

Роль ожиріння та цукрового діабету 2 типу у виникненні атеротромботичного ризику при ішемічній хворобі серця

Мета роботи— вивчити взаємозв'язок антропометричних показників, метаболічних порушень та тромбоцитарного гемостазу у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) залежно від наявності цукрового діабету 2 типу (ЦД) та ожиріння.

Матеріали та методи. Обстежено 103 хворих із верифікованою ІХС, з них 59 пацієнтів без ЦД та 44 пацієнта із ЦД 2 типу. Оцінювали антропометричні показники, показники вуглеводного обміну (глюкоза натще, глікозильований гемоглобін, НОМА-IR), АДФ/арахідонат-індуковану агрегацію тромбоцитів.

Результати та обговорення. Хворі із ІХС у поєднанні із ЦД мали вищий індекс маси тіла (ІМТ), рівень вісцерального жиру й нижчий рівень м'язової маси, ніж пацієнти з ІХС без ЦД. У хворих на ІХС без ЦД визначено зростання глікозильованого гемоглобіну в групі осіб з ІМТ > 30 порівняно з особами цієї ж групи з меншими значеннями ІМТ, а також негативний зв'язок АДФ-індукованої агрегації з рівнем інсуліну та вісцеральним жиром. У групі хворих на ІХС в поєднанні із ЦД виявлено позитивний зв'язок САТ АДФ-індукованої агрегації із ІМТ ($r = 0,263$; $p = 0,085$) та вісцеральним жиром ($r = 0,314$; $p = 0,071$) і негативний зв'язок із показниками м'язової частки складу тіла ($r = -0,381$; $p = 0,026$). На відміну від АДФ-індукованої агрегації, САТ арахідонат-індукована агрегація зворотно корелювала з ІМТ ($r = -0,405$; $p = 0,049$), вісцеральним жиром ($r = -0,494$; $p = 0,027$) та обводом талії ($r = -0,493$; $p = 0,014$).

Висновки. У хворих на ІХС незалежно від наявності ЦД на активність тромбоцитарного гемостазу впливають надлишкова маса тіла й метаболічне ожиріння, натомість впливу вуглеводних порушень не виявлено.

Ключові слова:

ішемічна хвороба серця, цукровий діабет 2 типу, антропометрія, тромбоцитарний гемостаз.

Значне підвищення кількості хворих на цукровий діабет (ЦД) 2 типу останніми роками вже набуло характеру епідемії і досягає близько 6–7 % загальної популяції. Одночасно спостерігається різке зростання кількості людей, що мають надлишкову масу тіла. І це не простий збіг. Саме надлишкова маса тіла, особливо абдомінальне ожиріння, стають першими кроками як до ЦД, так і до серцево-судинних подій. Вивчення патологічних процесів, що супроводжують ці захворювання, дуже важливе не тільки для лікування, а й для профілактики серцево-судинних хвороб.

За даними дослідження Global Burden of Disease, що були опубліковані он-лайн 28 травня 2014 р. в журналі Lancet, загальна поширеність надлишкової маси тіла та ожиріння у світі за період 1980–2013 рр. збільшилася на 27,5 % у дорослих і на 47,1 % у дітей [22]. Серед чоловіків поширеність ожиріння зросла з 28,8 % у 1980 р. до 36,9 % у 2013 р., у жінок, відповідно, з 29,8 до 38,0 %. Причому в розвинених країнах ожиріння частіше зустрічається в чоловіків, а в країнах, що розвиваються, — у жінок.

Хоча найбільше зростання поширеності ожиріння в розвинених країнах фіксували в період з 1992 по 2002 рр., а зараз спостерігається



**Г.Д. Фадєєнко,
О.Є. Запровальна**

ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», Харків

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Запровальна Ольга Євгенівна

к. мед. н., ст. наук. співр. відділу атеросклерозу та ішемічної хвороби серця

61039, м. Харків, просп. Постишева, 2а
Тел. (057) 370-21-51
E-mail: zaproválna@mail.ru

Стаття надійшла до редакції
22 липня 2014 р.

Таблиця 1. Ризики загальної та серцево-судинної смертності серед чоловіків і жінок, що не курять, залежно від ІМТ та ОТ (адаптовано за G.M. Price та співавт.)

ОТ, см	Чоловіки ВР та 95 % ДІ	ОТ, см	Жінки ВР та 95 % ДІ
<i>Смертність з усіх причин</i>			
Надлишкова маса тіла (ІМТ 25,0—29,9)			
≤ 102	0,82 (0,76; 0,93)	≤ 88	0,71 (0,63; 0,79)
> 102	0,96 (0,84; 1,09)	> 88	0,84 (0,75; 0,95)
Ожиріння 1 ступеня (ІМТ 30,0—34,9)			
≤ 102	0,51 (0,33; 0,76)	≤ 88	0,84 (0,56; 1,26)
> 102	0,86 (0,73; 1,00)	> 88	0,84 (0,73; 0,96)
Ожиріння 2 ступеня (ІМТ 35,0—39,9)			
≤ 102	Не визначений*	≤ 88	Не визначений*
> 102	1,21 (0,80; 1,84)	> 88	0,86 (0,68; 1,09)
Ожиріння 3 ступеня (ІМТ ≥ 40))			
	Не визначений*		0,99 (0,57; 1,75)
p	< 0,0001		< 0,0001
<i>Серцево-судинна смертність</i>			
Надлишкова маса тіла (ІМТ 25,0—29,9)			
≤ 102	0,99 (0,82; 1,20)	≤ 88	0,66 (0,55; 0,79)
> 102	1,14 (0,92; 1,42)	> 88	0,84 (0,72; 0,99)
Ожиріння 1 ступеня (ІМТ 30,0—34,9)			
≤ 102	0,32 (0,12; 0,86)	≤ 88	0,90 (0,50; 1,60)
> 102	0,90 (0,69; 1,18)	> 88	0,75 (0,64; 0,89)
Ожиріння 2 ступеня (ІМТ 35,0—39,9)			
≤ 102	Не визначений*	≤ 88	Не визначений*
> 102	1,72 (1,03; 2,87)	> 88	1,02 (0,77; 1,36)
Ожиріння 3 ступеня (ІМТ ≥ 40))			
	Не визначений		0,99 (0,57; 1,75)
p	< 0,002		< 0,0001

Примітка. *Показник не визначений через малу кількість спостережень у групі; ВР — відносний ризик; ДІ — довірчий інтервал.

тенденція до зниження поширеності, але масштаб проблеми не зменшується, оскільки розпочалося зростання поширеності ожиріння у країнах, що розвиваються. У цілому за минулі 33 роки жодна країна у світі не зуміла знизити поширеність ожиріння.

Нині результати значної кількості епідеміологічних досліджень свідчать про тісний взаємозв'язок ожиріння з розвитком серцево-судинних захворювань (ССЗ), таких як артеріальна гіпертензія (АГ), ішемічна хвороба серця (ІХС), серцева недостатність, а також ЦД 2 типу, онкологічні захворювання та інші. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, ожиріння зумовлює розвиток 44 % випадків ЦД, 23 % ІХС та 7—41 % окремих форм раку [1].

Є дані, що серед осіб з ожирінням спостерігається вища частота гіперхолестеринемії, тромбоемболічних ускладнень, гіпертрофії міокарда лівого шлуночка [3, 42]. У 2005 р. С.А. Шальнова та співавт. відзначили, що ожиріння у 2,5 разу збільшує смертність від інфаркту міокарда (ІМ) в чоловіків, вплив на інші показники смертності від ССЗ у чоловіків і жінок вірогідно не відрізнявся [5]. У 2006 р. до важливих чинників ризи-

ку було додано ще один — обвід талії (ОТ). Засновуючись на результатах проспективного дослідження (табл. 1), в якому ризики серцево-судинної смерті в осіб, що не курять, старших 75 років, розглядали залежно від ІМТ і ОТ, G.M. Price та співавт. дійшли висновку, що індекс маси тіла (ІМТ) без урахування ОТ не може бути критерієм ризику серцево-судинної смертності у пацієнтів літнього віку [32].

У 2013 р. Т. Coutinho, К. Goel та співавт. оприлюднили результати ще одного великого дослідження (15547 пацієнтів з ІХС). Найбільший ризик смерті мали пацієнти з нормальним ІМТ і абдомінальним ожирінням (індекс ОТ/обсяг стегон (ОС) — 0,98): ризик смерті серед цих пацієнтів був вищим, ніж у пацієнтів з нормальним ІМТ та індексом ОТ/ОС 0,89 (ВР = 1,10; 95 % ДІ 1,05—1,17), ніж у пацієнтів з ІМТ понад 26 кг/м² та індексом ОТ/ОС 0,89 (ВР = 1,20; 95 % ДІ 1,09—1,31), ніж у пацієнтів з ожирінням та індексом ОТ/ОС 0,89 (ВР = 1,61; 95 % ДІ 1,39—1,86) і навіть вище, ніж у пацієнтів з ожирінням та індексом ОТ/ОС 0,98 (ВР = 1,27; 95 % ДІ 1,18—1,39) [16].

Водночас, починаючи з 1999 р., публікується низка праць, присвячених так званому «парадок-

су ожиріння»: було показано, що серед окремих популяційних груп (похилий вік, деякі кардіологічні захворювання, хронічна ниркова недостатність з діалізом) виживаність була вищою серед пацієнтів з надлишковою масою тіла та ожирінням [8, 11, 12, 14–16, 20, 21, 30, 33, 40].

Не викликає сумніву, що ожиріння — це чинник ризику ЦД 2 типу, а їх поєднання асоціюється з підвищеним ризиком ССЗ і смертності, але у 2012 р. M.R. Carnethon та співавт. опублікували результати дослідження, які свідчать про більший ризик смертності серед хворих на ЦД з нормальною масою тіла порівняно з пацієнтами з надлишковою масою тіла й ожирінням [14].

У метааналізі K.M. Flegal та співавт. (97 досліджень, 2 880 000 осіб) показано, що віддалена виживаність серед пацієнтів з надлишковою масою тіла й ожирінням 1 ступеня (ІМТ 30–< 35 кг/м²) краща, ніж серед пацієнтів з нормальним ІМТ, у той час як серед пацієнтів з ІМТ \geq 35 кг/м² ризик передчасної смерті зростає майже на 30 % [21].

Враховуючи суперечливість результатів досліджень і намагаючись зрозуміти причини «парадоксу ожиріння», учені продовжують дослідження в різних популяційних підгрупах з оцінкою різного ступеня надлишкового ІМТ і різних типів ожиріння.

Так, цікаві результати були отримані в Канадському дослідженні (Albert a Provincial Project for Outcome Assessment in Coronary Heart Disease — APPROACH) [29]. Після корекції чинників ризику та виду лікування (медикаментозне, стентування або коронарне шунтування) поліноміальна регресія Cox виявила j-подібний зв'язок між ІМТ та виживанням, мінімальні показники смертності були зареєстровані при ІМТ 33 кг/м² і значне зростання починалося з ІМТ 40 кг/м². Близькі дані представлені в дослідженні, виконаному в Голландії J.P. van Kuijk та співавт. (2013): у пацієнтів з високим ІМТ і ожирінням, госпіталізованих до відділень судинної хірургії, зазначалося частіше мультифокальне ураження судинної системи, ці пацієнти вимагали великих витрат на лікування, однак віддалена виживаність серед них була вищою, ніж серед пацієнтів з нормальним ІМТ [18]. У віддаленому періоді надлишкова маса тіла супроводжувалася зниженням ризику смертності, у той час як знижений ІМТ був незалежним предиктором смертності у віддалений період.

T.M. Valentijn та співавт. (2013), узагальнивши результати багатьох досліджень, які оцінюють післяопераційну летальність, продемонстрували, що серед пацієнтів з нормальним, високим ІМТ, а також з ожирінням 1–2 ступеня частота

ускладнень і летальних результатів нижча, ніж серед пацієнтів зі зниженим ІМТ і «морбідним ожирінням» [40]. Не можна сказати, щоб абсолютно у всіх дослідженнях отримані однакові результати. Наприклад, дані ретроспективного аналізу результатів первинного ізольованого коронарного шунтування неповністю підтверджують наявність «парадоксу ожиріння». Так, U. Benedetto та співавт. (2013) виявили вищий ризик післяопераційної і віддаленої летальності після коронарного шунтування серед пацієнтів з ожирінням з урахуванням профілю ризику летального результату, що оцінювали за системою Euroscore [12].

Низка публікацій на основі адміністративної бази даних Данії (більше 35 тис. пацієнтів) присвячені оцінці перебігу й віддаленого виживання пацієнтів з різним ІМТ, госпіталізованих із першим ішемічним інсультом. Багатофакторний аналіз виявив, що смертність через 2,8 року (у середньому) була нижчою серед пацієнтів з надлишковою масою тіла та ожирінням, але значно вищою серед пацієнтів з низьким ІМТ порівняно з пацієнтами з нормальним ІМТ. Надлишкова маса тіла й ожиріння були поєднані з меншою ймовірністю повторного інсульту порівняно з нормальним ІМТ [8]. В іншому дослідженні було показано, що надмірний ІМТ супроводжується меншим ризиком геморагічної трансформації ішемічного інсульту порівняно з пацієнтами з нормальним ІМТ [23].

Досі немає переконливих даних про причини такого явища [3, 9, 24, 34, 42, 43]. Багато фахівців вважають, що отримані в дослідженнях і метааналізах результати зумовлені методологічними погрішностями досліджень (випадкові, систематичні, публікаційні помилки). Інші дослідники, приймаючи наявність «парадоксу ожиріння» як реальний факт, намагаються зрозуміти його причини, усвідомлюючи, що саме ожиріння навряд чи є чинником кращої виживаності, радше ожиріння залежно від наявності або відсутності якогось додаткового фактора. Наприклад, генетичні особливості й тип жирової тканини (біла, бура, бежева); наявність або відсутність метаболічного синдрому тощо [3, 34, 35].

Дослідження Uppsala Longitudinal Study of Adult Men (ULSAM), виконане у Швеції, цілком укладається в таку гіпотезу [9]. J. Arnlo та співавт. залучили до аналізу дані 1758 чоловіків віком 50 років без ЦД. Регресійний аналіз Cox (з урахуванням віку, куріння, холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ)) показав збільшений ризик комбінованого показника (серцево-судинна смерть + госпіталізація у зв'язку з гострими серцево-судинними подіями

або серцевою недостатністю) для пацієнтів з нормальним ІМТ та метаболічним синдромом (ВР = 1,63; 95 % ДІ 1,11–2,37), високим ІМТ без метаболічного синдрому (ВР = 1,52; 95 % ДІ 1,28–1,80) і з метаболічним синдромом (ВР = 1,74; 95 % ДІ 1,32–2,30), при ожирінні без метаболічного синдрому (ВР = 1,95; 95 % ДІ 1,14–3,34) і з метаболічним синдромом (ВР = 2,55; 95 % ДІ 1,81–3,58) порівняно з пацієнтами з нормальним ІМТ без метаболічного синдрому.

Водночас у проспективному дослідженні Copenhagen General Population Study, яке охопило 71 527 осіб (середній період спостереження 3,6 року), за даними М. Thomsen та співавт. [36], порівняно з нормальним ІМТ без метаболічного синдрому ІМ реєстрували частіше (з урахуванням впливу інших чинників ризику):

- 1) в осіб з високим ІМТ — ВР = 1,26 (95 % ДІ 1,00–1,61);
- 2) з ожирінням без метаболічного синдрому — ВР = 1,88 (95 % ДІ 1,34–2,63);
- 3) з нормальним ІМТ та метаболічним синдромом — ВР = 1,39 (95 % ДІ 0,96–2,02);
- 4) з високим ІМТ і метаболічним синдромом — ВР = 1,70 (95 % ДІ 1,35–2,15);
- 5) з ожирінням і метаболічним синдромом — ВР = 2,33 (95 % ДІ 1,81–3,00).

Згідно з метааналізом [24], який охопив 8 досліджень (60 тис. дорослих), ризик смерті вищий (порівняно з групою осіб без метаболічного синдрому, які мають нормальний ІМТ) серед осіб з метаболічно нормальним ожирінням (ВР = 1,24; 95 % ДІ 1,02–1,55), а також у всіх групах з метаболічним синдромом: при нормальному ІМТ (ВР = 3,14; 95 % ДІ 2,36–3,93), надлишковій масі тіла (ВР = 2,70; 95 % ДІ 2,08–3,30), ожирінні (ВР = 2,65; 95 % ДІ 2,18–3,12).

Результати зазначених досліджень говорять про те, що ІМТ — не справжній показник анатомічної маси жирової тканини в організмі, він не дає змоги диференціювати співвідношення жирової, м'язової і кісткової тканин. У цьому зв'язку для діагностики ожиріння та оцінки ефективності його лікування запропоновано використовувати низку додаткових лабораторних, інструментальних та фізикальних методів для визначення обсягу жирової тканини й «метаболічно нормального» ожиріння (metabolically healthy obese). Про останній говорять у разі поєднання таких ознак: ІМТ більше 25 кг/м², нормальні рівні холестерину, артеріального тиску і глюкози крові, збереження чутливості до інсуліну, ОТ у чоловіків менше 100 см, у жінок — менше 90 см, хороша фізична форма (постійні заняття фітнесом) [16].

Отже, нині накопичено значний обсяг фактичного матеріалу, який засвідчує, що ожиріння

робить певний внесок у розвиток цілої низки хронічних неінфекційних захворювань. Водночас ІМТ вище нормального, відповідно до класифікації ВООЗ, не належить до надійних критеріїв, що свідчить про ризик передчасної смерті від хронічних неінфекційних захворювань, а отже, це не доказ того, що програми й медикаменти, які сприяють зниженню ваги, покращують довготривалий прогноз для життя.

Особливу увагу в цьому питанні привертає ЦД. Саме на тлі ЦД спостерігається найбільший зв'язок не тільки із прогресуванням та розвитком ускладнень, найчастіше серцево-судинних; існує багато даних, згідно з якими надлишкова маса тіла і специфічні зміни розподілу жирової тканини тісно пов'язані з ініціацією цукрового діабету.

Як було показано у великому дослідженні, в якому брали участь більше ніж 7,5 тис. осіб, вісцеральний жировий індекс у поєднанні із підвищеним ОТ та гіпертригліцеридемією був пов'язаний із ризиком виникнення ЦД [19].

Особливий інтерес це викликає у зв'язку з думкою відомих спеціалістів про необхідність зміни концепції ЦД та підходів до його лікування [2].

Безліч досліджень останнього часу (ACCORD, ADVANCE, VADT та ін.) не виявили істотних переваг агресивного глікемічного контролю з позицій серцево-судинного прогнозу, незважаючи на зниження ризиків мікросудинних ускладнень [6, 7, 17, 18]. Більше того, нещодавно опублікований масштабний метааналіз [17] переконливо показав: інтенсивне зниження HbA_{1c} не впливає на загальну й серцево-судинну смертність порівняно зі звичайним режимом компенсації вуглеводного обміну. Зважаючи на це, було висловлено думку про недостатню ефективність застосування тільки «глюкозоцентричного» підходу при лікуванні ЦД 2 типу й запропоновано, на додаток або як альтернативу, «гравіцентричну» концепцію ЦД, засновану на теоретичних, експериментальних і клінічних доказах ефективності стабілізації/зниження маси тіла як одного з найголовніших чинників лікування [2].

Отже, не виключено, що антропометричні показники можуть стати факторами, за допомогою яких оцінюватиметься ефективність лікування хворих на ІХС та ЦД.

Водночас у проблемі супутньої надлишкової маси тіла та ожиріння ще є багато «білих плям». Широко дискутуються питання патогенетичних механізмів, що реалізують високі ризики. Серед них особливий інтерес викликає вплив антропометричних показників на стан гемостазу й розвиток тромботичних ускладнень. Досі немає єдиної думки про роль надлишкової маси тіла,

Таблиця 2. Характеристика обстежених хворих (n = 103)

	ІХС без ЦД (n = 59)	ІХС + ЦД (n = 44)	p χ^2
Чоловіки	54 (91,5 %)	33 (75 %)	1,96; p = 0,16
Жінки	9 (15,3 %)	11 (25 %)	1,96; p = 0,16
Куріння в анамнезі	24 (40,7 %)	18 (40,9 %)	0,03; p = 0,85
Наявність АГ	46 (77,9 %)	37 (84,1 %)	0,6; p = 0,44
Наявність ІМ в анамнезі	43 (72,9 %)	30 (68,2 %)	0,27; p = 0,60
Алергія в анамнезі	1 (1,7 %)	6 (13,6 %)	5,67; p = 0,017
Обтяжена спадковість по ССЗ	32 (54,2 %)	23 (52,3 %)	0,04; p = 0,84
Наявність коронарографії	22 (37,3 %)	11 (25 %)	1,75; p = 0,19
ЧКВ в анамнезі	13 (22 %)	9 (20,5 %)	0,04; p = 0,85
АКШ в анамнезі	7 (11,9 %)	1 (2,3 %)	3,24; p = 0,07
Стенокардія напруги:			
II ФК	29 (49,2 %)	22 (50 %)	0,01; p = 0,93
III ФК	13 (22 %)	13 (29,5 %)	0,75; p = 0,39
Захворювання ШКТ	18 (30,5 %)	21 (47,7 %)	3,18; p = 0,07

розподілу жирової тканини в перебігу захворювання, у виникненні тромботичних ускладнень. Протилежні дані щодо ролі надлишкової маси тіла, «парадокс ожиріння» потребують подальшого дослідження для виявлення механізмів впливу ожиріння, метаболічного синдрому на розвиток як ІХС, так і ЦД та їх поєднання.

Особливої ваги ця проблема набуває у зв'язку з появою гіпотези, що саме надлишкова маса тіла має бути однією з основних цілей лікування.

Мета роботи — вивчити взаємозв'язок антропометричних показників, метаболічних порушень і тромбоцитарного гемостазу у хворих на ішемічну хворобу серця залежно від наявності цукрового діабету та ожиріння.

Матеріали та методи

Дослідження проводилось у відділі атеросклерозу та ІХС на базі відділення ішемічної хвороби серця клініки ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України». У дослідження було залучено 103 пацієнта із верифікованою ІХС, середній вік ($57,23 \pm 8,89$) року. Клінічну характеристику обстежених хворих наведено в табл. 2.

Усі хворі, залучені в дослідження, пройшли стандартне загальноклінічне обстеження: виконували фізикальне, лабораторне обстеження (клінічні аналізи крові та сечі, креатинін, АсАТ, АлАТ — для виявлення захворювань нирок і печінки); пробу з дозованим фізичним навантаженням і добуве моніторування для верифікації ІХС (за потребою); визначали ліпідний спектр крові: загальний холестерин (ЗХС), холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), ХС ЛПНЩ, тригліцериди (ТГ).

Усім пацієнтам проводили поширене антропометричне обстеження: натще вимірювали зріст

пацієнта, визначали ОТ й ОС та зважували за допомогою монітора складу тіла моделі OMRON BF 511, визначаючи відсотковий склад жиру в організмі (Fat, %), відсотковий склад скелетних м'язів (Mus, %), ІМТ, рівень вісцерального жиру (Vis, %).

Визначення гематологічних і біохімічних показників крові, імуноферментні дослідження крові та сечі, дослідження агрегаційної здатності тромбоцитів здійснювали у клініко-діагностичній лабораторії та лабораторії біохімічних та імуноферментних методів дослідження з клінічною морфологією ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України».

Для оцінки метаболічних порушень визначали показники вуглеводного обміну (глюкоза натще, глікозильований гемоглобін, сироватковий рівень інсуліну натще). Інсулінорезистентність оцінювали за індексом НОМА-ІР (homeostatic model assessment of insulin resistance), що розраховували за формулою [27].

Агрегацію тромбоцитів досліджували турбідиметричним методом за допомогою агрегометра «Екстрем» виробництва НПО при КНЦ РАМН (Росія). Як індуктори агрегації використовували АДФ (кінцева концентрація в кюветі 1×10^{-5} ммоль/л), арахідонову кислоту (кінцева концентрація в кюветі 1 ммоль/л). Агрегацію тромбоцитів оцінювали за швидкістю агрегації (ША), індексом агрегації тромбоцитів (ІАТ), сумарним індексом агрегації тромбоцитів (СІАТ), який визначали за формулою Howard та співавторів у модифікації Личова.

Усі отримані дані оцінювали за допомогою пакета статистичних програм Excel for Windows і Statistica. Для кількісних показників гіпотезу про нормальний закон розподілу перевіряли за показником асиметрії.

Таблиця 3. Антропометричні показники хворих на ІХС без ЦД

Показник	1 група ІМТ < 25 (n = 8)	2 група 25 < ІМТ < 30 (n = 17)	3 група ІМТ > 30 (n = 23)	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
	M ± m	M ± m	M ± m			
Fat, %	20,99 ± 1,48	28,32 ± 1,96	35,20 ± 1,98	0,015864	0,000176	0,024245
Mus, %	36,69 ± 1,19	31,10 ± 1,36	28,66 ± 0,90	0,010876	0,000000	0,129511
Vis, %	7,38 ± 0,71	12,46 ± 0,76	16,94 ± 0,73	0,000214	0,000035	0,000250
ОТ, см	86,89 ± 2,44	92,59 ± 0,95	111,09 ± 2,57	0,015324	0,000006	0,000001
ОС, см	95,11 ± 2,88	102,53 ± 0,94	111,70 ± 2,23	0,005548	0,000256	0,001745

Примітка. Достовірність відмінностей: p₁₋₂ — між 1 та 2 групами; p₁₋₃ — між 1 та 3 групами; p₂₋₃ — між 2 та 3 групами.

Таблиця 4. Антропометричні показники хворих на ІХС із ЦД

Показник	1 група ІМТ < 30 (n = 14)	2 група ІМТ > 30 (n = 30)	P ₁₋₂
	M ± m	M ± m	
Fat, %	26,09 ± 2,44	35,17 ± 1,28	0,000921
Mus, %	30,16 ± 1,73	28,17 ± 0,89	0,264709
Vis, %	12,08 ± 1,25	20,00 ± 1,01	0,000037
ОТ, см	96,27 ± 1,74	115,13 ± 2,14	0,000001
ОС, см	0,96 ± 0,02	1,03 ± 0,02	0,008982

Примітка. p₁₋₂ — достовірність відмінностей між 1 та 2 групами.

Таблиця 5. Показники вуглеводного обміну обстежених хворих на ІХС без ЦД залежно від ІМТ

Показник	1 група ІМТ < 25 (n = 8)	2 група 25 < ІМТ < 30 (n = 17)	3 група ІМТ > 30 (n = 23)	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
	M ± m	M ± m	M ± m			
Глюкоза натще, ммоль/л	5,31 ± 0,18	5,24 ± 0,14	5,70 ± 0,18	0,790205	0,210283	0,071434
Глікозильований гемоглобін, %	4,83 ± 0,15	5,15 ± 0,30	6,08 ± 0,30	0,495171	0,018709	0,036187
Інсулін, мкМО/мл	8,52 ± 1,69	19,50 ± 4,73	14,65 ± 1,09	0,120997	0,007712	0,286713
НОМА-ІR	1,46 ± 0,49	5,12 ± 1,37	3,67 ± 0,28	0,067391	0,000896	0,242652

Примітка. Достовірність відмінностей: p₁₋₂ — між 1 та 2 групами; p₁₋₃ — між 1 та 3 групами; p₂₋₃ — між 2 та 3 групами.

Результати та обговорення

Для визначення впливу надлишкової маси тіла, ожиріння та ЦД на основні патогенетичні чинники ІХС пацієнтів розподілили на групи залежно від наявності ЦД 2 типу, потім кожну з груп поділили на підгрупи залежно від ІМТ: з нормальною масою тіла (ІМТ < 25), надлишковою масою тіла (25 < ІМТ < 30) та ожирінням (ІМТ > 30). Оскільки серед хворих з ІХС у поєднанні із ЦД не було достатньої кількості осіб з ІМТ < 25, щоб сформувати групу, обстежених розподілили на 2 підгрупи: ІМТ < 30 та ІМТ > 30.

Аналіз антропометричного статусу у хворих з ІХС без ЦД виявив достовірне зростання відсоткового складу жиру, вісцерального жиру та об'ємів (ОТ, ОС) паралельно зі збільшенням ІМТ, у той же час спостерігалось вірогідне зниження відсоткового складу скелетних м'язів (табл. 3).

У хворих із ІХС та ЦД також відбувалося достовірне зростання жирової складової (p < 0,001) та

об'ємів (ОТ, ОС) (p < 0,01), у той же час м'язова складова не зазнала вірогідних змін (табл. 4).

Аналіз показників вуглеводного обміну у хворих на ІХС без ЦД показав вірогідну відмінність рівня глікозильованого гемоглобіну у групі хворих з ІМТ > 30 від хворих із меншими значеннями ІМТ, що може вказувати на більший ризик виникнення ЦД у цих хворих (табл. 5). Також вірогідно відрізнявся рівень інсуліну та індексу НОМА-ІR у пацієнтів із нормальною та надлишковою масою тіла, але не з ожирінням, що надає можливості пов'язати появу надлишкової маси тіла із підвищенням рівня інсуліну та початком розвитку інсулінорезистентності.

Водночас на значення показників вуглеводного обміну у хворих на ІХС в поєднанні із ЦД ІМТ не впливав, лише інсулін у хворих з ІМТ > 30 мав тенденцію до зростання (p = 0,07).

Вплив ІМТ на ліпідний обмін у хворих на ІХС також відрізнявся залежно від наявності ЦД. У групі пацієнтів з ІХС в поєднанні з ЦД ІМТ

Таблиця 6. Показники АДФ- та арахідонат-індукованої агрегації тромбоцитів обстежених хворих на ІХС без ЦД залежно від ІМТ

Показник	1 група ІМТ < 25 (n = 8)	2 група 25 < ІМТ < 30 (n = 17)	3 група ІМТ > 30 (n = 23)	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
	M ± m	M ± m	M ± m			
СІАТ _{АДФ} , %	61,83 ± 8,29	54,39 ± 4,36	71,05 ± 3,60	0,387970	0,240174	0,005246
ІАТ _{АДФ} , %	40,33 ± 4,38	38,71 ± 2,29	46,16 ± 2,47	0,771786	0,228822	0,073162
ША _{АДФ} , од./хв	0,20 ± 0,03	0,20 ± 0,02	0,18 ± 0,02	0,913144	0,511884	0,194576
СІАТ _{Арах.} , %	10,32 ± 4,17	15,77 ± 4,09	13,23 ± 4,13	0,419487	0,666585	0,667326
ІАТ _{Арах.} , %	7,44 ± 3,43	12,15 ± 3,39	8,60 ± 2,76	0,400281	0,804985	0,427884
ША _{Арах.} , од./хв	0,14 ± 0,08	0,13 ± 0,05	0,06 ± 0,02	0,960687	0,298129	0,194576

Примітка. Достовірність відмінностей: p₁₋₂ — між 1 та 2 групами; p₁₋₃ — між 1 та 3 групами; p₂₋₃ — між 2 та 3 групами.

Таблиця 7. Показники АДФ- та арахідонат-індукованої агрегації тромбоцитів обстежених хворих на ІХС із ЦД залежно від ІМТ

Показник	1 група ІМТ < 30 (n = 14)	2 група ІМТ > 30 (n = 30)	p ₁₋₂
	M ± m	M ± m	
СІАТ _{АДФ} , %	54,69 ± 5,70	58,89 ± 3,02	0,477
ІАТ _{АДФ} , %	36,45 ± 4,05	39,57 ± 2,44	0,489
ША _{АДФ} , од./хв	0,16 ± 0,03	0,15 ± 0,01	0,653
СІАТ _{Арах.} , %	17,71 ± 6,64	5,74 ± 1,63	0,040
ІАТ _{Арах.} , %	13,13 ± 5,12	3,62 ± 1,17	0,029
ША _{Арах.} , од./хв	0,12 ± 0,04	0,06 ± 0,01	0,066

Примітка. p₁₋₂ — достовірність відмінностей між 1 та 2 групами.

впливав лише на рівень ТГ (p = 0,034), причому рівень усіх показників не досягав цільових значень у жодній групі. У той же час хворі на ІХС без ЦД мали цікаві відмінності: найкращі показники спостерігалися в групі пацієнтів з надлишковою масою тіла (25 < ІМТ < 30). Найважливіші для розвитку атеросклерозу показники ліпидограми — рівні ЗХС та ХС ЛПНЩ у хворих цієї групи відрізнялися від пацієнтів з нормальною масою тіла (p < 0,01) та пацієнтів з ожирінням (p = 0,1).

ІМТ також по-різному впливав на показники агрегації тромбоцитів залежно від наявності ЦД. У пацієнтів із ІХС без ЦД показники арахідонат-індукованої агрегації вірогідно не відрізнялися у групах з різним ІМТ, у той же час СІАТ АДФ-індукованої агрегації був достовірно вищим у хворих з ожирінням (p = 0,005) (табл. 6).

Навпаки, пацієнти з ІХС у поєднанні з ЦД не демонстрували доказів впливу ІМТ на показники АДФ-індукованої агрегації, тимчасом як активність арахідонат-індукованої агрегації зменшувалася в міру зростання ІМТ (p < 0,05) (табл. 7).

Для визначення ролі надлишкової маси тіла, ожиріння та ЦД в активації тромбоцитарного гемостазу у хворих із ІХС здійснили парний кореляційний аналіз між показниками АДФ-/арахідонат-індукованої агрегації тромбоцитів та

антропометричними й метаболічними показниками.

У групі хворих з ІХС без ЦД визначено негативний зв'язок СІАТ АДФ-індукованої агрегації з рівнем інсуліну (r = -0,364; p = 0,048) і позитивний зв'язок з ІМТ (r = 0,310; p = 0,020) та вісцеральним жиром (r = 0,280; p = 0,056), тоді як арахідонат-індукована агрегація не була зв'язана із жодним із перелічених показників.

У групі хворих на ІХС у поєднанні з ЦД також виявлено позитивний зв'язок СІАТ АДФ-індукованої агрегації із ІМТ (r = 0,263; p = 0,085) та вісцеральним жиром (r = 0,314; p = 0,071) і негативний зв'язок із показниками м'язової частки складу тіла (r = -0,381; p = 0,026). На відміну від АДФ-індукованої агрегації, СІАТ арахідонат-індукованої агрегації зворотно корелював з ІМТ (r = -0,405; p = 0,049), вісцеральним жиром (r = -0,494; p = 0,027) та ОТ (r = -0,493; p = 0,014). Привертає увагу те, що у хворих із поєднанням ІХС та ЦД показники агрегації не мали вірогідних зв'язків із показниками вуглеводного обміну.

Висновки

1. Хворі з ішемічною хворобою серця в поєднанні із цукровим діабетом мали вищий індекс маси тіла, більший об'єм талії, більшу частку вісцерального жиру та нижчий рівень м'язової

маси, ніж пацієнти з ішемічною хворобою серця без цукрового діабету.

2. У хворих на ішемічну хворобу серця незалежно від наявності цукрового діабету на актив-

ність тромбоцитарного гемостазу негативно впливають надлишкова маса тіла та метаболічне ожиріння, у той час як впливу вуглеводних порушень не виявлено.

Список літератури

1. Драпкина О.М., Дикур О.М. Избыточный вес и недостаток массы тела: между Сциллой и Хариддой // Артериальная гипертензия.— 2009.— № 5.— С. 633—639.
2. Левит Ш., Филиппов Ю.И., Горелышев А.С. Сахарный диабет 2 типа: время изменить концепцию // Сахарный диабет.— 2013.— № 1.— С. 91—102.
3. Носков С., Шерина Т., Пряничникова А. О положительной роли ожирения в клинике внутренних болезней // Врач.— 2013.— № 4.— С. 13—17.
4. Самородская И.В. Индекс массы тела и парадокс ожирения // РМЖ «Кардиология».— 2014.— № 2.
5. Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. Факторы, влияющие на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции // Кардиоваскулярная терапия и профилактика.— 2005.— № 4 (1).— С. 4—9.
6. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein H.C., Miller M.E., et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes // N. Engl. J. Med.— 2008.— Vol. 358 (24).— P. 2545—2559.
7. ADVANCE Collaborative Group, Patel A., MacMahon S. et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes // N. Engl. J. Med.— 2008.— Vol. 358 (24).— P. 2560—2572.
8. Andersen K.K., Olsen T.S. The obesity paradox in stroke: Lower mortality and lower risk of readmission for recurrent stroke in obese stroke patients // Int. J. Stroke.— 2013. doi: 10.1111/ijfs.12016.
9. Arnlöv J., Ingelsson E., Sundström J., Lind L. Impact of body mass index and the metabolic syndrome on the risk of cardiovascular disease and death in middle-aged men // Circulation.— 2010.— Vol. 121 (2).— P. 230—236.
10. Aung K.K., Lorenzo C., Hinojosa M.A., Haffner S.M. Risk of Developing Diabetes and Cardiovascular Disease in Metabolically Unhealthy Normal-Weight and Metabolically Healthy Obese Individuals // J. Clin. Endocrinol. & Metabolism.— 2013.— P. 2013—2832.
11. Badkeha A., Rathod A., Kizilbash M. et al. Influence of obesity on outcomes in atrial fibrillation: yet another obesity paradox // Am. J. Med.— 2010.— Vol. 123 (7).— P. 646—651.
12. Benedetto U., Danese C., Codispoti M. Obesity paradox in coronary artery bypass grafting: Myth or reality? // J. Thorac. Cardiovasc. Surg.— 2013.
13. Calle E., Thun M.J., Petrelli J.M. et al. Body mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults // N. Engl. J. Med.— 1999.— Vol. 341.— P. 1097—1105.
14. Carnethon M.R., De Chavez P.J., Biggs M.L. et al. Association of weight status with mortality in adults with incident diabetes // JAMA.— 2012.— Vol. 308 (6).— P. 581—590.
15. Coutinho T., Goel K., Correa de Sa D. et al. Central obesity and survival in subjects with coronary artery disease: a systematic review of the literature and collaborative analysis with individual subject data // J. Am. Coll. Cardiol.— 2011.— Vol. 57.— P. 1877—1886.
16. Coutinho T., Goel K., Corrêa de Sá D. et al. Combining Body Mass Index With Measures of Central Obesity in the Assessment of Mortality in Subjects With Coronary Disease: Role of «Normal Weight Central Obesity» // J. Am. Coll. Cardiol.— 2013.— Vol. 61 (5).— P. 553—560.
17. Dluhy R.G., McMahon G.T. Intensive glycemic control in the ACCORD and ADVANCE trials // N. Engl. J. Med.— 2008.— Vol. 358 (24).— P. 2630—2633.
18. Duckworth W., Abraira C., Moritz T. et al. Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes // New England J. Med.— 2009.— Vol. 360 (2).— P. 129—139.
19. Du T., Sun X., Huo R., Yu X. Visceral adiposity index, hypertriglyceridemic waist and risk of diabetes: the China Health and Nutrition Survey 2009 // International Journal of Obesity.— 2013.— Doi:10.1038/ijo.2013.181.
20. de Gonzalez A., Berrington, Hartge P., Cerhan J.R. et al. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults // N. Engl. J. Med.— 2010.— Vol. 363 (23).— P. 2211—2219.
21. Flegal K.M., Kit B.K., Orpana H., Graubard B.I. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis // JAMA.— 2013.— Vol. 309 (1).— P. 71—82.
22. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980—2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 // The Lancet, Early Online Publication.— 2014.— Doi: 10.1016/S0140—6736(14)60460—8.
23. Kim C.K., Ryu W.S., Kim B.J., Lee S.H. Paradoxical effect of obesity on hemorrhagic transformation after acute ischemic stroke // BMC Neurol.— 2013.— Vol. 13 (1).— P. 123.
24. Kramer C.K., Zinman B., Retnakaran R. Are Metabolically Healthy Overweight and Obesity Benign Conditions? A Systematic Review and Meta-analysis // Ann. Intern. Med.— 2013.— Vol. 159 (11).— P. 758—769.
25. Lakka H.M., Lakka T.A., Tuomilehto J., Salonen J.T. Abdominal obesity is associated with increased risk of acute coronary events in men // Eur. Heart J.— 2002.— Vol. 23.— P. 706—713.
26. Lavie C.J., Milani R.V., Artham S.M. et al. The obesity paradox, weight loss, and coronary disease // Am. J. Med.— 2009.— Vol. 122 (12).— P. 1106—1114.
27. Mathews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and— cell function from fasting plasma and insulin concentrations in man [Text] // Diabetologia.— 1985.— Vol. 28.— P. 412—419.
28. Norris S.L., Zhang X., Avenell A. et al. Long-term non-pharmacological weight loss interventions for adults with prediabetes January 21, 2009 <http://summaries.cochrane.org/CD005270/>.
29. Oreopoulos A., McAlister F.A., Kalantar-Zadeh K. et al. The relationship between body mass index, treatment, and mortality in patients with established coronary artery disease: a report from APPROACH // Eur. Heart J.— 2009.— Vol. 30 (21).— P. 2584—2592.
30. Oreopoulos A., Padwal R., Kalantar-Zadeh K. et al. Body mass index and mortality in heart failure: a meta-analysis // Am. Heart J.— 2008.— Vol. 156 (1).— P. 13—22.
31. Padwal R.S., Rucker D., Li S.K. et al. Long-term drug pharmacotherapy for obesity and overweight January 21, 2009 <http://summaries.cochrane.org/CD004094/>.
32. Price G.M., Uauy R., Breeze E., Bulpitt C.J. Weight, shape, and mortality risk in older persons: elevated waist-hip ratio, not high body mass index, is associated with a greater risk of death // Am. Society Clin. Nutrition.— 2006.— Vol. 84.— P. 449—460.
33. Singh P.N., Clark R.W., Herring P. et al. Obesity and Life Expectancy Among Long-Lived Black Adults // J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.— 2013.
34. Strandberg T.E., Strandberg A.Y., Salomaa V.V. et al. Explaining the obesity paradox: cardiovascular risk, weight change, and mortality during long-term follow-up in men // Eur. Heart J.— 2009.— Vol. 30 (14).— P. 1720—1727.
35. Strandberg T.E., Stenholm S., Strandberg A.Y. et al. The «Obesity Paradox» Frailty, Disability, and Mortality in Older Men: A Prospective, Longitudinal Cohort Study // Am. J. Epidemiol.— 2013.
36. Thomsen M., Nordestgaard B.G. et al. Myocardial infarction and ischemic heart disease in overweight and obesity with and without metabolic syndrome // JAMA Intern. Med.— 2013.
37. Tran P.T., Thomas A. Summary minutes of the Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee meeting March 28—29, 2012. <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees>
38. The Global Burden of Metabolic Risk Factors for Chronic Diseases Collaboration (BMI Mediated Effects) of the effects of body-mass index, overweight, and obesity on coronary heart disease and stroke: a pooled analysis of 97 prospective cohorts with 1•8 million participants // Lancet.— 2013.— Doi: 10.1016/S0140—6736(13)61836-X.
39. Valentijn T.M., Galal W., Tjeertes E.K. et al. The obesity paradox

- in the surgical population // Surgeon.— 2013.— Vol. 11 (3).— P.169—176.
40. vanKuijk J.P., Flu W.J., Galal W. et al. The influence of polyvascular disease on the obesity paradox in vascular surgery patients // J. Vasc. Surg.— 2011.— Vol. 53 (2).— P. 399—406.
41. World Health Organization: Fact Sheet No.311 (May 2012). www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/.
42. Yanovski S.Z., Yanovski J.A. Long-term Drug Treatment for Obesity A Systematic and Clinical Review Published online November 14, 2013.
43. Zafrir B., Adir Y., Shehadeh W. et al. The association between obesity, mortality and filling pressures in pulmonary hypertension patients; the «obesity paradox» // Respir. Med.— 2013.— Vol. 107 (1).— P. 139—146.

Г.Д. Фадеенко, О.Е. Запровальная

ГУ «Национальный институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины», Харьков

Роль ожирения и сахарного диабета 2 типа в возникновении атеротромботического риска при ишемической болезни сердца

Цель работы — изучить взаимосвязи антропометрических показателей, метаболических нарушений и тромбоцитарного гемостаза у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) в зависимости от наличия сахарного диабета (СД) 2 типа и ожирения.

Материалы и методы. Обследованы 103 больных с верифицированной ИБС, из них 59 пациентов без СД и 44 пациента с СД 2 типа. Оценивали антропометрические показатели, показатели углеводного обмена (глюкоза натощак, гликозилированный гемоглобин, НОМА-IR), АДФ/арахидонат-индуцированную агрегацию тромбоцитов.

Результаты и обсуждение. Больные ИБС в сочетании с СД имели более высокий индекс массы тела (ИМТ), уровень висцерального жира и более низкий уровень мышечной массы, чем пациенты с ИБС без СД. При ИБС без СД выявлен рост гликозилированного гемоглобина в группе больных с ИМТ > 30 по сравнению с группами с меньшим ИМТ, а также отрицательная связь АДФ-индуцированной агрегации с уровнем инсулина и висцеральным жиром. В группе больных ИБС в сочетании с СД выявлена положительная связь СИАТ АДФ-индуцированной агрегации с ИМТ ($r = 0,263$; $p = 0,085$) и висцеральным жиром ($r = 0,314$; $p = 0,071$), и отрицательная связь с показателями мышечной массы ($r = -0,381$; $p = 0,026$).

Выводы. У больных ИБС независимо от наличия СД, избыточный вес и метаболическое ожирение влияют на активность тромбоцитарного гемостаза, в то время, как влияния углеводных нарушений установлено не было.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2 типа, антропометрия, тромбоцитарный гемостаз.

G.D. Fadieienko, O.Ye. Zaprovalna

SI «National Institute of Therapy named L.T. Mala of the NAMS of Ukraine», Kharkiv

Impact on obesity and diabetes mellitus in the onset of atherothrombotic risk at the coronary artery disease

Objective. To examine the relationship of anthropometric indices, metabolic disorders and platelet hemostasis in patients with coronary artery disease (CAD), depending on the availability of type 2 diabetes mellitus (DM) and obesity.

Materials and methods. The investigation involved 103 patients with the verified CAD, from them 59 patients without DM and 44 patients with 2 type DM. The anthropometric status, indices of carbohydrate metabolism (fasting glucose, glycosylated hemoglobin, HOMA-IR), ADP/arachidonate -induced platelet aggregation were estimated.

Results and discussion. It has been established that patients with CAD and DM had a higher body mass index (BMI), visceral fat and lower muscle mass than patients with CAD without diabetes. In CAD without DM identified glycosylated hemoglobin in patients with BMI > 30 compared with the groups with lower BMI, and a negative association of ADP-induced aggregation with insulin levels and visceral fat. In patients with CHD, diabetes was found a positive relationship ADP-induced aggregation with BMI ($r = 0.263$; $p = 0.085$) and visceral fat ($r = 0.314$; $p = 0.071$), and a negative relationship with indicators of muscle mass ($r = -0.381$; $p = 0.026$).

Conclusions. In CAD patients, regardless of presence of DM, the overweight and metabolic obesity affect the activity of platelet hemostasis. However, the influence of carbohydrate disorders has not been established.

Key words: coronary artery disease, type 2 diabetes mellitus, anthropometry, platelet hemostasis.