

УДК 611-018.26:616.379-008.64:616.12-008.331.1:616-056.52

Показники жорсткості великих артерій у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу з ожирінням та артеріальною гіпертензією залежно від типу цукрознижувальної терапії

К.О. Зуєв,
В.І. Паньків,
Т.Ю. Юзвенко,
Д.Г. Когут

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів та тканин МОЗ України

Резюме. З метою вивчення показників жорсткості великих артерій (ЖВА) (швидкості пульсової хвилі в аорті (ШПХА) та індексу аугментації), а також оцінки факторів, які сприяють їх прогресуванню, було обстежено 60 пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу, ожирінням та артеріальною гіпертензією (АГ), з яких 30 пацієнтів в якості цукрознижувальної терапії (ЦЗТ) отримували похідні сульфонілсечовини (ПСС), а інші 30 пацієнтів – метформін. Встановлено, що за індексом аугментації досліджувані групи пацієнтів не відрізнялися, проте ШПХА була статистично значуще вищою в групі ПСС порівняно із групою метформіну. Факторами прогресування ЖКА у хворих на цукровий діабет 2-го типу є ожиріння, АГ, а також тип ЦЗТ. Показник ШПХА чітко асоційований із гормональними та біохімічними показниками, які визначають основні механізми розвитку атеросклерозу.

Ключові слова: швидкість пульсової хвилі, індекс аугментації, похідні сульфонілсечовини, метформін.

Цукровий діабет 2-го типу (ЦД 2) є захворюван-
ням, яке істотно впливає на тривалість і якість
життя пацієнтів. Рання смертність та інвалідиза-

ція пацієнтів із ЦД 2 залежить від розвитку ма-
кро- та мікроваскулярних ускладнень цієї хво-
роби [1]. Залежність між ступенем компенсації
ЦД і ризиком розвитку його ускладнень є добре
відомою [2]. Проте вплив певного виду цукро-
знижувальної терапії (ЦЗТ) на розвиток атеро-
склеротичного ураження судин й досі остаточно
не з'ясований.

* адреса для листування (Correspondence): Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів та тканин МОЗ України, вул. Кловський узвіз, 13, м. Київ 01021, Україна; e-mail: endolika@gmail.com

Серед чисельних патогенетичних механізмів атеросклеротичного ураження артерій за ЦД 2 провідним вважається розвиток дисфункції ендотелію [3]. При цьому дисфункція ендотелію, як правило, розвивається внаслідок взаємодії декількох патогенетичних факторів, до яких відносяться зокрема інсулінорезистентність та гіперінсулінемія, а також гіперглікемія в поєднанні з дисліпідемією [4,5].

Цукрознижувальні препарати неоднаково впливають на резистентність до інсуліну та на розвиток стану гіперінсулінемії. За умови впливу на судини пацієнта однаковою мірою надлишкового вмісту атерогенних ліпідів плазми крові та гіперглікемії внесок різних видів цукрознижувальних препаратів у прогресування гіперінсулінемії та інсулінорезистентності та, як наслідок цього, у прогресування атеросклеротичного процесу може істотно відрізнятись.

Відомо, що похідні сульфонілсечовини (ПСС) знижують рівень глікемії здебільшого шляхом стимуляції секреції інсуліну, що не завжди є фізіологічним і може призводити до обтяження гіперінсулінемії [6]. Додаткова стимуляція секреції інсуліну, спрямована на подолання інсулінорезистентності клітин організму в пацієнтів із ЦД 2, у яких і так спостерігається надлишок інсуліну в плазмі крові, лише загострює ті патологічні зміни, які лежать в основі появи атеросклеротичного ураження судин [7]. У кількох дослідженнях було доведено роль гіперінсулінемії як незалежного фактора ризику появи коронарного атеросклерозу і прогресування ішемічної хвороби серця [8-10]. Водночас в епідеміологічних дослідженнях зв'язок між гіперінсулінемією та розвитком, наприклад, коронарного атеросклерозу не був підтверджений [11-13].

На відміну від ПСС, метформін є препаратом, який зменшує інсулінорезистентність та пов'язану з нею гіперінсулінемію [14]. Усунення за допомогою метформіну надлишкової продукції інсуліну підшлунковою залозою та надлишкової його концентрації в плазмі крові, яка стимулює появу дисфункції ендотелію і прогресування атеросклерозу артерій, на нашу думку, може призвести до уповільнення прогресування артеросклерозу.

Останніми роками велика увага приділяється неінвазивній діагностиці атеросклеротичного ураження судин у пацієнтів із груп ризику серцево-судинних захворювань, зокрема у хворих на ЦД 2. У клінічну практику увійшли такі маркери кардіоваскулярного ризику або субклінічного атеросклерозу як сонографічне вимірювання комплексу інтима-медіа у сонних артеріях, оцінка брахіо-кісточкового індексу, визначення каль-

цію в коронарних артеріях, альбумінурії або протеїнурії, визначення розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ), а також оцінка гіпертрофії лівого шлуночка серця. Всі ці методи мають свої переваги й недоліки в прогнозуванні ступеня ураження органів-мішеней.

Визначення жорсткості великих артерій (ЖВА), зокрема аорти та її крупних гілок, є новим маркером кардіоваскулярного ризику, який чітко корелює із тяжкістю ураження судин атеросклерозом, а також із ураженням органів-мішеней [15-17]. ЖВА залежить від еластичності або податливості судинної стінки, яка змінюється залежно від наявності атеросклеротичного ураження з гіперплазією гладеньких м'язів, розвитком фіброзу, кальцинозу та інших змін у ділянці атеросклеротичної бляшки, внаслідок чого стінки артерій ущільнюються.

Золотим стандартом оцінки ЖВА є визначення швидкості розповсюдження пульсової хвилі в аорті (ШПХА). Окрім того, до показників, які допомагають в опосередкованій оцінці ЖВА відносять аортальний індекс аугментації, та центральний аортальний тиск [18]. У нормі показник ШПХА становить ≤ 7 м/с, а підвищення вище 12 м/с вважається патологічним та свідчить про істотне ураження судинної стінки [19]. Індекс аугментації обчислюється як співвідношення між різницею систолічного тиску (обумовленого першим раннім піком внаслідок систоли серця) та тиску другої відбитої від стінки аорти та її крупних розгалужень хвилі до пульсового артеріального тиску в аорті (різниця між систолічним тиском в аорті і діастолічним) (див. **рис. 1**) [18].

Індекс аугментації = $((P_c - P_v) \times 100) / P_c - P_d$, де P_c – систолічний тиск, P_d – діастолічний тиск, P_v – тиск відбитої пульсової хвилі.

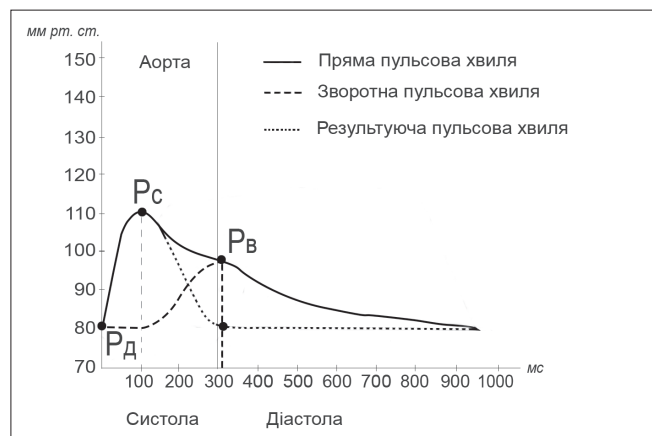


Рисунок 1. Формування пульсової хвилі в аорті та її складові P_c – систолічний тиск, P_d – діастолічний тиск, P_v – тиск відбитої пульсової хвилі.

Індекс аугментації, що перевищує 10%, свідчить про істотне підвищення ЖВА. Раніше було показано, що на величину індексу аугментації впливають численні фактори такі як вік, стать, ЧСС, рівень артеріального тиску, зріст та ін. З огляду на це, вважається, що ШПХА є більш наближеним до визначення ступеня ЖВА і серцево-судинного ризику, ніж індекс аугментації [20,21].

Вплив різних видів цукрознижувальних препаратів на показники ЖВА досі є недостатньо вивченим. З метою оцінки впливу на показники ЖВА метформіну та ПСС було заплановане це ретроспективне дослідження, метою якого було дати оцінку показників ЖВА та визначити основні фактори, які впливають на прогресивне збільшення цих показників на тлі терапії ПСС порівняно з терапією метформіном у хворих на ЦД 2 з ожирінням та артеріальною гіпертензією (АГ).

Матеріали та методи

До неінтервенційного, ретроспективного дослідження було включено 60 пацієнтів, які впродовж не менше 1 року отримували монотерапію ПСС (n=30, 17 чоловіків і 13 жінок) або метформіном (n=30, 12 чоловіків і 18 жінок) в дозі більше 1000 мг на добу з ЦД 2 та гіпертонічною хворобою I-II стадії 2 ступеня ($140 \leq \text{САТ} \leq 179$ і $90 \leq \text{ДАТ} \leq 109$ мм рт.ст. або з наявністю антигіпертензивної терапії на момент включення в дослідження) та ожирінням I-III ступенів за класифікацією ВОЗ ($30 \leq \text{ІМТ} \leq 45$ кг/м²) [22,23]. За критеріями включення в дослідження залучалися пацієнти із рівнем $\text{HbA}_{1c} \geq 7\%$ та $\leq 10\%$, які не повинні були отримувати ліпідознижувальної терапії впродовж ≥ 3 місяців до моменту включення в дослідження. З групи пацієнтів, які отримували похідні сульфонілсечовини, 6 (20%) пацієнтів отримували гліметірид, 13 (43%) – гліклазид, а 11 (37%) – глібенкламід. Усі пацієнти обох досліджуваних груп отримували антигіпертензивну терапію на момент включення в дослідження. Зокрема 76% пацієнтів у групі, що приймала ПСС, отримували інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту або блокатори рецепторів до ангіотензину, 34% – бета-блокатори, 65% – діуретики, 39% – блокатори кальцієвих каналів. Водночас в групі, що отримувала метформін, 72% отримували інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту або блокатори рецепторів до ангіотензину, 41% – бета-блокатори, 56% – діуретики, 28% – блокатори кальцієвих каналів.

Критеріями виключення з дослідження були: вік до 18 або старше 75 років, терапія іншими

цукрознижувальними препаратами, окрім метформіну та ПСС, терапія кортикостероїдами, що триває, діагностована анемія або гемоглобінопатія, гематокрит $< 40\%$ у чоловіків та $< 35\%$ у жінок, дихальна недостатність 3 ст., серцева недостатність 3-4 ст. за функціональною класифікацією NYHA, діабетичний кетоацидоз, прекома або кома, порушення функції нирок (у разі зниження кліренсу креатиніну < 60 мл/хв), гострі стани, які перебігають із ризиком розвитку порушення функції нирок, дегідратація, важкі інфекційні захворювання, гострі чи хронічні захворювання, які можуть призводити до розвитку гіпоксії, порушення функції печінки (за підвищення рівня АСТ та/або АЛТ у 3 рази вище верхньої межі норми), алкоголізм, період вагітності або годування груддю, наявність онкологічних захворювань (за винятком базаліоми шкіри), а також будь-які супутні захворювання, які, на думку дослідника, можуть вплинути на результати дослідження.

У пацієнтів обох груп досліджувалися показники ЖВА, а саме ШПХА та індекс аугментації. Дослідження ШПХА та індексу аугментації проводилося осцилографічним супрасistolічним методом за допомогою артеріографа TensioClinic фірми TensioMed (Угорщина) [24]. Дослідження проводилося в ранковий час натщесерце після 15-хвилинного відпочинку в положенні лежачи.

Визначення антропометричних показників: зросту й ваги із подальшим розрахунком ІМТ, а також окружність талії (ОТ), окружність стегон (ОС) пацієнта здійснювали звичайними методами за допомогою ростоміру, вагів та сантиметрової стрічки. Вимірювання офісного АТ проводилося на апараті фірми Omron HEM-907 (Японія) тричі в положенні сидячи після п'ятнадцяти хвилин відпочинку на плечовій артерії на стороні, де показник АТ був вищим, із подальшим обчисленням середнього арифметичного з трьох показників. Вимірювання кількості жирової тканини (КЖТ) здійснювалося імпедансометричним методом за допомогою апарата Omron BF-307 (Японія).

Рівень адипонектину, лептину та імунореактивного інсуліну (ІРІ) в плазмі крові визначався за допомогою реактивів для імуноферментного аналізу фірми DRG (Германія). Глікований гемоглобін (HbA_{1c}) визначали хроматографічним методом на апараті D-10 фірми BIORAD (США) за допомогою реактиву D-10 Hemoglobin Testing System, Dual Program Recorder Pack (Франція). Рівень ліпідів крові (загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів низької (ХС ЛПНЩ) та високої щільності (ХС ЛПВЩ) та тригліцери-

Оригінальні дослідження

дів) визначали колориметричним методом на автоматичному біохімічному аналізаторі Sapphire-400, Tokio Boek L.T.D. за допомогою реактиву Elitech diagnostics виробництва Serpin S.A.S. (Франція).

Дослідження проводилося із дотриманням усіх вимог Гельсінкської декларації, згідно з якою усі хворі дали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Роль кількісних факторів як предикторів прогресування ЖВА оцінювали за допомогою регресійного аналізу, роль якісних факторів – за допомогою дисперсійного аналізу. Результати дисперсійного аналізу наведені у вигляді середнього (M) та похибки середнього ($\pm SE$), а також 95% довірчого інтервалу (95% CI). Результати регресійного аналізу наводяться у вигляді таблиць, які містять інформацію про коефіцієнт регресії (B) та його похибки (β), коефіцієнт кореляції (r), коефіцієнт детермінації (R^2) та рівень статистичної значущості моделі (p).

Таблиця 1. Характеристика пацієнтів із різним типом цукрознижувальної терапії

Показник	Статистичні показники	Лікування метформіном	Лікування похідними сульфонілсечовини	p
Об'єм вибірки	N	30	30	
Середній вік (роки)	M \pm SE 95% CI	56,6 \pm 1,5 54,5 – 58,7	56,0 \pm 1,8 53,8 – 58,2	0,9
Стать (чоловіки/жінки)	N	12/18	17/13	0,3*
Тривалість ЦД (роки)	M \pm SE 95% CI	3,7 \pm 0,21 3,4 – 4,0	3,7 \pm 0,21 3,4 – 4,0	0,9
Індекс маси тіла (кг/м ²)	M \pm SE 95% CI	35,2 \pm 0,9 33,9 – 36,5	36,4 \pm 0,9 35,1 – 37,6	0,4
Кількість жирової тканини в чоловіків (%)	M \pm SE 95% CI	32,1 \pm 1,5 29,9 – 34,3	37,9 \pm 1,2 36,1 – 39,8	0,01
Кількість жирової тканини в жінок (%)	M \pm SE 95% CI	41,9 \pm 1,1 40,4 – 43,5	41,6 \pm 1,2 39,8 – 43,4	0,8
ОТ у чоловіків (см)	M \pm SE 95% CI	116,5 \pm 3,2 111,8 – 121,2	116,0 \pm 2,7 112,1 – 119,9	0,9
ОТ у жінок (см)	M \pm SE 95% CI	111,6 \pm 2,5 108,3 – 115,2	111,5 \pm 2,9 107,3 – 115,8	0,9
ОС у чоловіків (см)	M \pm SE 95% CI	114,2 \pm 2,9 109,9 – 123,5	113,2 \pm 2,4 109,6 – 116,75	0,8
ОС у жінок (см)	M \pm SE 95% CI	117,7 \pm 3,1 113,2 – 122,2	117,3 \pm 3,6 112,1 – 122,6	0,9
ОТ/ОС у чоловіків	M \pm SE 95% CI	1,02 \pm 0,01 0,99 – 1,04	1,02 \pm 0,01 1,00 – 1,03	0,8
ОТ/ОС у жінок	M \pm SE 95% CI	0,95 \pm 0,02 0,92 – 0,97	0,95 \pm 0,02 0,92 – 0,98	0,9
Офісний САТ (мм рт.ст.)	M \pm SE 95% CI	142,7 \pm 2,9 138,5 – 146,9	142,2 \pm 2,9 138,1 – 146,4	0,9
Офісний ДАТ (мм рт.ст.)	M \pm SE 95% CI	85,9 \pm 2,0 83,1 – 88,7	87,3 \pm 2,0 84,5 – 90,2	0,6
Індекс аугментації (%)	M \pm SE 95% CI	25,5 \pm 0,5 24,8 – 26,3	25,5 \pm 0,5 24,8 – 26,3	0,95
Швидкість пульсової хвилі в аорті (м/с)	M \pm SE 95% CI	10,3 \pm 0,16 10,1 – 10,5	12,1 \pm 0,16 11,8 – 12,3	0,001

Примітка: p – рівень статистичної значущості відмінностей між групами за кількісними показниками (критерій F Фішера) та статтю (критерій χ^2 позначений *).

Результати та їх обговорення

Аналіз показників досліджуваних груп пацієнтів проводився у два етапи. На першому етапі аналізу було проведено порівняння груп пацієнтів, що отримували різну ЦЗТ, за клінічними, антропометричними, гормональними та біохімічними показниками.

Вивчення факторів, які впливають на ЖВА у хворих із ЦД 2 з ожирінням та АГ на вибірці з 60 пацієнтів виявило наступні закономірності. Серед основних чинників, які впливають на ЖВА, був виділений фактор отримуваної хворими ЦЗТ, який проявлявся в тому, що пацієнти, які отримували метформін, мали вірогідно нижчу ШПХА, а саме 10,3 \pm 0,16 (95% CI: 10,1-10,5) порівняно з пацієнтами, які отримували ПСС – 12,1 \pm 0,16 (95% CI: 11,8-12,3) (p=0,001) (табл. 1). Водночас за індексом аугментації досліджувані групи статистично значуще не відрізнялися: у групі метформіну він становив 25,5 \pm 0,5 (95% CI: 24,8-26,3), а в

групі пацієнтів, які отримували ПСС – 25,5 \pm 0,5 (95 CI: 24,8–26,3) (p=0,95) (рис. 2).

Результати порівняльного аналізу анамнестичних, антропометричних та клінічних показників досліджуваних груп пацієнтів із ЦД 2, які отримували терапію метформіном чи ПСС, наведені в таблиці 1. На підставі цього аналізу був зроблений висновок про ідентичність порівнюваних груп за віковими, анамнестичними, антропометричними та клінічними ознаками.

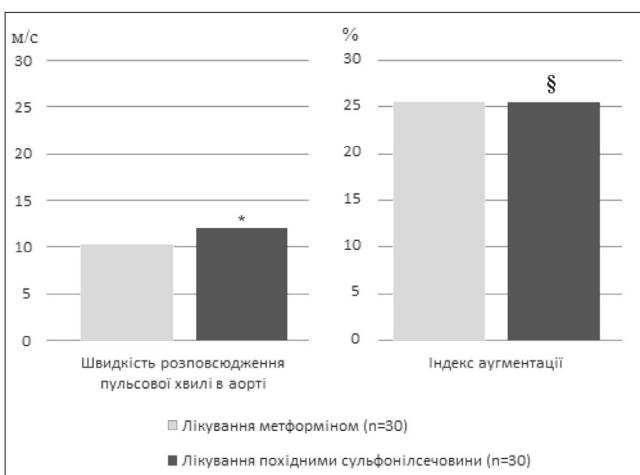
Основні відмінності порівнюваних груп стосувалися показників вуглеводного та ліпідного обміну, а також рівня гормонів жирової тканини (лептину, адипонектину та їх співвідношення). Результати порівняльного аналізу представлені в таблиці 2.

Отримані достовірні міжгрупові розбіжності деяких показників вуглеводного обміну (ІРІ та індекс НОМА-IR) і ліпідів (загального холестерину, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ, тригліцеридів), а також рівня гормонів жирової тканини (лептину, адипо-

Таблиця 2. Порівняння показників вуглеводного та ліпідного обміну, гормонів жирової тканини та функції нирок у пацієнтів із різним типом цукрознижувальної терапії.

Показник	Статистичні показники	Лікування метформіном	Лікування похідними сульфонілсечовини	p
Об'єм вибірки	N	30	30	
Глюкоза натще (ммоль/л)	M ± SE 95% CI	9,6 ± 0,21 9,3 – 9,8	9,9 ± 0,21 9,6 – 10,2	0,2
HbA _{1c} (%)	M ± SE 95% CI	8,4 ± 0,12 8,2 – 8,6	8,5 ± 0,12 8,3 – 8,6	0,7
Імунореактивний інсулін (мкОд/мл)	M ± SE 95% CI	11,7 ± 0,86 10,5 – 12,9	21,5 ± 0,86 20,3 – 22,7	0,001
Індекс НОМА-IR	M ± SE 95% CI	4,9 ± 0,4 4,4 – 5,5	9,5 ± 0,4 8,9 – 10,1	0,001
Загальний холестерин (ммоль/л)	M ± SE 95% CI	5,9 ± 0,09 5,7 – 6,0	6,4 ± 0,09 6,3 – 6,6	0,01
Холестерин ліпопротеїдів низької щільності (ммоль/л)	M ± SE 95% CI	2,7 ± 0,13 2,5 – 2,9	3,7 ± 0,13 3,5 – 3,9	0,001
Холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ммоль/л)	M ± SE 95% CI	1,15 ± 0,02 1,12 – 1,19	0,85 ± 0,02 0,82 – 0,89	0,001
Тригліцериди (ммоль/л)	M ± SE 95% CI	2,0 ± 0,17 1,7 – 2,2	3,5 ± 0,17 3,27 – 3,75	0,001
Лептин (нг/мл)	M ± SE 95% CI	20,5 ± 1,1 19,1 – 22,1	25,3 ± 1,2 23,8 – 26,7	0,001
Адипонектин (мг/мл)	M ± SE 95% CI	7,1 ± 0,36 6,5 – 7,5	4,4 ± 0,36 3,8 – 4,9	0,001
Співвідношення лептин/адипонектин × 10 ⁻³	M ± SE 95% CI	3,15 ± 0,33 2,76 – 3,62	6,3 ± 0,33 5,84 – 6,78	0,001
АЛТ (Од/л)	M ± SE 95% CI	33,96 ± 3,12 29,5 – 38,4	32,8 ± 3,17 28,4 – 37,4	0,8
АСТ (Од/л)	M ± SE 95% CI	27,9 ± 3,1 23,5 – 32,4	27,3 ± 3,1 22,8 – 31,6	0,8
Креатинін (ммоль/л)	M ± SE 95% CI	0,09 ± 0,003 0,084 – 0,095	0,08 ± 0,003 0,077 – 0,088	0,2
рШКФ (мл/хв./1,73 м ²)	M ± SE 95% CI	70,7 ± 3,8 65,2 – 76,2	82,3 ± 3,8 76,8 – 87,7	0,03

Примітка. p – рівень статистичної значущості відмінностей між групами за критерієм F Фішера; АЛТ – аланінамінотрансфераза, АСТ – аспаратамінотрансфераза, рШКФ – розрахункова швидкість клубочкової фільтрації за формулою MDRD [25].

**Рисунок 2.** Показники жорсткості великих артерій, а саме швидкості пульсової хвилі в аорті (ШПХА) та індексу аугментації в пацієнтів із ЦД 2 з ожирінням та АГ, які отримували метформін або ПСС

* – p=0,001 при порівнянні ШПХА у двох групах пацієнтів, § – p=0,95 для порівняння індексу аугментації.

нектину та їх співвідношення) дозволили припустити, що вони є наслідком отримуваної хворими ЦЗТ та створюють передумови до прогресування ЖВА.

На другому етапі аналізу було проведено перевірку впливу деяких клінічних, антропометричних, гормональних та біохімічних чинників на прогресування ЖВА. В якості можливих факторів прогресування ЖВА розглядалися: демографічні та анамнестичні (стать, вік пацієнтів, тривалість захворювання діабетом), антропометричні (ІМТ, ОТ, ОС, співвідношення ОТ до ОС (ОТ/ОС), КЖТ, яка визначалася методом імпедансометрії. Окрім того, в якості можливих факторів прогресування ЖВА розглядалися також офісний систолічний (САТ) та діастолічний (ДАТ) артеріальний тиск, показники вуглеводного обміну (рівень глюкози в плазмі крові натще, HbA_{1c}, ІРІ, НОМА-ІР), показники ліпідного обміну (загальний холестерин, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ, тригліцериди), а також рівень гормонів жирової

тканини (лептину, адипонектину та співвідношення лептину до адипонектину).

Вивчення факторів прогресування ЖВА проводилося на вибірках пацієнтів з урахуванням отримуваної ними цукрознижувальної терапії за допомогою регресійного аналізу. Результати дослідження в групах пацієнтів, які приймали метформін і похідні сульфонілсечовини, наведені відповідно у **таблицях 3 і 4**.

Регресійний аналіз дозволив виділити в переліку клінічних, антропометричних та біохімічних показників ті, що впливають на прогресування ЖВА, тобто сприяють розвитку атеросклерозу судин. Відповідно до результатів порівняння груп пацієнтів, які отримували різну ЦЗТ, представлених в таблиці 1, пацієнти з ЦД 2, які отримували метформін, мали нижчу ШПХА, що може свідчити про повільніші темпи прогресування атеросклерозу в них порівняно з пацієнтами, які отримували ПСС.

Оригінальні дослідження

Таблиця 3. Фактори прогресування жорсткості великих артерій у пацієнтів із ЦД 2, які отримували метформін

Залежна змінна	Незалежна змінна	Статистичний показник			
		$V \pm \beta$	r	R^2 (%)	P
Швидкість пульсової хвилі в аорті (м/с)	ІМТ (кг/м ²)	0,11 ± 0,03	0,53	28,9	0,002
	ОТ (см)	9,1 ± 1,9	0,66	43,8	0,001
	САТ (мм.рт.ст.)	5,5 ± 1,9	0,49	24,9	0,005
	ДАТ (мм.рт.ст.)	0,04 ± 0,01	0,38	14,9	0,03
Індекс аугментації (%)	ІМТ (кг/м ²)	0,23 ± 0,08	0,45	20,6	0,01
	ОТ (см)	0,11 ± 0,04	0,43	18,2	0,01
	Співвідношення лептин/адипонектин × 10 ⁻³	0,94 ± 0,37	0,42	18,2	0,01

Таблиця 4. Чинники прогресування жорсткості великих артерій у пацієнтів із ЦД 2, які отримували похідні сульфонілсечовини

Залежна змінна	Незалежна змінна	Статистичний показник			
		$V \pm \beta$	r	R^2 (%)	P
Швидкість пульсової хвилі в аорті (м/с)	ІРІ (мкЕД/мл)	0,1-6 ± 0,04	0,57	33,1	0,001
	НОМА-ІР	0,06 ± 0,02	0,51	26,3	0,003
	ХС ЛПНЩ (ммоль/л)	0,03 ± 0,01	0,51	25,7	0,004
	ХС ЛПВЩ (ммоль/л)	0,02 ± 0,005	-0,6	36,4	0,0005
	Тригліцериди (ммоль/л)	0,02 ± 0,008	0,44	19,6	0,01
	Лептин (нг/мл)	0,24 ± 0,05	0,62	39,3	0,0002
	Співвідношення лептин/адипонектин × 10 ⁻³	0,02 ± 0,007	0,53	28,4	0,002
Індекс аугментації, (%)	Кількість жирової тканини (%)	325,5 ± 136,1	-0,41	16,9	0,02
	ІМТ (кг/м ²)	394 ± 142,6	-0,46	21,4	0,01

Отримані нами результати свідчать про те, що тривале застосування деяких типів ЦЗТ може сприяти формуванню окремих факторів прогресування ЖВА, що має наступне пояснення. Особливістю досліджуваної популяції пацієнтів було те, що усі вони мали декомпенсований ЦД. Проте, як виявилось, ступінь компенсації вуглеводного обміну не справляв істотного впливу на прогресування збільшення ЖВА. Не впливали також на ступінь прогресування ЖВА такі відомі фактори серцево-судинного ризику як вік, стать, тривалість діабету. Виявилось, що за однакових умов декомпенсації діабету в досліджуваних пацієнтів двох груп на прогресування ЖВА чинили вплив інші фактори. Так, у хворих, які приймали метформін, факторами, які вірогідно впливали на ШПХА, були ІМТ, ОТ, САТ, ДАТ, а факторами, які впливали на індекс аугментації ІМТ та ОТ. Водночас у групі пацієнтів, які отримували похідні сульфонілсечовини, на ШПХА вірогідний вплив справляли показники рівня ІРІ в плазмі крові, індекс НОМА-ІР, рівень ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ, тригліцеридів, лептину та співвідношення лептин/адипонектин, а на індекс аугментації впливали кількість жирової тканини та ІМТ.

Хоча ці дві групи статистично значуще не відрізнялися за антропометричними показниками

(спостерігалася лише тенденція до збільшення ІМТ, ОТ, ОС, ОТ/ОС та КЖТ у хворих, які отримували ПСС, на відміну від групи хворих, які отримували метформін), проте відмічалася істотна різниця в рівні ІРІ в плазмі крові та виразністю інсуліно-резистентності, яка оцінювалася за індексом НОМА-ІР. Можливо виявлення такої гіперінсулінемії пов'язано саме з притаманною хворим, які отримували ПСС, некомпенсованою резистентністю до інсуліну, яка до того ж була обтяжена нефізіологічною стимуляцією секреції інсуліну. Разом із тим, за нашими даними, хворі, які в якості цукрознижувальної терапії отримували метформін, мали нижчі рівні інсуліно-резистентності за індексом НОМА-ІР та інсуліну в плазмі крові.

Можливо, саме обтяженням стану інсулінорезистентності можна пояснити появу виразнішої дисліпідемії з вірогідно вищим рівнем проатерогенних ліпідів крові (загального холестерину, ХС ЛПНЩ та тригліцеридів) та нижчим вмістом антиатерогенного ХС ЛПВЩ в плазмі крові. Тому саме розвиток і обтяжений перебіг дисліпідемії внаслідок інсулінорезистентності та гіперінсулінемії в групі хворих, які отримували ПСС, ймовірно був тим чинником, який сприяв більшому прогресуванню атеросклерозу крупних артерій і збільшенню їх жорсткості. Навпаки, усунення інсуліно-резистентності і гіперінсулінемії за допомогою метформіну може справляти вазопротекторний вплив і сприяти, таким чином, профілактиці макроваскулярних ускладнень у хворих на ЦД 2, як це було доведено в попередніх дослідженнях [26].

Цікавим також є той факт, що не зважаючи на лише тенденцію до збільшення ІМТ та КЖТ, а також інших антропометричних показників, за якими, як правило, оцінюється виразність абдомінального ожиріння (ОТ, ОС та ОТ/ОС), у групі пацієнтів, які отримували ПСС, на відміну від групи метформіну, спостерігався достовірно вищий вміст лептину в плазмі крові, який, як було доведено раніше, чітко корелює із кількістю білої жирової тканини в організмі [27]. Крім того, сут-

тевіше прогресування ЖКА, яке визначалося за більш високою ШПХА в групі пацієнтів, які отримували ПСС, на відміну від хворих, які отримували метформін, можна пояснити нижчим вмістом адипонектину, який справляє антиатерогенну дію [28].

Проведений аналіз дає нам також підстави стверджувати, що факторами розвитку ранніх стадій атеросклерозу крупних артерій у хворих на ЦД 2 є ожиріння та АГ. Вплив цих чинників може бути скоригований за допомогою заходів, спрямованих на зниження маси тіла, а також антигіпертензивною терапією. Проте, у пацієнтів із ЦД 2 на пізніх стадіях розвитку атеросклерозу ефективнішою може бути корекція цукрознижувальної терапії і зокрема заміна ПСС на метформін.

Висновки

1. Факторами прогресування жорсткості великих артерій у хворих на цукровий діабет 2-го типу є ожиріння та артеріальна гіпертензія, а також тип цукрознижувальної терапії.
2. Хворі на цукровий діабет 2-го типу, які приймають метформін, мають менше факторів ризику прогресування атеросклерозу порівняно з пацієнтами, які приймають в якості цукрознижувальної терапії похідні сульфонілсечовини.
3. Швидкість пульсової хвилі в аорті є надійним критерієм визначення ступеня прогресування жорсткості великих артерій, тому що цей показник чітко асоційований з іншими гормональними та біохімічними чинниками, які визначають основні механізми розвитку атеросклерозу.

Список використаної літератури

1. Bertoni A.G., Krop J.S., Anderson G.F., Brancati F.L. Diabetes-related morbidity and mortality in a national sample of U.S. elders // *Diabetes Care*. 2002, 25, 3, 471-475.
2. American Diabetes Association. Implications of the United Kingdom Prospective Diabetes Study // *Diabetes Care*. 2002, 25, Suppl. 1, 28-32.
3. Cardillo C., Nambi S.S., Kilcoyne C.M., Choucair W.K., Katz A., Quon M.J., Panza J.A. Insulin stimulates both endothelin and nitric oxide activity in the human forearm // *Circulation*. 1999, 100, 820-825.
4. Arcaro G., Cretti A., Balzano S., Lechi A., Muggeo M., Bonora E., Bonadonna R.C. Insulin causes endothelial dysfunction in humans: sites and mechanisms // *Circulation*. 2002, 105, 576-582.
5. Piatti P.M., Monti L.D., Conti M., Baruffaldi L., Galli L., Phan C.V., Guazzini B. Hypertriglyceridemia and hyperinsulinemia are potent inducers of endothelin-1 release in humans // *Diabetes*. 1996, 45, 316-321.
6. Del Prato S., Pulizzi N. The place of sulfonylureas in the therapy for type 2 diabetes mellitus // *Metabolism*. 2006, 55, 5, Suppl. 1, 20-27.
7. Fontbonne A., Charles M.A., Thibault N., Richard J.L., Claude J.R., Warnet J.M., Rosselin G.E., Eschwage E. Hyperinsulinaemia as a predictor of coronary heart disease mortality in a healthy population: the Paris Prospective Study, 15 year follow-up // *Diabetologia*. 1991, 34, 356-361.
8. Pyorala K., Savolainen E., Kaukola S., Haapakoski J. Plasma insulin as coronary heart disease risk factor: relationship to other risk factors and predictive value during 9 year follow-up of the Helsinki Policeman Study population // *Acta Med. Scand.*

- (Suppl). 1985, 70, 38-52.
9. Welborn T.A., Wearne K. Coronary heart disease incidence and cardiovascular mortality in Busselton with reference to glucose and insulin concentration // *Diabetes Care*. 1979, 2, 154-160.
10. Despres J.-P., Lamarache B., Mauriege P., Cantin B., Dagenais G., Moorani S. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease // *N. Engl. J. Med.* 1996, 334, 952-957.
11. Modan M., Or J., Karasik A., Drory Y., Fuchs Z., Lusky A., Chetrit A., Halkin H. Hyperinsulinemia, sex and risk of atherosclerotic cardiovascular disease // *Circulation*. 1991, 84, 1165-1175.
12. Ferrara A., Barrett-Connor E., Edelstein S.L. Hyperinsulinemia does not increase the risk of fatal cardiovascular disease in elderly men or women without diabetes: the Rancho Bernardo Study, 1984-1991 // *Am. J. Epidemiol.* 1994, 140, 857-869.
13. Welin L., Eriksson H., Larsson B., Ohlsson L.O., Svardsudd K., Tibblin G. Hyperinsulinaemia is not a major coronary risk factor in elderly men // *Diabetologia*. 1992, 35, 766-770.
14. Giannarelli R., Aragona M., Coppelli A., Del Prato S. Reducing insulin resistance with metformin: the evidence today // *Diabetes Metab.* 2003, 29 (4 Pt 2), 6S28-6S35.
15. Laurent S., Boutouyrie P., Asmar R., Gautier I., Laloux B., Guize L. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients // *Hypertension*. 2001, 37, 1236-1241.
16. Shokawa T., Imazu M., Yamamoto H., Toyofuku M., Tadaki N., Okimoto T., Yamane K., Kohno N. Pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality: findings from the Hawaii-Los Angeles-Hiroshima study // *Circ. J.* 2005, 69, 259-264.
17. Mattace-Raso F.U., van der Cammen T.J., Hofman A., van Popele N.M., Bos M.L., Schalekamp M.A., Asmar R. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study // *Circulation*. 2006, 113, 657-663.
18. Boutouyrie P. New techniques for assessing arterial stiffness // *Diabetes & Metabolism*. 2008, 34, 21-26.
19. Laurent S., Cockcroft J., Van Bortel L., Boutouyrie P., Giannattasio C., Hayoz D. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications // *Eur. Heart J.* 2006, 27, 2588-2605.
20. Nurnberger J., Keflioglu-Scheiber A., Opazo Saez A.M., Wenzel R.R., Philipp T., Schaefer R.F. Augmentation index is associated with cardiovascular risk // *J. Hypertens.* 2002, 20(12), 2407-2414.
21. Song B.G., Park J.B., Cho S.J., Lee S.Y., Kim J.H., Choi S.M., Park J.H., Park Y.H., Choi J.O., Lee S.C., Park S.W. Pulse wave velocity is more closely associated with cardiovascular risk than augmentation index in the relatively low-risk population // *Heart Vessels*. 2009, 24(6), 413-418.
22. Рекомендації Української Асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. Посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії. К.: ПП ВМБ, 2008. 80 с. (Recommendations of the Ukrainian Association of Cardiologists on prophylaxis and care of arterial hypertension. Handbook to National Program of Prophylaxis and Care of Arterial Hypertension. Kyiv: PP VMB, 2008. 80 p.)
23. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. WHO Technical Report Series 894. Geneva: World Health Organization, 2000.
24. Baulmann J., Schillings U., Rickert S., Uen S., Dusing R., Illyes M., Cziraki A., Mengden T. A new oscillometric method for assessment of arterial stiffness: comparison with tonometric and piezo-electronic methods // *J. Hypertens.* 2008, 26(3), 523-528.
25. Levey A.S., Bosch J.P., Lewis J.B., Greene T., Rogers N., Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group // *Ann. Intern. Med.* 1999, 130, 461-470.
26. Johnson J.A., Simpson S.H., Toth E.L., Majumdar R.S. Reduced cardiovascular morbidity and mortality associated with metformin use in subjects with Type 2 diabetes // *Diabetic Medicine*. 2005, 22, 4, 497-502.
27. Redon J., Cifkova R., Laurent S., Nilsson P., Narkiewicz K., Erdine S., Mancia G. Mechanisms of hypertension in the cardiometabolic syndrome // *Journal of Hypertension*. 2009, 27, 3, 441-451.
28. Cui J., Panse S., Falkner B. The role of adiponectin in metabolic and vascular disease: a review // *Clin Nephrol.* 2011, 75, 26-33.

(Надійшла до редакції 7.04.2014)

VERTE ►

Показатели жесткости крупных артерий у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа с ожирением и артериальной гипертензией в зависимости от вида сахароснижающей терапии

К.А. Зуев, В.И. Паньків, Т.Ю. Юзвенко, Д.Г. Когут

Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МОЗ Украины

Резюме. С целью изучения показателей ЖКА (скорости пульсовой волны в аорте (СПВА) и индекса аугментации), а также оценки факторов, которые способствуют их прогрессированию, было обследовано 60 пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа, ожирением и артериальной гипертензией (АГ), из которых 30 пациентов в качестве сахароснижающей терапии (ССТ) получали производные сульфонилмочевины (ПСМ), а другие 30 пациентов – метформин. Установлено, что по величине индекса аугментации исследованные группы пациентов не отличались, в то же время СПВА была статистически значимо выше в группе ПСМ по сравнению с группой метформина. Факторами прогрессирования ЖКА у больных СД 2-го типа являются ожирение, АГ, а также тип ССТ. Показатель СПВА четко ассоциирован с гормональными и биохимическими показателями, которые определяют основные механизмы развития атеросклероза.

Ключевые слова: скорость пульсовой волны, индекс аугментации, производные сульфонилмочевины, метформин.

Stiffness of large arteria in patients with type 2 diabetes mellitus with obesity and arterial hypertension depending on the type of glucose lowering therapy

K.O. Zuyev, V.I. Pan'kiv, T.Yu. Yuzvenko, D.G. Kogut

Ukrainian Research and Practical Centre of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ukraine Ministry of Health

Summary. The purpose of our study was to estimate the index of stiffness of large arteria (SLA) (aortic pulse wave velocity (APWV) and augmentation index), and also estimate the predictors of progression of SLA in 60 patients with type 2 diabetes, obesity and arterial hypertension (AG), out of which 30 patients received sulfonylurea as glucose lowering therapy (GLT) and 30 patients received metformin. The augmentation index did not differ between the study groups of patients; at the same time, APWV was significantly higher in the sulfonylurea group compared with the metformin group. The factors of SLA progression for type 2 diabetic patients are obesity, arterial hypertension, and type of glucose lowering therapy. The index of APWV is strongly associated with hormonal and biochemical indices which determine the basic mechanisms for development of atherosclerosis.

Keywords: aortic pulse wave velocity, augmentation index, sulfonylurea, metformin.