и сопоставляли с частотой данных показателей между группами больных. При впервые выявленном СД2 (до медикаментозного лечения), которому предшествовала ЖКБ, в большинстве случаев (73 %) уровень С-пептида в крови был в пределах нормальных значений, а повышенная его секреция наблюдалась лишь у 27 % больных. Это достоверно реже по сравнению с больными с впервые выявленным СД2, у которых в 100 % определено повышенное содержание в крови С-пептида. Также повышенный уровень С-пептида крови достоверно чаще встречался в группе больных, у которых СД2 предшествовал развитию ЖКБ, по сравнению с больными ЖКБ (соответственно 46,7 и 11,5 %, $p < 0,01$). Сниженная секреция инсулина наблюдалась в единичных случаях: у двух пациенток с ЖКБ (7,7 %), у 6 больных (13,3 %) в группах с сочетанной патологией - СД2 и ЖКБ ($p > 0,05$). Нормальная секреция инсулина в большинстве случаев отмечалась у пациенток с ЖКБ (80,8 %, $n = 21$) по сравнению с больными ЖКБ, развившейся на фоне СД2 (33,3 %, $n = 5$), $p < 0,01$. Помимо перечисленных групп больных, уровень С-пептида крови проконтролирован у 23 женщин с СД2, регулярно получающих метформин в составе сахароснижающей терапии. Было важно оценить выбор сахароснижающих препаратов и их влияние на секрецию инсулина. У 15 пациенток этой группы (65,2 %) уровень С-пептида крови был в пределах нормы, у 5 (21,7 %) – умеренно повышен, у 3-х женщин (13 %) –

снижен. Наблюдения показали, что лечение метформином больных с сочетанной патологией тоже эффективно, поскольку инсулинорезистентность характерна не только для СД2, но и для ЖКБ [152, 154].

На основании вышесказанного можно сделать вывод, что наличие ЖКБ у больных СД2 снижает инсулинсекреторную функцию бета-клеток поджелудочной железы, что проявляется нормальным, а не повышенным уровнем С-пептида крови. Можно полагать, что инсулинорезистентность продолжает играть ведущую роль в патогенезе СД2 и у больных с ЖКБ. Но возникающий при ЖКБ дефицит секретагогов желудочно-кишечного тракта, что общеизвестно, вызывает меньшую секрецию инсулина.

ВЫВОДЫ

1. Желчнокаменная болезнь у стационарных больных сахарным диабетом 2-го типа в Пермском регионе встречается в 46 % случаев, преимущественно у женщин, чаще предшествует возникновению сахарного диабета 2-го типа.
2. Уровень в крови антиатерогенного гормона – адипонектина – у больных с сочетанием сахарного диабета 2-го типа и желчнокаменной болезни снижен. Гиперхолестеринемия и/или дислипидемия выявлены у всех больных с сочетанной патологией.
3. Сочетание сахарного диабета 2-го типа с желчнокаменной болезнью в 100% случаев сопровождается развитием неалкогольной жировой болезни печени, протекающей малосимптомно или бессимптомно с умеренной степенью цитолиза.
4. У больных сахарным диабетом 2-го типа с сопутствующей желчнокаменной болезнью снижается инсулинсекреторная функция бета-клеток поджелудочной железы, реже наблюдается гиперинсулинизм, повышение уровня С-пептида в крови больных не выражено. Хронология формирования сочетанной патологии не влияет на показатели углеводного обмена.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для своевременной диагностики сочетанной патологии – сахарного диабета 2-го типа и желчнокаменной болезни – необходимо всем больным сахарным диабетом 2-го типа, особенно при большой давности заболевания и возможной бессимптомной нейропатии желчного пузыря, проводить УЗИ-контроль. Это будет способствовать выявлению «немого» камненосительства, нередко вызывающего билиогенный панкреатит, или распознаванию желчнокаменной болезни на обратимой стадии – стадии сладжа.
2. У больных желчнокаменной болезнью, особенно после холецистэктомии, необходимо проводить контроль уровня гликемии натощак 1-2 раза в год для раннего выявления нарушений углеводного обмена.
3. При выявлении коморбидной патологии необходима дополнительная оценка эффективности проводимой сахароснижающей терапии в связи со снижением инсулинсекреторной функции поджелудочной железы у таких больных.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АН – адипонектин

АСТ – аспартатаминотрансфераза

ГБ – гипертоническая болезнь

НвА1С – гликированный гемоглобин

ДАН – диабетическая автономная нейропатия

ЖКБ – желчнокаменная болезнь

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ЖП – желчный пузырь

ИА – индекс атерогенности

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМТ – индекс массы тела

НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОХ – общий холестерин

ПССП – пероральные сахароснижающие препараты

ПХЭС – постхолецистэктомический синдром

СД – сахарный диабет

СД1 – сахарный диабет 1-го типа

СД2 – сахарный диабет 2-го типа

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

ТГ – триглицериды

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХС-ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности

ХС-ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности

ХС-ЛПОНП – холестерин липопротеидов очень низкой плотности

ХЭ – холецистэктомия

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агазова, А.Р. Желчнокаменная болезнь у беременных / А.Р. Агазова, Г.С. Салихова // Научный журнал. – 2016. – Т.16, № 12. – С. 82-85.
2. Адипонектин у мужчин с абдоминальным ожирением / С.А. Бутрова [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2006. – № 2. – С. 32-36.
3. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 8-й выпуск / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова // Сахарный диабет. – 2017. – Т. 20, № 1S. – С. 1-121.
4. Аметов, А.С. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения. 2014.
5. Ассоциированные с сахарным диабетом 2 типа факторы, отягчающие прогноз инсульта, и роль инсулинотерапии / Л.Г. Стронгин [и др.] // Сборник тезисов VII Всероссийского диабетологического конгресса «Сахарный диабет в XXI веке — время объединения усилий», Москва. – 2015. – С. 150
6. Афифи, Ф. Статистический анализ: подход с использованием ЭВМ: пер с англ.: монография / Ф. Афифи, С. Эйзен. – М.: Мир, 1982. – 488 с.
7. Балаболкин, М. И. Эндокринология / М. И. Балаболкин . – Учебник. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Универсум паблишинг, 1998. – 416 с.
8. Березин, А.Е. Информативность адипонектина как маркера кардиометаболического риска / Березин А.Е., Кремзер А.А. // Запорожский мед. журнал. – 2012. – № 7. – С. 82-87.
9. Вахрушев, Я. М. Желчнокаменная болезнь: эпидемиология, факторы риска, особенности клинического течения, профилактика / Я.М. Вахрушев, Н.А. Хохлачева // Архивъ внутренней медицины. – 2016. – Т. 29, № 3. – С. 30-35.
10. Вахрушев, Я. М. Роль гормонов в развитии желчнокаменной болезни / Я.М. Вахрушев, Н.А. Хохлачева // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2008. – № 2. – С. 57-62.

11. Вербовой, А.Ф. Уровни адипонектина, резистина и инсулинорезистентность у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе / А.Ф. Вербовой, Е.С. Скудаева // Мед. альманах. – 2011. – № 5. – С. 164-166.
12. Вертепа, И.Р. Сахарный диабет в России и Украине / И.Р. Вертепа, Т.В. Салашник // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2017. – Т. 6, № 1. – С. 288.
13. Взаимосвязь уровня витамина D, содержания адипоцитокинов и метаболических нарушений у детей с ожирением / И.Л. Никитина [и др.] // Бюллетень Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. – 2013. – С. 37-46.
14. Взгляд на желчнокаменную болезнь через призму метаболического синдрома (обзор литературы) / И.Н. Григорьева [и др.] // Бюллетень СО РАМН. – 2015. – Т. 31, № 5. – С. 72-78.
15. Влияние холецистэктомии на течение желчнокаменной болезни / Я.М. Вахрушев [и др.] // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. – 2016. – № 2. – С. 39-43.
16. Вовк, Е. Гастроинтестинальные осложнения сахарного диабета / Е. Вовк // Врач. – 2013. – № 12. – С. 6-18.
17. Гаус, О. В. Патогенетические особенности поражения органов гепатобилиарной системы у больных метаболическим синдромом / О.В. Гаус, В.А. Ахмедов // Казанский медицинский журнал. – 2014. – Т. 95, № 1. – С. 70-74.
18. Гербали, О.Ю. Прогностическое значение изменений клеточного иммунитета у пациентов с сахарным диабетом и метаболическим синдромом при проведении симультанных операций / О.Ю. Гербали, А.В. Костырной, А.В. Петров // Кубанский научный медицинский вестник. – 2014. – Т. 95, № 5. – С. 650-654.
19. Гербали, О.Ю. Распространенность симультанной патологии у больных с желчнокаменной болезнью и метаболическим синдромом. / О.Ю. Гербали,

- А.В. Костырной // Кубанский научный медицинский вестник. – 2014. – № 5. – С. 26-29.
20. Гончар, В.Н. Этиология и патогенез сахарного диабета 2-го типа у лиц молодого возраста / В.Н. Гончар, Е.Б. Башнина, Н.В. Ворохобина // Вестник Северо-западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2011. – Т. 3, № 1. – С. 64-66.
 21. Григорьева, И.Н. Основные факторы риска желчнокаменной болезни / И.Н. Григорьева // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2007. – Т. 17, № 6. – С. 17-22.
 22. Григорьева, И.Н. Роль гиперлипидемии при желчнокаменной болезни / И.Н. Григорьева, С.К. Малютина, М.И. Воевода // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2010. - №4. – С. 64-68.
 23. Дворяшина, И.В. Адипонектин, дислипидемии, инсулин: взаимосвязи и влияние на риск развития рецидива стенокардии у мужчин после реваскуляризации миокарда / И.В. Дворяшина, Т.В. Супрядкина // Атеросклероз и дислипидемии. – 2014. – Т. 17, № 4. – С. 25-31.
 24. Дедов, И.И. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко. – М.: МИА, 2006. – 456 с.
 25. Дедов, И.И. Эндокринология / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, В.В. Фадеев. – 3-е изд., перераб. и доп. – М. : Литтерра, 2015. - 412 с.
 26. Дедов, И.И. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический отчет по данным Федерального регистра сахарного диабета / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, О.К. Викулова // Сахарный диабет. – 2017. – Т. 20, № 1. – С. 13-41.
 27. Догадин, С.А. Показатели липидного состава сыворотки крови и желчи при заболеваниях желчевыводящих путей у больных сахарным диабетом / С.А. Догадин, В.В. Цуканов, Е.В. Селиверстова // Тер. арх. – 2005. – Т. 77, № 2. – С. 15-18.
 28. Долгинцева, Н.В. Некоторые итоги изучения эпидемиологии сахарного диабета в тюменском регионе / Н.В. Долгинцева // Бюллетень

- национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н.А. Семашко. – 2014. – № 51. – С. 75-77.
29. Дорофеев, А.Э. Неалкогольная жировая болезнь печени: современные подходы к диагностике и лечению / А.Э. Дорофеев, Н.Н. Руденко // Новости медицины и фармации. – 2015. - № 527. – С. 17-20.
 30. Драпкина, О.М. Неалкогольная жировая болезнь печени и сердечно-сосудистый риск: состояние проблемы / О.М. Драпкина, А.А. Яфарова // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2017. – Т. 13, № 5. – С. 645-650.
 31. Жолнерчик, А.Я. Изменение возрастно-половой структуры группы пациентов, перенёсших холецистэктомию, на рубеже XX-XXI вв. / А.Я. Жолнерчик // Бюллетень медицинских Интернет-конференций (ISSN 2224-6150). – 2016. – Т. 6, № 5. – С. 1063.
 32. Журавлева, Л.В. Инсулиноподобный фактор роста-1, цитолиз и холестаз у больных неалкогольной жировой болезнью печени и при ее сочетании с сахарным диабетом 2-го типа / Л.В. Журавлева, Е.В. Огнева // Клиницист. – 2013. – № 3-4. – С. 48-52.
 33. Журавлева, Л.В. Комплексное применение бенфотиамина и альфа липоевойкислоты у больных с диабетической холецистопатией / Л.В. Журавлева, Е.М. Кривоносова // Практикуючий лікар. – 2014. –№ 3. – С. 116-120.
 34. Изменение уровня адипонектина и метаболических показателей при модификации образа жизни у больных абдоминальным ожирением / А. В. Березина [и др.] // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. – 2015. – Т. 22, № 1. – С. 60-64.
 35. К вопросу ранней диагностики и особенностей течения желчнокаменной болезни при сахарном диабете / Е.В. Сучкова [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2014. – Т. 102, № 2. – С. 78а.

36. Качество жизни у пациентов с желчнокаменной болезнью, панкреатитом и метаболическим синдромом: сравнительные исследования / И.Н. Григорьева [и др.] // Медицинский алфавит. – 2016. – Том 3, №24 – С. 34-39.
37. Кириенкова, Е.В. Метаболические и сердечно-сосудистые эффекты грелина / Е.В. Кириенкова, Л.С. Литвинова, В.И. Селедцов // Ожирение и метаболизм. – 2012. – № 1. – С. 3-7.
38. Клинико-морфологические особенности печени при желчнокаменной болезни / Е.В. Анисимова [и др.] // Астраханский медицинский журнал. – 2012. – Т. 7, № 3. – С. 40-43.
39. Клиническая эффективность комбинированной терапии, основанной на инкретиномиметиках, фибратах и статинах, у больных сахарным диабетом 2 типа на фоне дислипидемии / С.В. Воробьев [и др.] // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – № 1. – С. 13-17.
40. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации / В.Т. Ивашкин [и др.] // Гепатология. – 2016. – № 2. – С. 24-42.
41. Ковалева, Ю.В. Гормоны жировой ткани и их роль в формировании гормонального статуса и патогенезе метаболических нарушений у женщин / Ю.В. Ковалева // Артериальная гипертензия. – 2015. – Т. 21, № 4. – С. 356-370.
42. Косыгина, А.В. Гормоны жировой ткани – адипонектин и висфатин и экспрессия контролирующих их генов при ожирении у детей. Автореф. канд. мед. наук. М., 2011.
43. Курбанов, Д.М. Осложнения лапароскопической холецистэктомии / Д.М. Курбанов, Н.И. Расулов, А.С. Ашуров // Новости хирургии . – 2014. – Т. 22, № 3. – С. 366-373.

44. Мансуров, Х.Х. Инсулинорезистентность у больных метаболическим синдромом и желчно-каменной болезнью / Х.Х. Мансуров, Г.К. Мироджов, Ф.Х. Мансурова // Клин. мед. – 2005. – Т. 83, № 7. – С. 48-51.
45. Можейко, Л.А. Энтероинсулярные взаимодействия. Часть I. Гастроинтестинальные гормоны и секреция инсулина / Л.А. Можейко // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2012. - № 1. – С. 3-6.
46. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика, лечение (рекомендации для терапевтов, 2-я версия) / Л.Б. Лазебник [и др.] // Терапия. – 2017. – Т. 13, № 3. – С. 6–23.
47. Ожирение – фактор риска поражения почек у больных сахарным диабетом 2 типа / С.А. Савельева [и др.] // Сахарный диабет. – 2010. – № 2. – С.45-50.
48. Основные причины смерти и сопутствующая патология смерти у больных сахарным диабетом 2 типа по результатам аутопсий / А.Л. Терехова [и др.] // Сахарный диабет. – 2011. – № 4. – С. 61-64.
49. Оценка качества жизни при коморбидных состояниях у пожилых больных с сахарным диабетом 2 типа на примере жителей г.Орловка и г.Бишкека / Н.А. Сатаров [и др.] // Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева. – 2013. - № 3. – С. 62-68.
50. Панкреатогенный сахарный диабет / Н.Б. Губергриц [и др.] // Рос. Журнал гастроэнтер., гепатол., колонпрокт. – 2007. – № 6. – С. 11-16.
51. Парфенова, Н. С. Адипонектин: благоприятное воздействие на метаболические и сердечно-сосудистые нарушения / Н.С. Парфенова, Д.А. Танянский // Артериальная гипертензия. – 2013. – Т. 19, № 1. – С. 84-96.
52. Применение лапароскопической холецистэктомии в лечении желчнокаменной болезни и острого холецистита у больных сахарным диабетом /А.П. Уханов [и др.] // Вестник новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого. – 2013. – Т. 71, № 1. – С. 56-59.

53. Рекомендации по ведению больных артериальной гипертонией с метаболическими нарушениями / И.Е. Чазова [и др.] // Кардиологический вестник. – 2014. – № 1. – С. 3-57.
54. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению желчнокаменной болезни / В.Т. Ивашкин [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2016. – Т. 26, № 3. – С. 64-80.
55. Роль адипокинов и неэстерифицированных жирных кислот в развитии инсулинорезистентности / Д. А. Танянский [и др.] // Пробл Эндокринол. – 2009. – Т. 55, № 3. – С. С. 13-17.
56. Роль дисбаланса адипоцитокинов в формировании метаболических нарушений и артериальной гипертензии у подростков с избытком массы тела и ожирением / С.А. Ушакова [и др.] // Медицинская наука и образование Урала. – 2015. – Т. 6, № 1. – С. 24-29.
57. Сабанов, В.И. Эпидемиология сахарного диабета II типа в Волгоградской области / В.И. Сабанов, Т.С. Дьяченко, Е.Ю. Бердник // Вестник росздравнадзора. – 2012. – № 2. – С. 49-53.
58. Савельев, В.С. Липидный дистресс-синдром / В.С. Савельев, В.А. Петухов. – М.: Макс Пресс, 2010. – 658 с.
59. Сахарный диабет 2-го типа и проблема коморбидной патологии / Г.И. Климентьева [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2012. – Т. 130, № 1. – С. 81-84.
60. Семенов, Д. Ю. Факторы риска развития желчнокаменной болезни у женщин репродуктивного возраста / Д.Ю. Семенов, Е.Н. Смолина, А.Н. Айламазян // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. – 2013. – Т. XX, № 3. – С. 41-44.
61. Сметанина, С. А. Клинические и гормонально-метаболические проявления инсулинорезистентности при ожирении и метаболическом синдроме у женщин репродуктивного возраста / С.А. Сметанина, Л.А. Суплотова, Н.В.

- Плотников // Медицинская наука и образование Урала. – 2013. - № 3. – С. 48-51.
62. Сметнев, С. А. Роль пептидных гормонов (адипонектин, лептин, инсулин) в патогенезе атеросклероза / С.А. Сметнев, А.Н. Мешков // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2015. – Т. 11, № 5. – С. 522-528.
 63. Смирнова, Е.Н. Гендерные особенности содержания адипокинов у пациентов с ожирением и артериальной гипертензией / Е.Н. Смирнова, С.Г. Шулькина, Е.А. Лоран // Сборник тезисов VII Всероссийского конгресса эндокринологов. ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России. – 2016. – С. 246.
 64. Смирнова, О.М. Сахарный диабет и неалкогольная болезнь печени / О.М. Смирнова // Медицинский совет. – 2014. – № 2. – С. 57-61.
 65. Стяжкина, С.Н. Коморбидная патология при желчнокаменной болезни / С.Н. Стяжкина, А.А. Плотникова, В.Д. Плотников // Научный альманах. – 2017. – Т. 29, № 3-3. – С. 364-366.
 66. Стяжкина, С.Н. Лечение желчекаменной болезни у пациентов с сахарным диабетом 2 типа./ С.Н. Стяжкина, Е.Ю. Брагина, Е.А. Захарова // Проблемы науки. – 2017. – Т. 16, № 3. – С. 48-49.
 67. Суплотова, Л.А. Эпидемиологические аспекты сахарного диабета 2 типа с манифестацией заболевания в молодом возрасте / Л.А. Суплотова, Л.Н. Бельчикова, Н.А. Рожнова // Сахарный диабет. – 2012. – № 1. – С. 11-13.
 68. Сучкова, Е.В. Функциональное состояние гепатобилиарной системы при жировом гепатозе у больных сахарным диабетом / Е.В. Сучкова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2009. – № 8. – С. 26-29.
 69. Терещенко, И.В. Отличия течения сахарного диабета в зависимости от сроков проявления желчнокаменной болезни / И.В. Терещенко, П.Е. Каюшев, Н.А. Зубарева // II Всерос. конгресс «Инновационные технологии в эндокринологии» с участием стран СНГ: Сб. тезисов. М., 2014. – С. 130.

70. Титов, В.Н. Биологическая функция трофологии (питания) и патогенез метаболического синдрома – физиологического переедания. Филогенетическая теория общей патологии, лептин и адипонектин / В.Н. Титов // Кардиол. вестник. – 2014. – № 1. – С. 79-93.
71. Ткаченко, Е.В. Гормоны пищевого поведения в патогенезе метаболического синдрома / Е.В. Ткаченко, Г.Г. Варварина // Эксперимент. и клин. гастроэнтерология. – 2008. – № 5. – С. 56-59.
72. Уровень адипонектина у пациентов с абдоминальным ожирением – носителей различных генотипов гена адипонектина / О.Д. Беляева [и др.] // Вестник СПбГУ. – 2009. – 11 (4). – С. 36-48.
73. Усова, С.В. Современные подходы к оценке качества жизни при сахарном диабете 2 типа / С.В. Усова, Т.И. Родионова // Современные проблемы науки и образования. – 2014. - №6. – С. 1166.
74. Факторы риска, цереброваскулярная и кардиальная патология, выявляемые при скрининге открытой популяции / М.А. Кравченко [и др.] // Здравоохранение Таджикистана. – 2015. – Т. 324, № 1. – С. 14-20.
75. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Выпуск XVI. – М: «Эхо», 2015. – 1016 с.
76. Физиология (под ред. В.М. Покровского, Г.Ф. Коротько). М., 2003. – 656 с.
77. Фролов, А.В. Дислипидемия – важный фактор неблагоприятного течения мультифокального атеросклероза у пациентов мужского пола, подвергшихся каротидной эндартерэктомии / А.В. Фролов, О.Л. Барбараш // Атеросклероз. – 2013. – Т. 9, № 3-4. – С. 5-11.
78. Цуканов, В.В. Клинические и биохимические характеристики заболеваний желчевыводящего тракта у пациентов с сахарным диабетом / В.В. Цуканов, Е.В. Селивёрстова, С.А. Догадин // Клин. Мед. 2005; 83(4): 40 – 42.
79. Шелест, Б.А. Взаимосвязь нарушений гормонов жировой ткани и интерлейкинов у больных артериальной гипертензией с коморбидной патологией / Б. А. Шелест // Запорожский медицинский журнал. – 2017. – Т. 19, № 2. – С. 135-138.

80. Шелудько, В.С. Теоретические основы медицинской статистики (статистические методы обработки и анализа материалов научно-исследовательских работ): Метод. рекомендации. Изд. 3-е, исправл. и доп. / В.С. Шелудько, Г.И. Девяткова // – Пермь, 2016. – 80 с.
81. Шульпекова, Ю.О. Гастроэнтерологические проявления автономной диабетической нейропатии / Ю.О. Шульпекова // Российский медицинский журнал. – 2011. – Т. 19, № 17. – С. 1111-1116.
82. Экспрессия гена адипонектина (ADIPOQ) в подкожной и висцеральной жировой ткани и уровень адипонектина в сыворотке крови у детей / А.В. Косыгина [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2010. – № 6. – С. 5-8.
83. Эпидемиология сахарного диабета / Г.У. Нурдинова [и др.] // International Scientific review. – 2016. – Т. 17, № 7. – С. 93-95.
84. Янин, Е.Л. Алгоритм лечения желчнокаменной болезни у пациентов с морбидным ожирением. / Е.Л. Янин // Медицинская наука образование Урала. – 2013. – № 3. – С. 151-153
85. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes / P.E. Scherer [et al.] // J. Biol. Chem. – 1995. – Vol. 270, № 45. – P. 26746-26749.
86. A population-based cohort study of symptomatic gallstone disease in diabetic patients / C. Liu [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2012. – Vol. 18, № 14. – P. 1652-1659.
87. A population-based follow-up study on gallstone disease among type 2 diabetics in Kinmen, Taiwan / T.H. Tung [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 12, № 28. – P. 4536-4540.
88. A small-molecule AdipoR agonist for type 2 diabetes and short life in obesity / M. Okada-Iwabu [et al.] // Nature. – 2013. – Vol. 503, №7477. – P. 493-499.
89. Abbott, C.R. The inhibitory effects of peripheral administration of peptide YY (3-36) and glucagon-like peptide-1 on food intake and attenuation of the vagal-brainstem-hypothalamic pathway / C.R. Abbott // Brain Res. – 2005. – № 1044. – P. 127-131.

90. Adeghate, E. Ghrelin stimulates insulin secretion from the pancreas of normal and diabetic rats / E. Adeghate, A.S. Ponery // *J. Neuroendocrinol.* – 2002. – Vol. 14, №7. – P. 555-560.
91. Adiponectin dysregulation and insulin resistance in type 1 diabetes / R.I. Pereira [et al.] // *J.Clin. Endocrinol.* – 2012. – Vol. 97, № 4. – P. E642-647.
92. Adiponectin in patients with metabolic syndrome and diseases of the liver, bile ducts and pancreas / A. Vašura [et al.] // *Vnitr Lek.* – 2018. – Vol. 12, № 63. – P. 945-948.
93. Adiponectin multimers in normal pregnancy / S. Mazaki-Tovi [et al.] // *J. Matern Fetal Neonatal Med.* – 2008. – Vol. 21, № 11. – P. 796-815.
94. Adiponectin resistance in skeletal muscle: pathophysiological implications in chronic heart failure / T. Sente [et al.] // *J. Cachexia Sarcopenia Muscle.* – 2016. – Vol. 7, № 3. – P. 261-274.
95. Adiponectin serum levels correlate with insulin resistance in type 2 diabetic patients // S. Aleidi [et al.] // *Saudi Pharm J.* – 2015. – Vol. 3, № 23. – P. 250-256.
96. Adipose tissue depot and cell size dependency of adiponectin synthesis and secretion in human obesity / L.K. Meyer [et al.] // *Adipocyte.* – 2013. – Vol. 2, № 4. – P. 217–226.
97. An Assessment of Non-Communicable Diseases, Diabetes, and Related Risk Factors in the Territory of American Samoa: A Systems Perspective / H. M. Ichiho [et al.] // *Hawaii J. Med. Public Health.* – 2013. – Vol. 72, № 5, Suppl 1. – P. 10–18.
98. An observational study on the association of nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome with gall stone disease requiring cholecystectomy/ F. Ahmed [et al.] // *Ann Med Surg (Lond).* – 2017. – № 17. – P. 7-13.
99. Andersen, K. Chronic non-communicable diseases: a global epidemic of the 21st century / K. Andersen, V. Gudnason // *Laeknabladid.* – 2012. – Vol. 98, № 11. – P. 591-595.

100. Anxiogenic effects of the CCK(B) agonist pentagastrin in humans and dose-dependent increase in plasma C-peptide levels /D. Radu [et al.] // Psychopharmacology (Berl). – 2002. – Vol. 161, № 4. – P. 396 - 403.
101. Assessment of adiponectin level in obese and lean Nepalese population and its possible correlation with lipid profile: A cross-sectional study / H. K. Tamang [et al.] // Indian J. Endocrinol Metab. – 2013. – 17(1). – P. 349-354.
102. Association between cholecystectomy for gallstone disease and risk factors for cardiovascular disease / N.C. Chavez-Tapia [et al.] // Annals of hepatology. – 2012. – Vol. 11, № 1. – P. 85-89.
103. Association of adiponectin with type 2 diabetes and hypertension in African American men and women: the Jackson Heart Study / S.K. Davis [et al.] // BMC Cardiovasc Disord. – 2015. - № 15:13
104. Association of obesity and type II diabetes mellitus as a risk factor for gallstones / M. Pacchioni [et al.] // Dig Dis Sci. – 2000 Vol. 45, № 10. – P. 2002-2006.
105. Assosiation of adipokines , leptin/adiponectin ratio and C-reactive protein with obesity and tipe 2 diabetes mellitus / Z. Al-Hamodi [et al.] // Diabetol Metab Syndr. – 2014. – Vol. 1, № 6. – P. 99.
106. Aune, D. Diabetes mellitus and the risk of gallbladder disease: A systematic review and meta-analysis of prospective studies / D. Aune, L.J. Vatten // J Diabetes Complications. – 2016. – Vol. 2, № 30. – P. 368-373.
107. Bile acids acutely stimulate insulin secretion of mouse β -cells via farnesoid X receptor activation and K(ATP) channel inhibition / M. Düfer [et al.] // Diabetes. – 2012. – Vol. 61, № 6. – P. 1479-1489.
108. Cantley, J. The control of insulin secretion by adipokines: current evidence for adipocyte-beta cell endocrine signalling in metabolic homeostasis / J. Cantley // Mamm Genome. – 2014. – Vol. 25, № 9-10. – P. 442-454.
109. Carbohydrate intake interacts with SNP276G>T polymorphism in the adiponectin gene to affect fasting blood glucose, HbA1C, and HDL cholesterol in Korean patients with type 2 diabetes / J.Y. Hwang [et al.] // J. Am Coll Nutr. – 2013. – Vol. 32, № 3. – P. 143-150.

110. Changes in body weight, C-reactive protein, and total adiponectin in non-obese women after 12 months of small-volume, home-based exercise program / M.F. Mediano [et al.] // *Clinics (Sao Paulo)*. – 2013. – Vol. 68, № 8. – P. 1121-1127.
111. Cheung, G.W. Diabetes and cholecystokinin / G.W. Cheung, A. Kokorovic, C.K. Lam // *J. Cell Metab.* – 2009. – Vol. 10, № 2. – P. 99-109.
112. Chien, W.H. Clinical implications in the incidence and associated risk factors of gallstone disease among elderly type 2 diabetics in Kinmen, Taiwan / W.H. Chien, J.H. Liu, W.Y. Hou // *Inter. J. Gerontology*. – 2014. – Vol. 8, № 2. – P. 95-99.
113. Cholecystectomy is independently associated with nonalcoholic fatty liver disease in an Asian population / M.S. Kwak [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 21, № 20. – P. 6287–6295.
114. Cholecystokinin plays a novel protective role in diabetic kidney through anti-inflammatory actions on macrophage: anti-inflammatory effect of cholecystokinin / S. Miyamoto [et al.] // *Diabetes*. – 2012. – Vol. 61, № 4. – P. 897-907.
115. Chronic treatment with a stable obestatin analog significantly alters plasma triglyceride levels but fails to influence food intake; fluid intake; body weight; or body composition in rats / A. Agnew [et al.] // *Peptides*. – 2011. – Vol. 4, № 32. – P. 755-762.
116. Clinical predictors of incident gallstone disease in a Chinese population in Taipei, Taiwan / J.Y. Chen [et al.] // *BMC Gastroenterol.* – 2014. – № 14. – P. 83.
117. C-peptide and its correlation to parameters of insulin resistance in the metabolic syndrome / S. Banu [et al.] // *CNS Neurol Disord Drug Targets*. – 2011. – Vol. 10, № 8. – P. 921-927.
118. DeClercq, V. Fatty acids increase adiponectin secretion through both classical and exosome pathways / V. DeClercq, B. d'Eon, R.S. McLeod // *Biochim Biophys Acta*. – 2015. – № 9. – P. 1123-1133.
119. Delhanty, P.J. Ghrelin and glucose homeostasis / P.J. Delhanty, A.J. Van der Lely // *Peptides*. – 2011. – Vol. 32, № 11. – P. 2309-2318.

120. Dezaki, K. Ghrelin function in insulin release and glucose metabolism / K. Dezaki // *Endocr Dev.* – 2013. – № 25. – P. 135-143.
121. Dezaki, K. Islet β -cell ghrelin signaling for inhibition of insulin secretion / K. Dezaki, T. Yada // *Methods Enzymol.* – 2012. – № 514. – P. 317-331.
122. Diabetes mellitus and the risk of cholecystectomy / M. Bodmer [et al.] // *Dig Liver Dis.* – 2011. – Vol. 43, № 9. – P. 742-747.
123. Diabetic autonomic neuropathy causing gall bladder dysfunction / C. Gaur [et al.] // *J. Assoc. Physicians India.* – 2000. – Vol. 48, № 6. – P. 603-605.
124. Differential regulation of visfatin and adiponectin in pregnancies with normal and abnormal placental function / M. Fasshauer [et al.] // *Clin Endocrinol (Oxf).* – 2007. – Vol. 66, № 3. – P. 434-439.
125. Dyslipidemia management in primary prevention of cardiovascular disease: Current guidelines and strategies / A. D. Hendrani [et al.] // *World J. Cardiol.* – 2016. – Vol. 8, № 2. – P. 201–210.
126. Effect of exenatide on cholecystokinin –induced gallbladder emptying healthy subjects / J. Keller [et al.] // *Regul. Pept.* – 2012. – Vol. 179, № 1-3. – P. 77 – 83.
127. Epidemiology, management, and economic evaluation of screening of gallstone disease among type 2 diabetics: A systematic review / L. Chen [et al.] // *World J. Clin. Cases.* – 2015. – Vol. 3, № 7. – P. 599–606.
128. Essential roles of insulin, AMPK signaling and lysyl and prolyl hydroxylases in the biosynthesis and multimerization of adiponectin / L. Zhang [et al.] // *Mol Cell Endocrinol.* – 2015. – № 399. – P. 164-177.
129. Fisman, E.Z. Adiponectin: a manifold therapeutic target for metabolic syndrome, diabetes, and coronary disease? / E.Z. Fisman, A. Tenenbaum // *Cardiovasc Diabetol.* – 2014. – № 13:103.
130. Gallstone disease and related risk factors in a large cohort of diabetic patients / M. Pagliarulo [et al.] // *Dig Liver Dis.* – 2004. – Vol. 36, № 2. – P. 130-134.
131. Gallstone Disease and the Risk of Type 2 Diabetes / J. Lv [et al.] // *Sci Rep.* – 2017. – 7:15853.

132. Gallstones and Diabetes: a Case-control Study in a free-living Population Sample / A. De Santis [et al.] // *Hepatology*. – 1997. – № 25. – P. 787-790.
133. Gene-environment interaction between adiponectin gene polymorphisms and environmental factors on the risk of diabetic retinopathy / Y. Li [et al.] // *J. Diabetes Investig.* – 2015. – Vol. 6, № 1. – P. 56-66.
134. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach / M. Kojima [et al.] // *Nature*. – 1999. – № 402. – P. 656-660.
135. Ghrelin suppresses glucose-stimulated insulin secretion and deteriorates glucose tolerance in healthy humans / J. Tong [et al.] // *Diabetes*. – 2010. – Vol. 59, № 9. – P. 2145-2151.
136. Gielkens, H.A.J. Effect of insulin on basal and cholecystokinin-stimulated gallbladder motility in humans / H.A.J. Gielkens, W.F. Lam, M. Coenraad // *J. Hepatol.* – 1998. – Vol. 28, № 4. – P. 595 – 602.
137. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035 / L. Guariguata [et al.] // *Diabetes Res Clin Pract.* – 2014. – Vol. 103, № 2. – P. 137-149.
138. Grigor'eva, I.N. Frequency combination of a gallstone disease and diabetes / I.N. Grigor'eva , A. Iamlikhanova // *Eksp Klin Gastroenterol.* – 2011. – № 4. – P. 99-102.
139. Grigor'eva, I.N. Role of hyperlipidemia in cholelithiasis / I.N. Grigor'eva, S.K. Maliutina , M.I. Voevoda // *Eksp Klin Gastroenterol.* – 2010. – № 4. – P. 64-68.
140. Grigor'eva, I.N. The role of feeding behaviour hormones in the development of cholelithiasis / I.N. Grigor'eva , A. Iamlikhanova // *Eksp Klin Gastroenterol.* – 2012. – № 4. – P. 43-48.
141. Grosse, H. The Risk of Diabetes after Existing Cholecystectomy / H. Grosse, G. Brauner // *Zeitschrift für die gesamte innere Medizin und ihre Grenzgebiete*. – 1978. – Vol. 33, № 8. – P. 247-249.
142. Hansen, M. Bile acid sequestrants: glucose-lowering mechanisms and efficacy in type 2 diabetes / M. Hansen, D.P. Sonne, F.K. Knop // *Current diabetes reports*. – 2014. – Vol. 14, № 5. – P. 482.

143. Hepatic Insulin Resistance directly Promotes Formation of Cholesterol Gallstones / S.B. Biddinger [et al.] // *Nat. Med.* – 2008. – Vol. 14, № 7. – P. 778 – 782.
144. High adiponectin in chronic liver disease and cholestasis suggests biliary route of adiponectin excretion in vivo / F. Tacke [et al.] // *J. Hepatol.* – 2005. – 42(5). – P. 666-673.
145. High adiponectin level in late postmenopausal women with normal renal function / S. Matsui [et al.] // *Clin Chim Acta.* – 2014. – № 430. – P. 104-108.
146. Holeythiasis and markers of nonalcoholic fatty liver disease in patients with metabolic risk factors / T. Koller [et al.] // *Gastroenter.* – 2012. – Vol. 47, № 2. – P. 197-203.
147. Hyperleptinaemia and hypoadiponectinaemia are associated with gallstone disease / S.N. Wang [et al.] // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2006. – Vol. 36, № 3. – P. 176-180.
148. Impact of Treatment with Metformin on Adipocytokines in Patients with Polycystic Ovary Syndrome: A Meta-Analysis / W. Kong [et al.] // *PLoS One.* – 2015. – № 10. – e0140565.
149. Impaired Insulin Secretion and Enhanced Insulin Sensitivity in Cholecystokinin-Deficient Mice / Chun-Min Lo [et al.] // *Diabetes.* – 2011. – Vol. 60, № 7. – P. 2000–2007.
150. Incidence of gallstone disease in Italy: results from a multicenter, population-based Italian study (the MICOL project) / D. Festi [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2008. – № 14. – P. 5282–5289.
151. Incretin secretion stimulated by ursodeoxycholic acid in healthy subjects / M. Murakami [et al.] // *SpringerPlus.* – 2013. – Vol. 2, № 1. – P. 20.
152. Insulin resistance and incident gallbladder disease in pregnancy / C.W. Ko [et al.] // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2008. – Vol. 6, № 1. – P. 76–81.
153. Insulin resistance causes human gallbladder dysmotility / A. Nakeeb [et al.] // *J. Gastrointest. Surg.* – 2006. – Vol. 10, № 7. – P. 940-948.

154. Insulin resistance is associated with gallstones even in non-obese, non-diabetic korean men / Y. Chang [et al.] // J. Korean. Med. Sci. – 2008. – Vol. 23, № 4. – P. 644-650.
155. Jaladanki, N. Regulation of Gastrointestinal Mucosal Growth / N. Jaladanki, J.-Y. Wang 2010.
156. Kayacetin, E. Real-time sonography for screening of gallbladder motility in diabetic patients: relation to autonomic and peripheral neuropathy / E. Kayacetin, G. Kisakol, A. Kaya // Neuro Endocrinol Lett. – 2003. – Vol. 24, № 1-2. – P. 73-76.
157. Khalil, R.B. Adiponectin in eating disorders / R.B. Khalil, C. El Hachem // Eat Weight Disord. – 2014. – Vol. 1, № 19. – P. 3-10.
158. Kim, S.S. Insulin Resistance as a Risk Factor for Gallbladder Stone Formation in Korean Postmenopausal Women / S.S. Kim, J.G. Lee, D.W. Kim // Korean J. Intern. Med. – 2011. – Vol. 26, № 3. – P. 285 – 293.
159. Kravchun, P. The role of adipokines in formation of lipid and carbohydrate metabolic disorders in patients with cardiovascular disease / P. Kravchun, O. Kadykova, T. Gabisoniia // Georgian Med News. – 2012. – № 213. – P. 26-31.
160. Kruk, M. E. Redesigning primary care to tackle the global epidemic of noncommunicable disease / M. E. Kruk, G. Nigenda, F. M. Knaul // Am. J. Public Health. – 2015 . – Vol. 105, № 3. – P. 431-437.
161. Lack of adiponectin promotes formation of cholesterol gallstones in mice / H. Ogiyama [et al.] // Biochem Biophys Res Commun. – 2010. – Vol. 399, № 3. – P. 352-358.
162. Lai, H.C. Gallstones, a cholecystectomy, chronic pancreatitis, and the risk of subsequent pancreatic cancer in diabetic patients: a population-based cohort study / H.C. Lai, I.J. Tsai, P.C. Chen // Journal of gastroenterology. – 2013. – Vol. 48, № 6. – P. 721-727.
163. Leptin and adiponectin levels in pubertal children: relationship with anthropometric variables and body composition / S. Schoppen [et al.] // Clin Chem Lab Med. – 2010. – Vol. 48, № 5. – P. 707-711.

164. Lifestyle-induced decrease in fat mass improves adiponectin secretion in obese adults / K.R. Kelly [et al.] // *Med. Sci Sports Exerc.* – 2014. – Vol. 46, № 5. – P. 920-926.
165. Low adiponectin in overweight/obese women: association with diabetes during pregnancy / F. Ianniello [et al.] // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* – 2013. – Vol. 17, № 23. – P. 3197-3205.
166. Low adiponectin levels and increased risk of type 2 diabetes in patients with myocardial infarction / S. Lindberg [et al.] // *Diabetes Care.* – 2014. – Vol. 37, № 11. – P. 3003-3008.
167. Low serum adiponectin level is associated with metabolic syndrome and is an independent marker of peripheral arterial stiffness in hypertensive patients / M.C. Chen [et al.] // *Diabetol Metab Syndr.* – 2017. – № 9:49
168. Macronutrients and Insulin Resistance in Cholesterol Gallstone Disease / C.-J. Tsai [et al.] // *Amer. J. Gastroenterol.* – 2008. – № 103. – P. 2932 – 2939.
169. Markaki, A. Adiponectin and end-stage renal disease / A. Markaki, E. Psylinakis, A. Spyridaki // *Hormones.* – 2016. – Vol. 3, № 15. – P. 345-354.
170. Mendes-Sanches, N. Low serum levels of ghrelin are associated with gallstone disease / N. Mendes-Sanches, G. Ponciano-Rodrigues, L. Bermegjo-Martines // *World J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 12, № 19. – P. 3096-3100.
171. Metabolic stress with a high carbohydrate diet increases adiponectin levels / Y. Kamari [et al.] // *Horm Metab Res.* – 2007. – Vol. 39, № 5. – P. 384-388.
172. Metabolic syndrome and gallstone disease / L.Y. Chen [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2012. – № 18. – P. 4215–4220.
173. Metformin reduces adiponectin protein expression and release in 3T3-L1 adipocytes involving activation of AMP activated protein kinase / P. Huypens [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* – 2005. – Vol. 518, № 2-3. – P. 90-95.
174. Modulation of diabetes and dyslipidemia in diabetic insulin-resistant rats by mangiferin: role of adiponectin and TNF- α / S. Saleh [et al.] // *An Acad Bras Cienc.* – 2014. – Vol. 86, № 4. – P. 1935-1948.

175. Mohammadi, T. Adiponectin Concentration in Gestational Diabetic Women: a Case-Control Study / T. Mohammadi, Z. Paknahad // Clin Nutr Res. – 2017. – Vol. 4, № 6. – P. 267-276.
176. Molecular mechanisms underlying bile acid-stimulated glucagon-like peptide-1 secretion / H.E. Parker [et al.] // British journal of pharmacology. – 2012. – Vol. 165, № 2. – P. 414-423.
177. Naowaboot, J. Rutin Stimulates Adipocyte Differentiation and Adiponectin Secretion in 3T3-L1 Adipocytes / J. Naowaboot, C.H. Chung, R. Choi // J Med Assoc Thai. – 2015. – Suppl 3. – P. 1-6.
178. New insight into adiponectin role in obesity and obesity-related diseases / E. Nigro [et al.] // Biomed Res Int. – 2014. – 658913.
179. Nie, J.M. Metformin in combination with rosiglitazone contribute to the increased serum adiponectin levels in people with type 2 diabetes mellitus / J.M. Nie, H.F. Li // Exp Ther Med. – 2017. – Vol. 3, № 14. – P. 2521-2526.
180. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of cardiovascular disease / A. Lonardo [et al.] // Metabolism. – 2016. – Vol. 8, № 65. – P. 1136-1150.
181. Nutritional ingredients modulate adipokine secretion and inflammation in human primary adipocytes / T. Romacho [et al.] // Nutrients. – 2015. – Vol. 7, №2. – P. 865-886.
182. Obesity and breast cancer: status of leptin and adiponectin in pathological processes / M.E. Grossmann [et al.] // Cancer Metastasis Rev. – 2010. – Vol. 29, № 4. – P. 641-653.
183. Obestatin as a key regulator of metabolism and cardiovascular function with emerging therapeutic potential for diabetes / E. Cowan [et al.] // Br J Pharmacol. – 2016. – Vol. 14, № 173. – P. 2165-2181.
184. Omentin as a novel biomarker of metabolic risk factors / R. Shibata [et al.] // Diabetol Metab Syndr. – 2012. – Vol. 4, № 27. – P. 1-4.
185. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity / Y. Arita [et al.] // Biochem Biophys Res Commun. – 1999; Vol. 257, № 1. – P. 79-83.

186. Physiological roles of preproghrelin-derived peptides in GH secretion and feeding / P. Zizzari [et al.] // *Peptides*. – 2011. – Vol. 32, № 11. – P. 2274-2282.
187. Pinkney, J. The role of ghrelin in metabolic regulation / Pinkney J. // *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. – 2014. – Vol. 17, № 6. – P. 497-502.
188. Plasma adiponectin concentrations in non -pregnant, normal pregnancy and overweight pregnant women / J.K. Nien [et al.] // *J. Perinat. Med*. – 2007. – Vol. 35, № 6. – P. 522–531.
189. Plasma Adiponectin Levels in Elderly Patients with Prediabetes / S.E. Kong [et al.] // *Endocrinol Metab (Seoul)*. – 2015. – Vol. 3, № 30. – P. 326-333.
190. Plasma adiponectin levels and type 2 diabetes risk: a nested case-control study in a Chinese population and an updated meta-analysis / Y. Wang [et al.] // *Sci Rep*. – 2018 – Vol. 1, № 8. – P. 1-13.
191. Plasminogen activator inhibitor-1 deficiency ameliorates insulin resistance and hyperlipidemia but not bone loss in obese female mice / Y. Tamura [et al.] // *Endocrinology*. – 2014. – Vol. 155, № 5. – P. 1708-1717.
192. Postpartum adiponectin changes in women with gestational diabetes / B. Matyjaszek-Matuszek [et al.] // *Ann Agric Environ Me*. – 2014. – Vol. 21, № 4. – P. 850-853.
193. Potentiation of cholecystokinin and secretin-induced pancreatic exocrine secretion by endogenous insulin in humans /C. Kim [et al.] // *Pancreas*.-1999. - Vol.18, № 4. - P. 410 – 414.
194. Preliminary evidence that Ghrelin, the natural GH secretagogue (GHS)-receptor ligand, strongly stimulates GH secretion in humans / E. Arvat [et al.] // *J. Endocrinol. Invest*. – 2000. – № 23. – P. 493-495.
195. Presence of gallstones or kidney stones and risk of type 2 diabetes / C. Weikert [et al.] // *Am. J. Epidemiol*. – 2010. – Vol. 171, № 4. – P. 447-454.
196. Prevalence gallbladder disease in diabetes mellitus / B.A. Chapman [et al.] // *Dig. Dis. Sci*. – 1996. – Vol. 41, № 11. – P. 2222 – 2228.

197. Prevalence of Gall Bladder Stones among Type 2 Diabetic Patients in Benghazi Libya: A Case-control Study / R.R. Elmehdawi [et al.] // *Libyan J. Med.* – 2009. – Vol. 4, № 1. – P. 27–30.
198. Prevalence of gallstone disease in patients with type 2 diabetes and the risk factors in North Indian population: A case control study / J.S. Sodhi [et al.] // *Indian J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 33, № 6. – P. 507-511.
199. Protective Roles of Adipocytokines and Myokines in Cardiovascular Disease / N. Ouchi [et al.] // *Circ J.* – 2016. – Vol. 10, № 80. – P. 2073-2080.
200. Raman, P.G. Gallbladder disorders and type 2 diabetes mellitus--a clinic-based study / Raman P.G., A. Patel, V. Mathew // *J. Association Physicians of India.* – 2002. – № 50. – P. 887-890.
201. Review article: gall-bladder motor function in diabetes mellitus / P. Pazzi [et al.] // *Alimentary Pharmacol. Therapeutics.* – 2000. – № 14. – P. 62–65.
202. Ruhl, C.E. Association of diabetes, serum insulin, and C-peptide with gallbladder disease / C.E. Ruhl, J.E. Everhart // *Hepatology.* – 2000. – Vol. 31, № 20. – P. 299-303.
203. Sahebkar, A. Fibrate therapy and circulating adiponectin concentrations: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials / A. Sahebkar, G.F. Watts // *Atherosclerosis.* – 2013. – Vol. 230, № 1. – P. 110-120.
204. Sanyal, D. Diabetes is predominantly an intestinal disease / D. Sanyal // *Indian J. Endocrinol. Metab.* – 2013. – № 17. – P. 64–67.
205. Scragg, R.K. Plasma lipids and insulin in gall stone disease: a case-control study / R.K. Scragg, G.D. Calvert, J.R. Oliver // *Brit. Med.J. (Clin. Res. Ed).* – 1984. – Vol. 289, № 6444. – P. 521-525.
206. Serum adiponectin and progranulin levels are associated with gallstone disease / J. Breitfeld [et al.] // *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* – 2014. – Vol. 122, № 10. – P. 559-563.
207. Serum adiponectin levels in cholesterol and pigment cholelithiasis / S.N. Wang [et al.] // *Br J Surg.* – 2006. – Vol. 93, № 8. – P. 981-986.

208. Significantly Increased Risk of Cardiovascular Disease among Patients with Gallstone Disease: A Population-Based Cohort Study / M.T. Olaiya [et al.] // PLoS One. – 2013. – Vol. 8, № 10. – e76448.
209. Smith, B.W. Non-alcoholic fatty liver disease / B.W. Smith, L.A. Adams // Crit. Rev. Clin. Lab. Sci. – 2011. – 48(3). – P. 97-113.
210. Sonne, D.P. Bile acid sequestrants in type 2 diabetes: potential effects on GLP1 secretion / D.P. Sonne, M. Hansen, F.K. Knop // European journal of endocrinology. – 2014. – Vol. 171, № 2. – P. 47-65.
211. Staels, B. Bile acids and metabolic regulation / B. Staels, V.A. Fonseca // Diabetes Care. – 2009. – Vol. 32, № 2. – P. 237–245.
212. Stern, J.H. Adiponectin, Leptin, and Fatty Acids in the Maintenance of Metabolic Homeostasis through Adipose Tissue Crosstalk / J.H. Stern, J.M. Rutkowski, P.E. Scherer // Cell Metab. – 2016. – Vol. 5, №23. – P. 770-784.
213. The adipose tissue production of adiponectin is increased in end stage renal disease / M.P. Martinez Cantarin [et al.] // Kidney Int. – 2013. – Vol. 83, № 3. – P. 487–494.
214. The impact of obesity on secretion of adiponectin multimeric isoforms differs in visceral and subcutaneous adipose tissue / Z. Kovacova [et al.] // Int. J. Obes (Lond). – 2012. – Vol. 36, № 10. – P. 1360-1365.
215. The role of obestatin in glucose and lipid metabolism / E. Gargantini [et al.] // Horm Metab Res. – 2013. – Vol. 13, № 45. – P. 1002-1008.
216. Therapeutic effects of globular adiponectin in diabetic rats with nonalcoholic fatty liver disease / H. Ma [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2014. – Vol. 20, № 40. – P. 14950-14957.
217. Tiderington, E. Gallstones: new insights into an old story / E. Tiderington, S.P. Lee, C.W. Ko // F1000Res. – 2016. – № 5.
218. Ultrasound prevalence of gallstone disease in diabetic patients at Ibadan, Nigeria / A.M. Agunloye [et al.] // Niger J. Clin. Pract. – 2013. – Vol. 16, № 1. – P. 71-75.

219. Van Berendoncks, A.M. Functional adiponectin resistance and exercise intolerance in heart failure / A.M. Van Berendoncks, V.M. Conraads // Curr Heart Fail Rep. – 2011. – Vol. 8, № 2. – P. 113-122.
220. Visceral adiposity index is highly associated with adiponectin values and glycaemic disturbances / N.M. Al-Daghri [et al.] // Eur. J. Clin. Invest. – 2013. – Vol. 43, № 2. – P. 183-189.
221. Wanders, D. Lipid-lowering drugs and circulating adiponectin / D. Wanders, E.P. Plaisance, R.L. Judd // Vitam Horm. – 2012. – № 90. – P. 341-374.
222. Wang, W. The Association of Gallstone Disease and Diabetes Mellitus / W. Wang, N. Li // Saudi. Med. J. – 2014. – Vol. 35, № 9. – P. 1005-1012.