




УДК 577.112.6.017:616.12-008.331.1-092:616.379-008.64

«Журнал НАМН України» | 2019 | т. 25 | № 2 | С. 156–62

Роль апеліну в розвитку метаболічних порушень й ураження серця у хворих на гіпертонічну хворобу з цукровим діабетом 2-го типу

С. М. Коваль
К. О. Юшко 
Т. Г. Старченко
Д. К. Милославський

ДУ «Національний
інститут терапії
ім. Л. Т. Малої
НАМН України»,
Харків 61039, Україна

Однією з найактуальніших проблем сучасної медицини є поєднання гіпертонічної хвороби (ГХ) з цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу, які є найбільш поширеними неінфекційними хронічними нозологічними одиницями як у світі, так і в Україні. Саме тому продовжуються пошуки й вивчення нових патогенетичних чинників розвитку та прогресування як ГХ, так і ЦД 2-го типу, до яких належить пептид апелін.

Мета: вивчити рівні апеліну в сироватці крові та його взаємозв'язки з клінічними, гемодинамічними, метаболічними показниками й структурно-функціональними параметрами серця у хворих на ГХ з ЦД 2-го типу.

Матеріали і методи. Обстежено 70 хворих на ГХ II стадії з ЦД 2-го типу та 30 хворих на ГХ без діабету. Комплекс обстеження хворих містив загальноприйняті клініко-лабораторні та інструментальні обстеження. Визначали рівні глікемії натще, інсуліну крові, глікованого гемоглобіну, показники ліпідогрामी, проводили ехокардіоскопію з дослідженням структурно-функціональних параметрів серця й діастолічної функції лівого шлуночка. Рівні апеліну крові визначали імуноферментним методом. Контрольну групу склали 16 практично здорових осіб.

Результати. У хворих на ГХ з ЦД 2-го типу відзначалося вірогідне зниження рівнів апеліну порівняно з контролем, що негативно корелювало з діастолічним артеріальним тиском. Хворі на ГХ без ЦД 2-го типу, але з інсулінорезистентністю мали збільшену продукцію апеліну, а хворі на ГХ з ЦД 2-го типу – зменшення продукції зазначеного пептиду, яке залежало від зростання тяжкості та тривалості діабету. Були встановлені негативні кореляційні взаємозв'язки апеліну з проатерогенними та прямі – з антиатерогенними ліпідами. Зниження рівнів апеліну у хворих на ГХ з ЦД 2-го типу асоціювалося з розвитком патологічного ремоделювання та розвитком діастолічної дисфункції серця. При цьому виявлені негативні кореляційні взаємозв'язки апеліну з основними структурними параметрами серця, які характеризують патологічну перебудову лівого шлуночка, та розміром лівого передсердя.

Висновки. Виявлені в роботі зміни рівнів апеліну та його взаємозв'язки з метаболічними і гемодинамічними параметрами та структурно-функціональними показниками серця вказують на значну патогенетичну роль апеліну в прогресуванні як ГХ, так і ЦД 2-го типу, а також гіпертензивного й діабетогенного ураження серця.

Ключові слова: апелін, гіпертонічна хвороба, цукровий діабет 2-го типу, вуглеводний обмін, атеросклероз, ремоделювання серця.

Для цитування: Коваль СМ, Юшко КО, Старченко ТГ, Милославський ДК. Роль апеліну в розвитку метаболічних порушень й ураження серця у хворих на гіпертонічну хворобу з цукровим діабетом 2-го типу. Журнал Національної академії медичних наук України. 2019;25(2):156–62

Юшко 
 Костянтин Олексійович
 yushko.ko@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 20 травня 2019 року | Направлена на рецензування 11 червня 2019 року | Прийнята до друку 20 червня 2019 року

ВСТУП

Однією з найактуальніших проблем сучасної медицини є поєднання гіпертонічної хвороби (ГХ) з цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу. Актуальність зумовлена тим, що ГХ є найбільш поширеною неінфекційною хронічною нозологічною одиницею як у світі, так і в Україні [1]. Водночас відмічається зростання розповсюдженості ЦД 2-го типу, захворюваність на який подвоюється кожні 13–15 років [2]. Коморбідність ГХ з ЦД 2-го типу значно підвищує ризик серцево-судинних

ускладнень і смертність хворих, що спричинено взаємно обтяжливим перебігом захворювань та ураженням спільних органів-мішеней [3, 4]. Саме тому тривають пошуки й вивчення нових патогенетичних чинників розвитку та прогресування як ГХ, так і ЦД 2-го типу.

Апелін є ендогенним пептидом, лігандом рецепторів, характеристики та структура яких дуже схожі з ангіотензиновими рецепторами 1-го типу [5]. При цьому апелін проявляє властивості функціонального антагоніста ренін-ангіотензинової системи, наділений інотропними

властивостями, запобігає реперфузійному ураженню при інфаркті міокарду, є вазодилататором, може змінювати електрофізіологічні характеристики серцевого м'яза, відіграє роль у розвитку серцевої недостатності, ураженні нирок, атеросклерозу [6–8]. Водночас апелін впливає на вуглеводний обмін, сприяє утилізації глюкози, знижує інсулінорезистентність [9]. Результати ряду досліджень вказують на те, що апелін може бути потенційно придатним для включення до кандидатів у пошуку методів лікування ЦД 2-го типу, інсулінорезистентності, метаболічного синдрому, артеріальної гіпертензії, атеросклерозу та серцевої недостатності [10–12]. З моменту відкриття апелін активно вивчається у хворих як на ГХ, так і на ЦД 2-го типу, але інформації про значення апеліну в прогресуванні ураження серцево-судинної системи при поєднанні цих хвороб украй мало.

Мета роботи – вивчити рівні апеліну в сироватці крові та його взаємозв'язки з клінічними, гемодинамічними, метаболічними показниками й структурно-функціональними параметрами серця у хворих на ГХ з ЦД 2-го типу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Робота виконана на базі відділу артеріальної гіпертензії ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», м. Харків.

Обстежено 70 хворих на ГХ II стадії 2–3 ступенів у поєднанні з ЦД 2-го типу та 30 хворих на ГХ без діабету. Вік обстежених хворих склав від 40 до 70 років. Чоловіків серед обстежених пацієнтів першої групи було 34 (48,6 %), жінок – 36 (51,4 %). Серед пацієнтів другої групи чоловіків було 14 (46,7 %), жінок – 16 (53,3 %). Тривалість гіпертензії в пацієнтів першої групи склала 15 (10; 20) років, другої – 12 (8; 16) років. Середня тривалість ЦД 2-го типу становила 7 (3; 10) років. При цьому легка форма ЦД 2-го типу спостерігалась у 16 осіб (22,8 %), середній ступінь тяжкості – у 54 пацієнтів (77,2 %). У 17 хворих (24,2 %) тривалість ЦД 2-го типу була до 1 року, у 31 (44,3 %) – від 1 до 5 років, у 22 (31,5 %) – понад 5 років. Серед хворих на ГХ без ЦД 2-го типу 14 пацієнтів (46,7 %) були з інсулінорезистентністю.

Визначення стадії ГХ, її ступеня й стратифікації хворих за ступенем загального ризику ускладнень, а також верифікацію ЦД 2-го типу проводили згідно зі стандартними протоколами, рекомендованими Міністерством охорони здоров'я України [13, 14].

У дослідження не включали хворих на ГХ III стадії, симптоматичну артеріальну гіпертензію, ЦД 1-го типу, гострі запальні процеси, гострі та тяжкі захворювання нирок, печінки, крові, гострий коронарний синдром, стабільну стенокардію III–IV функціональних класів та серцеву недостатність високих градацій.

Комплекс обстеження хворих містив загальноприйняті клініко-лабораторні та інструментальні обстеження. Визначали рівні глікемії натще, інсуліну крові з розрахунком індексу інсулінорезистентності (НОМА) та глікованого гемоглобіну (HbA1c) у хворих із супутнім ЦД 2-го типу, загального холестерину (ЗХ), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ), тригліцеридів (ТГ)

й обчислювали рівні холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) і коефіцієнт атерогенності (КА).

Структурно-функціональні параметри серця вивчали за допомогою ехокардіоскопічного дослідження у В- і М-режимах за стандартною методикою. При М-модальному режимі ехокардіоскопії вимірювали розміри лівого передсердя (ЛП), кінцевий діастолічний розмір лівого шлуночка (ЛШ), товщину міжшлуночкової перетинки (ТМШП) і задньої стінки ЛШ (ТЗСЛШ). Масу міокарда ЛШ (ММЛШ) розраховували за формулою Devereux [15]. Індекс ММЛШ (ІММЛШ) визначали як відношення ММЛШ до площі поверхні тіла. За верхню межу норми ІММЛШ враховували 110 г/см² для жінок та 125 г/см² для чоловіків.

Для виявлення різних типів гіпертрофії ЛШ (ГЛШ) використовували ASE та ESC рекомендації [16], за якими виділяли 4 типи структурно-геометричних змін ЛШ: нормальну геометрію, концентричне ремоделювання (КР), концентричну гіпертрофію (КГ) й ексцентричну гіпертрофію (ЕГ) на підставі значень ІММЛШ та індексу відносної товщини стінки (іВТС) ЛШ.

Діастолічну функцію ЛШ оцінювали за даними дослідження трансмітрального кровоплину в режимі імпульсної доплерографії з апікальної 4-камерної позиції. Визначали максимальну швидкість раннього (пік Е) і пізнього (пік А) діастолічного наповнення, час уповільнення кровоплину у фазу ранньої діастолі (DT). Ознакою раннього порушення діастолічної функції вважали зменшення співвідношення Е/А до менш ніж 1,0.

Рівні апеліну крові визначали імуноферментним методом з використанням наборів «Phoenix Pharmaceuticals Inc.».

Контрольну групу склали 16 практично здорових осіб.

Статистичне оброблення даних здійснювали за допомогою програмного пакета Statistica for Windows, version 6.0. Для характеристики кількісних показників використовували медіану як міру положення та квартилі як міру розсіювання. Для визначення розбіжностей між групами, залежності між змінними застосовувались методи непараметричної статистики – критерій Манна–Уїтні, коефіцієнт рангової кореляції Спірмена.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Було оцінено базальні рівні циркулюючого апеліну в сироватці крові хворих на ГХ, ГХ з ЦД 2-го типу, практично здорових добровольців. Рівні апеліну в сироватці крові хворих на ГХ незалежно від наявності діабету були вірогідно нижчі за такі серед практично здорових осіб. Так, рівні апеліну у хворих на ГХ з ЦД 2-го типу склали 0,882 (0,788; 0,924) нг/мл, у хворих на ГХ – 0,886 (0,846; 0,937) нг/мл проти 1,097 (0,944; 1,171) нг/мл у пацієнтів групи контролю, $p < 0,001$ та $p < 0,01$ відповідно. При цьому рівні апеліну у хворих на ГХ із супутнім ЦД 2-го типу вірогідно не відрізнялись від таких серед хворих на ГХ без ЦД 2-го типу, $p > 0,05$.

Досліджували взаємозв'язки апеліну з показниками вуглеводного обміну. У хворих на ГХ з ЦД 2-го типу відмічався вірогідний негативний взаємозв'язок між рівнем апеліну і рівнями HbA1c, інсуліну та індексом НОМА. Водночас у хворих без ЦД 2-го типу апелін крові позитивно корелю-

ТАБЛИЦЯ 1. ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКИ АПЕЛІНУ З ПОКАЗНИКАМИ ВУГЛЕВОДНОГО ТА ЛІПІДНОГО ОБМІНІВ У ХВОРИХ НА ГХ З ЦД 2 ТИПУ ТА БЕЗ ТАКОГО

Параметри	Хворі на ГХ з ЦД 2 типу		Хворі на ГХ	
	r	p	r	p
Глікемія натще	-0,15	> 0,05	-0,24	> 0,05
HbA1c	-0,45	< 0,01		
Інсулін	-0,38	< 0,05	0,71	< 0,001
НОМА	-0,37	< 0,05	0,76	< 0,001
ЗХС	-0,35	< 0,05	0,26	> 0,05
ХС ЛПВЩ	0,20	> 0,05	0,38	< 0,05
ТГ	-0,37	< 0,01	-0,48	< 0,01
ХС ЛПДНЩ	-0,29	> 0,05	-0,19	> 0,05
ХС ЛПНЩ	-0,47	< 0,001	-0,58	< 0,01
КА	-0,29	> 0,05	-0,34	> 0,05

ТАБЛИЦЯ 2. РІВНІ АПЕЛІНУ ЗАЛЕЖНО ВІД ТРИВАЛОСТІ ЦД

Тривалість ЦД	Апелін, нг/мл	p, при порівнянні з контролем	p, при порівнянні з хворими на ГХ
до 1 року	0,926 (0,871; 0,948)*	< 0,01	< 0,05
1–5 років	0,883 (0,801; 0,911)	< 0,001	> 0,05
понад 5 років	0,855 (0,736; 0,863)	< 0,001	< 0,05

Примітка. * - різниця вірогідна при порівнянні з хворими з тривалістю ЦД 2 типу більше 5 років, $p < 0,05$

вав з рівнем інсуліну та індексом НОМА (табл. 1), а рівні апеліну у хворих з інсулінорезистентністю були вірогідно вищі, ніж у пацієнтів з нормальним індексом НОМА – 0,937 (0,916; 1,112) нг/мл проти 0,851 (0,839; 0,884) нг/мл, $p < 0,001$.

Було проаналізовано рівні апеліну у хворих на ГХ з ЦД 2-го типу залежно від тривалості діабету. Оцінювали концентрацію цього пептиду у хворих з тривалістю ЦД 2-го типу до 1 року, від 1 до 5 років та понад 5 років. При цьому в усіх підгрупах рівні апеліну були вірогідно нижчі, ніж у групі контролю ($p < 0,01$, $p < 0,001$ та $p < 0,001$, відповідно). Порівняно з хворими на ГХ без ЦД 2-го типу в пацієнтів з тривалістю ЦД до 1 року рівні апеліну були вірогідно вищі ($p < 0,05$), а у пацієнтів з тривалістю ЦД понад 5 років – вірогідно нижчі ($p < 0,05$). Також у хворих з тривалістю ЦД понад 5 років рівні апеліну були вірогідно нижче за подібні у хворих з тривалістю ЦД до 1 року ($p < 0,05$) (табл. 2).

У хворих на ГХ як з ЦД 2-го типу, так і без такого відмічалися негативні кореляційні взаємозв'язки апеліну з проатерогенними ліпідами. Так, у хворих з супутнім ЦД 2-го типу апелін вірогідно негативно корелював з ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ, а у хворих без супутнього ЦД 2-го типу – з ТГ та ХС ЛПНЩ. Крім того, у хворих на ГХ без ЦД 2-го типу апелін крові вірогідно позитивно корелював із ХС ЛПВЩ (табл. 1).

Аналізували взаємозв'язки концентрації апеліну в сироватці крові з гемодинамічними параметрами та основними структурно-функціональними показниками серця. Було встановлено вірогідні негативні кореляційні зв'язки апеліну з діастолічним артеріальним тиском (ДАТ) як у хворих з ЦД 2-го типу, так і без нього (табл. 3). У хво-

рих на ГХ з ЦД 2-го типу було виявлено вірогідні негативні взаємозв'язки апеліну з основними показниками, які характеризують патологічне ремоделювання ЛШ серця – ТМШП, ТЗСЛШ, іВТС, ММЛШ, ІММЛШ, а також із розміром ЛП. Виявлено, що у хворих на ГХ з ЦД 2-го типу рівні апеліну вірогідно позитивно корелюють з показником Е/А та DT. Водночас у хворих на ГХ без ЦД 2-го типу рівні циркулюючого в крові апеліну вірогідно не корелювали зі структурно-функціональними параметрами серця й показниками трансмітрального діастолічного потоку (табл. 3).

Серед обстежених груп пацієнтів діастолічна дисфункція ЛШ серця виявлена у 68 % хворих на ГХ з ЦД 2-го типу та в 36% хворих без супутнього ЦД 2-го типу. Рівні апеліну крові у хворих на ГХ з ЦД 2-го типу та діастолічною дисфункцією ЛШ серця склали 0,865 (0,750; 0,903) нг/мл і були вірогідно нижчі, ніж у пацієнтів з нормальною діастолічною функцією серця (0,932 (0,892; 0,964) нг/мл) та осіб групи контролю ($p < 0,01$ та $p < 0,001$ відповідно).

При оцінці рівнів апеліну серед хворих на ГХ з ЦД 2-го типу та без такого залежно від типу ремоделювання ЛШ серця найнижчі рівні цього пептиду відмічалися при КГ ЛШ серця – 0,855(0,722; 0,899) нг/мл у хворих на ГХ з ЦД 2-го типу та 0,856(0,845; 0,856) нг/мл у хворих на ГХ. Порівняно з групою контролю у хворих на ГХ з ЦД 2-го типу рівень апеліну крові в пацієнтів усіх підгруп за типом ремоделювання серця був вірогідно нижчий. Водночас у хворих з КГ ЛШ рівень досліджуваного пептиду був вірогідно нижчий, ніж у хворих з КР ЛШ, $p < 0,05$. Серед хворих на ГХ вірогідна різниця з контролем рівнів апеліну

ТАБЛИЦЯ 3. ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКИ АПЕЛІНУ З ГЕМОДИНАМІЧНИМИ ПАРАМЕТРАМИ І СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИМИ ПОКАЗНИКАМИ СЕРЦЯ

Параметри	ГХ з ЦД 2 типу		ГХ	
	r	p	r	p
САТ	-0,27	>0,05	-0,23	>0,05
ДАТ	-0,43	<0,001	-0,41	<0,05
ЧСС	-0,07	>0,05	0,11	>0,05
КДР ЛШ	-0,07	>0,05	0,01	>0,05
ТМШП	-0,50	<0,001	-0,32	>0,05
ТЗСЛШ	-0,46	<0,001	-0,35	>0,05
iBTC	-0,29	<0,05	-0,30	>0,05
ММЛШ	-0,39	<0,01	-0,30	>0,05
ІММЛШ	-0,42	<0,001	-0,33	>0,05
ФВ	-0,01	>0,05	-0,17	>0,05
розмір ЛП	-0,45	<0,001	-0,18	>0,05
пік E	0,27	>0,05	-0,04	>0,05
пік A	-0,21	>0,05	0,21	>0,05
E/A	0,38	<0,01	-0,02	>0,05
DT	0,31	<0,05	0,14	>0,05

виявлена в пацієнтів з КГ ЛШ серця ($p < 0,01$), КР ЛШ ($p < 0,05$) та ЕГ ЛШ ($p < 0,05$). При аналізі в однакових підгрупах ремоделювання серця серед хворих на ГХ з ЦД 2-го типу та без такого вірогідних відмінностей в рівнях апеліну не виявлено (табл. 4).

Отримані дані щодо рівнів апеліну в сироватці крові серед досліджуваних груп узгоджуються з результатами досліджень інших науковців. За даними медичної літератури, у хворих на ГХ відмічається зниження циркулюючого апеліну в крові порівняно зі здоровими особами [17–19]. Введення апеліну як дослідним тваринам, так і здоровим волонтерам спричинює NO-залежне зниження артеріального тиску без компенсаторного підвищення ЧСС [20, 21], що дозволяє розглядати апелін як потенційний кандидат для лікування ГХ. Деякі науковці відміча-

ють, що хворі на ЦД 2-го типу мають нижчі рівні апеліну крові порівняно зі здоровими особами [22]. Крім того, в експерименті показано, що екзогенний апелін покращує вуглеводний метаболізм, знижує інсулінорезистентність та підвищує утилізацію глюкози клітинами [23], що опосередковано підтверджує дефіцит цього пептиду при ЦД 2-го типу. Водночас є дані, за якими рівні апеліну крові у хворих на ЦД 2-го типу вищі, ніж у здорових добровольців, з посиланням на можливе компенсаторне підвищення апеліну у відповідь на порушення вуглеводного обміну [24]. Але ці свідчення стосуються лише ізольованого ЦД 2-го типу без указівок на наявність супутньої ГХ чи іншої серцево-судинної патології. Також є дані, за якими особи з ізольованим ЦД 2-го типу мають вищі рівні апеліну крові, а при поєднанні ЦД 2-го типу з ГХ рівні апеліну вже вірогідно нижчі, ніж у здорових осіб [25].

На підставі зазначених кореляційних взаємозв'язків рівнів апеліну з показниками вуглеводного обміну можна зробити припущення, що у хворих на ГХ, у яких починає розвиватися інсулінорезистентність, відмічається компенсаторне збільшення продукції апеліну, який, за даними медичної літератури, сприяє утилізації глюкози тканинами [26]. Водночас за отриманими даними, у хворих на ГХ із супутнім ЦД 2-го типу відмічається зменшення продукції зазначеного пептиду при зростанні тяжкості перебігу діабету. Зміни рівнів апеліну залежно від тривалості ЦД указують на те, що у хворих на ГХ, у яких розвивається ЦД 2-го типу, на початкових етапах коморбідності відмічається збільшення рівнів апеліну, яке не досягає значень здорових осіб, що може бути компенсаторною реакцією організму на порушення обміну вуглеводів. Водночас зі збільшенням тривалості ЦД на фоні артеріальної гіпертензії продукція ендогенного апеліну виснажується, рівні циркулюючого в крові пептиду знижуються, що погіршує подальші метаболічні порушення в цієї категорії пацієнтів.

Рівні апеліну негативно корелюють з показниками концентрації проатерогенних ліпідів і позитивно – антиатерогенних. Ці результати підтверджують світові дані, за якими дефіцит апеліну може бути залучений до процесів розвитку дисліпідемії та атерогенезу [27, 28]. Кореляційна залежність рівнів апеліну крові від рівня ДАТ доводить вазодилатаційні властивості зазначеного пептиду, які реалізуються через NO-залежні механізми [21, 29].

Отримані під час дослідження дані вказують на тісний взаємозв'язок патологічного ремоделювання серця з рів-

ТАБЛИЦЯ 4. РІВНІ АПЕЛІНУ КРОВІ СЕРЕД ХВОРИХ НА ГХ З ЦД 2 ТИПУ ТА БЕЗ ТАКОГО ЗАЛЕЖНО ВІД ПАТОЛОГІЧНОГО РЕМОДЕЛЮВАННЯ ЛШ СЕРЦЯ

Тип ремоделювання ЛШ	ГХ з ЦД 2 типу		ГХ	
	Апелін, нг/мл	p, при порівнянні з контролем	Апелін, нг/мл	p, при порівнянні з контролем
НГ ЛШ			0,918(0,884;1,357)	>0,05
КР ЛШ	0,918(0,892;0,984)	<0,05	0,904(0,841;0,943)	<0,05
КГ ЛШ	0,855(0,722;0,899)*	<0,001	0,856(0,845;0,856)	<0,01
ЕГ ЛШ	0,884(0,856;0,929)	<0,001	0,915(0,820;0,881)	<0,05

Примітка.* - різниця вірогідна при порівнянні з групою хворих на ГХ з ЦД 2 типу з КР ЛШ, $p < 0,05$

нями апеліну в сироватці крові у хворих на ГХ в поєднанні з ЦД 2-го типу. Серед обстежених хворих найнижчі рівні апеліну спостерігалися при КГ ЛШ, яка є найбільш небезпечною в прогностичному плані [30]. Відмічається негативний кореляційний зв'язок рівнів апеліну зі структурними показниками серця, які характеризують патологічну перебудову ЛШ, що узгоджується з даними інших науковців. В експерименті було показано, що застосування апеліну має протекторну дію щодо гіпертрофованого міокарду, а дефіцит апеліну призводить до розвитку ГЛШ серця [31]. В іншому дослідженні хронічне введення апеліну мишам послаблює перевантаження гіпертрофованого ЛШ серця, що асоціюється зі збільшенням активності міокардіальної каталази та зменшенням проявів оксидантного стресу [32].

Деякі автори розглядають апелін як предиктор для оцінки розповсюдженості ГЛШ у хворих на артеріальну гіпертензію, а дані, отримані *in vitro*, указують на прямий вплив апеліну на процеси адаптації кардіоміоцитів до гіпертрофічних стимулів [33]. За нашими даними, рівні апеліну в сироватці крові можуть бути використані при математичному прогнозуванні розвитку ГЛШ у хворих на ГХ з ЦД 2-го типу [34, 35].

Негативні кореляційні зв'язки апеліну з розміром ЛП у хворих на ГХ з ЦД 2-го типу можуть указувати на залежність процесів ремоделювання ЛП і ризик розвитку фібриляції передсердь від цього пептиду. Деякі автори вважають, що апелін впливає на електрофізіологічні характеристики серцевого м'яза. Порушення продукції апеліну може призводити до розвитку життєво небезпечних аритмій, а його низький рівень – до кардіоверсії, що є несприятливою прогностичною ознакою [36].

За даними закордонних науковців, апелін крові залучений в патогенетичні ланки розвитку систолічної дисфункції серця і його продукція знижена в цієї категорії хворих [37]. Деякі науковці пропонують використовувати визначення рівня апеліну разом з передсердним натрійуретичним пептидом для діагностики субклінічної дисфункції ЛШ при артеріальній гіпертензії [38].

В нашому дослідженні брали участь лише пацієнти зі збереженою фракцією викиду, але частина з них мала діастолічну дисфункцію серця. При цьому найнижчі рівні апеліну спостерігалися у хворих на ГХ з ЦД 2-го типу та

діастолічною дисфункцією ЛШ серця, що може свідчити про вклад дефіциту апеліну в цей патологічний стан.

Зазначені зміни рівнів апеліну, його зв'язки з вуглеводним і ліпідним обміном, гемодинамічними параметрами, структурно-функціональними показниками серця при ГХ з ЦД 2-го типу та без нього можуть свідчити про важливу патогенетичну роль апеліну в розвитку метаболічних порушень і діабету, у формуванні патологічного ремоделювання ЛШ серця, перебудови ЛП та розвитку діастолічної дисфункції серця, що може мати прогностичне значення в пацієнтів цієї нозологічної категорії.

Перспективним є дослідження впливу різних груп антигіпертензивних препаратів на рівні апеліну в сироватці крові з подальшим вивченням метаболічної динаміки та змін структурно-функціональних параметрів серця з оглядом на антигіпертензивні, гіполіпідемічні та антиремоделювальні властивості цього пептиду.

ВИСНОВКИ

1 У хворих на ГХ з ЦД 2-го типу відмічається вірогідне зниження рівнів апеліну в крові порівняно з практично здоровими особами, що негативно корелює з рівнем ДАТ.

2 Хворі на ГХ з ЦД 2-го типу мають зменшення продукції апеліну, яке залежить від зростання тяжкості та тривалості діабету, тоді як хворі на ГХ без ЦД 2-го типу, але з інсулінорезистентністю – збільшену продукцію цього пептиду. Виявлені негативні кореляційні взаємозв'язки апеліну з проатерогенними ліпідами та прямий з ЛПВЩ підтверджують антиатерогенні властивості апеліну.

3 Зниження рівнів апеліну у хворих на ГХ з ЦД 2-го типу асоціюється з розвитком у цих хворих патологічного ремоделювання, передусім КГ ЛШ, і розвитком діастолічної дисфункції. При цьому відмічається негативний кореляційний зв'язок рівня апеліну в сироватці крові з основними структурними параметрами серця, які характеризують патологічну перебудову ЛШ, і розміром ЛП.

4 Виявлені в роботі зміни рівнів апеліну та його взаємозв'язки з метаболічними та гемодинамічними параметрами та структурно-функціональними показниками серця вказують на значну патогенетичну роль апеліну в прогресуванні як ГХ, так і ЦД 2-го типу, а також гіпертензивного й діабетогенного ураження серця.



СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Коваленко ВМ, Корнацький ВМ, редактори. Проблема здоров'я і тривалості життя в сучасних умовах. Київ; 2017. 300 с.
2. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах: цукровий діабет 2 типу. Наказ МОЗ України від № 1118 21.12.2012 р.
3. Коваленко ВМ, Свищенко ЕП. Артериальная гипертензия у особых категорий больных. Киев: Морион; 2009. 376 с.
4. Task Force Members, Rydün L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European

- Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Eur Heart J. 2013;34(39):3035–87. DOI: 10.1093/eurheartj/eh108.
5. Zhong JC, Zhang ZZ, Wang W, McKinnie SMK, Vederas JC, Oudit GY. Targeting the apelin pathway as a novel therapeutic approach for cardiovascular diseases. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. 2017;1863(8):1942–50. DOI: 10.1016/j.bbadis.2016.11.007.
6. Wysocka MB, Pietraszek-Gremplewicz K, Nowak D. The role of apelin in cardiovascular diseases, obesity and cancer. Front Physiol. 2018;9:557. DOI: 10.3389/fphys.2018.00557.

7. Antushevich H, Wyjck M. Review: Apelin in disease. Clin Chim Acta. 2018;483:241–8. DOI: 10.1016/j.cca.2018.05.012.
8. Shin K, Kenward C, Rainey JK. Apelinergic system structure and function. Compr Physiol. Vol. 8(1). – PP. 407–450. DOI: 10.1002/cphy.c170028.
9. Hu H, He L, Li L, Chen L. Apelin/APJ system as a therapeutic target in diabetes and its complications. Mol Genet Metab. 2016;119(1–2): 20–7. DOI: 10.1016/j.ymgme.2016.07.012.
10. Guo R, Rogers O, Nair S. Targeting apelinergic system in cardiometabolic disease. Curr Drug Targets. 2017;18(15):1785–91. DOI: 10.2174/1389450117666160613105152.

11. Cheng J, Luo X, Huang Z, Chen L. Apelin/APJ system: A potential therapeutic target for endothelial dysfunction-related diseases. *J Cell Physiol.* 2019;234(8):12149–60. DOI: 10.1002/jcp.27942.
12. Mughal A, O'Rourke ST. Vascular effects of apelin: Mechanisms and therapeutic potential. *Pharmacol Ther.* 2018;190:139–47. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2018.05.013.
13. Артеріальна гіпертензія. Оновлена та адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Наказ МОЗ України № 384 від 24.05.2012 р.
14. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах: цукровий діабет 2 типу. Наказ МОЗ України № 1118 від 21.12.2012 р.
15. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, Reichek N. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol.* 1986;57:450–8. DOI: 10.1016/0002-9149(86)90771-X.
16. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005;18(12):1440–63. DOI: 10.1016/j.echo.2005.10.005.
17. Фадеєнко ГД, Гриднев АЕ. Особенности проявления коморбидного течения гастроэзофагеальной рефлюксной и гипертонической болезней в зависимости от степени артериальной гипертензии. *Georgian Med News.* 2015;(248):21–9.
18. Xie H, Luo G, Zheng Y, Hu D, Peng F, Xie L. Lowered circulating apelin is significantly associated with an increased risk for hypertension: A meta-analysis. *Clin Exp Hypertens.* 2017;39(5):435–40. DOI: 10.1080/10641963.2016.1267199.
19. Przewlocka-Kosmala M, Kotwica T, Mysiak A, Kosmala W. Reduced circulating apelin in essential hypertension and its association with cardiac dysfunction. *J Hypertens.* 2011;29(5):971–9. DOI: 10.1097/HJH.0b013e328344da76.
20. Tatemoto K, Takayama K, Zou MX, Kumaki I, Zhang W, Kumano K, Fujimiya M. The novel peptide apelin lowers blood pressure via a nitric oxide-dependent mechanism. *Regul Pept.* 2001;99(2–3):87–92. DOI: 10.1016/S0167-0115(01)00236-1.
21. Japp AG, Cruden NL, Barnes G, van Gemen N, Mathews J, Adamson J, et al. Acute cardiovascular effects of apelin in humans: potential role in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 2010;121(16):1818–27. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.911339.
22. Erdem G, Dogru T, Tasci I, Sonmez A, Tapan S. Low plasma apelin levels in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2008;116(5):289–92. DOI: 10.1055/s-2007-1004564.
23. Dray C, Knauf C, Daviaud D, Waget A, Boucher J, Bulion M, et al. Apelin stimulates glucose utilization in normal and obese insulin-resistant mice. *Cell. Metab.* 2008;8:437–45. DOI: 10.1016/j.cmet.2008.10.003.
24. Cavallo MG, Sentinelli F, Barchetta I, Costantino C, Incani M, Perra L, et al. Altered glucose homeostasis is associated with increased serum apelin levels in type 2 diabetes mellitus. *PLoS One.* 2012;7(12):e51236. DOI: 10.1371/journal.pone.0051236.
25. Zheng TP, Guo CH, Zhou TT, et al. The relationship between plasma apelin-12 level and hypertension, insulin resistance of type 2 diabetes mellitus patients. *Chinese Journal of Gerontology.* 2010;(4):435–7.
26. Xu S, Tsao PS, Yue P. Apelin and insulin resistance: another arrow for the quiver? *J Diabetes.* 2011;3(3):225–31. DOI: 10.1111/j.1753-0407.2011.00132.x.
27. Papadopoulos DP, Mourouzis I, Faselis C, Perrea D, Makris T, Tsioufis C, Papademetriou V. Masked hypertension and atherogenesis: the impact of apelin and relaxin plasma levels. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2013;15(5):333–6. DOI: 10.1111/jch.12075.
28. Tasci I, Erdem G, Ozgur G, Tapan S, Dogru T, Genc H, et al. LDL-cholesterol lowering increases plasma apelin in isolated hypercholesterolemia. *Atherosclerosis.* 2009;204:222–8. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.08.030.
29. Pitkin SL, Maguire JJ, Bonner TI, Davenport AP. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXIV. Apelin receptor nomenclature, distribution, pharmacology, and function. *Pharmacol Rev.* 2010;62(3):331–42. DOI: 10.1124/pr.110.002949.
30. Mancina G, Fagard R, Narkiewicz K, Redyn J, Zanchetti A, Buhr M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2013;31(7):1281–357. DOI: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.
31. Scimia MC, Hurtado C, Ray S, Metzler S, Wei K, Wang J, et al. APJ acts as a dual receptor in cardiac hypertrophy. *Nature.* 2012;488:394–8. DOI: 10.1038/nature11263.
32. Foussal C, Laires D, Calise D, Pathak A, Guilbeau-Frugier C, Valet P, et al. Activation of catalase by apelin prevents oxidative stress-linked cardiac hypertrophy. *FEBS Lett.* 2010;584(11):2363–70. DOI: 10.1016/j.febslet.2010.04.025.
33. Ye L, Ding F, Zhang L, Shen A, Yao H, Deng L, Ding Y. Serum apelin is associated with left ventricular hypertrophy in untreated hypertension patients. *J Transl Med.* 2015;13:290. DOI: 10.1186/s12967-015-0635-5.
34. Коваль С.М.; Юшко К.О.; Старченко Т.Г. [та ін.]; ДУ «НІТ ім. Л.Т.Малої НАМН України» – заявник та патентовласник. Спосіб прогнозування ризику розвитку гіпертрофії лівого шлуночка серця у хворих на гіпертонічну хворобу з цукровим діабетом 2 типу. Патент України № 102009, МПК: А61В 5/02, G01N 33/48. u201503682. 2015.10.12. Бюл. 2015:(19).
35. Юшко КО, Коваль СМ, Старченко ТГ. Прогнозування розвитку гіпертрофії лівого шлуночка у хворих на гіпертонічну хворобу методом математичного моделювання. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2016;16(4 Ч 2):191–4.
36. Falcone C, Buzzi M.P., Dangelo A, Schirizzi S, Falcone R, Rordorf R, et al. Apelin plasma levels predict arrhythmia recurrence in patients with persistent atrial fibrillation. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2010;23:917–25. DOI: 10.1177/039463201002300328.
37. Kalra PR, Donovan J, Hooper J, Hooper J, Clague JR, McDonagh TA. Myocardial apelin production is reduced in humans with left ventricular systolic dysfunction. *J Card Fail.* 2010;16(7):556–61. DOI: 10.1016/j.cardfail.2010.02.004.
38. Kosmala W, Kotwica T, Przewlocka-Kosmala M. Usefulness of Apelin measurement in identification of subclinical LV dysfunction in essential hypertension. *Eur Heart J.* 2009;30(Abstr Suppl):132.



INFORMATION ABOUT AUTHORS

DEPARTMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION AND PREVENTION OF ITS COMPLICATIONS

Serhii M. Koval, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Chief of the Department

Kostiantyn O. Yushko, Junior Research Fellow, ORCID: 0000-0001-9186-4784

Tetiana H. Starchenko, Cand. Sci. (Medicine), Senior Research Fellow

Dmytro K. Myloslavskyi, Cand. Sci. (Medicine), Senior Research Fellow



ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

ВІДДІЛ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ ТА ПРОФІЛАКТИКИ ЇЇ УСКЛАДНЕНЬ

Коваль Сергій Миколайович – завідувач відділу, д.м.н., проф.

Юшко Костянтин Олексійович – молодший науковий співробітник, ORCID: 0000-0001-9186-4784

Старченко Тетяна Григорівна – старший науковий співробітник, к.м.н.

Милославський Дмитро Кирилович – старший науковий співробітник, к.м.н.



SUMMARY

The role of the peptide apeline in the development of metabolic disturbances and heart lesions in patients suffering from hypertension and type 2 diabetes

Serhii M. Koval, Kostiantyn O. Yushko,
Tetiana H. Starchenko, Dmytro K. Myloslavskyi

LT Mala Therapy National Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, NAMSU, 2a L. Mala Ave., Kharkiv 61039, Ukraine

One of the problems facing modern medicine today is the combination of primary hypertension (PH) and type 2 diabetes (T2D), which, individually, are the most common non-infectious chronic nosologic diseases in Ukraine and in the world as a whole. Therefore the discovery and research of new factors contributing to the development and progression of both PH and T2D is pertinent today, and thereby so is this study, as the peptide apelin belongs to such a class of factors. **Objective:** to study the levels of the peptide apelin in the blood of patients suffering from PH and T2D and determine its correlation with the patient's clinical, hemodynamic, metabolic parameters and structural-functional parameters of the heart.

Materials and methods. 70 patients suffering from PH stage II and T2D and 30 patients exhibiting non-diabetic hypertension were examined. The examinations consisted of standard clinical, and laboratory work and instrumental examination. Glycaemia levels, blood insulin, glycated hemoglobin, and lipids parameters were determined; echocardiographies were conducted to study the structural and functional parameters of the heart and its function, left ventricular diastolic blood levels of the apelin peptide were determined using ELISA. The control group consisted of 16 healthy individuals.

Results. In patients with PH and T2D a significant decrease in the levels of apelin compared with the control were observed, which negatively correlated with diastolic blood pressure. Patients without diabetes, but with insulin resistance, exhibited increased production of apelin, and patients with T2D exhibited a decrease in the production of the peptide, this was determined to be dependent on the severity and duration of the diabetes. Negative correlations were found between apelin and pro-atherogenic; direct correlations between apeline and anti-atherogenic lipids. The decrease in the levels of apelin in patients with hypertension with T2D were determined to be caused by pathology-caused remodeling of the heart and the development of diastolic dysfunction. At the same time, negative correlations between apelin and basic structural parameters of the heart, which characterize the pathology-caused remodeling of the left ventricle and the size of the left atrium, were noted.

Conclusion. The changes in the levels of apelin and its correlation to metabolic and hemodynamic parameters and the structural-functional heart indicators revealed that the peptide apelin plays a significant pathogenic role in the progression of PH and T2D, as well as hypertensive and diabetogenic heart damage.

Key words: apelin, primary hypertension, type 2 diabetes, carbohydrate metabolism, atherosclerosis, cardiac remodeling.

For citation: Koval SM, Yushko KO, Starchenko TH, Myloslavskyi DK. The role of apeline in development of metabolic disturbances and heart lesion in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Journal of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.* 2019;25(2):156–62

Received 20 May 2019 | Received on revised form 11 June 2019 | Accepted 20 June 2019



Kostiantyn O. Yushko
yushko.ko@gmail.com



РЕЗЮМЕ

Роль апелина в развитии метаболических нарушений и поражения сердца у больных гипертонической болезнью и сахарным диабетом 2 типа

С. Н. Коваль, К. А. Юшко, Т. Г. Старченко,
Д. К. Милославский

Государственное учреждение «Национальный институт терапии им. Л. Т. Малой НАМН Украины», пр-т Любви Малой, 2а, Харьков 61039, Украина

Одной из актуальных проблем современной медицины является сочетание гипертонической болезни (ГБ) с сахарным диабетом (СД) 2 типа, которые являются наиболее распространенными неинфекционными хроническими нозологическими единицами как в мире, так и в Украине. Именно поэтому продолжают поиски и изучение новых патогенетических факторов развития и прогрессирования как ГБ, так и СД 2-го типа, к которым относится пептид апелин. **Цель:** изучить уровни апелина в сыворотке крови и его взаимосвязи с клиническими, гемодинамическими, метаболическими показателями и структурно-функциональными параметрами сердца у больных ГБ и СД 2-го типа.

Материалы и методы. Обследовано 70 больных ГБ II стадии и СД 2-го типа и 30 больных ГБ без диабета. Комплекс обследования больных включал общепринятые клинико-лабораторные и инструментальные обследования. Определялись уровни гликемии натощак, инсулина крови, гликированного гемоглобина, показатели липидограммы, проводилась эхокардиоскопия с исследованием структурно-функциональных параметров сердца и диастолической функции левого желудочка. Уровни апелина крови определяли иммуноферментным методом. Контрольную группу составили 16 практически здоровых лиц.

Результаты. У больных ГБ и СД 2-го типа отмечалось достоверное снижение уровней апелина по сравнению с контролем, что негативно коррелировало с диастолическим артериальным давлением. Больные ГБ без СД 2-го типа, но с инсулинорезистентностью имели увеличенную продукцию апелина, а больные ГБ и СД 2-го типа – уменьшение продукции данного пептида. Были установлены отрицательные корреляционные взаимосвязи апелина с проатерогенными и прямые – с антиатерогенными липидами. Снижение уровней апелина у больных ГБ и СД 2-го типа ассоциировалось с развитием патологического ремоделирования и развитием диастолической дисфункции сердца. При этом отмечались негативные корреляционные взаимосвязи апелина с основными структурными параметрами сердца, которые характеризуют патологическую перестройку левого желудочка, и размером левого предсердия.

Выводы. Выявленные в работе изменения уровней апелина и его взаимосвязи с метаболическими и гемодинамическими параметрами и структурно-функциональными показателями сердца указывают на значительную патогенетическую роль апелина в прогрессировании как ГБ, так и СД 2-го типа, а также гипертонического и диабетогенного поражения сердца.

Ключевые слова: апелин, гипертоническая болезнь, сахарный диабет 2-го типа, углеводный обмен, атеросклероз, ремоделирование сердца.

Для цитирования: Коваль СН, Юшко КА, Старченко ТГ, Милославский ДК. Роль апелина в развитии метаболических нарушений и поражения сердца у больных гипертонической болезнью и сахарным диабетом 2 типа. *Журнал Национальной академии медицинских наук Украины.* 2019;25(2):156–62

Статья поступила в редакцию 20 мая 2019 | Направлена на рецензирование 11 июня 2019 | Принята в печать 20 июня 2019