

МЕДИЧНІ НАУКИ

УДК 616

КАСКАД МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МАССЫ ТЕЛА

Аль-Травнех Е.В., Бобронникова Л.Р.

Харьковский национальный медицинский университет

В статье рассмотрены механизмы развития и прогрессирования метаболических нарушений у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа. Установлена статистически значимая взаимосвязь между степенью ожирения и изменениями показателей углеводного и липидного обмена у исследованных пациентов, которые тесно взаимосвязаны с увеличением показателей системного воспаления, что способствует прогрессированию атеросклеротического поражения сосудистой стенки и повышению кардиоваскулярного риска.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа, ожирение, системное воспаление, метаболические нарушения.

Постановка проблемы. Артериальная гипертензия (АГ), часто сочетается с сопутствующим сахарным диабетом (СД) 2 типа [1]. Коморбидное течение АГ и СД 2 типа оказывает существенное влияние на судьбу пациентов, значительно повышая риск развития сердечно-сосудистых и почечных осложнений, которые являются главными причинами их преждевременной смерти [2]. Так, по данным Фремингемского исследования, АГ в 5 раз увеличивает смертность среди больных сахарным диабетом [3]. Среди больных артериальной гипертензией распространенность СД в 2-2,5 раза выше, чем среди лиц без повышенного артериального давления [4]. Следует отметить, что вероятность развития СД 2 типа на фоне артериальной гипертензии увеличивается в зависимости от возраста и этнической принадлежности пациента, наличия ожирения и других компонентов метаболического синдрома [5]. Известно, что АГ в сочетании с ожирением в 100% случаев предшествует развитию нарушений коронарного кровообращения [6]. На каждые 4,5 кг массы тела систолическое АД увеличивается на 4,5 мм рт. ст. [7]. Большая часть вновь выявленных случаев СД 2 типа диагностируется у лиц с ожирением [8]. Около 90% больных СД 2 типа имеют избыточную массу тела или ожирение [9].

Анализ последних исследований и публикаций. При избыточной массе тела или ожирении у пациентов с СД 2 типа, наблюдается снижение синтеза гликогена, которое на этапе ожирения с нормальной или нарушенной толерантностью к глюкозе частично компенсируется за счет гипергликемии [10]. При дальнейшем прогрессировании нарушенной толерантности к глюкозе и ожирении у пациентов с СД 2 типа компенсаторных механизмов гипергликемии уже недостаточно, происходит нарушение утилизации глюкозы тканями, снижение активности пируватдегидрогеназы в мышцах и адипоцитах [11]. Существует представление о том, что у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе и начальным СД 2 типа отмечается ИР, которая, прежде все-

го, связана с уменьшением количества инсулиновых рецепторов, тогда как при значительной гипергликемии натошак и выраженной ИР начинает преобладать пострецепторный дефект [12]. Поскольку преимущественно центральное (андроидное) ожирение является фактором риска развития сердечно-сосудистой патологии и компонентом метаболического синдрома, то логично предположить, что характер распределения жировой ткани имеет значение для нарушения вегетативной регуляции [13]. Периферическая инсулинорезистентность (ИР), связанная с ожирением, играет важную роль в патогенезе СД 2 типа и метаболического синдрома. ИР – снижение биологического ответа периферических тканей организма на воздействие эндогенного или экзогенного инсулина. ИР встречается при сахарном диабете 2 типа у 83,9% больных; нарушенной толерантности к глюкозе – у 65,9%; гиперхолестеринемии – у 53,5%; гипертриглицеридемии – у 84,2%; снижении липопротеидов высокой плотности – у 88,1%; гиперурикемии – у 62,8% и при гипертонии – у 58% [14].

Таким образом, изучение особенностей метаболических нарушений у пациентов с коморбидным течением АГ и СД 2 типа в зависимости от степени ожирения является актуальной проблемой клинической медицины.

Выделение нерешенных ранее частей общей проблемы. В мировой литературе, в последнее время, уделяется много внимания изучению метаболического синдрома и его компонентам АГ и СД 2 типа. Не смотря на значительное количество исследований в изучении метаболических нарушений у пациентов с изолированным течением АГ или СД 2 типа, необходимо отметить, что этот вопрос на сегодняшний день мало изучен в контексте коморбидного течения этих заболеваний на фоне избыточной массы тела или ожирения.

Формулирование целей статьи. Изучение влияния повышения индекса массы тела (ИМТ) на прогрессирование метаболических нарушений у пациентов с АГ в сочетании с СД 2 типа.

Изложение основного материала. Обследовано 87 пациентов с АГ II стадии и 2-й степени (45 мужчин и 42 женщины). Средний возраст пациентов составил $56,2 \pm 5,6$ года. Пациенты разделены на группы: 1-я группа ($n=43$) пациенты с АГ без СД 2 типа; 2-я группа ($n=44$) с сочетанным течением АГ и СД 2 типа. Контрольная группа ($n=20$) была максимально сопоставима по возрасту и полу к обследуемым больным.

Диагностику АГ проводили согласно рекомендациям Европейского общества по АГ и Европейского общества кардиологов (ESH/ESC, 2013), а также Украинской ассоциации кардиологов по профилактике и лечению АГ (2013). Диагноза абдоминального ожирения (АО) устанавливался на основании критериев принятых ВООЗ (1997), проводили антропометрические измерения с расчетом индекса массы тела (ИМТ) и степени ожирения согласно критериям IDF (2015). Диагноз СД 2 типа устанавливали согласно общих рекомендаций Европейской Ассоциации по изучению СД (EASD, 2013). Критериями включения в исследование был субкомпенсированный диабет: гликемия натощак не выше $8,5$ ммоль/л, постпрандиальная гипергликемия не выше 11 ммоль/л и уровень HbA1c не выше 9% .

Исследование липидного обмена: содержание общего холестерина (ОХ) в сыворотке крови, липопротеидов высокой плотности (ХСЛПВП), триглицеридов (ТГ) определяли энзиматическим колориметрическим методом с использованием наборов «Human» (Германия). Содержание холестерина в составе липопротеидов низкой плотности (ХСЛПНП) определяли по формуле Friedewald W.T.: $\text{ХСЛПНП (ммоль/л)} = \text{ОХС} - (\text{ХСЛПВП} + \text{ТГ} / 2,22)$.

Уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c) в цельной крови проводили с использованием тест-системы фирмы «Реагент» (Украина). Индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR) рассчитывали по формуле: $\text{НОМА-IR} = \text{инсулин (инсулин натощак (мкЕд/мл)} \times \text{глюкоза натощак (ммоль/л)} / 22,5$. При индексе $\text{НОМА-IR} > 2,77$ пациентов считали инсулинорезистентными.

Концентрацию глюкозы крови натощак (ГКН) и инсулина в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с использованием наборов DRG (США). Для определения толерантности к глюкозе проводили пероральный глюкозотолерантный тест.

Статистическая обработка результатов исследований осуществлялась с помощью пакета программ Statistica-8.0 с использованием t-критерия Стьюдента и методов непараметрической статистики.

Результаты и обсуждение. Результаты анализа трофологического статуса выявили характерные особенности в обеих группах. Пациенты с ИМТ в пределах $18,5-24,9$ кг/м² (5 больных) выявлены в группе с изолированным течением АГ, ожирение III степени (ИМТ больше $40,0$ кг/м²) наблюдалось у двух пациентов с АГ и у 7 больных с сочетанным течением с СД 2 типа. Преимущественное большинство пациентов с изолированным и сочетанным течением заболевания ($64,6\%$ и $53,7\%$ соответственно) были с ИМТ в пределах $30-34,9$ кг/м². При этом, среди пациентов с АГ ИМТ $30-34,9$ кг/м² преобладали муж-

чины ($66,4\%$), а с ИМТ $35-39,9$ кг/м² и больше – женщины ($75,4\%$).

Нарушения липидного спектра сыворотки крови (табл. 1), достоверно чаще встречались у пациентов с сочетанным течением АГ и СД 2 типа ($64,5\%$ и $43,8\%$, соответственно; $p < 0,05$). Уровень триглицеридов в сыворотке крови у пациентов с АГ и СД 2 типа в $1,2$ раза ($p < 0,05$) превышал показатели пациентов 1-й группы и в $2,3$ раза – показатели группы контроля ($p < 0,05$).

Снижение уровня ХС ЛПВП у больных с АГ и СД 2 типа наблюдалось значительно чаще, чем в группе сравнения ($55,3\%$ и $25,0\%$, соответственно; $p < 0,05$). У пациентов 2-й группы с ИМТ $30-34,9$ кг/м² отмечался более низкий уровень ХС ЛПВП по сравнению со значением этого показателя в группе сравнения ($p < 0,05$) (табл. 1). Прогрессирование нарушений липидного спектра у пациентов с сочетанным течением заболевания напрямую зависело от ИМТ: максимальные показатели ХС и ТГ наблюдались с ИМТ $35-40$ кг/м² ($p = 0,246$, $p = 0,065$ соответственно), а концентрация в сыворотке крови ХС ЛПВП имела наиболее низкое значение ($p = 0,044$).

Таблица 1

Характеристика функционального состояния печени и липидного спектра у обследованных пациентов (M±SD)

Показатели	Конт роль (n=20)	АГ (n=43)	АГ+СД 2 типа (n=44)	p
	1	2	3	
ОХС ммоль/л	$5,2 \pm 2,3$	$5,7 \pm 2,7$	$5,9 \pm 2,9$	$p_{1-2} = 0,48$ $p_{1-3} = 0,34$ $p_{2-3} = 0,74$
ХСЛПВП, ммоль/л	$1,2 \pm 0,5$	$1,1 \pm 0,6$	$0,8 \pm 0,43$	$p_{1-2} = 0,54$ $p_{1-3} = 0,001$ $p_{2-3} = 0,008$
ТГ, ммоль/л	$1,7 \pm 0,9$	$1,8 \pm 1,0$	$2,8 \pm 1,3$	$p_{1-2} = 0,72$ $p_{1-3} = 0,001$ $p_{2-3} = 0,0004$
ХСЛПНП, ммоль/л	$3,1 \pm 1,56$	$3,66 \pm 1,8$	$4,08 \pm 2,0$	$p_{1-2} = 0,23$ $p_{1-3} = 0,056$ $p_{2-3} = 0,32$

Таблица 2

Характеристика показателей инсулинорезистентности у обследованных пациентов (M±SD)

Показатели	Конт роль (n=20)	АГ (n=43)	АГ+СД 2 типа (n=44)	p
	1	2	3	
НОМА-IR	$1,65 \pm 0,53$	$4,41 \pm 2,4$	$5,42 \pm 3,3$	$p_{1-2} = 0,00001$ $p_{1-3} = 0,00001$ $p_{2-3} = 0,13$
Инсулин, мкЕд/мл	$5,51 \pm 2,3$	$11,2 \pm 5,6$	$13,6 \pm 7,4$	$p_{1-2} = 0,0005$ $p_{1-3} = 0,0002$ $p_{2-3} = 0,045$
СРП, нг/мл	$0,48 \pm 0,23$	$0,97 \pm 0,52$	$1,3 \pm 0,78$	$p_{1-2} = 0,0004$ $p_{1-3} = 0,0001$ $p_{2-3} = 0,058$

Анализ показателей НОМА-IR у пациентов обеих групп свидетельствовал о том, что максимальные значения НОМА-IR, инсулина и СРП имели место у пациентов 2-й группы в сравнении с показателями 1-й группы и контролем (табл. 2),

Таблица 3

Характеристика показателей углеводного обмена у обследованных пациентов (M±SD)

Показатели	Контроль (n=20)	АГ (n=43)	АГ+СД 2 типа (n=44)	p
	1	2	3	
Глюкоза, (ммоль/л)	4,26±2,32	6,24±3,73	7,73±3,94	p ₁₋₂ =0,032 p ₁₋₃ =0,0002 p ₂₋₃ =0,075
HbA1c (%)	4,2±2,5	6,4±3,62	8,5±4,17	p ₁₋₂ =0,0965 p ₁₋₃ =0,0001 p ₂₋₃ =0,0052
ГТТ, ммоль/л	5,16±3,5	10,54±4,76	13,8±7,22	p ₁₋₂ =0,0001 p ₁₋₃ =0,0000 p ₂₋₃ =0,02

что свидетельствовало о прогрессировании инсулинорезистентности в условиях гиперинсулинемии, связанной с наличием СД 2 типа.

Установленные статистически значимые взаимосвязи между уровнем НОМА-IR и уровнем глюкозы (r=0,44; p=0,08), СРП (r=0,62; p=0,0001), ИМТ (r=0,52; p=0,0056) и уровнем ХС (r=0,62; p=0,053) подтверждают гипотезу о ключевом значении ИР в развитии и прогрессировании метаболических изменений, которые взаимосвязаны с гиперинсулинемией и дислипидемией и ассоциированы с воспалением и развитием атеросклеротического поражения сосудистой стенки у пациентов с сочетанным течением АГ и СД 2 типа.

Нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) у пациентов с АГ наблюдалось в 9,5% случаев (p<0,05), тогда как у пациентов 2-й группы в 97,5% (p<0,05). Достоверное повышение HbA1c у пациентов 2-й группы в сравнении с контролем (p<0,05) свидетельствовало о негативном влиянии избыточного веса на углеводный обмен и неудовлетворительную компенсацию углеводного обмена (табл. 3). У пациентов 1-й группы в 6,4% наблюдалось достоверное повышение уровня глюкозы в сыворотке крови натощак (ГКН) относительно группы контроля (p<0,05), что объясняется наличием абдоминального ожирения, поскольку избыточная масса тела является одной из причин развития ИР, максимального значения этот показатель составил у пациентов с сочетанным течением АГ и СД 2 типа (p<0,05).

В обеих группах наблюдалось достоверное повышение уровня ФНО-α в сыворотке кро-

ви в сравнении с контрольной группой (p<0,05). Наибольшее увеличение показателя в 2,4 раза (p<0,001) наблюдалось при сочетании АГ и СД 2 типа. Уровень СРП в сыворотке крови превышал контрольные значения в обеих группах обследованных больных (p<0,05). Наибольшее увеличение (в 2,3 раза) наблюдалось у пациентов с сочетанным течением АГ и СД 2 типа (p<0,05) и коррелировал с ИМТ (r=0,47; p<0,001), уровнем ГКН (r=0,48; p<0,001), уровнем ТГ (r=0,33; p<0,04), НОМА-IR (r=0,46; p<0,001).

Выводы из данного исследования и перспективы. Установлено, что для коморбидного течения АГ и СД 2 типа, характерны метаболические нарушения, которые проявляются в виде прогрессирования инсулинорезистентности, и развития атерогенной дислипидемии, которая характеризуется снижением ХСЛПВП и повышением ХСЛПНП и ТГ.

Доказано, что при повышении ИМТ происходит значительное ухудшение показателей углеводного и липидного обменов, а также повышение активности системного воспаления, что способствует атеросклеротическому поражению сосудистой стенки и повышению кардиоваскулярного риска у пациентов с АГ и СД 2 типа.

На основании полученных данных, учитывая все особенности патогенетического взаимодействия сочетанных АГ и СД 2 типа, будет проведено исследование эффективности различных схем медикаментозной коррекции АД и метаболических нарушений, учитывая индивидуальные особенности пациентов с учетом массы тела.

Список литературы:

1. Arror A.R. Insulin resistance and heart failure: molecular mechanisms / A.R. Arror // Heart Fail Clin. – 2012. – Vol. 8(4). – P. 3133-3140.
2. Boudina S. Diabetic cardiomyopathy, causes and effects / S. Boudina // Rev. Endocr. Metab. Disord. – 2010. – № 11. – P. 31-39.
3. Cuspidi C. Metabolic syndrome score and ambulatory blood pressure in untreated essential hypertension / C. Cuspidi // Blood Pressure Monitoring. – 2005. – Vol. 10(4). – P. 175-180.
4. Fantuzzi G. Adipose tissue and atherosclerosis: Exploring the connection / G. Fantuzzi, T. Mazzone // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2007. – V. 27. – P. 996-1003.
5. Hackam D.G. The 2010 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension / D.G. Hackam // Can. J. Cardiol. – 2010. – Vol. 26. – P. 249-258.
6. Large V., Peroni O., Letexier D. Metabolism of lipids in human white Adipocyte / V. Large, O. Peroni, D. Letexier // Diabetes Metab. – 2004. – Vol. 30. – P. 294-309.
7. Montecucco F. Pende A., Quercioli A. et al. Inflammation in the pathophysiology of essential hypertension / F. Montecucco, A. Pende, A. Quercioli et al. // J. Nephrol. – 2011. – Vol. 24. – P. 23-34.
8. Pereira M., Lunet N., Azevedo A., Barros H. Differences in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension between developing and developed countries / M. Pereira et al. // J. Hypertens. – 2009. – Vol. 27. – P. 963-975.
9. Shimamoto K. Metabolic syndrome / K. Shimamoto, T. Miura // Nippon Rinso. – 2009. – V. 67(4). – P. 771-776.
10. Smith D.O. Insulin resistance syndrome, prediabetes, and the prevention of type 2 diabetes mellitus / D.O. Smith, D. Le Roith // Clin. Cornerstone. – 2004. – Vol. 6. – № 2. – P. 7-6.

11. Smith D.O. Insulin resistance syndrome, prediabetes, and the prevention of type 2 diabetes mellitus / D.O. Smith, D. LeRoith // Clin. Cornerstone. – 2004. – Vol. 6, № 2. – P. 7-16.
12. Obesity-related hypertension: pathogenesis, cardiovascular risk and treatment: a position paper of The Obesity Society and The American Society of Hypertension / L. Landsberg, L.J. Aronne, L.J. Beilin [et al.] // The Journal of Clinical Hypertension. – 2013. – Vol. 15, iss. 1. – P. 14-33.
13. Ong H.T. Are angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers especially useful for cardiovascular protection? / H.T. Ong // Journal of the American Board of Family Medicine. – 2009. – Vol. 22, № 6. – P. 686-697.
14. Colwell J.A. Type 2 Diabetes, Pre-Diabetes, and the Metabolic Syndrome / J.A. Colwell // JAMA. – 2011. – Vol. 306(2). – P. 215.

Аль-Травнех О.В., Боброннікова Л.Р.

Харківський національний медичний університет

КАСКАД МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ У ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ ЗАЛЕЖНО ВІД МАСИ ТІЛА

Анотація

У статті розглянуті механізми розвитку і прогресування метаболічних порушень у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2 типу. Встановлено статистично значуща взаємозв'язок між ступенем ожиріння і змінами показників вуглеводного і ліпідного обміну у досліджених пацієнтів, які тісно взаємопов'язані зі збільшенням показників системного запалення, що сприяє прогресуванню атеросклеротичного ураження судинної стінки і підвищення кардіоваскулярного ризику.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, цукровий діабет 2 типу, ожиріння, метаболічні порушення.

Al-Trawneh O.V., Bobronnikova L.R.

Kharkiv National Medical University

CASCADE METABOLIC DISORDERS IN PATIENTS WITH HYPERTENSION AND DIABETES DIABETES MELLITUS 2 TYPE, DEPENDING ON BODY WIGHT

Summary

The article describes the mechanisms of development and progression of metabolic disorders in patients with hypertension and type 2 diabetes. Statistically significant correlation between the degree of obesity and changes in carbohydrate and lipid metabolism studied in patients closely linked with the increase in systemic inflammation, which contributes to the progression of atherosclerotic vascular wall and increased cardiovascular risk.

Keywords: hypertension, diabetes mellitus 2 type, obesity, metabolic disorders.