

ОЦІНКА ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ, СТАНУ ВУГЛЕВОДНОГО ТА ЛІПІДНОГО ОБМІНІВ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ ТА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ З ПОЗИЦІЇ ПІДВИЩЕНОГО КАРДІОВАСКУЛЯРНОГО РИЗИКУ

Кадикова О. І.

Харківський національний медичний університет

Цукровий діабет (ЦД) визнаний експертами ВООЗ неінфекційною епідемією і являє собою серйозну медико-соціальну проблему [1]. Відомо, що 60–80 % хворих на ЦД 2 типу мають артеріальну гіпертензію (АГ), а близько 50 % пацієнтів з підвищеним артеріальним тиском страждають вираженими порушеннями вуглеводного обміну [2]. Поєднання цих двох взаємопов'язаних захворювань значно збільшує частоту передчасної інвалідизації і смертності хворих від серцево-судинних ускладнень [3]. Артеріальна гіпертензія і порушення вуглеводного обміну патогенетично взаємопов'язані і є наслідком інсулінорезистентності (ІР).

Під ІР розуміють первинне селективне та специфічне порушення біологічної дії інсуліну, яке супроводжується зниженням споживання глюкози тканинами (переважно скелетними м'язами) та призводить до хронічної компенсаторної гіперінсулінемії [4]. Тобто інсулін є, але він не виконує належним чином своєї ролі у споживанні глюкози тканинами. Інсулінорезистентність негативно впливає на ліпідний та вуглеводний обмін, відіграє суттєву роль в механізмах системного запалення.

Розвиток порушення вуглеводного обміну відбувається поступово. Спочатку при ІР спостерігаються коливання концентрації глюкози в крові: від гіперглікемії після прийому їжі до гіпоглікемії через кілька годин після прийому їжі. Надалі прогресує постійне збільшення рівня глюкози в крові незалежно від прийому їжі, а високий рівень

цукру крові веде і до високого вмісту інсуліну в крові у зв'язку з наявністю ІР [5].

Ініціюючу роль у формуванні ІР у хворих на ЦД відводять накопиченню кінцевих продуктів глікозилювання білків у субендотеліальному просторі і активації вільнорадикальних процесів із збільшенням продукції супероксиданіонів [6]. Кінцеві продукти глікозилювання є самостійними атерогенними чинниками, оскільки сприяють підвищенню проникності ендотелію, посиленню адгезії клітин крові, активації хемотаксису моноцитів/макрофагів в артеріальну стінку, проліферації гладком'язових клітин.

В умовах ІР відбувається підвищення рівня ліпопротеїнів з багатою кількістю тригліцеридів (ТГ) та ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ), концентрації загального холестерину (ЗХС), а також зниження вмісту ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) [7]. Це відомі чинники розвитку серцево-судинних захворювань та їх ускладнень.

З огляду на вищенаведене, оцінка ІР, вуглеводного та ліпідного профілю у пацієнтів із поєднанням АГ і ЦД є важливою у плані визначення прогнозу і вибору подальшої лікувальної тактики.

У зв'язку з цим метою нашого дослідження була оцінка інсулінорезистентності, вуглеводного та ліпідного профілю, а також визначення кореляційних зв'язків з іншими факторами кардіоваскулярного ризику у хворих на артеріальну гіпертензію та цукровий діабет 2 типу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 105 хворих на АГ, що перебували на лікуванні у кардіологічному та інфарктному відділеннях Харківської міської клінічної лікарні № 27. Всі хворі на АГ були поділені на дві групи: першу групу склали хворі на АГ з ЦД 2 типу ($n = 75$), другу групу — хворі на АГ без ЦД 2 типу ($n = 30$). Діагноз АГ і ЦД верифікували згідно з чинними критеріями. Середній вік хворих на АГ з ЦД 2 типу — $65,45 \pm 1,08$ років, хворих без ЦД — $64,87 \pm 1,98$ років. Контрольну групу склали 25 практично здорових осіб.

Усім пацієнтам з гіпертонічною хворобою та здоровим волонтерам у стаціонарі проводили обов'язкове обстеження (наказ № 247 МОЗ України «Виявлення осіб з підвищеним артеріальним тиском і принципи їх ведення»), яке включало: визначення клінічного артеріального тиску на обох верхніх кінцівках у стані спокою за методом Короткова (не менш ніж три вимірювання з інтервалом 5 хвилин з подальшим обчисленням середніх значень); аускультативні дослідження серця, судин ший та в точках проекції ниркових артерій; визначення зросту та маси тіла; загальний аналіз крові; загальний аналіз сечі; аналіз крові на вміст цукру; аналіз сечі на вміст цукру; аналіз сечі за Нечипоренком; біохімічний аналіз крові із визначенням кількості сечовини та креатиніну, загальних ліпідів, ЗХС, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ, ТГ, загального білірубину, прямої та непрямої його фракцій; ЕКГ; добуве моніторування артеріального тиску; дослідження очного дна; оцінку неврологічного статусу; ехокардіографію.

Вміст глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) в цільній крові визначали фотометричним методом за реакцією з тіобарбітуровою кислотою з використанням комерційної тест-систем фірми «Реагент» (Україна).

Рівень глюкози визначали глюкозооксидантним методом в капілярній крові, взятій натщесерце. Нормальним вважався рівень глюкози $3,3\text{--}5,5$ ммоль/л. При значеннях даного показника $> 5,6$ ммоль/л, виявлених після дворазового вимірювання протягом 2–3 днів, призначалася консультація ендокринолога.

Рівень інсуліну в сироватці крові визначали імуноферментним методом з використанням набору «ELISA» (США), очікуваний діапазон значень в нормі — $2,0\text{--}25,0$ мкОД/мл.

Для визначення ІР використовували індекс НОМА (homeostasis model assessment) [8]. Мірою ІР вважається індекс $\text{НОМА} > 2,68$.

Для характеристики маси тіла використовували індекс маси тіла (ІМТ). Діагноз ожиріння ставили при значеннях $\text{ІМТ} > 30,0$ кг/м², при $\text{ІМТ} 25,0\text{--}29,9$ кг/м² стан розцінювалося як надлишкова маса тіла.

Рівні ЗХС й ЛПВЩ визначали пероксидазним методом з використанням набору реактивів «Cholesterol Liquicolor» («Human», Німеччина) у сироватці крові, стабілізованій гепарином й ЕДТА. Рівень ЛПВЩ $< 0,9$ ммоль/л у чоловіків і $< 1,0$ ммоль/л у жінок є критерієм гіпоальфахолестеринемії.

Рівень ТГ визначали ферментативним колориметричним методом з використанням набору реактивів «Triglycerides GPO» («Human», Німеччина). Рівень ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л у сироватці крові вважали ознакою гіпертригліцеридемії.

За формулами розраховували коефіцієнт атерогеності (КА):

$$\text{КА} = \frac{\text{ЗХС} - \text{ЛПВЩ}}{\text{ЛПВЩ}};$$

$$\text{ЛПДНЩ (ммоль/л)} = \frac{\text{ТГ}}{2,2} \times 0,45;$$

$$\text{ЛПНЩ (ммоль/л)} = \text{ЗХС} - (\text{ЛПДНЩ} + \text{ЛПВЩ}).$$

Отримані результати представлені у вигляді середнього значення \pm стандартне відхилення від середнього значення ($M \pm m$). Статистичну обробку даних здійснювали за допомогою пакета Statistica, версія 6,0. Оцінку відмінностей між групами при розподілі, близькому до нормального, проводили за допомогою критерію Ст'юдента. Для аналізу кореляційних зв'язків вираховували коефіцієнти кореляції Пірсона. Статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В результаті проведених досліджень було встановлено, що у хворих першої групи (АГ + ЦД 2 типу) статистично значуще підвищувався рівень глюкози крові ($7,95 \pm 0,34$ ммоль/л) у порівнянні з пацієнтами другої групи (АГ без ЦД 2 типу) та контрольної групи.

Звертає на себе увагу достовірне підвищення рівня інсуліну в сироватці крові у осіб першої групи ($26,09 \pm 0,81$ мкОД/мл) у порівнянні з другою ($19,10 \pm 1,26$ мкОД/мл) та контрольною ($9,67 \pm 0,58$ мкОД/мл) групами ($P < 0,05$).

При визначенні індексу НОМА отримано дані про достовірне його підвищення у хворих першої групи у порівнянні з другою та контрольною групами ($P < 0,05$) (див. табл.).

При розподілі хворих залежно від наявності ЦД 2 типу простежувалась чітка тенденція до погіршення вуглеводного обміну паралельно зростанню рівня глюкози крові у осіб з АГ.

Ранжирування факторів, що вивчалися, за ступенем потенціювання порушення вуглеводного обміну за допомогою t-критерію встановило, що найбільшим потенціатором ІР є ЦД 2 типу. Потім у порядку ієрархії іде АГ. Ці фактори по різному поєднувались у кожного хворого й викликали порушення вуглеводного обміну, що приводило до ІР і,

як наслідок, до підвищення кардіоваскулярного ризику.

Ліпідний профіль обстеженого загалу характеризувався підвищенням рівня ЗХС ($6,03 \pm 0,05$ ммоль/л в першій групі та $5,95 \pm 0,12$ ммоль/л в другій групі) у порівнянні з контролем ($5,35 \pm 0,04$ ммоль/л).

Рівень ТГ становив $1,46 \pm 0,06$ ммоль/л у першій та $1,21 \pm 0,11$ ммоль/л у другій групі проти $0,59 \pm 0,02$ ммоль/л в контролі.

Вміст ХС ЛПНЩ становив $4,15 \pm 0,05$ та $4,09 \pm 0,12$ ммоль/л в першій і другій групах, відповідно, проти $3,02 \pm 0,05$ ммоль/л в контролі; ХС ЛПДНЩ — $0,66 \pm 0,03$ та $0,55 \pm 0,06$ ммоль/л в першій і другій групах, відповідно, проти $0,34 \pm 0,01$ ммоль/л в контролі. Коефіцієнт атерогенності становив $4,15 \pm 0,07$ та $3,82 \pm 0,13$ в першій і другій групах, відповідно, проти $2,93 \pm 0,03$ в контролі. Рівень ХС ЛПВЩ знижувався у пацієнтів першої та другої груп ($1,15 \pm 0,01$ та $1,21 \pm 0,02$ ммоль/л, відповідно) у порівнянні з контролем ($1,24 \pm 0,01$ ммоль/л).

Результати кореляційного аналізу показали, що майже між усіма показниками вуглеводного та ліпідного обмінів існують статистично значущі зв'язки, але їх характер у групах різниться (див. рис.). Так, прямі кореляційні зв'язки встановлено між індексом НОМА та КА ($r = 0,19$, $P < 0,05$); глюкозою та КА ($r = 0,37$, $P < 0,05$), ХС ЛПНЩ

Т а б л и ц я

Показники вуглеводного обміну у обстежених хворих

Показник	АГ + ЦД 2 типу (n = 75)	АГ – ЦД 2 типу (n = 30)	Контроль (n = 25)	P
НОМА	$9,34 \pm 0,54$	$3,80 \pm 0,24$	$1,94 \pm 0,12$	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$
HbA _{1c} , %	$10,59 \pm 0,26$	$5,16 \pm 0,09$	$4,91 \pm 0,10$	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$
Глюкоза крові, ммоль/л	$7,95 \pm 0,34$	$4,54 \pm 0,13$	$4,54 \pm 0,14$	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$
Інсулін, мкОД/мл	$26,09 \pm 0,81$	$19,10 \pm 1,26$	$9,67 \pm 0,58$	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$

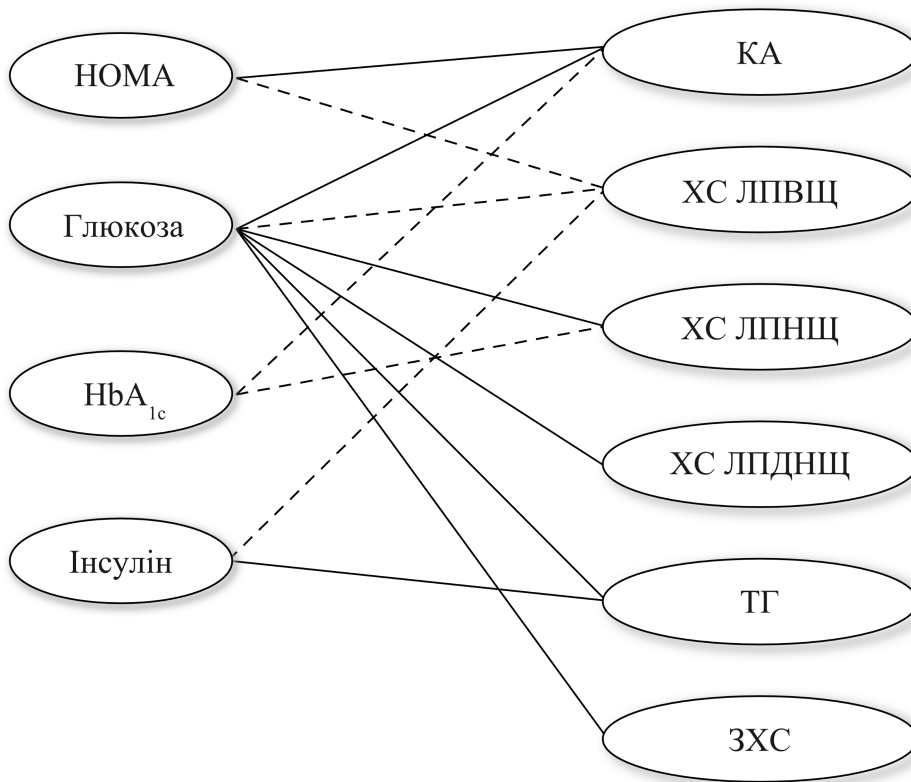


Рис. Кореляційні структури показників вуглеводного та ліпідного обмінів у хворих на артеріальну гіпертензію та цукровий діабет 2 типу:

($r = 0,41$, $P < 0,05$), ХС ЛПДНЩ ($r = 0,30$, $P < 0,05$), ТГ ($r = 0,31$, $P < 0,05$) та ЗХС ($r = 0,33$, $P < 0,05$); інсуліном та ТГ ($r = 0,34$, $P < 0,05$). Зворотні кореляційні зв'язки було визначено між індексом НОМА та ХС ЛПВЩ ($r = -0,44$, $P < 0,05$); глюкозою та ХС ЛПВЩ ($r = -0,24$, $P < 0,05$); НbA_{1c} та КА ($r = -0,36$, $P < 0,05$); НbA_{1c} та ХС ЛПНЩ ($r = -0,24$, $P < 0,05$); інсуліном та ХС ЛПВЩ ($r = -0,31$, $P < 0,05$).

Встановлені кореляційні зв'язки підтверджують обтяжуючий вплив окремих факторів ризику на виразність сумарного кардіо-васкулярного ризику.

Результати нашого дослідження дозволяють припустити, що механізми, які полягають в основі прогресування даного захворювання у хворих з порушенням метаболізму, пов'язані з інсулінорезистентністю. Диастолічні порушення можуть бути пов'язані зі змінами метаболізму глюкози та інсуліну, які призводять до підвищення утворення колагену і збільшення міокардіальної жорсткості.

За результатами нашого дослідження, у пацієнтів з АГ та ЦД 2 типу виявлена гіперінсулінемія та підвищення індексу НОМА порівняно з пацієнтами без ЦД, у яких рівень інсуліну залишався в межах норми. Такі результати не суперечать даним інших дослідників [9], які вказують, що ІР та гіперінсулінемія досить характерні для пацієнтів з ЦД. Гіперінсулінемія розглядається як результат двох діючих механізмів: компенсаторна (у відповідь на ІР) і первинна (центральна) гіперсекреція інсуліну. Мабуть, ІР є не єдиним механізмом, за допомогою якого регулюється секреція інсуліну у хворих з ЦД.

Отримані дані щодо підвищення рівнів глюкози, НbA_{1c}, інсуліну, ЗХС, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, ТГ, збільшення КА та зниження рівня ХС ЛПВЩ у хворих на АГ з супутнім ЦД 2 типу на тлі наростання ІР свідчать про збільшення кардіо-васкулярного ризику у даній когорти і повинні враховуватися при лікуванні.

ВИСНОВКИ

1. Найбільшими потенціаторами інсулінорезистентності є цукровий діабет 2 типу та артеріальна гіпертензія.
2. Дисліпідемія в поєднанні з гіперглікемією та гіперінсулінемією у хворих на артеріальну гіпертензію у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу повинні бути своєчасно діагностованими з подальшим призначенням адекватної терапії.
3. Встановлені кореляційні зв'язки підтверджують обтяжуючий вплив окремих факторів ризику на виразність сумарного кардіоваскулярного ризику.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Тронько, Н. Д.* Государственная программа [Текст] / Н. Д. Тронько, Б. Н. Маньковский // Цукровий діабет. Лікування та діагностика. — 2011. — № 1. — С. 58–59.
2. *Сіренко, Ю. М.* Метаболічний синдром у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та метаболічні ефекти різних антигіпертензивних препаратів [Текст] / Ю. М. Сіренко, О. Л. Рековець, С. Ю. Савицький // Артеріальна гіпертензія. Клинич. исследования. — 2010. — Т. 12, № 4. — С. 40–43.
3. *Шестакова, М. В.* Артериальная гипертония при сахарном диабете: эпидемиология, патогенез и стандарты лечения [Текст] / М. В. Шестакова // Consilium medicum. — 2011. — № 3 (2). — С. 83–86.
4. Prevalence of Insulin resistance in metabolic disorders. The Brunneck Study [Text] / E. Borona, S. Kiechl, J. Willeit [et al.] // Diabetes. — 2008. — № 47. — P. 1643–1648.
5. Insulin sensitivity in subjects with type 2 diabetes: relationship to cardiovascular risk factors: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study [Text] / S. M. Haffner, R. J. D'Agostino, L. Mykkanen [et al.] // Diabetes Care. — 2009. — № 22. — P. 562–568.
6. *Зимин, Ю. В.* Инсулинемия и содержание С-пептида натощак и в ответ на нагрузку глюкозой как показателя инсулинорезистентности у больных с гипертонической болезнью [Текст] / Ю. В. Зимин, Т. В. Родоманченко, Т. А. Войко [и др.] // Клинич. вестн. — 2007. — № 4 (20). — С. 3.
7. *Кравчун, Н. О.* Роль окремих компонентів метаболічного синдрому у розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих на цукровий діабет 2-го типу [Текст] / Н. О. Кравчун // Ендокринологія. — 2005. — Т. 10, № 2. — С. 156–164.
8. A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions [Text] / E. S. Ford, W. H. Giles // Diabetes Care. — 2003. — Vol. 26, № 3. — P. 575–581.
9. Effects of insulin on vascular tone and sympathetic nervous system in NIDDM [Text] / C. Taek, P. Smits, J. J. Willemsen [et al.] // Diabetes. — 2008. — № 45. — P. 15–22.

ОЦІНКА ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ, СТАНУ ВУГЛЕВОДНОГО ТА ЛІПІДНОГО ОБМІНІВ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ ТА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ З ПОЗИЦІЇ ПІДВИЩЕНОГО КАРДІОВАСКУЛЯРНОГО РИЗИКУ

Кадикова О. І.

Харківський національний медичний університет

Обстежено 105 хворих на артеріальну гіпертензію. У хворих на цукровий діабет в поєднанні з артеріальною гіпертензією встановлено підвищення рівнів інсуліну, HbA_{1c} , глюкози та всіх показників ліпідного обміну, окрім ліпопротеїдів високої щільності. Найбільшими потенціаторами інсулінорезистентності є цукровий діабет 2 типу та артеріальна гіпертензія.

К л ю ч о в і с л о в а: цукровий діабет, артеріальна гіпертензія, інсулінорезистентність, дисліпідемія, кардіоваскулярний ризик.

ОЦЕНКА ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ, СОСТОЯНИЯ УГЛЕВОДНОГО И ЛИПИДНОГО ОБМЕНОВ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С ПОЗИЦИИ ПОВЫШЕННОГО КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА

Кадыкова О. И.

Харьковский национальный медицинский университет

Обследовано 105 больных артериальной гипертензией. У больных сахарным диабетом в сочетании с артериальной гипертензией обнаружены повышенные уровни инсулина, HbA_{1c}, глюкозы и всех показателей липидного обмена, кроме липопротеинов высокой плотности. Наибольшим потенциатором инсулинорезистентности является сахарный диабет 2 типа и артериальная гипертензия.

К л ю ч е в ы е с л о в а: сахарный диабет, артериальная гипертензия, инсулинорезистентность, дислипидемия, кардиоваскулярный риск.

ASSESSMENT OF INSULIN RESISTANCE OF CARBOHYDRATE AND LIPID METABOLISM IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND ARTERIAL HYPERTENSION FROM THE STANDPOINT OF INCREASED CARDIOVASCULAR RISK

O. I. Kadykova

Kharkiv National Medical University

105 patients with arterial hypertension were studied. Type 2 diabetic patients with arterial hypertension showed increased levels of insulin, HbA_{1c}, glucose lipids except high density lipoproteins. The biggest potentiation for insulin resistance is type 2 diabetes mellitus and arterial hypertension.

К e y w o r d s: diabetes mellitus, arterial hypertension, insulin resistance, dyslipidemia, cardiovascular risk.