

УДК 616.12- 008.331.1:613.25:616.43-008.6:616.13-004.6:575.22(043.5)

Вплив інсулінорезистентності на судинне ремоделювання при коморбідності артеріальної гіпертензії та ожиріння

В.Г. Псарьова¹, Н.М. Кириченко¹, М.М. Кочуєва²

¹Сумський державний університет

²Харківська медична академія післядипломної освіти

Мета дослідження: оцінювання впливу інсулінорезистентності (ІР) на судинне ремоделювання у пацієнтів з коморбідністю артеріальної гіпертензії та ожиріння.

Матеріали та методи. Обстежено 200 пацієнтів з гіпертонічною хворобою (ГХ) і ожирінням I–II ступенів. Пацієнти були розподілені на дві групи залежно від наявності у них ІР. До першої групи увійшли 80 пацієнтів без ІР, до другої групи – 120 пацієнтів з ІР.

Результати. При коморбідності ГХ і ожиріння наявність ІР впливає на вираженість судинного ремоделювання. При наявності ІР пацієнти з ГХ і супутнім ожирінням мають достовірно вищі товщину комплексу інтима-меді сонної артерії на рівні біфуркації, швидкість пульсової хвилі у сонній артерії і черевній аорті порівняно з пацієнтами без ІР. У пацієнтів з коморбідністю ГХ і ожиріння НОМА-ІР прямо корелює з такими показниками судинного ремоделювання, як товщина комплексу інтима-меді (у тому числі на рівні біфуркації), швидкістю пульсової хвилі у сонній артерії і черевній аорті. У гіпертензивних пацієнтів з ожирінням в умовах відсутності ІР збільшення НОМА-ІР асоціюється зі зростанням швидкості пульсової хвилі у сонній артерії, а у пацієнтів з ІР – зі збільшенням товщини комплексу інтима-меді сонної артерії.

Заключення. У перспективі подальших досліджень необхідно оцінювати вплив інсулінорезистентності на гемодинамічні і метаболічні показники пацієнтів з гіпертонічною хворобою і супутнім ожирінням.

Ключові слова: інсулінорезистентність, судинне ремоделювання, гіпертонічна хвороба, ожиріння.

Effect of insulin resistance on vascular remodeling in comorbidity of arterial hypertension and obesity

V. Psarova, N. Kyrychenko, M. Kochuieva

The objective: to evaluate the effect of insulin resistance on vascular remodeling in patients with comorbidity of arterial hypertension and obesity.

Materials and methods. We examined 200 patients with hypertension and obesity class I-II. The patients were divided into two groups depending on the presence of insulin resistance: the first group included 80 patients without insulin resistance, and the second – 120 patients with insulin resistance.

Results. In comorbidity of hypertension and obesity the presence of insulin resistance affects the severity of vascular remodeling. In the presence of insulin resistance, hypertensive patients with concomitant obesity have significantly higher intima-media thickness of the carotid artery at the level of bifurcation, the pulse wave velocity in the carotid artery and abdominal aorta, as compared to patients without insulin resistance. In patients with comorbidity of hypertension and obesity, HOMA-IR directly correlates with such parameters of vascular remodeling as the intima-media thickness (including at the level of bifurcation), the pulse wave velocity in the carotid artery and the abdominal aorta. In hypertensive patients with obesity in the absence of insulin resistance, an increase in HOMA-IR is associated with an increase in the pulse wave velocity of the carotid artery, and in patients with insulin resistance – with an increase in the intima-media thickness of the carotid artery.

Conclusion. In the future, it is necessary to assess the effect of IR on the hemodynamic and metabolic parameters of patients with hypertension and concomitant obesity.

Key words: insulin resistance, vascular remodeling, hypertension, obesity.

Влияние инсулинорезистентности на сосудистое ремоделирование при коморбидности артериальной гипертензии и ожирения

В.Г. Псарева, Н.Н. Кириченко, М.Н. Кочуева

Цель исследования: оценка влияния инсулинорезистентности (ИР) на сосудистое ремоделирование у пациентов с коморбидностью артериальной гипертензии и ожирения.

Материалы и методы. Обследованы 200 пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) и ожирением I–II степени. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от наличия у них ИР. В первую группу вошли 80 пациентов без ИР, во вторую группу – 120 пациентов с ИР.

Результаты. При коморбидности ГБ и ожирения наличие ИР влияет на выраженность сосудистого ремоделирования. При наличии ИР пациенты с ГБ и сопутствующим ожирением имеют достоверно более высокие толщину комплекса интима-медиа сонной артерии на уровне бифуркации, скорость пульсовой волны в сонной артерии и брюшной аорте по сравнению с пациентами без ИР. У пациентов с коморбидностью ГБ и ожирения НОМА-ІР прямо коррелирует с такими показателями сосудистого ремоделирования, как толщина комплекса интима-медиа (в том числе на уровне бифуркации), скоростью пульсовой волны в сонной артерии и брюшной аорте. У гипертензивных пациентов с ожирением в условиях отсутствия ИР увеличение НОМА-ІР ассоциируется с увеличением скорости пульсовой волны в сонной артерии, а у пациентов с ИР – с увеличением толщины комплекса интима-медиа сонной артерии.

Заключение. В перспективе дальнейших исследований необходимо оценивать влияние инсулинорезистентности на гемодинамические и метаболіческие показатели пациентов с гипертонической болезнью и сопутствующим ожирением.

Ключевые слова: инсулинорезистентность, сосудистое ремоделирование, гипертоническая болезнь, ожирение.

Інсулінорезистентність (ІР) розглядається як незалежний фактор ризику розвитку дисліпідемії, системного запалення і оксидантного стресу [1, 3, 5, 9]. При інсулінорезистентних станах, у тому числі ожирінні і цукровому діабеті 2-го типу, спостерігається зниження синтезу глікогену, яке на етапі ожиріння з нормальною або порушеною толерантністю до глюкози частково компенсується за рахунок гіперглікемії. При подальшому прогресуванні порушеної толерантності до глюкози і ожиріння у цукровий діабет компенсаторних механізмів гіперглікемії вже недостатньо, відбувається порушення утилізації глюкози тканинами, зниження активності піруватдегідрогенази у м'язах і адипоцитах [7, 9, 11].

Результати клінічних та експериментальних досліджень свідчать про те, що ІР викликає порушення фізіологічних механізмів вазодилатації [8, 10, 11, 13]. Дія інсуліну на ендотелій опосередковується його власними рецепторами і реалізується через багатоступеневу систему проведення сигналу, пов'язану з підвищенням синтезу оксиду азоту (NO). У пацієнтів з гіпертонічною хворобою (ГХ) в умовах ІР значно знижується індукована NO ендотелійзалежна вазодилатація (ЕЗВД) [4, 9, 11].

За даними багатьох авторів, сполучною ланкою між ІР і кардіоваскулярними захворюваннями є ендотеліальна дисфункція (ЕД) [3, 5, 6, 8]. Незважаючи на те що ІР та ЕД є тісно асоційованими станами, чітко простежити їхні причинно-наслідкові зв'язки поки не вдається.

Наявність суперечливих гіпотез щодо ІР та судинного ремоделювання обумовлює подальше дослідження цих станів у пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) і супутнім ожирінням.

У статті висвітлюється фрагмент науково-дослідної роботи кафедри фізизіатрії, пульмонології та сімейної медицини Харківської медичної академії післядипломної освіти «Клітинно-молекулярні і нейрогуморальні механізми ремоделювання органів-мішеней, їх взаємозв'язки та корекція у хворих з поєднаною патологією», № державної реєстрації 0117U006894.

Мета дослідження: оцінювання впливу інсулінорезистентності на судинне ремоделювання у пацієнтів з коморбідністю АГ і ожиріння.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 200 пацієнтів з ГХ і ожирінням I–II ступенів, які дали інформовану письмову згоду на участь у дослідженні і відповідали критеріям включення. Пацієнти були розподілені на дві групи залежно від наявності у них ІР. До першої групи увійшли 80 пацієнтів без ІР, до другої групи – 120 пацієнтів з ІР.

Критерії включення у дослідження:

- ГХ II стадії 2-го ступеня;
- ожиріння I ступеня (ІМТ – 30–34,9 кг/м²), ожиріння II ступеня (ІМТ – 35–39,9 кг/м²), абдомінальне ожиріння (за критеріями IDF, 2005): обхват талії >94 см для чоловіків і >80 см для жінок;
- хронічна серцева недостатність (ХСН) I–II функціональних класів (ФК);
- збережена фракція викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ);
- нормальна швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ),

нормокреатинінемія, відсутність протеїнурії (допустима лише мікроальбумінурія);

- вік пацієнтів 45–55 років.

Критерії виключення з дослідження:

- наявність супутньої патології у пацієнтів з ГХ (гострий коронарний синдром, постінфарктний кардіосклероз, тяжкі порушення ритму і провідності, ревматичні вади серця, системні захворювання сполучної тканини, онкозахворювання, симптоматична АГ, захворювання щитоподібної залози, гострі запальні процеси);

- ГХ III стадії 3-го ступеня;

- ожиріння III ступеня;

- цукровий діабет 1-го і 2-го типів;

- ХСН III–IV ФК;

- помірно знижена і знижена ФВ ЛШ;

- знижена ШКФ, наявність протеїнурії;

- вік пацієнтів менше 45 і більше 55 років;

- відмова пацієнтів від дослідження.

Ступінь ЕЗВД визначалася у пробі з реактивною гіперемією лінійним ширококутовим датчиком 5-12 МГц у доплерівському режимі з кольоровим картуванням тричі на лівій і правій плечових артеріях з 15-хвилинною перервою між пробами за методикою D.S. Celermajer у модифікації О.В. Іванової У нормі максимальна вазодилатація артерії повинна перевищувати 10% від початкового діаметра. Одночасно проводилося вимірювання ТІМ СА на рівні біфуркації (ТІМ СА біф.) та 2 см проксимальніше біфуркації загальної СА. Швидкість пульсової хвилі у сонній артерії (ШПХ СА) визначали W-Track-методом, а швидкість пульсової хвилі у черевній аорті (ШПХ ЧА) – з використанням фазованого датчику з частотою 2-4 МГц.

ІР визначалася за моделлю НОМА:

$$\text{НОМА-IR} = \frac{\text{глюкоза крові (ммоль/л)} \cdot \text{інсулін крові (мкОД/л)}}{22,5}$$

Значення НОМА-IR 2,77 і більше розцінювали як наявність ІР.

Отримані результати обробляли методами варіаційної статистики з використанням комп'ютерної програми «STATISTICA». Дані представлені у вигляді $M \pm a$, де M – середнє арифметичне, a – середньоквадратичне відхилення. Під час аналізу значущості розходжень між двома групами за вираженістю показника, що вимірюється числом, використовували t -критерій Стьюдента. Для оцінки ступеня зв'язаності або синхронності у змінах показників розраховувался r -коефіцієнт лінійної кореляції – добуток моментів за Пірсоном.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У результаті проведеного дослідження встановлено, що зміни у судинній стінці у гіпертензивних пацієнтів з ожирінням при наявності у них ІР були більш вираженими, ніж у пацієнтів без ІР (табл. 1). Так, в умовах наявності ІР, ТІМ сонної артерії на рівні біфуркації, ШПХ СА і ШПХ ЧА були достовірно більшими, ніж при відсутності ІР ($p=0,000$, $p=0,013$ і

Таблиця 1

Показники судинного ремоделювання у пацієнтів при наявності та відсутності ІР

Показник	Пацієнти з ГХ і ожирінням, n=200		
	ІР відсутня, n=80	ІР наявна, n=120	p
ТІМ, мм	0,897±0,073	0,921±0,097	0,058
ТІМ біф., мм	1,310±0,157	1,391±0,141	0,000*
ШПХ СА, м/с	8,332±1,232	8,721±0,945	0,013*
ШПХ ЧА, м/с	8,300±0,970	8,603±1,091	0,046*
ЕЗВД, %	6,977±0,982	6,867±1,263	0,515

Примітка: * – статистично значущі відмінності між групами.

Таблиця 2

Кореляційний аналіз показників судинного ремоделювання з НОМА-IR в загальній групі пацієнтів з ГХ і ожирінням

Показник	Пацієнти з ГХ і ожирінням, n=200	
	r	p
ТІМ, мм	0,201	0,004
ТІМ біф., мм	0,183	0,010
ШПХ СА, м/с	0,183	0,009
ШПХ ЧА, м/с	0,173	0,015
ЕЗВД, %	-0,076	0,288

Таблиця 3

Кореляційний аналіз показників судинного ремоделювання з НОМА-IR у групі пацієнтів без IP

Показник	Пацієнти з ГХ і ожирінням, n=80	
	r	p
ТІМ, мм	0,120	0,291
ТІМ біф., мм	0,087	0,443
ШПХ СА, м/с	0,304	0,006
ШПХ ЧА, м/с	-0,060	0,599
ЕЗВД, %	-0,177	0,116

Таблиця 4

Кореляційний аналіз показників судинного ремоделювання з НОМА-IR у групі пацієнтів з IP

Показник	Пацієнти з ГХ і ожирінням, n=120	
	r	p
ТІМ, мм	0,181	0,048
ТІМ біф., мм	-0,131	0,154
ШПХ СА, м/с	-0,004	0,967
ШПХ ЧА, м/с	0,144	0,118
ЕЗВД, %	-0,049	0,596

p=0,046 відповідно). Встановлені зміни можна пояснити тим, що ендотеліальна дисфункція є сполучною ланкою між IP і кардіоваскулярними захворюваннями, і тому наявність IP

призводить до більш вираженого пошкодження ендотелію, потовщення комплексу інтима-медіа, перебудови архітектури тоніки медіа та адвентиції, збільшення ригідності судинної стінки, що супроводжується прискоренням пульсової хвилі [6, 7, 12, 13].

Наступний етап дослідження полягав в оцінюванні ступеня зв'язаності і синхронності у змінах показників шляхом проведення кореляційного аналізу з розрахунком r-коефіцієнта лінійної кореляції (добутку моментів за Пірсоном).

У результаті проведення кореляційного аналізу у пацієнтів з коморбідністю ГХ і ожиріння встановлені зв'язки показників судинного ремоделювання і НОМА-IR (табл. 2–4).

Встановлено, що у загальній групі пацієнтів з ГХ і супутнім ожирінням (без розподілу на групи за наявністю і відсутністю IP) такі показники судинного ремоделювання, як ТІМ, ТІТ біф., ШПХ СА і ШПХ ЧА мали прямі кореляційні зв'язки з НОМА-IR (табл. 2). Так, у пацієнтів без IP зростання НОМА-IR асоціювалося зі зростанням ШПХ СА, що підтверджувалося наявністю прямого кореляційного зв'язку (r=0,304; p=0,006) (табл. 3).

Водночас у гіпертензивних пацієнтів з IP зростання НОМА-IR асоціювалося зі зростанням ТІМ сонної артерії, що підтверджувалося наявністю прямого кореляційного зв'язку (r=0,181; p=0,048) (табл. 4).

ВИСНОВКИ

1. При коморбідності гіпертонічної хвороби (ГХ) і ожиріння наявність інсулінорезистентності (IP) впливає на вираженість судинного ремоделювання.

2. При наявності IP пацієнти з ГХ і супутнім ожирінням мають достовірно вищі ТІМ сонної артерії на рівні біфуркації, ШПХ у сонній артерії і черевній аорті порівняно з пацієнтами без IP.

3. У пацієнтів з коморбідністю ГХ і ожиріння НОМА-IR прямо корелює з такими показниками судинного ремоделювання, як ТІМ, ТІМ біф., ШПХ СА і ШПХ ЧА.

4. У гіпертензивних пацієнтів з ожирінням в умовах відсутності IP збільшення НОМА-IR асоціюється зі зростанням ШПХ СА, а у пацієнтів з IP – зі збільшенням ТІМ сонної артерії.

Сведения об авторах

Псарева Валентина Григорьевна – Кафедра внутрешней медицины последипломного образования Сумского государственного университета, 40007, г. Сумы, ул. Римского-Корсакова, 2. E-mail: kanc@sumdu.edu.ua

Кириченко Наталия Николаевна – Кафедра внутрешней медицины последипломного образования Сумского государственного университета, 40007, г. Сумы, ул. Римского-Корсакова, 2. E-mail: kanc@sumdu.edu.ua

Кочуева Марина Николаевна – Кафедра фтизиатрии, пульмонологии и семейной медицины Харьковской академии последипломного образования, 61176, г. Харьков, ул. Амосова, 58; тел.: (050) 303-07-11. E-mail: kochuevamarina@gmail.com

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Cardiovascular risk assessment beyond Systemic Coronary Risk Estimation: a role for organ damage markers / M. Volpe, A. Battistoni, G. Tocci [et al.] // J. Hypertension. – 2012. – Vol. 30, N 6. – P. 1056–1064.

2. Crea F. Coronary microvascular dysfunction: an update / F. Crea, P.G. Camici, C.N. Bairey Merz // Eur. Heart J. – 2014. – Vol. 35, N 17. – P. 1101–1111.

3. Inflammation and Vascular Remodeling / K-ichi Aihara, Masaki Mogi, Rei Shibata [et al.] // Int. J. Vasc. Med. – 2012. – Vol. 2012. – ID 596796.

4. Insulin resistance and hypertension. The Insulin Resistance Atherosclerosis study / M.F. Saad, M. Rewers, J. Selby [et al.] // Hypertension. – 2004. – Vol. 43, N 6. – P. 1324–1331.

5. Insulin resistance and metabolic derangements in obese mice are ameliorated by a novel peroxisome proliferator-activated receptor γ -sparing thiazolidinedione / Z. Chen, P.A. Vigueira, K.T. Chambers [et al.] // J. Biol. Chem. – 2012. – Vol. 287, N 28. – P. 23537–23548.

6. Lteif A. Endothelin limits insulin action in obese/insulin-resistant humans / A. Lteif, P. Vaishnava, A.D. Baron // Diabetes. – 2007. – Vol. 56. – P. 728–734.

7. Maladaptive immune and inflammatory pathways lead to cardiovascular insulin resistance / A.R. Arora, S. McKerns, V.G. Demarco [et al.] // Metabolism. – 2013. – Vol. 62, N 11. – P. 1543–1552.

8. Mechanisms of metabolic coronary flow regulation / A. Deussen, V. Ohanyan, A. Jannasch // J. Mol. Cell. Cardiol. – 2012. – Vol. 52, N 4. – P. 794–801.

9. Metabolic syndrome: is equine disease comparable to what we know in humans? / A. Ertelt, A.-K. Barton, R.R. Schmitz, H. Gehlen // Endocr. Connect. – 2014. – Vol. 3, N 3. – P. R81–R93.

10. Sex differences in predictors of longitudinal changes in carotid artery stiffness: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis / R. Stern, M.C. Tattersall, A.D. Gepner [et al.] // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. – 2015. – Vol. 35, N 2. – P. 478–484.

11. Shimamoto K. Metabolic syndrome / K. Shimamoto, T. Miura // Nippon Rinso. – 2009. – Vol. 67 (4). – P. 771–776.

12. Syed Abdus Saboor Aftab. Thickness of the intima media as a new correlate for atherosclerosis risk factors in Indian type 2 diabetes patients / Syed Abdus Saboor Aftab // International Journal of Diabetes Mellitus. – 2009. – Vol. 1, iss. 1. – P. 7–10.

13. Vasodilator interactions in skeletal muscle blood flow regulation / Y. Hellsten, M. Nyberg, L.G. Jensen, S.P. Mortensen // J. Physiol. – 2012. – Vol. 590, pt 24. – P. 6297–6305.