

*Перспективи дальніших досліджень в даному напрямку. Применение іКМС позволит осуществить комплексную оценку динамики изменения клинко-метаболического статуса больных СД типа 2, что будет способствовать предотвращению развития хронических осложнений сахарного диабета.*

**Література**

1. Дедов И. И., Мельниченко Г. А. Эндокринология. Национальное руководство. М:ГЭОТАР Медиа, 2008. - 164с.
2. Алиева Т.Т., Хаппалаева К.С., Мирзазаде М.В. Комплексная оценка клинко-метаболического статуса у женщин, больных сахарным диабетом типа 2 // Az Metabolizm J. - 2007, № 3. - С.16-20.
3. Хаппалаева К.С., Алиева Т.Т., Мирзазаде М.В. Комплексная оценка клинко-метаболического статуса у мужчин, больных сахарным диабетом типа 2. // Az Metabolizm J. - 2007, № 2. - С.10-14.
4. Мамедов А.А., Алиева Т.Т., Мирзазаде М.В. Математические аспекты комплексной оценки состояния обмена липидов. // Az Metabolizm J. - 2007, № 1. - С.36-41.
5. Гублер Е.В. Вычислительные методы распознавания патологических процессов. - М. Медицина. -1970. - с. 28-33.

**Реферат**

**КОМПЛЕКСНА ТЕРАПІЯ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ ТИПУ 2 І Ї ВПЛИВ НА ПОКАЗНИКИ КЛІНІКО-МЕТАБОЛІЧНОГО СТАТУСУ У ЧОЛОВІКІВ**

**Алієва Т.Т.**

Була підібрана група з 42 чоловіків з цукровим діабетом (ЦД) типу 2, які одержували терапію, направлену на нормалізацію метаболічних показників (вуглеводного обміну, ліпідного обміну, артеріального тиску, маси тіла). Був розрахований індекс клинко-метаболического статусу (іКМС). Оцінити зміни кожної з метаболічних складових в динаміці дозволяє індекс КМС, який дає комплексну оцінку стану хворого ЦД типу 2. Показник іКМС покращав на тлі терапії, що проводилася.

Ключові слова: цукровий діабет типу 2, індекс клініко – метаболічного статусу, чоловік.

Стаття надійшла 10.02.2011 р.

**COMPLEX THERAPY OF A DIABETES MELLITUS TYPE 2 AND ITS INFLUENCE ON INDICATORS OF THE CLINICAL-METABOLIC STATUS IN MEN**

**Alieva T.T.**

The group of 42 men with diabetes mellitus (DM) type 2, receiving the therapy directed on normalisation of metabolic indicators (a carbohydrate exchange, lipid metabolism, arterial pressure and weight of a body) have been picked up. The index of the clinical-metabolic status (iCMS) has been calculated. To estimate changes of each of metabolic components in dynamics iCMS which states a complex estimation of a condition patient DM type 2 allows. The indicator of iCMS has improved against spent therapy.

Keywords: type 2 diabetes, an index of clinical-metabolic status, man.

УДК 616.12 – 008.331.1 – 056.52 – 085.225.2: 577.175.8

**Т.П. Амурісова, С.М. Кораліова, Г.В. Ашєєлова,  
Харківський національний медичний університет, м. Харків**

**ТЕРАПЕВТИЧНИЙ ПОТЕНЦІАЛ ЛОСАРТАНА У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ З ОЖИРІННЯМ**

Обстежено 20 пацієнтів з АГ II стадії з супутнім ожирінням 1-3 ступенів (ІМТ 36,25±1,01 кг/м<sup>2</sup>). Середній вік обстежених склав 58,9±2,87 років. У хворих на АГ з супутнім ожирінням встановлена висока антигіпертензивна ефективність монотерапії лосартаном. Рівень САТ знизився на 22,3 мм рт.ст., ДАТ – на 11,4 ммрт.ст. В кінці спостереження цільового рівня АТ було досягнуто у 90%. У хворих на АГ з супутнім ожирінням на фоні монотерапії лосартаном встановлено достовірне зменшення активності ФНП-а на 26,44 % та ІАП-1 на 22,54 % у порівнянні з вихідними даними. У хворих на АГ з супутнім ожирінням рівень адипонектину вірогідно збільшувався 53,44 % в результаті терапії лосартаном.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, ожиріння, адипокіни, антагоністи рецепторів ангіотензину II.

*Робота виконана в рамках НДР ХНМУ “Стратифікація та корекція кардіоваскулярного ризику у хворих з метаболічним синдромом” (№ держ. реєстрації 0107U001394), «Роль системного запалення, апоптозу, дисфункції ендотелію в ремоделюванні серця та судин у хворих на гіпертонічну хворобу з цукровим діабетом 2 типу» (№ держ. реєстрації 0110U000652).*

В Україні у 2009 році кількість дорослих (18 років і старші), які мають хвороби системи кровообігу склала близько 25,6 млн.осіб, тобто 56% населення, із них працездатного віку – 9,4 млн. осіб. В структурі захворювань системи кровообігу найбільш поширеною є артеріальна гіпертензія (АГ) – 46,5% (11,9 млн. осіб; з

них працездатного віку – 5,0 млн.осіб) [1]. Ситуація ускладнюється тим, що серед пацієнтів з АГ у 50-75% відзначається супутнє ожиріння (Ож). Асоціація цих патологічних станів є «порочним колом» у якому кожний компонент є взаємообтяжувальним по відношенню до іншого, що сприяє прогресуванню цих захворювань. Жирова тканина більше не розглядається як інертне сховище певних речовин. Нові дані представляють її як ендокринний і паракринний елемент, здатний впливати на інші органи і системи [3,21]. Адипоцити синтезують велику кількість біологічно активних речовин, адипокінів, до яких відносять ангіотензиноген, адипонектин, фактор некрозу пухлин-  $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ), інтерлейкін-6 (ІЛ-6), інгібітор активатора плазміногену-1 (ІАП-1) та інші протеїни (на сучасному етапі налічують близька 100 адипокінів, патофізіологічна роль яких при різних захворюваннях уточнюється) [13]. Ангіотензиноген — сироватковий білок  $\alpha$ -глобулінової фракції, який є частиною ренін-ангіотензинової системи (РАС), яка відіграє провідну роль в регуляції артеріального тиску (АТ), ренальної гемодинаміки, водного та електролітного гомеостазу. Ангіотензиноген є попередником фізіологічно активних пептидів – ангіотензину II (А II) та III та основним субстратом ангіотензинперетворюючого фермента. За сучасними уявленнями ангіотензиноген синтезується не тільки в печінці, а і в адипоцитах. Доведено, що у хворих з Ож виявляється підвищений вміст даного пептиду, причому мРНК ангіотензиногену більш виражена у вісцеральних адипоцитах порівняно з підшкірно-жировою клітковиною [23]. Продукція нгіотензиногену при Ож підвищується і корелює з наявністю АГ. Одним з можливих пояснень цього може бути те, що в умовах гіперінсулінемії при Ож порушуються трансмембранні іонообмінні механізми, що призводить до стимуляції  $\text{Na}^+$ - $\text{H}^+$ -насоса і веде до прискорення входу в клітини іонів кальцію з подальшим зростанням рН цитоплазми. Це викликає підвищення чутливості гладком'язових клітин судин до ангіотензину II і інших пресорних агентів, і веде до зростання периферичного судинного опору і АТ.

У клінічній кардіології широке застосування антагоністів рецепторів ангіотензину II (АРА II) пов'язане з їх здатністю впливати на основні ланки нейрогуморальної регуляції – РАС симпатико-адреналову системи (САС). Препарати цієї групи, блокуючи специфічні рецептори А II, сприяють системній вазодилатації, інгібуванню клітинного росту, в тому числі за рахунок зменшення проліферації ендотеліальних та гладком'язових клітин судинної стінки, фіброblastів, гальмуванню гіпертрофії кардіоміоцитів. Тому АРА II відносять до препаратів першого ряду при лікуванні АГ у пацієнтів молодого віку, у яких звичайно активність РАС підвищена, при цукровому діабеті та супутніх метаболічних порушеннях, а також у комплексній терапії хронічної серцевої недостатності. Практичному лікарю слід пам'ятати, що при лікуванні АГ у поєднанні з Ож перевагу слід надавати метаболічно нейтральним препаратам, до яких в тому числі відносять АРА II.

**Метою** роботи було вивчення терапевтичного ефекту лосартану та його вплив на сироватковий рівень адипокінів (адипонектин, ФНП- $\alpha$ , ІЛ-6, ІАП-1) у хворих на АГ, що асоційована з Ож.

**Матеріал і методи дослідження.** У дослідження були включені 20 хворих із помірною та тяжкою АГ (середній рівень систолічного артеріального тиску(САД)/діастолічного артеріального тиску (ДАД) -  $165,00 \pm 7,9/93,50 \pm 3,67$  мм рт.ст.). Критеріями включення були: вік від 30 до 80 років; есенціальна артеріальна гіпертензія, рівень офісного АТ на момент включення  $>160$  але  $<220$  мм рт.ст та ДАТ  $>90$  але  $<120$  мм рт.ст.; наявність супутнього ожиріння ( $\text{ІМТ} >30$   $\text{кг}/\text{м}^2$ ). Критеріями виключення були: вторинна АГ; порушення серцевого ритму; порушення АВ-провідності; декомпенсовані захворювання печінки (АСТ, АЛТ вище за норму у 3 рази); серцева недостатність вища за II функціональний клас (за Нью-Йоркською класифікацією); інфаркт міокарда та гостре порушення мозкового кровообігу в анамнезі; наявність ішемічної хвороби серця; цукровий діабет 2 типу; інфекційні та онкологічні захворювання. АТ вимірювали в положенні пацієнта сидячи після 5 хвилинного відпочинку. Верифікацію діагнозу, визначення стадії і ступеня АГ проведено згідно критеріям, рекомендованих в 2007 році Європейським товариством гіпертензії (ESH) /Європейським товариством кардіологів (ESC) [2]. Наявність і ступінь ожиріння оцінювали по величині індексу маси тіла (ІМТ):  $\text{ІМТ} (\text{кг}/\text{м}^2) = \text{маса тіла} (\text{кг}) / \text{зріст} (\text{м}^2)$ . Ож встановлювали при значенні  $\text{ІМТ} >30$   $\text{кг}/\text{м}^2$ . Концентрацію адипокінів встановлювали з використанням імуноферментних наборів на імуноферментному аналізаторі FaxStart (США): рівень ФНО- $\alpha$  визначали за допомогою набору «Вектор Бест» (Росія); рівень ІЛ-6 – з використанням набору «ProCon-IL-6» (Росія); рівень адипонектина - з використанням набору фірми «BioVendor» (Німеччина); концентрацію ІАП-1 - за допомогою набору фірми Technoclone (Австрія). Після первинного обстеження пацієнтам було призначено лосартан 50 мг 1 раз на добу («Пресартан-50», ІРСА, Індія). Клініко-гемодинамічну ефективність оцінювали через 12 тижнів (амбулаторно). Терапія вважалася ефективною при досягненні у кінці періоду спостереження цільового рівню АТ –  $130/85$  мм рт.ст та нижче. Зміни концентрацій адипокінів оцінювали до та після 3-х місячного прийому лосартану. Статистичну обробку отриманих результатів проведено стандартними методами варіаційної статистики з використанням пакету статистичних програм Statistica 6.0. Результати представлені як ( $M \pm m$ ), де  $M$  – середнє значення показника,  $m$  – стандартна помилка. Достовірність відмінностей між показниками, що вивчаються, визначалася за допомогою парного  $t$ -критерію Стьюдента.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Нами обстежено 20 пацієнтів з АГ II стадії, 1-3 ступенів з супутнім Ож. Середній вік обстежених склав  $58,9 \pm 2,87$  років. У всіх обстежених встановлено Ож 1-3 ступеня ( $\text{ІМТ} 36,25 \pm 1,01$   $\text{кг}/\text{м}^2$ ). Динаміка змін антропометричних показників, значень АТ в динаміці 3-х місячного лікування лосартаном представлена в таблиці 1. В ході лікування нами не встановлено суттєвого впливу монотерапії лосартаном на антропометричні показники – ОТ, ОС, вага та ІМТ суттєво не змінювався за період спостереження. Разом з тим показники периферичної гемодинаміки мали достовірне вірогідне зменшення з досягненням цільового АТ для даної категорії хворих, що відповідає цілям антигіпертензивної терапії (рис.1).

Під впливом призначеного лікування відбувалось достовірне ( $p < 0,01$  відповідно до САТ та ДАТ) зниження офісного САТ/ДАТ вже на 1-ому місяці з  $165,00 \pm 7,9/93,50 \pm 3,67$  мм рт.ст. до  $142,7 \pm 3,7/82,1 \pm 2,9$  мм рт.ст. Слід зазначити, що зниження рівня АТ на 1-ому місяці було найбільш вираженим у порівнянні з 2-м та 3-м місяцем лікування (рівень САТ знизився на 22,3 мм рт.ст. ДАТ на 11,4 мм рт.ст.). Лише у 3 хворих (15%) на 1-ому місяці лікування не вдалось досягти цільового рівня АТ на фоні монотерапії, тому було призначено препарат з групи блокаторів кальцієвих каналів. На 2-ому місяці лікування рівні офісного САТ/ДАТ знизились до  $138,9 \pm 2,3/81,10 \pm 1,43$  ( $p < 0,01$  у порівнянні з вихідним рівнем). На 3-ому місяці лікування (в кінці спостереження) рівні САТ/ДАТ становили  $129,50 \pm 1,14$  та  $75,7 \pm 1,83$  мм рт.ст. відповідно). Наприкінці спостереження цільового рівня САТ/ДАТ було досягнуто у 18 пацієнтів (90%).

Таблиця 1

**Антропометричні, гемодинамічні показники у хворих на АГ з супутнім ожирінням в динаміці лікування**

Показники	До лікування	Через 3 міс лікування
Вік, років	$58,9 \pm 2,87$	$58,9 \pm 2,87$
ОТ, см	$100,95 \pm 3,69$	$100,97 \pm 3,69$
ОС, см	$113,80 \pm 2,98$	$112,80 \pm 1,98$
Маса тіла, кг	$100,50 \pm 3,19$	$99,90 \pm 3,22$
Зріст, м	$1,67 \pm 0,02$	$1,67 \pm 0,02$
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	$36,25 \pm 1,01$	$36,03 \pm 1,03$
САТ, мм рт.ст	$165,00 \pm 7,9$	$129,50 \pm 1,14^*$
ДАТ, мм рт.ст	$93,50 \pm 3,67$	$75,7 \pm 1,83^*$
ЧСС, уд/хвил	$84,60 \pm 2,46$	$83,60 \pm 2,74$

Примітка. ОТ – окружність талії; ОС - окружність стегон; ІМТ- індекс маси тіла; САТ – систолічний артеріальний тиск; ДАТ – діастолічний артеріальний тиск; \*  $p < 0,05$

Частота серцевих скорочень суттєво не змінилась на фоні трьохмісячної монотерапії лосартаном ( $84,60 \pm 2,46$  та  $83,60 \pm 2,74$  ударів за хвилину відповідно). Отримані нами дані щодо динаміки зниження АТ співвідносяться з даними дослідження LIFE, де було зафіксовано зниження рівня САТ/ДАТ на  $25,1/12,6$  мм рт.ст. в динаміці шестимісячного лікування лосартаном. Механізм дії АРА II обумовлений впливом на основні нейрогуморальні ланки регуляції судинного тонуусу – РАС і САС. Препарати цієї групи блокують ефекти А II, такі як артеріолярна вазоконстрикція, затримка натрію й води, ремоделювання судинної стінки й міокарда. Крім того, АРА II взаємодіють з пресинаптичними рецепторами норадреналінергічних нейронів, що перешкоджає вивільненню норадреналіну й тим самим запобігає симпатичній вазоконстрикції. Крім того, АРА II властиві антипроліферативні ефекти у відношенні серця та судин. Важливим ефектом АРА II є відсутність у цієї групи препаратів впливу на рівень брадикініну – потужного фактора, що впливає на ниркову мікроциркуляцію. ФНП- $\alpha$  вже детально вивчений як гуморальний чинник вторинної альтерації, цитокін – регулятор імунної відповіді, ендогенний піроген, індуктор апоптозу та паранеопластичний фактор. Сучасні дискусії щодо ролі ФНП- $\alpha$  розглядають його як медіатор інсулінорезистентності (ІР), бо доведено що при станах асоційованих з ІР (АГ, Ож, МС) його продукція значно зростає. Цей цитокін гальмує тирозин-протеїнкіназну активність рецептора інсуліну і експресію глюкозного переносника GLUT-4 в м'язах та ліпоцитах [16]. За умов гіпертрофічного Ож запускаються молекулярні механізми гіперпродукції прозапальних цитокінів (ІЛ-6,8,1), що викликає підвищення концентрацій С-реактивного протеїна, експресії молекул клітинної адгезії на ендотеліоцитах (компонентом яких є СРП) та що призводить до зсуву гемостазу крові в сторону порушень фібрinolізу, що збільшує прокоагулянтну активність крові [6,18]. За нашими даними аналіз змін рівня адипокінів в ході лікування лосартаном мав різнонаправленні зміни. Так, рівень плеїотропного ФНП- $\alpha$  достовірно зменшувався на  $3,59$  пг/мл, що становило  $26,44\%$ . Динаміка змін середнього рівня ФНП- $\alpha$  при лікуванні лосартаном представлено на рис.2. Отримані нами дані співвідносяться з даними інших досліджень [5,19]. Це можливо теоретично пояснити, що за рахунок зменшення гемодинамічного стресу при корекції АТ дещо покращується стан ендотеліальної дисфункції, з іншого боку ФНП- $\alpha$  розглядається як медіатор ІР, а його зменшення можливо пов'язане зі збільшенням чутливості тканин до інсуліну.

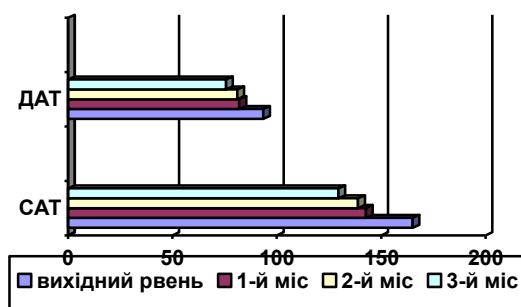


Рис.1. Динаміка змін рівня офісного САТ/ДАТ на фоні монотерапії лосартаном.

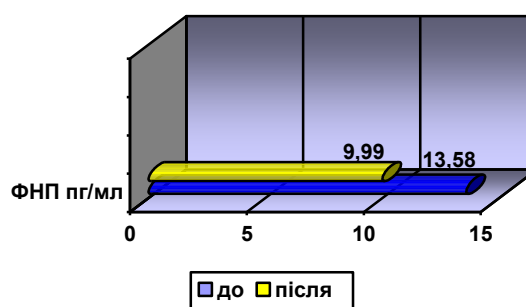


Рис.2. Динаміка змін рівня ФНП- $\alpha$  при монотерапії лосартаном у хворих на АГ з супутнім ожирінням.

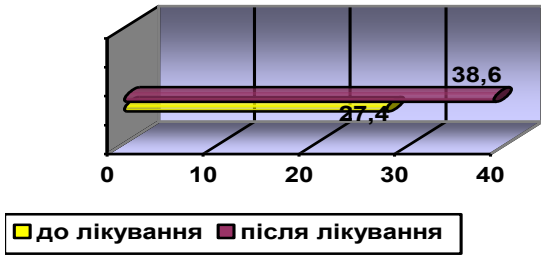


Рис.3.Динаміка змін рівня адипонектину при монотерапії протягом 3-х місяців у хворих на АГ з супутнім ожирінням.

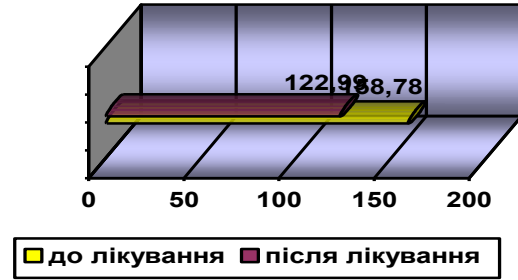


Рис.4.Динаміка змін рівня ІАП-1 лосартаном у хворих на АГ з супутнім ожирінням.

Нами не встановлено достовірних змін рівня ІЛ-6 на фоні терапії лосартаном. Так його рівень знизився з  $11,91 \pm 0,46$  пк/мл до  $10,99 \pm 0,53$  пг/мл, або на  $0,92$  пг/мл ( $7,72\%$ ) через три місяці лікування лосартаном. Адипонектин привертає увагу і фахівців з кардіоваскулярною патології, це пов'язано з тим, що у багатьох дослідженнях продемонстровано, що гіпоадипонектиемія спостерігається при АГ, Ож та деякі автори розглядають адипонектин ланцюгом зв'язку між цими захворюваннями [20]. Адипонектин впливає на метаболізм вуглеводів й ліпідів, процеси імунзапалення, ендотеліальну функцію та механізми атерогенезу та тромбогенезу, тому можливо розглядати цей адипокін важливим фактором трансформації Ож, АГ та інших захворювань, що асоційовані з ІР. Визначення адипонектину дозволить на ранніх етапах встановити ранні біологічні функціональні зміни, структурні порушення, преклінічні стани й маніфестації патології з прогнозуванням фатальних і нефатальних ускладнень [9,15]. В нашому дослідженні зміни рівня адипонектину були зворотніми, його рівень вірогідно збільшувався на  $2,56$  мкг/мл, що становило  $53,44\%$  на фоні лікування лосартаном, що підтверджено іншими дослідниками [5,22,24]. Динаміка змін адипонектину з наведеними середніми значеннями представлено на рис.3. Проведені дослідження порівнювали вплив на рівень адипонектину лосартану та антагоністу кальцію – амлодипіну і було встановлено більш позитивний вплив саме лосартану на збільшення рівня адипонектину [24]. Одним з важливих чинників, що відображує стан прокоагулянтної активності є ІАП-1. При Ож цей адипокін секретується жировою тканиною в надлишкових концентраціях, а його системних вплив на порушення коагуляційних властивостей крові сприяє посиленню тромбоутворення. Гіперсекреція ІАП-1 супроводжується продукцією адипоцитами фібріногену та інших протромботичних регуляторів, що може бути субстратною основою формування АГ, ІХС, цукрового діабету 2 типу на фоні Ож [7,10,11]. Деякі дослідження демонструють, що гіперпродукція ІАП-1 стимулюється ФНП- $\alpha$  [8]. За результатами нашого дослідження зміни ІАП-1 характеризувались достовірним зменшенням (рис.4), а саме на  $35,79$  нг/мл ( $22,54\%$ ), що свідчить про позитивний вплив АРА II на протромботичний потенціал крові, що зафіксовано іншими дослідженнями [12,17], в яких встановлено АРА II у порівнянні з інгібіторами АПФ більш позитивно впливають на рівень ІАП-1, а саме зменшують його тим, самим сприяють підвищенню фібрінолітичної активності крові та зменшують ризик тромбоутворення [14]. За нашими даними, лосартан, як представник наймолодшої групи антигіпертензивних препаратів, демонструє покращення чутливості тканин до інсуліну, позитивний вплив на прозапальні адипокіни та стан тромбоцитарно-коагуляційного гемостазу у хворих на АГ з супутніми метаболічними порушеннями, що в довгостроковій перспективі призведе до зменшення кардіоваскулярного ризику у даних хворих [10,4]. Подальше проведення масштабних клінічних досліджень щодо вивчення впливу різних класів антигіпертензивних препаратів на функціональний стан адипокінів є перспективним напрямком сучасної медицини, бо існуючі дані не є однорідними.

#### Висновки

1. У хворих на АГ з супутнім ожирінням встановлена висока антигіпертензивна ефективність монотерапії лосартаном. Рівень САТ знизився на  $22,3$  мм рт.ст., ДАТ – на  $11,4$  ммрт.ст. Наприкінці спостереження цільового рівня АТ було досягнуто у  $90\%$  хворих.
2. У хворих на АГ, асоційовану з ожирінням на фоні монотерапії лосартаном встановлено достовірне зменшення активності ФНП- $\alpha$  на  $26,44\%$  та ІАП-1 на  $22,54\%$  у порівнянні з вихідними даними.
3. У хворих на АГ з супутнім ожирінням рівень адипонектину вірогідно збільшувався  $53,44\%$  в результаті терапії лосартаном.

#### Література

1. Демографія і стан здоров'я народу України /За ред.Коваленка В.М., Корнацького В.М., 2010. - С. 31-50.
2. 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) // Eur.Heart.J. – 2007. – Vol.28. – P.1462-1536.
3. Ahima R. S. Adipose Tissue as an Endocrine Organ / R. S. Ahima // Obesity. –2006. – Vol.14(5). –P.242S - 249S.
4. Aksnes T.A. Improved insulin sensitivity with the angiotensin II-receptor blocker losartan in patients with hypertension and other cardiovascular risk factors / T.A.Aksnes, H.M.Reims, S.Guptha // J.Hum.Hypertens. - 2006. – Vol.20(11). – P. 860-866.

