

ВПЛИВ АПЕЛІНУ-12 НА ПОКАЗНИКИ ДОБОВОГО МОНІТОРУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ І ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ У ХВОРИХ ІЗ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ*

Кравчун П. Г., Табаченко О. С.

Харківський Національний медичний університет, м. Харків
doktor_1978_alex@mai.ru

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ

АГ — артеріальна гіпертензія
АТ — артеріальний тиск
ВТС — відносна товщина стінки
ДАТ — діастолічний артеріальний тиск

ІММЛШ — індекс маси міокарда лівого шлуночка
ММЛШ — маса міокарда лівого шлуночка
САТ — систолічний артеріальний тиск
ЦД — цукровий діабет

Цукровий діабет (ЦД) 2 типу і артеріальна гіпертензія (АГ), невідступно слідуючи один за одним, призводять до надзвичайно швидкого розвитку ускладнень, як з боку дрібних судин нирок і сітківки, так і великих судин серця, мозку, периферійних судин [2, 10]. Підвищення артеріального тиску (АТ) виявляється у 80 % хворих із ЦД 2 типу.

ЦД 2 типу веде до розвитку важких, інвалідизуючих ускладнень, в основі формування яких, насамперед, лежить ураження судин різного калібру — як капілярів і дрібних артерій — діабетична мікроангіопатія, так і судин середнього і великого ка-

лібру — діабетична макроангіопатія. Основними «органами-мішенями», які найчастіше страждають при ЦД 2 типу, є очне дно, в результаті чого розвивається діабетична ретинопатія, що представляє собою провідну причину сліпоти в сучасному суспільстві, судини клубочків нирок, в результаті чого формується діабетична нефропатія, яка веде до розвитку хронічної ниркової недостатності, та є основною причиною смертності в осіб з ЦД, а також магістральні судини — коронарні судини серця, артерії, що беруть участь у кровопостачанні головного мозку [11, 16]. Атеросклеротичне ураження судин призводить до підвищеної захворю-

*Роботу виконано на кафедрі внутрішньої медицини №2 і клінічної імунології і алергології Харківського національного медичного університету МОЗ України в межах НДР «Профібротичні імунозапальні фактори і анемічний синдром як маркери прогнозу у хворих на хронічну серцеву недостатність при ішемічній хворобі серця і цукровий діабет в рамках кардіоренального континуума (державний реєстраційний №0111U003389).

Установою, що фінансує дослідження, є МОЗ України.

Автор гарантує відповідальність за все, що опубліковано в статті.

Автор гарантує відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при виконанні роботи та написанні статті.

Рукопис надійшов до редакції 23.03.2015.

ваності серцево-судинною патологією, смертність від якої у пацієнтів із ЦД в 2–3 рази перевищує аналогічний показник у осіб, які не страждають цим захворюванням [3, 5].

АГ значно частіше відзначається у хворих із ЦД 2 типу в порівнянні з показником поширеності гіпертензії в загальній популяції. Встановлено, що підвищення АТ є одним із найважливіших факторів ризику розвитку і прогресування діабетичних мікро- і макроангіопатій, а зниження АТ, навпаки, призводить до значного зменшення ризику формування зазначених ускладнень ЦД 2 типу [18]. Так, у дослідженні UKPDS було встановлено, що зниження артеріального систолічного тиску на 10 мм рт.ст. призводить до скорочення ризику розвитку ускладнень ЦД на 12 %, смертності, безпосередньо обумовленої діабетом — на 15 %, інфаркту міокарда — на 11 %, мікросудинних ускладнень — на 13 % [6, 14]. У хворих

із ЦД 2 типу викликає інтерес вплив адипокінів на рівень АТ. У зв'язку з цим цікавим є апелін — адипоцитокін, який проявляє гіпотензивний і інотропний ефекти, стимулює утилізацію глюкози і володіє антиатерогенними властивостями [9, 12]. Є дані, що дефіцит апеліна в організмі асоціюється з розвитком серцевої недостатності, АГ та ЦД 2 типу [8, 17]. На даний час виділяють декілька активних фрагментів апеліна, одним з яких є апелін-12, вплив якого на показники АТ у пацієнтів з коморбідним поєднанням АГ з ЦД 2 типу є дискусійним питанням у всесвітніх наукових колах.

Метою даного дослідження було оцінити зміни показників добового моніторингу артеріального тиску і рівня апеліну-12 у хворих із артеріальною гіпертензією залежно від наявності або відсутності супутнього цукрового діабету 2 типу для аналізу ефектів апеліну-12 на артеріальний тиск.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідженні було обстежено 105 хворих на АГ. До основної групи увійшли 75 пацієнтів із поєднанням АГ та ЦД 2 типу (середній вік $60,03 \pm 1,17$ років). Групу порівняння складала 30 хворих на АГ без ЦД 2 типу (середній вік $57,1 \pm 2,23$ років). Верифікацію АГ та ЦД 2-го типу проводили відповідно до стандартних протоколів, рекомендованих Міністерством охорони здоров'я України. У якості контрольної групи було залучено 30 практично здорових осіб. Критеріями виключення були гострі та хронічні запальні процеси, дифузні захворювання сполучної тканини, онкологічні захворювання, супутні захворювання щитовидної залози, наявність симптоматичних гіпертензій, а також хронічна серцева недостатність більше ніж II А стадії. Усім хворим виконано клінічні та біохімічні аналізи крові, інструментальні дослідження.

Апелін-12 визначали імуноферментним методом із використанням комерційних тест

систем «Human Apelin 12 (AP12) ELISA Kit» (Китай). Проводилася ехокардіографія на ультразвуковому діагностичному комплексі «Радмір» у М-модальному й двомірному режимах. Визначення ІММЛШ, ММЛШ і ВТС проводили за формулами.

Дослідження виконані з дотриманням норм медичної етики та захисту прав пацієнтів.

Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням пакету статистичних програм «Microsoft Excel». Отримані дані представлені як середнє арифметичне значення та статистична похибка середнього арифметичного ($\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$). Оцінку розбіжностей між групами при розподілі, близькому до нормального, проводили за допомогою t-критерію Ст'юдента. Для аналізу кореляційних зв'язків вираховували коефіцієнти кореляції Персона (r). Статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У хворих з коморбідністю АГ і ЦД 2 типу рівень апеліну-12 статистично значуще перевищував такий у групі співставлення, представленою хворими з АГ без ЦД 2 типу. Результати представлені у табл. 1.

Середній денний САТ і середній нічний САТ значуще зростали у хворих основної групи. На відміну від даних показників, за рівнем середнього денного ДАТ та середнього нічного ДАТ отримано статистично значущі зміни у хворих із АГ за наявності або відсутності ЦД 2 типу. У пацієнтів із поєднаним перебігом АГ і ЦД 2 типу рівень середнього денного і середнього нічного ДАТ був вищий, ніж у гіпертензивних хворих без ЦД 2 типу. Причому зростання параметрів САТ було більш виразним, ніж ДАТ у хворих основної групи.

Добовий індекс САТ і ДАТ статистично значуще не відрізнялись у порівняних групах. Варіабельність нічного і денного ДАТ було вище за наявності ЦД 2 типу у пацієн-

тів з АГ, ніж у осіб без ЦД 2 типу. Варіабельність нічного САТ у хворих з АГ і ЦД 2 типу відповідала такий у гіпертензивних хворих без ЦД 2 типу. Що стосується варіабельності денного САТ, за даним параметром знайдено тенденцію до зростання, що не досягала рівня статистичної значущості при коморбідності АГ та ЦД 2 типу порівняно з пацієнтами без ЦД 2 типу.

Рівень глюкози і глікозильованого гемоглобіну були статистично значуще вищими у хворих з АГ та ЦД 2 типу порівняно з гіпертензивними хворими без ЦД 2 типу. Тобто у хворих при поєднаному перебігу АГ і ЦД 2 типу спостерігається погіршення показників добового моніторингу АТ за рахунок середнього денного і нічного ДАТ, варіабельність денного і нічного ДАТ на тлі зростання порушень вуглеводного обміну у вигляді декомпенсації ЦД 2 типу, що підтверджується рівнем глікозильованого гемоглобіну більше 7% у хворих

Таблиця 1

Показники апеліну-12, добового моніторингу артеріального тиску та вуглеводного обміну у хворих на артеріальну гіпертензію з супутнім цукровим діабетом 2 типу, та без цукрового діабету 2 типу, ($\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$)

Показник	Група			Статистична значущість, р
	основна (n = 75)	порівняння (n = 30)	контроль (n = 30)	
Апелін-12, нг/мл	1,68 ± 0,01	1,42 ± 0,04	0,89 ± 0,01	< 0,05
Середній денний САТ, мм рт. ст.	159,09 ± 1,92	144,34 ± 2,72	115,96 ± 1,92	< 0,05
Середній денний ДАТ, мм рт. ст.	89,97 ± 1,19	79,55 ± 1,38	73,28 ± 1,02	< 0,05
Середній нічний САТ, мм рт. ст.	142,43 ± 1,72	130,97 ± 2,42	103,04 ± 2,15	
Середній нічний ДАТ, мм рт. ст.	80,5 ± 1,19	72,02 ± 1,51	65,08 ± 1,06	< 0,05
Добовий індекс САТ, %	10,55 ± 0,69	9,66 ± 0,59	12,84 ± 0,85	
Добовий індекс ДАТ, %	9,62 ± 0,72	9,45 ± 0,72	13,12 ± 0,95	
Варіабельність денного САТ, мм рт. ст.	15,88 ± 0,48	14,39 ± 0,73	13,96 ± 0,19	0,05
Варіабельність нічного САТ, мм рт. ст.	15,26 ± 0,47	14,21 ± 0,69	12,12 ± 0,34	
Варіабельність денного ДАТ, мм рт. ст.	12,54 ± 0,31	11,21 ± 0,56	10,20 ± 0,28	< 0,05
Варіабельність нічного ДАТ, мм рт. ст.	11,34 ± 0,32	10,14 ± 0,52	9,60 ± 0,24	< 0,05
Глікозильований гемоглобін, %	7,65 ± 0,32	4,89 ± 0,12	4,91 ± 0,10	< 0,05
Глюкоза крові, ммоль/л	6,62 ± 0,27	4,44 ± 0,10	4,54 ± 0,11	< 0,05

основної групи, і асоціюється зі збільшенням концентрації апеліну-12, як компенсаторного фактора, спрямованого на подолання негативних ефектів гіперінсулінемії та інсулінорезистентності [9, 13].

Дане припущення підтверджується наявністю кореляційних зв'язків. У хворих основної групи знайдено прямі зв'язки між апеліном-12 та глікозильованим гемоглобіном ($r = 0,37$, $p < 0,05$), глікемією ($r = 0,35$, $p < 0,05$). Апелін-12 виявив зв'язки зворотного характеру з середнім денним ДАТ ($r = -0,48$, $p < 0,05$), середнім нічним ДАТ ($r = -0,56$, $p < 0,05$), а з показником середнього нічного САТ — прямий зв'язок ($r = 0,22$, $p < 0,05$). Що стосується середнього денного САТ, даний показник не мав зв'язків з апеліном-12 ($r = -0,08$). Отримані зв'язки свідчать, що гіперапелінемія володіє гіпотензивними ефектами переважно за рахунок ДАТ. Такі результати можуть здійснюватися шляхом індукції NO-залежної вазорелаксації апеліном-12, результатом чого є зниження ДАТ обумовленого периферійним судинним опором [1, 15].

Виникає питання, чому рівень ДАТ був вище у хворих основної групи, ніж у групі порівняння, якщо гіперапелінемія володіє гіпотензивним ефектом. Такі дані можуть

бути пов'язані з ефектами порушень вуглеводного обміну на артеріальний тиск. Знайдено прямі зв'язки між глікозильованим гемоглобіном і середнім денним САТ ($r = 0,72$, $p < 0,05$), середнім нічним САТ ($r = 0,45$, $p < 0,05$), середнім денним ДАТ ($r = 0,32$, $p < 0,05$), середнім нічним ДАТ ($r = 0,27$, $p < 0,05$), тобто зростання рівня глікозильованого гемоглобіну супроводжується збільшенням АТ як за рахунок САТ — більшою мірою (з урахуванням сили зв'язків), так і за рахунок ДАТ — меншою мірою.

Таким чином, на підставі отриманих даних і аналізу літературних джерел, можливо зробити висновок про те, що апелін-12 безпосередньо залучений в регуляцію вуглеводного обміну та рівнів артеріального тиску у хворих із артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2 типу. Отримані результати не суперечать даним світової медичної літератури. Так, згідно результатів проведеного дослідження Демиденко Г.В. [1] про взаємозв'язок рівнів апеліну-12 з розвитком гіпертонічної хвороби, а також Тіан-Пенг З. [17] про співвідношення апеліну-12 у плазмі крові з проявами гіпертензії, зростання апеліну-12 супроводжується зниженням рівня АТ.

ВИСНОВКИ

1. Гіперапелінемія володіє гіпотензивним ефектом у хворих з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2 типу.
2. Інсулінорезистентність, що призводить до декомпенсації цукрового діабету 2 типу із підвищенням глікозильованого гемоглобіну та глікемії, виявляється більш вагомою, ніж апелінемія, результатом того є зростання артеріального тиску за рахунок систолічного артеріального тиску і діастолічного артеріального тиску у хворих з артері-

альною гіпертензією та цукровим діабетом 2 типу.

3. Більш статистично значуще зростання систолічного артеріального тиску у хворих з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2 типу пов'язано зі збільшенням глікозильованого гемоглобіну, а менш статистично значуще зростання діастолічного артеріального тиску обумовлено частковим нівелюванням негативного впливу цукрового діабету апелінемією.

ЛІТЕРАТУРА
(REFERENCES)

1. Demidenko AV. *Mezhdunar Zhurn Prikladnih i Fundam Issledovanij* 2014; 8(1):44-48.
2. Karpov RS, Koshel'skaja OA. *Saharnyj Diabet* 2008; 1:16-21.
3. Klyshinskaja AV, Hil'ko OB. Materialy nauch-prakt konf studentov i molodyh uchenyh, *Grodno*, 2014: 148-151.
4. Kotovskaja JuV, Kobalava ZhD, Lobankova LA. *Arterial'naja Gipertenzija* 2013; 9:59-63.
5. Mazur ES. *Ros Kardiolog Zhurn* 2009; 6:15-17.
6. Zelvejan PA, Buniatjan MS, Oshhepkova EV, et al. *Kardiologija* 2012; 10:55-61.
7. Fagard RH. *Vnutrennjaja Medicina* 2013; 5(5): 83-86.
8. Jushko KO. *Arterial'naja Gipertenzija* 2014; 3(35):59-63.
9. Bremer AA, Devaraj S, Affy A, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(11):1782-1788.
10. Fogari R, Zopi A, Malamani GD, et al. *Am J Hypertens* 2013; 6(2):1-7.
11. Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, et al. *Diabetes Nutr Metab* 2014; 7:223-231.
12. Attane C, Daviaud D, Dray C, et al. *J Mol Endocrinol* 2011; 46(1):21-28.
13. Barnes G, Japp AG, Newby DE. *Heart* 2010; 96:1011-1016.
14. Castan-laurell I, Dray C, Knauf C. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 2012; 23(5):234-241.
15. Foldes G, Horkay F, Szokodi I, et al. *Biochem Biophys Res Commun* 2013; 308:480-485.
16. Tesauro M, Canale MP, Rodia G, et al. *Cardiol Res Pract* 2011; 2011:653182.
17. Tian-Peng Z, Chang-Hui G, Ting-Ting Z, et al. *Chin J Gerontol* 2010; 4:435-437.
18. Younus S, Rodgers G. *Amer Heart Hosp J* 2011; 9(1):28-32.

**ВПЛИВ АПЕЛІНУ-12 НА ПОКАЗНИКИ ДОБОВОГО МОНІТОРУВАННЯ
АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ І ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ У ХВОРИХ
ІЗ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ**

Кравчун П. Г., Табаченко О. С.

*Харківський Національний медичний університет, м. Харків
doktor_1978_alex@mai.ru*

Обстежено 105 хворих на артеріальну гіпертензію: 75 пацієнтів з поєднанням артеріальна гіпертензія та цукровий діабет 2 типу (середній вік $60,03 \pm 1,17$) та 30 хворих на артеріальну гіпертензію без цукрового діабету 2 типу (середній вік $57,1 \pm 2,23$). Визначено зміни показників добового моніторингу артеріального тиску і рівня апеліну-12 у хворих з артеріальну гіпертензію залежно від наявності або відсутності супутнього цукрового діабету 2 типу. Гіперапелінемія володіє гіпотензивним ефектом у хворих з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2 типу. Декомпенсація цукрового діабету 2 типу із підвищенням глікозильованого гемоглобіну та глікемії виявляється більш вагомю, ніж апелінемія, результатом того є зростання артеріального тиску за рахунок систолічного артеріального тиску і діастолічного артеріального тиску у хворих з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2 типу. Більш статистично значуще зростання систолічного артеріального тиску у хворих з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2 типу пов'язано зі збільшенням глікозильованого гемоглобіну, а менш статистично значуще зростання діастолічного артеріального тиску обумовлено частковим нівелюванням негативного впливу цукрового діабету апелінемією.

К л ю ч о в і с л о в а : апелін-12, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, артеріальний тиск, добове моніторування артеріального тиску.

ВЛИЯНИЕ АПЕЛИНА-12 НА ПОКАЗАТЕЛИ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Кравчун П. Г., Табаченко Е. С.

*Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков
doktor_1978_alex@mai.ru*

Обследовано 105 больных артериальной гипертензией: 75 пациентов с сочетанием артериальной гипертензии и сахарного диабета 2 типа (средний возраст $(60,03 \pm 1,17)$) и 30 больных с артериальной гипертензией без сахарного диабета 2 типа (средний возраст $57,1 \pm 2,23$). Определены изменения показателей суточного мониторирования артериального давления и уровня апелина-12 у больных с артериальной гипертензией в зависимости от наличия или отсутствия сопутствующего сахарного диабета 2 типа. Гиперапелинемия обладает гипотензивным эффектом у больных с артериальной гипертензией и сахарного диабета 2 типа. Декомпенсация сахарного диабета 2 типа с повышением гликозилированного гемоглобина и гликемии, оказывается более весомым, чем апелинемия, результатом этого является повышение артериального давления за счет систолического артериального давления и диастолического артериального давления у больных с артериальной гипертензией и сахарного диабета 2 типа. Более выраженный рост систолического артериального давления у больных с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа связан с увеличением гликозилированного гемоглобина, а менее выраженный рост диастолического артериального давления обусловлен частичным нивелированием негативного влияния сахарного диабета апелинемией.

К л ю ч е в ы е с л о в а: апелин-12, артериальная гипертензия, сахарный диабет, артериальное давление, суточное мониторирование артериального давления.

INFLUENCE OF APELIN-12 ON BLOOD PRESSURE MONITORING AND CARBOHYDRATE METABOLISM IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND DIABETES MELLITUS TYPE 2

P. G. Kravchun, E. S. Tabachenko

*Kharkov National Medical University, Kharkov
doktor_1978_alex@mai.ru*

The study examined 105 patients with arterial hypertension (AH). The study group included 75 patients with a combination of arterial hypertension and diabetes mellitus (DM) type 2 (mean age $60,03 \pm 1,17$). The comparison group consisted of 30 hypertensive patients without DM type 2 (mean age $57,1 \pm 2,23$). There were identified changes of 24-hours monitoring of blood pressure (BP) indicators and the apelin-12 level in patients with AH, depending on the presence or absence of concomitant DM type 2. Hyperapelinemia has a hypotensive effect in patients with arterial hypertension and diabetes mellitus type 2. Decompensation of diabetes mellitus type 2 with increased glycosylated hemoglobin and glycaemia, is more significant than apelinemia, which results in an increase of blood pressure level due to systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) in patients with arterial hypertension and diabetes mellitus type 2. More highly increasing SBP in patients with arterial hypertension and diabetes mellitus type 2 is associated with an increasing of glycosylated hemoglobin, and less increasing in DBP present due to partly leveling of negative impact of diabetes by apelinemia.

Key words: Apelin-12, arterial hypertension, diabetes mellitus type 2, blood pressure, 24-hours blood pressure monitoring.