

Патогенетический вклад инсулинорезистентности в развитие ремоделирования сердца у больных артериальной гипертензией в сочетании с ожирением, сахарным диабетом 2 типа

Стаценко М. Е., Деревянченко М. В.

Цель. Оценить патогенетический вклад инсулинорезистентности в развитие ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) у больных артериальной гипертензией (АГ) в сочетании с ожирением, сахарным диабетом (СД) 2 типа.

Материал и методы. Включено 320 больных АГ II-III стадий и хронической болезнью почек 1-3б стадий в возрасте 45-70 лет: 1 группа — 102 пациента с АГ без ожирения и СД 2 типа, 2 — 90 пациента с АГ и ожирением, 3 — 96 пациента с АГ в сочетании с ожирением и СД 2 типа, 4 — 32 пациента с АГ и СД 2 типа без ожирения. Группы сопоставимы по основным клинико-демографическим показателям. Проводили клиническое обследование, определяли структурные параметры сердца, концентрацию инсулина, рассчитывали индексы, характеризующие инсулинорезистентность. Использовали непараметрические методы статистического анализа, множественный регрессионный, пошаговый линейный дискриминантный и канонический анализы. Данные представлены в виде Me [Q25; Q75], где Me — медиана, Q25 и Q75 — 25 и 75 процентиля, соответственно. Протокол одобрения Регионального Этического комитета № 192 — 2014 от 11.03.2014г.

Результаты. Индекс массы миокарда ЛЖ статистически значимо выше в группе больных АГ, ожирением и СД 2 типа по сравнению с группой лиц "изолированной" АГ (107,5 [92,5; 125,6] vs 96,0 [85,1; 106,1] г/м², соответственно). Процент лиц с гипертрофией ЛЖ достоверно выше во 2, 3 и 4 группах по сравнению с 1 группой, а также в 3 группе в сравнении со 2 и 4.

Пошаговый дискриминантный анализ выявил, что рост индекса массы тела у больных с АГ ± СД 2 типа сопровождался увеличением метаболического индекса, соотношения триглицеридов к холестерину липопротеидов высокой плотности. Канонический анализ показал, что повышение медианных значений функции "Инсулинорезистентность" во всех группах лиц сопряжено с ухудшением медианных значений функции "Кардио".

Заключение. Полученные данные определяют особенности геометрии ЛЖ при присоединении к "изолированной" АГ ожирения и/или СД 2 типа, а также патогенетический вклад инсулинорезистентности в развитие ремоделирования ЛЖ у больных АГ в сочетании с ожирением, СД 2 типа.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, висцеральное ожирение, сахарный диабет, инсулинорезистентность.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, Волгоград, Россия.

Стаценко М. Е.* — д.м.н., профессор, проректор по научной работе, зав. кафедрой внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов, ORCID: 0000-0002-3306-0312, Деревянченко М. В. — к.м.н., доцент, доцент кафедры внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов, ORCID: 0000-0002-6232-4583.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): mestatsenko@rambler.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИМТ — индекс массы тела, КГ — концентрическая гипертрофия, КДР — конечный диастолический размер, КР — концентрическое ремоделирование, КСР — конечный систолический размер, МЖП — межжелудочковая перегородка, МИ — метаболический индекс, ОБ — окружность бедер, ОТ — окружность талии, ОТ/ОБ — соотношение окружности талии к окружности бедер, ОТС — относительная толщина стенок, ПАД — пульсовое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, ТГ/ХС ЛВП — соотношение триглицеридов к холестерину липопротеидов высокой плотности, ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка, у.е. — условные единицы, ХБП — хроническая болезнь почек, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭГ — эксцентрическая гипертрофия, HOMA-IR — индекс HOMA.

Рукопись получена 13.02.2020

Рецензия получена 12.03.2020

Принята к публикации 19.03.2020



Для цитирования: Стаценко М. Е., Деревянченко М. В. Патогенетический вклад инсулинорезистентности в развитие ремоделирования сердца у больных артериальной гипертензией в сочетании с ожирением, сахарным диабетом 2 типа. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(4):3752. doi:10.15829/1560-4071-2020-3752

Insulin resistance contribution to pathogenesis of cardiac remodeling in patients with hypertension in combination with obesity and type 2 diabetes

Statsenko M. E., Derevyanchenko M. V.

Aim. To evaluate the insulin resistance contribution to pathogenesis of left ventricular (LV) remodeling in patients with hypertension (HTN) in combination with obesity and type 2 diabetes (T2D).

Material and methods. The study included 320 patients with stage II-III HTN and stages 1-3B chronic kidney disease (CKD) aged 45-70 years: group 1 (n=102) — HTN patients only, group 2 (n=90) — patients with HTN and obesity, group 3 (n=96) — patients with HTN, obesity and T2D, group 4 (n=32) — patients with HTN and T2D. The groups were comparable in main clinical and demographic parameters. We performed a clinical examination, assessed cardiac structure, insulin levels and insulin resistance indices. We used nonparametric statistics, multiple regression, stepwise linear discriminant and canonical analyzes. Data are presented as Me

[Q25; Q75], where Me is the median, Q25 and Q75-25 and 75 percentiles, respectively.

Results. LV mass index was significantly higher in the group of HTN, obesity and T2D compared with HTN patients only (107,5 [9,5; 125,6] vs 96,0 [85,1; 106,1] g/m², respectively). The percentage of patients with LV hypertrophy was significantly higher in groups 2, 3 and 4 compared with group 1, and also in group 3 compared with groups 2 and 4. A stepwise discriminant analysis revealed that BMI increase in HTN±T2D patients was accompanied by an increase in values of metabolic index, triglyceride-to-high-density-lipoprotein-cholesterol ratio. Canonical analysis showed that an increase in the median values of Insulin Resistance function in all groups was associated with a deterioration in the median values of Cardio function.

Conclusion. The data obtained specifies the LV geometry characteristics, as well as the insulin resistance contribution to pathogenesis of LV remodeling in HTN patients with/without obesity and/or T2D.

Key words: hypertension, visceral obesity, diabetes, insulin resistance.

Relationships and Activities: not.

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia.

Statsenko M. E.* ORCID: 0000-0002-3306-0312, Derevyanchenko M. V. ORCID: 0000-0002-6232-4583.

Received: 13.02.2020 **Revision Received:** 12.03.2020 **Accepted:** 19.03.2020

For citation: Statsenko M. E., Derevyanchenko M. V. Insulin resistance contribution to pathogenesis of cardiac remodeling in patients with hypertension in combination with obesity and type 2 diabetes. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(4):3752. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3752

Эпидемиологические исследования показали, что риск развития ремоделирования и дисфункции левого желудочка (ЛЖ) увеличивался в два раза из-за ожирения и резистентности к инсулину по сравнению со здоровыми людьми — эта тенденция сохранялась с повышением индекса массы тела (ИМТ) [1]. Сообщалось, что инсулинорезистентность индуцировалась даже у пациентов с кардиоваскулярной патологией, у которых не было сопутствующего сахарного диабета (СД), и что она делала пациентов склонными к развитию СД [2]. Следовательно, возможно существование тесной связи между инсулинорезистентностью, вызванной ожирением или СД 2 типа, и нарушением структуры сердца. Патогенетические механизмы ремоделирования ЛЖ сложны: секреция воспалительных цитокинов усиливается при ожирении, резистентность к инсулину повышается [3].

Затем инсулинорезистентность дополнительно способствует секреции инсулина. Системное состояние переизбытка инсулина, так же, как и увеличенное окисление жирных кислот, уменьшенное поглощение глюкозы, приводит к нарушению внутриклеточной передачи сигнала инсулина в различных тканях, в т.ч. метаболизма в миокарде. Следует отметить, что активация симпатической нервной системы, усиление ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и связанное с этим удержание натрия и увеличение объема циркулирующей плазмы происходят после повышения резистентности к инсулину. Указанные изменения вызывают гипертрофию ЛЖ (ГЛЖ) и интерстициальный фиброз.

При присоединении к артериальной гипертензии (АГ) и ожирению СД 2 типа идет дальнейшее прогрессирование нарушений структурно-функционального состояния миокарда. ГЛЖ является характерной чертой морфологических проявлений диабетической кардиомиопатии, обычно представляющей более позднюю стадию заболевания, и распространенным структурным и функциональным нарушением у пациентов с СД 2 типа даже при отсутствии ишемической болезни сердца или АГ. Хотя ГЛЖ часто ассоциируется с повышенной постнагрузкой у больных СД 2 типа с АГ, она также может возникать независимо от перегрузки давлением.

На сегодняшний день не до конца определены особенности геометрии ЛЖ при сочетании АГ с ожи-

рением и/или СД 2 типа, а также не полностью изучен патогенетический вклад инсулинорезистентности в ремоделирование миокарда у больных АГ, АГ и ожирением, АГ и ожирением с СД 2 типа, АГ и СД 2 типа без ожирения.

Цель: оценить патогенетический вклад инсулинорезистентности в развитие ремоделирования миокарда ЛЖ у больных АГ в сочетании с ожирением, СД 2 типа.

Материал и методы

Проведено открытое сравнительное проспективное исследование в параллельных группах: включено 320 больных АГ II-III стадий и хронической болезнью почек (ХБП) 1-3б стадий в возрасте 45-70 лет с недостигнутыми целевыми значениями артериального давления (АД). Пациенты были разделены на 4 группы, сопоставимые по возрасту, полу, частоте встречаемости курения, стажу АГ, уровню “офисного” систолического АД (САД) и частоте сокращений сердца (ЧСС) в зависимости от наличия или отсутствия ожирения и/или СД 2 типа. 1 группа представлена 102 пациентами с АГ без ожирения и СД 2 типа, 2 — 90 пациентами с АГ и ожирением, 3 — 96 пациентами с АГ в сочетании с ожирением и СД 2 типа, 4 — 32 пациентами с АГ и СД 2 типа без ожирения (табл. 1). Пациенты с СД 2 типа (3 и 4 группы) также были сопоставимы по длительности его течения и дозировкам сахароснижающих препаратов. 1 и 4 группы рассматривались как группы контроля. Критериями исключения из исследования являлись: неконтролируемая злокачественная АГ, острый коронарный синдром и острые нарушения мозгового кровообращения давностью <6 мес., гемодинамически значимые пороки сердца и нарушения ритма, СД 1 типа, ожирение III степени, клинически выраженная печеночная недостаточность, ХБП выше 3б стадии, зависимость от алкоголя, любые другие заболевания, которые могли повлиять на результаты исследования.

Всем больным проводили клиническое обследование: анализ жалоб, данных анамнеза, факторов риска развития АГ, оценку общего состояния, “офисное” измерение АД, подсчет ЧСС, анализ антропометрических параметров: роста, веса, ИМТ, процента подкожного и висцерального жира методом биоимпедансометрии на аппарате Omron BF-508, окружности талии (ОТ) и окружности бедер (ОБ). О наличии

Таблица 1

Клинико-демографические параметры включенных в исследование больных (Ме [25%;75%])

Показатель	1 группа АГ без ожирения и СД 2 типа	2 группа АГ + ожирение без СД 2 типа	3 группа АГ + ожирение + СД 2 типа	4 группа АГ + СД 2 типа без ожирения
Количество больных, n	102	90	96	32
Мужчины/женщины, (%)	34,4/65,6	37,8/62,2	32,3/67,7	34,4/65,6
Возраст, лет	62,0 [55,0; 66,0]	62,0 [55,3; 65,8]	62,0 [58,0; 65,0]	63,0 [60,0; 66,0]
ИМТ, кг/м ²	26,7 ^{*,†} [25,4; 28,7]	32,9 ^{††} [31,1; 36,0]	34,7 ^{§§} [32,5; 37,5]	27,2 [25,9; 28,5]
ОТ, см	94,0 ^{*,†} [83,0; 100,0]	105,0 ^{††} [99,3; 111,8]	107,0 ^{§§} [102,0; 116,0]	93,5 [88,3; 99,3]
ОБ, см	102,0 ^{*,†} [99,0; 105,0]	115,0 ^{††} [110,0; 125,0]	116,0 ^{§§} [108,0; 122,0]	103,5 [98,0; 105,3]
ОТ/ОБ, у.е.	0,91 [0,82; 0,96]	0,91 [0,85; 0,99]	0,94 [0,88; 1,00]	0,91 [0,87; 0,96]
Количество больных с абдоминальным ожирением по ОТ/ОБ, %	51,2 ^{*,†,§}	73,7 ^{**}	86,3	71,9
Количество больных с абдоминальным ожирением по ОТ, %	61,0 ^{*,†,§}	100,0 ^{††}	100,0 ^{§§}	90,6
Подкожный жир, %	30,7 ^{*,†} [26,0; 39,2]	45,1 ^{††} [39,3; 49,4]	44,7 ^{§§} [38,1; 50,0]	35,2 [27,0; 40,1]
Висцеральный жир, %	10,5 ^{*,†} [8,0; 13,0]	14,0 ^{††} [11,0; 16,0]	14,0 ^{§§} [13,0; 17,0]	9,5 [8,0; 11,0]
Количество больных с висцеральным ожирением, %	57,5 ^{*,†}	100,0 ^{††}	100,0 ^{§§}	50,0
Курящие, %	21,6	21,1	20,8	21,9
Наличие ХБП, %	100,0	100,0	100,0	100,0
Длительность АГ, лет	12,0 [8,0; 19,0]	12,0 [7,0; 20,0]	15,0 [9,5; 20,0]	12,0 [7,0; 20,0]
Длительность СД, лет	0 ^{†,§}	0 ^{*,††}	7,0 [3,0; 10,0]	7,0 [4,5; 10,0]
САД "офисное", мм рт.ст.	160 [150; 170]	160 [150; 170]	159 [150; 170]	160 [150; 164]
ДАД "офисное", мм рт.ст.	100 ^{†,§} [91; 103]	100 ^{*,††} [94; 108]	93 [90; 100]	90 [83; 100]
ПАД "офисное", мм рт.ст.	60 ^{†,§} [50; 70]	60 [55; 70]	62 [60; 77]	70 [60; 75]
ЧСС, уд./мин	70 [65; 75]	73 [64; 78]	70 [64; 76]	70 [65; 80]

Примечание: * — достоверность различий между 1 и 2 группами, [†] — достоверность различий между 1 и 3 группами, [§] — достоверность различий между 1 и 4 группами, ** — достоверность различий между 2 и 3 группами, ^{††} — достоверность различий между 2 и 4 группами, ^{§§} — достоверность различий между 3 и 4 группами.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, ОБ — окружность бедер, ОТ — окружность талии, ОТ/ОБ — соотношение окружности талии к окружности бедер, ПАД — пульсовое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, ХБП — хроническая болезнь почек, ЧСС — частота сердечных сокращений.

абдоминального ожирения судили по значениям соотношения ОТ/ОБ (ОТ/ОБ >0,9 условных единиц (у.е.) для мужчин и ОТ/ОБ >0,85 у.е. для женщин), а также по величине ОТ (ОТ ≥102 см у мужчин и ОТ ≥88 см у женщин), о наличии висцерального ожирения — по величине висцерального жира ≥9% по данным биоимпедансометрии [4]. Анализировали структурные параметры сердца методом эхокардиографии с последующей оценкой геометрии ЛЖ — массу миокарда ЛЖ рассчитывали по формуле ASE [5].

Для определения инсулинорезистентности измеряли концентрацию базального инсулина (методом иммуноферментного анализа с помощью наборов DRG, США на биохимическом анализаторе "Униплан", Россия), а также использовали косвенные методы, представляющие собой математические модели в виде различных индексов, характеризующих чувствительность тканей к инсулину [6]. Применяли расчетный индекс HOMA-IR, отношение триглицеридов (ТГ) к холестерину липопротеидов высокой

плотности (ХС ЛВП) и метаболический индекс (МИ) с использованием показателей углеводного и липидного обменов. На основании полученных результатов определяли наличие инсулинорезистентности при значении индекса HOMA-IR >2 у.е., соотношения ТГ/ХС ЛВП >1,37 у.е. и МИ ≥7 у.е. [6].

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета статистических программ "Microsoft Excel 2010", "Statistica 10.0". Нормальность распределений показателей оценивали по критерию Шапиро-Уилка. Данные представлены в виде Ме [Q25; Q75], где Ме — медиана, Q25 и Q75 — 25 и 75 процентиля, соответственно, для качественных величин — частоты встречаемости (%). Множественное сравнение признаков независимых выборок проводили с помощью критерия Краскела-Уоллиса. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий отвергали при $p < 0,05$. При наличии достоверных различий по критерию Краскела-Уоллиса проводили последующие апостериорные срав-

нения по Бонферрони-Данну. В случае дихотомических показателей статистическая значимость различий долей оценивалась с использованием точного метода Фишера. Для оценки статистики связей проводили корреляционный анализ по Спирмену. Для выявления зависимости одного признака от нескольких других независимых признаков использовали множественный регрессионный анализ. Объективность полученной регрессионной модели анализировали с помощью коэффициента множественной детерминации R^2 и уровня статистической значимости. При изучении патогенетических особенностей АГ у больных с ожирением, СД 2 типа использовали пошаговый линейный дискриминантный анализ и канонический анализ.

Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами, изложенными в Хельсинкской Декларации Всемирной медицинской ассоциации (2008г), соглашении по Надлежащей клинической практике (ICH GCP), Конституции РФ, Федеральном законе Российской Федерации № 323-ФЗ “Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации” от 21 ноября 2011г.

Проведение клинического исследования было одобрено Региональным Этическим комитетом — протокол одобрения № 192 — 2014 от 11.03.2014г. Письменное информированное согласие получено у всех участников исследования до начала выполнения любых процедур исследования.

Результаты

Выявлены статистически значимые различия по ИМТ между 1 и 2, 1 и 3, 2 и 4, 3 и 4 группами: ИМТ был выше во 2 и 3 группах ($p < 0,0001$).

ОТ и ОБ также были достоверно больше в группах больных с АГ и ожирением и АГ, ожирением и СД 2 типа в сравнении с группами лиц с “изолированной” АГ и АГ + СД 2 типа без ожирения ($p < 0,0001$). Отмечены более высокие значения соотношения ОТ/ОБ среди пациентов с АГ, ожирением и СД 2 типа, однако различия не достигли уровня достоверности.

Обращает на себя внимание высокий процент встречаемости лиц с абдоминальным ожирением по соотношению ОТ/ОБ, по показателю ОТ, а также по уровню висцерального жира во всех исследуемых группах. При этом процент больных с абдоминальным ожирением по соотношению ОТ/ОБ был статистически значимо ниже в 1 группе в сравнении со 2, 3 и 4 группами. При оценке процента больных с абдоминальным ожирением по показателю ОТ отмечены достоверные различия между 1 и 2, 1 и 3 группами (табл. 1).

Обнаружены различия по уровню подкожного и висцерального жира: они были ниже в 1 и 4 группах в сравнении со 2 и 3 группами ($p < 0,0001$ по обоим показателям). При этом не менее половины больных

во всех группах имели висцеральное ожирение, несмотря на отсутствие ожирения по ИМТ в 1 и 4 группах: 57,5 vs 100,0 vs 100,0 vs 50,0% в 1, 2, 3 и 4 группах, соответственно ($p < 0,0001$).

Отмечены статистически значимые различия между 1 и 2 группами в сравнении с 3 и 4 группами по уровню “офисного” диастолического АД (ДАД) — $p < 0,0001$: более низкие значения ДАД характерны для больных с СД 2 типа. В связи с этим выявлено закономерное увеличение “офисного” пульсового АД (ПАД) у лиц 3 и 4 групп в сравнении с 1 и 2 группами ($p = 0,0009$ в обоих сравнениях).

Выявлены корреляции между ОТ и выраженностью висцерального жира ($r = 0,73$, $p < 0,05$), САД “офисное” ($r = 0,13$, $p < 0,05$), ПАД “офисное” ($r = 0,19$, $p < 0,05$), концентрацией глюкозы в сыворотке крови ($r = 0,44$, $p < 0,05$), инсулина ($r = 0,32$, $p < 0,05$), индексами, характеризующими инсулинорезистентность: НОМА-IR ($r = 0,41$, $p < 0,05$), ТГ/ХС ЛВП ($r = 0,28$, $p < 0,05$), МИ ($r = 0,40$, $p < 0,05$), структурными параметрами сердца: толщиной задней стенки ЛЖ — ТЗСЛЖ ($r = 0,44$, $p < 0,05$), межжелудочковой перегородки — МЖП ($r = 0,39$, $p < 0,05$), конечного систолического размера — КСР ($r = 0,34$, $p < 0,05$), конечного диастолического размера — КДР ($r = 0,36$, $p < 0,05$), с индексом массы миокарда ЛЖ — ИММЛЖ ($r = 0,35$, $p < 0,05$).

При оценке структурных параметров сердца (табл. 2) ТЗСЛЖ была достоверно выше в группе больных с АГ, ожирением и СД 2 типа в сравнении с больными с АГ, СД 2 типа без ожирения (1,10 [1,00; 1,15] vs 1,00 [1,00; 1,10] см, соответственно). Толщина МЖП и КДР были закономерно больше в 3 группе в сравнении с 1 (1,10 [1,00; 1,20] vs 1,0 [1,0; 1,05] см ($p = 0,024$) и 5,1 [4,8; 5,3] vs 4,9 [4,6; 5,1] см ($p = 0,015$), соответственно). Интегральный показатель, характеризующий структуру сердца — ИММЛЖ — увеличивался по мере присоединения ожирения и СД 2 типа и был статистически значимо выше в группе больных с АГ, ожирением и СД 2 типа по сравнению с группой лиц с “изолированной” АГ (107,5 [92,5; 125,6] vs 96,0 [85,1; 106,1] г/м², соответственно). Определены достоверные корреляционные зависимости между ИММЛЖ и ОТ ($r = 0,56$) в 1 группе; между ИММЛЖ и ОТ ($r = 0,50$), уровнем висцерального жира ($r = 0,57$), глюкозы ($r = 0,57$) в 4 группе пациентов.

Результаты регрессионного анализа среди пациентов с АГ и ожирением выявили закономерность между ИММЛЖ и ОТ (ИММЛЖ = $-35,4 + 1,2 \cdot \text{ОТ}$; скорректированный $R^2 = 0,33$, $p < 0,001$); в группе больных с АГ, ожирением и СД 2 типа — между ИММЛЖ и степенью выраженности ожирения (ИММЛЖ = $77,3 - 7,2 \cdot \text{ИМТ} + 2,2 \cdot \text{ОТ}$; скорректированный $R^2 = 0,77$, $p = 0,041$; ИММЛЖ = $114 + 1,78 \cdot \text{висцеральное ожирение} + 0,22 \cdot \text{ИМТ}$; скорректированный $R^2 = 0,76$, $p = 0,047$); в группе больных с АГ, СД 2 типа без ожирения — между ИММЛЖ и показателями углеводного и липидного

Таблица 2

Структурные параметры сердца больных, включенных в исследование (Ме [25%;75%])

Показатель	1 группа АГ без ожирения и СД 2 типа	2 группа АГ с ожирением, без СД 2 типа	3 группа АГ + ожирение + СД 2 типа	4 группа АГ + СД 2 типа без ожирения
ТЗСЛЖ, см	1,00 [1,00; 1,05]	1,10 ^{††} [1,00; 1,20]	1,10 ^{§§} [1,00; 1,15]	1,00 [1,00; 1,10]
МЖП, см	1,0 [†] [1,0; 1,05]	1,05 [1,00; 1,20]	1,10 [1,00; 1,20]	1,0 [1,0; 1,20]
КСР, см	3,3 [3,0; 3,6]	3,3 [3,0; 3,6]	3,4 [3,0; 3,7]	3,3 [3,0; 3,7]
КДР, см	4,9 [†] [4,6; 5,1]	5,0 [4,8; 5,3]	5,1 [4,8; 5,3]	4,9 [4,6; 5,4]
ИММЛЖ, г/м ²	96,0 [†] [85,1; 106,1]	98,6 [82,5; 118,5]	107,5 [92,5; 125,6]	101,4 [80,8; 122,5]
ОТС, %	0,42 [0,39; 0,45]	0,44 [0,40; 0,46]	0,43 [0,41; 0,46]	0,40 [0,38; 0,46]
ГЛЖ, %	21,5 ^{*†§}	53,3 ^{**}	86,5 ^{§§}	52,0

Примечание: * — достоверность различий между 1 и 2 группами, [†] — достоверность различий между 1 и 3 группами, [§] — достоверность различий между 1 и 4 группами, ** — достоверность различий между 2 и 3 группами, ^{††} — достоверность различий между 2 и 4 группами, ^{§§} — достоверность различий между 3 и 4 группами.

Сокращения: ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, КГ — концентрическая гипертрофия, КДР — конечный диастолический размер, КР — концентрическое ремоделирование, КСР — конечный систолический размер, МЖП — межжелудочковая перегородка, ОТС — относительная толщина стенок, ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка, ЭГ — эксцентрическая гипертрофия.

Таблица 3

Показатели инсулинорезистентности у больных, включенных в исследование (Ме [25%;75%])

Показатель	1 группа АГ без ожирения и СД 2 типа	2 группа АГ с ожирением, без СД 2 типа	3 группа АГ + ожирение + СД 2 типа	4 группа АГ + СД 2 типа без ожирения
Инсулин, мкМЕ/мл	9,8 ^{*†} [6,0; 12,5]	16,6 [12,6; 24,2]	16,8 [13,0; 24,0]	12,7 [8,6; 18,6]
НОМА-IR, у.е.	2,28 ^{*†§} [1,49; 3,14]	4,58 [2,80; 6,40]	5,30 [4,22; 7,47]	3,97 [2,45; 5,40]
ТГ/ХС ЛВП, у.е.	1,17 ^{*†} [0,75; 1,62]	1,50 [1,20; 1,91]	1,57 [1,32; 2,16]	1,30 [0,90; 1,78]
МИ, у.е.	8,72 ^{*†} [6,34; 9,97]	10,50 ^{††} [7,91; 13,52]	13,59 ^{§§} [10,36; 18,43]	9,24 [7,16; 13,85]

Примечание: * — достоверность различий между 1 и 2 группами, [†] — достоверность различий между 1 и 3 группами, [§] — достоверность различий между 1 и 4 группами, ** — достоверность различий между 2 и 3 группами, ^{††} — достоверность различий между 2 и 4 группами, ^{§§} — достоверность различий между 3 и 4 группами.

Сокращения: МИ — метаболический индекс, ТГ/ХС ЛВП — соотношение триглицеридов к холестерину липопротеидов высокой плотности, у.е. — условные единицы, НОМА-IR — индекс НОМА.

обменов (ИММЛЖ=57,5+11,5*глюкоза натощак-9,75*ХС ЛВП+18,4*ХС ЛПОНП; скорректированный R²=0,30, p<0,01).

Процент лиц с ГЛЖ достоверно выше во 2, 3 и 4 группах по сравнению с 1 группой — таблица 2, а также в 3 группе в сравнении со 2 и 4. Распределение групп по типам ремоделирования ЛЖ представлено на рисунке 1.

Уровень инсулина был статистически значимо ниже среди больных с “изолированной” АГ в сравнении с лицами с АГ и ожирением и АГ, ожирением и СД 2 типа (9,8 [6,0; 12,5] vs 16,6 [12,6; 24,2] и 16,8 [13,0; 24,0] мкМЕ/мл, соответственно) — таблица 3.

НОМА-IR и соотношение ТГ/ХС ЛВП были достоверно ниже среди больных “изолированной” АГ в сравнении с лицами 2, 3 и 4 групп (2,28 [1,49; 3,14] vs 4,58 [2,80; 6,40], 5,30 [4,22; 7,47] и 3,97 [2,45; 5,40] у.е. и 1,17 [0,75; 1,62] vs 1,50 [1,20; 1,91] и 1,57 [1,32; 2,16] у.е., соответственно) (табл. 3).

Величина МИ закономерно увеличивалась при присоединении к АГ ожирения и/или СД 2 типа, достигая достоверных различий между 1 и 2, 1 и 3, 2 и 3, 3 и 4 группами (табл. 3).

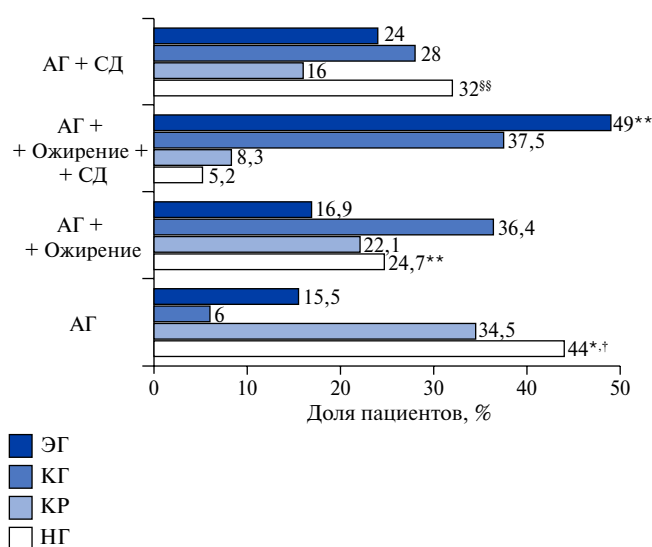
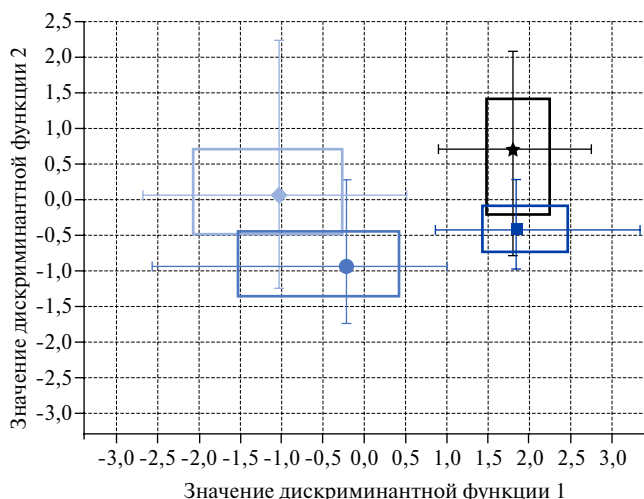


Рис. 1. Типы ремоделирования ЛЖ в изучаемых группах.

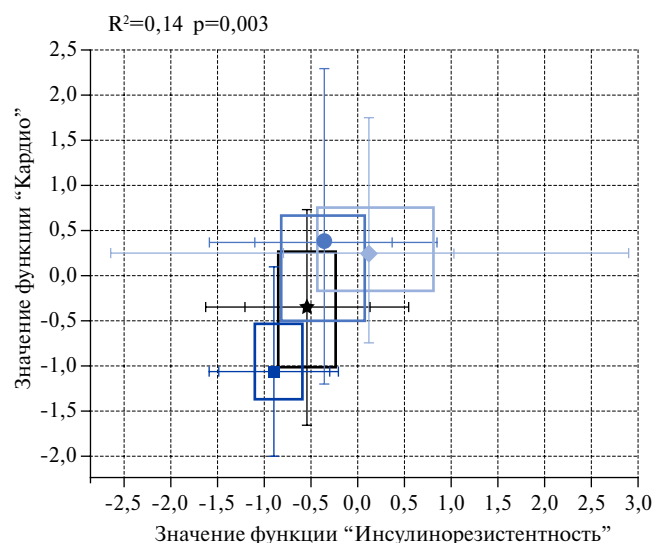
Примечание: * — достоверность различий между 1 и 2 группами, [†] — достоверность различий между 1 и 3 группами, ** — достоверность различий между 2 и 3 группами, ^{§§} — достоверность различий между 3 и 4 группами.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, КГ — концентрическая гипертрофия, КР — концентрическое ремоделирование, НГ — нормальная геометрия, СД — сахарный диабет, ЭГ — эксцентрическая гипертрофия.



- “Изолированная” АГ
- АГ + Ожирение
- ◆ АГ + Ожирение + СД
- ★ АГ + СД

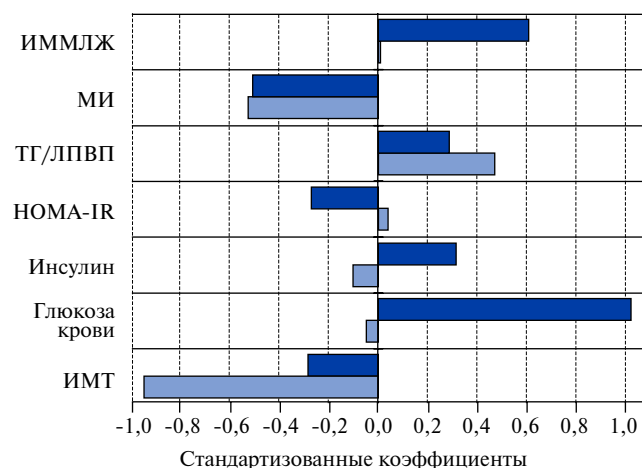
Рис. 2. Распределение исследуемых пациентов по значениям дискриминантных функций.



- “Изолированная” АГ
- АГ + Ожирение
- ◆ АГ + Ожирение + СД
- ★ АГ + СД

Рис. 4. Распределение исследуемых пациентов по значениям канонических функций “Инсулинорезистентность” и “Кардио”.

С целью выявления патогенетических особенностей АГ при ее сочетании с ожирением и СД 2 типа проводился пошаговый дискриминантный анализ. На рисунке 2 показано, что смещение групп с АГ и ожирением ± СД 2 типа в сторону отрицательных значений по 1 функции связано не только с ростом ИМТ — исходным критерием различий при формировании групп, но и возрастанием степени выраженности инсулинорезистентности. Таким образом, показано, что рост ИМТ у больных с АГ ± СД 2 типа



- Функция 1
- Функция 2

Рис. 3. Распределение исследуемых пациентов по значениям стандартизованных коэффициентов.

Сокращения: ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИМТ — индекс массы тела, МИ — метаболический индекс, ТГ/ХС ЛВП — соотношение триглицеридов к холестерину липопротеидов высокой плотности, НОМА-IR — индекс НОМА.

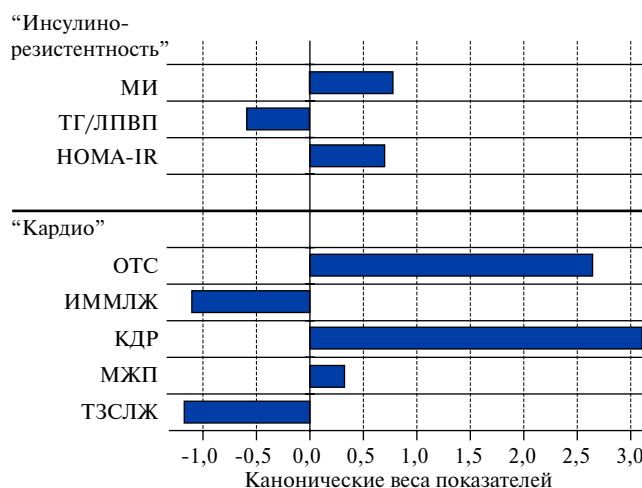


Рис. 5. Относительный вклад показателей, характеризующих инсулинорезистентность и структурные параметры сердца у пациентов исследуемых групп.

Сокращения: ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, КДР — конечный диастолический размер, МЖП — межжелудочковая перегородка, МИ — метаболический индекс, ОТС — относительная толщина стенок, ТГ/ХС ЛВП — соотношение триглицеридов к холестерину липопротеидов высокой плотности, ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка, НОМА-IR — индекс НОМА.

сопровождался увеличением МИ и соотношения ТГ/ЛВП.

При присоединении к АГ СД 2 типа независимо от наличия или отсутствия ожирения максимальный дискриминантный вклад вносят концентрация глюкозы сыворотки крови натощак и ИММЛЖ, несколько меньшее значение имеют МИ, уровень инсулина и соотношения ТГ/ЛВП (рис. 3). Таким образом, рост уровня гликемии сопряжен с утяжелением инсулинорезистентности и характеризуется

увеличением ИММЛЖ. В пространстве двух дискриминантных функций группы располагались в разных областях (рис. 2), что свидетельствует о существовании особых состояний системы, присущих только каждой из обсуждаемых групп.

Полученные данные позволяют предположить, что в изучаемых группах различия были наиболее выражены не только по метаболическому профилю, но и структурным параметрам сердца. Анализ в данной системе достаточно затруднителен, поэтому на следующем этапе изучали вклад инсулинорезистентности в формирование ремоделирования сердца в группах больных с АГ, АГ и ожирением, АГ, ожирением и СД 2 типа, АГ и СД 2 типа без ожирения.

При оценке распределения пациентов изучаемых групп в пространстве функций “Инсулинорезистентность” и “Кардио” получен набор канонических функций, размер эффекта которого (R^2) = 0,14 при $p=0,003$ (рис. 4).

Согласно структуре функции “Инсулинорезистентность” её сдвиг в сторону высоких значений связан с ростом МИ и НОМА-IR (рис. 5).

Согласно структуре функции “Кардио” наибольший вклад в ремоделирование миокарда ЛЖ оказывают КДР, ОТС ЛЖ, а также ТЗСЛЖ и ИММЛЖ (рис. 5).

Анализ распределения пациентов изучаемых групп в пространстве функций “Инсулинорезистентность” и “Кардио” (рис. 4) показывает, что повышение медианных значений функции “Инсулинорезистентность” во всех группах лиц сопряжено с ухудшением медианных значений функции “Кардио”. При этом наиболее неоднородной выборкой с высоким разбросом по крайним значениям были пациенты с АГ, ожирением и СД 2 типа, что вероятно связано с индивидуальным течением коморбидной патологии и утяжелением прогноза в этой категории больных.

Обсуждение

Статистически значимые различия по ИМТ между 1 и 2, 1 и 3, 2 и 4, 3 и 4 группами обусловлены дизайном исследования. С увеличением ИМТ закономерно возрастал процент подкожного и висцерального жира, соотношение ОТ и ОБ.

Практическая значимость выявления высокого процента больных с абдоминальным ожирением в группе больных с “изолированной” АГ и АГ в сочетании с СД 2 типа без ожирения (с нормальной или избыточной массой тела) и висцерального ожирения в группах лиц с нормальным и избыточным ИМТ заключается в необходимости оценки не только ИМТ при диагностике ожирения, но и значений ОТ, соотношения ОТ/ОБ, а также содержания висцерального жира в организме.

Для больных с сочетанием АГ и СД 2 типа характерны достоверно более высокие цифры “офисного”

ПАД за счет снижения уровня “офисного” ДАД, что является признаком повышенной жесткости артериальной стенки и субклинического поражения органов-мишеней [7].

Наличие полученных в ходе исследования статистически значимых корреляционных взаимосвязей между ИМТ, ОТ, ОБ, соотношением ОТ/ОБ, уровнями подкожного и висцерального жира и структурными параметрами сердца подтверждает патогенетическую роль ожирения в прогрессировании поражения органов-мишеней. Следует отметить, что помимо общего тренда корреляционного анализа, выявлены особенности взаимосвязей в каждой из изучаемых групп, что свидетельствует о различной степени значимости звеньев патогенеза по мере присоединения к АГ ожирения и СД 2 типа.

Достоверно более высокий процент встречаемости ГЛЖ среди лиц с АГ и/или ожирением и СД 2 типа (21,5% в группе “изолированной” АГ; 53,3% — при сочетании АГ и ожирения; 52% — при сочетании АГ и СД 2 типа и 86,5% — при сочетании АГ, ожирения и СД 2 типа) связан с процессами ремоделирования ЛЖ вследствие негативного вклада как ожирения, так и СД 2 типа и максимально проявляющегося при их сочетании [8]. Результаты исследования согласуются с данными Mancusi C, et al. (2017), которые при проведении многомерного логистического анализа на выборке 8815 пациентов с АГ без распространенных сердечно-сосудистых заболеваний, разделенных по ИМТ, отметили, что ожирение было связано с более высокой распространенностью ГЛЖ в 6,9 раза (95% доверительный интервал 5,84-8,17, $p=0,0001$), независимо от значимых ассоциаций с женским полом, возрастом, СД, “офисным” САД, антигипертензивным и антиагрегантным лечением [9]. Согласно обзору литературы Sakamoto M, et al. (2018) в основе нарушений структуры и функции сердца у больных АГ в сочетании с ожирением и/или СД 2 типа лежат следующие механизмы: хроническое воспаление, окислительный стресс в сердце и кровеносных сосудах, что в свою очередь приводит к повреждению эндотелия сосудов, ГЛЖ и интерстициальному фиброзу [10]. Частота выявления нами КГ ЛЖ была статистически значимо выше уже при присоединении к АГ или ожирения, или СД 2 типа и сопоставима с группой, где АГ сочеталась и с ожирением, и СД 2 типа. Полученные результаты соотносятся с данными Orhan AL, et al. (2010), которые показали, что среди лиц с ожирением гипертрофия концентрического типа более распространена, чем эксцентрического типа [11].

Возможно, это связано с хронической перегрузкой левого предсердия из-за увеличения объема циркулирующей крови, вызванного ожирением и диастолической дисфункцией ЛЖ [11]. Однако в группе больных АГ с ожирением и СД 2 типа достоверно

чаще встречались пациенты с ЭГ ЛЖ, что свидетельствует о наиболее неблагоприятном варианте реконструкции ЛЖ и ассоциировано с перегрузкой не только давлением, но и объемом [12].

Таким образом, среди пациентов с АГ, ожирением и СД 2 типа статистически значимо чаще по сравнению с пациентами с АГ без ожирения и/или СД 2 типа встречаются наиболее неблагоприятные типы ремоделирования ЛЖ: концентрическая и эксцентрическая ГЛЖ.

Внутриклеточные метаболические нарушения и повышенный окислительный стресс из-за гипергликемии, инсулинорезистентности и хронического воспаления являются патогенетическими механизмами, вовлеченными в развитие ремоделирования ЛЖ, вызванного СД 2 типа [10, 13]. Эти механизмы приводят к структурным изменениям в сердце, таким как ГЛЖ и интерстициальный фиброз вследствие чего в последующем развивается сердечная недостаточность.

Полученные в ходе нашего исследования результаты регрессионного анализа с построением уравнений регрессии подтверждают вклад указанных патогенетических звеньев в ремоделирование ЛЖ.

При присоединении к АГ ожирения и/или СД 2 типа уровень инсулина статистически значимо возрастал в сравнении с лицами с “изолированной” АГ параллельно с индексами, характеризующими степень выраженности инсулинорезистентности. Полученные результаты согласуются с данными Seravalle G, et al. (2016) [14].

Таким образом, развитие инсулинорезистентности приводит к целому ряду негативных патофизиологических процессов, способных инициировать

механизмы дестабилизации клеток и тканей внутренних органов, включая сердце, вызывая в них структурно-функциональные нарушения и повышая риск сердечно-сосудистых осложнений [15].

Канонический анализ определил вклад синдрома инсулинорезистентности в прогрессирование структурных изменений сердца в группах лиц с “изолированной” АГ, АГ в сочетании с ожирением и/или СД 2 типа. Отмечено, что наибольшее значение функция “Инсулинорезистентность” играет в группе больных с СД 2 типа. При этом среди лиц с АГ, ожирением и СД 2 типа в сравнении с группой лиц с АГ и СД 2 типа без ожирения снижение функции “Кардио” было статистически более значимым, что указывает на дополнительный вклад ожирения в патогенез поражения сердечно-сосудистой системы. Неоднородность выборки пациентов с АГ, ожирением и СД 2 типа с высоким разбросом по крайним значениям была, вероятно, связана с индивидуальным течением коморбидной патологии и утяжелением прогноза в этой категории больных.

Заключение

Таким образом, полученные данные показывают особенности геометрии ЛЖ при присоединении к “изолированной” АГ ожирения и/или СД 2 типа, а также определяют патогенетический вклад инсулинорезистентности в развитие ремоделирования миокарда ЛЖ у больных АГ в сочетании с ожирением, СД 2 типа.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Ingelsson E, Sundstrom J, Arnlov J, et al. Insulin resistance and risk of congestive heart failure. *JAMA*. 2005;294(3):334-41. doi:10.1001/jama.294.3.334.
2. Witteles RM, Fowler MB. Insulin-resistant cardiomyopathy clinical evidence, mechanisms, and treatment options. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(2):93-102. doi:10.1016/j.jacc.2007.10.021.
3. Statsenko ME, Derevyanchenko MV. The role of systemic inflammation in reducing the elasticity of the main arteries and the progression of endothelial dysfunction in patients with arterial hypertension in combination with obesity, type 2 diabetes. *Russ J Cardiol*. 2018;23(4):32-6. (In Russ.) Стаценко МЕ, Деревянченко МВ. Роль системного воспаления в снижении эластичности магистральных артерий и прогрессировании эндотелиальной дисфункции у больных артериальной гипертензией в сочетании с ожирением, сахарным диабетом 2 типа. *Российский кардиологический журнал* 2018;23(4):32-6. doi:10.15829/1560-4071-2018-4-32-36.
4. Shlyakhto EV, Nedogoda SV, Konradi AO, et al. National clinical recommendations “Diagnosis, treatment, prevention of obesity and associated diseases.” St. Petersburg, 2017:1-164. (In Russ.) Шляхто ЕВ, Недогода СВ, Конради АО и др. Национальные клинические рекомендации “Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний”. Санкт-Петербург, 2017:1-164.
5. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015 Mar;16(3):233-70. doi:10.1093/ehjci/jev014.
6. Roytberg GE, Dorosh JV, Sharhun OO, et al. New metabolic index use potentialities in evaluation of insulin resistance in clinical practice. *RPhC*. 2014;10(3):264-74. (In Russ.) Ройтберг Г.Е., Дорош Ж.В., Шархун О.О. и др. Возможности применения нового метаболического индекса при оценке инсулинорезистентности в клинической практике. *РФК*. 2014;10(3):264-74. doi:10.20996/1819-6446-2014-10-3-264-274.
7. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
8. Cuspidi C, Rescaldani M, Sala C, et al. Left-ventricular hypertrophy and obesity: a systematic review and meta-analysis of echocardiographic study. *J Hypertens*. 2014;32:16-25. doi:10.1097/HJH.0b013e328328364fb58.
9. Mancusi C, Gerdtts E, Losi MA, et al. Differential effect of obesity on prevalence of cardiac and carotid target organ damage in hypertension (the Campania Salute Network). *Int J Cardiol*. 2017;244:260-4. doi:10.1016/j.ijcard.2017.06.045.
10. Sakamoto M, Matsutani D, Kayama Y. Possibility of a New Therapeutic Strategy for Left Ventricular Dysfunction in Type 2 Diabetes. *J Clin Med Res*. 2018;10(11):799-805. doi:10.14740/jocmr3584w.
11. Orhan AL, Uslu N, Dayi SU, et al. Effects of isolated obesity on left and right ventricular function: a tissue Doppler and strain rate imaging study. *Echocardiography*. 2010;27(3):236-43. doi:10.1111/j.1540-8175.2009.01024.x.
12. Messerli FH, Rimoldi SF, Bangalore S. The Transition From Hypertension to Heart Failure: Contemporary Update. *JACC Heart Fail*. 2017; 5(8):543-51. doi:10.1016/j.jchf.2017.04.012.
13. Kozakova M, Morizzo C, Fraser AG, et al. Impact of glycemic control on aortic stiffness, left ventricular mass and diastolic longitudinal function in type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16(1):78. doi:10.1186/s12933-017-0557-z.
14. Seravalle G, Grassi G. Sympathetic nervous system, hypertension, obesity, and metabolic syndrome. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2016;23:175-9. doi:10.1007/s40292-016-0137-4.
15. Britton KA, Massaro JM, Murabito JM, et al. Body fat distribution, incident cardiovascular disease, cancer, and all-cause mortality. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:921-5. doi:10.1016/j.jacc.2013.06.027.