МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ

ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова

праця на правах рукопису

Візір Марина Олександрівна

УДК: [616.379 – 008.64 + 616.12 – 008.331.1] – 056.257 – 078:57.083.185:577.124.8

**ДИСЕРТАЦІЯ**

НЕСФАТИН-1 ТА ТИПИ ДИСГЛІКЕМІЇ

У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ ТА ОЖИРІННЯ

14.01.02 – внутрішні хвороби

222 – медицина

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_М. О. Візір

Науковий керівник: Ковальова Ольга Миколаївна, доктор медичних наук, професор, заслужений діяч науки і техніки України

# Харків – 2018

**АНОТАЦІЯ**

*Візір М.О.* Несфатин-1 та типи дисглікемії у хворих на гіпертонічну хворобу та ожиріння. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 «Внутрішні хвороби». – Харківський національний медичний університет МОЗ України, Харків, 2018.

Дисертація присвячена оптимізації ранньої діагностики та прогнозування порушень глюкометаболічного профілю та предикторів цукрового діабету 2-го типу у хворих на гіпертонічну хворобу з ожирінням на підставі визначення плазматичного рівня несфатину-1, показників вуглеводного та ліпідного метаболізму.

Обстежено 106 хворих на гіпертонічну хворобу (38 пацієнтів з ізольованим перебігом гіпертонічної хвороби у віці 64,5 (57,0–69,0) року, 68 – із супутнім ожирінням у віці 63,0 (55,0–66,5) року) . Контрольна група складалася з 12 порівнянних за віком і статтю практично здорових осіб.

Усім пацієнтам проведено стандартне комплексне клінічне обстеження, виміряні антропометричні показники (окружність талії і стегон). Показники вуглеводного обміну оцінювалися на підставі визначення рівнів глікемії натщесерце і після проведення перорального глюкозотолерантного тесту, рівня інсуліну імуноферментним методом з використанням набору реактивів «DRG Instruments GmbH» (Німеччина). Для оцінки інсулінорезистентності розраховувалися індекси HOMA-IR, НОМА-βcell, Caro, QUICKI, FIRI, Belfiore. Дослідження параметрів ліпідного профілю проводилося імуноферментним методом. Для визначення рівня несфатину-1 застосовувався імуноферментний метод з використанням набору реактивів Коnо Biotech® Human Nesfatin-1 ELISA Kit. Статистичний аналіз отриманих даних проведено з використанням непараметричного критерію Манна-Уїтні, рангового дисперсійного аналізу Краскела-Уолліса, медіанного тесту, коефіцієнта рангової кореляції Спірмена. Результати представлені у вигляді Ме (Q25–Q75), де Ме – медіана (50-й процентиль), Q25 і Q75 – 25-й і 75-й процентилі (нижній і верхній квартилі відповідно).

У якості критерію абдомінального типу ожиріння були використані показники окружності талії ˃ 80 см у жінок і ˃ 94 см у чоловіків. Також на окремих етапах дослідження з метою більш детального аналізу отриманих даних пацієнти розподілялися на підгрупи з урахуванням клінічних особливостей перебігу гіпертонічної хвороби, індексу маси тіла, наявності супутніх порушень вуглеводного обміну (предіабет, цукровий діабет 2-го типу), рівня активності несфатину-1.

При аналізі особливостей параметрів вуглеводного обміну у пацієнтів з коморбідним перебігом гіпертонічної хвороби та ожирінням встановлено вищі показники постпрандіальної глікемії (р = 0,05), інсуліну крові (р ˂ 0,001), індексів HOMA-IR (р ˂ 0,05), FIRI (р ˂ 0,01) та нижчі показники індексів Caro (р ˂ 0,001), QUICKI (р ˂ 0,01), Belfiore (р ˂ 0,01) в порівнянні з даними пацієнтів з ізольованим перебігом гіпертонічної хвороби. Показники ліпідного профілю відрізнялися більш високими рівнями загального холестерину (р ˂ 0,01), холестерину ліпопротеїдів низької щільності (р = 0,001), холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності (р ˂ 0,001), тригліцеридів (р = 0,01) у пацієнтів основної групи.

Встановлено перевищення рівня несфатину-1 на 68,4 % у хворих на гіпертонічну хворобу в порівнянні з показниками практично здорових осіб (р ˂ 0,001). Клінічний перебіг гіпертонічної хвороби при більш високих показниках несфатину-1 супроводжується підвищеними показниками індексу маси тіла, окружностей талії і стегон, рівнів постпрандіальної глікемії і холестерину ліпопротеїдів високої щільності. Визначено, що зниження рівня несфатинемії в середньому на 9,2 % у пацієнтів з гіпертонічною хворобою асоціюється з приєднанням абдомінального ожиріння (р ˂ 0,001).

Виявлено дані, що свідчать про участь несфатину-1 у змінах антропометричних параметрів і глікемічного профілю при його максимальних концентраціях у пацієнтів з коморбідним перебігом гіпертонічної хвороби та ожиріння, а саме при рівні пептиду вище 75 процентиля (≥ 8,44 нг/мл) подальше зростання його активності супроводжується зниженням антропометричних показників (маси тіла, індексу маси тіла, окружності талії і стегон), рівнів глікемії натщесерце, постпрандіальної глікемії, холестерину ліпопротеїдів високої щільності, збільшенням рівня інсуліну, показників індексу HOMA-IR і коефіцієнту атерогенності.

Встановлено, що у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та нормоглікемією при супутньому ожирінні рівень несфатину-1 нижче, ніж у пацієнтів з нормальними антропометричними даними (р = 0,001). Продемонстровано залежність показників вуглеводного обміну від рівня несфатинемії у пацієнтів з гіпертонічною хворобою, асоційованою з ожирінням, яка є максимальною у разі відсутності порушень вуглеводного профілю або при наявності предіабету. Визначено зниження рівня постпрандіальної глікемії при високих показниках несфатину-1 у плазмі крові пацієнтів з гіпертонічною хворобою та предіабетом незалежно від антропометричних даних. Констатовано пряму залежність між рівнем несфатину-1 та показниками вуглеводного обміну у хворих на гіпертонічну хворобу із супутнім цукровим діабетом 2-го типу при нормальних антропометричних параметрах.

У хворих на гіпертонічну хворобу із супутнім цукровим діабетом 2-го типу при відсутності ожиріння підвищення рівня несфатину-1 супроводжується антиатерогенними змінами ліпідного профілю, тоді як у пацієнтів на гіпертонічну хворобу, ожирінням і предіабетом при цьому переважають проатерогенні порушення. У пацієнтів з коморбідним перебігом гіпертонічної хвороби, ожиріння і цукрового діабету 2-го типу визначено відсутність взаємозв'язків між рівнем несфатинемії і метаболічними показниками.

***Ключові слова:*** гіпертонічна хвороба, предіабет, цукровий діабет 2 типу, несфатин-1, пероральний глюкозо толерантний тест

**ANNOTATION**

Vizir M.O. Nesfatin-1 and types of dysglycemia in patients with hypertension and obesity. – The manuscript.

The dissertation for the degree of Candidate of Medical Sciences in specialty 14.01.02 "Internal Diseases". - Kharkiv National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2018.

The study is devoted to optimization of early diagnostics and prognosis of glucometabolic disorders and predictors of type 2 diabetes mellitus in patients with hypertension and obesity basing on determination of nesfatin-1 plasma level, parameters of carbohydrate and lipid metabolisms.

A total of 106 hypertensive patients (38 patients with isolated hypertension at the age of 64.5 (57.0-69.0) years, 68 with obesity at the age of 63.0 (55.0-66.5) years) were examined. The control group consisted of 12 practically healthy persons comparable in age and sex.

All patients underwent a standard comprehensive clinical examination; such anthropometric parameters as height, weight, waist and hips circumferences were measured. It was followed by calculation of body mass as well as calculation of the waist to hip ratio. The parameters of carbohydrate metabolism were evaluated on the basis of determination of fasting blood glucose levels, postprandial glucose levels after carrying out an oral glucose tolerance test, the level of insulin measured by enzyme immunoassay using a reagent kit «DRG Instruments GmbH» (Germany). Indexes HOMA-IR, НОМА-βcell, Caro, QUICKI, FIRI, Belfiore were calculated in order to assess insulin resistance. The lipid profile was studied by an enzyme immunoassay. Nesfatin-1 levels were determined by enzyme immunoassay method using Kono Biotech® Human Nesfatin-1 ELISA Kit reagents. Analysis of the data was carried out by methods of nonparametric statistics. The results are presented as Me (Q25-Q75), where Me – median (the 50th percentile), Q25 and Q75 – the 25th and 75th percentiles respectively (the upper and lower quartiles). The Mann-Whitney test, ANOVA rank Kruskal-Wallis test, the median test were used for comparison of the results between groups. Spearman's rank correlation coefficient was used for estimation of the relationship between two variables. The null hypothesis is excluded at the level of p < 0.05 significance.

Waist circumference ˃ 80 cm in women and ˃ 94 cm in men were used as a criteria for the abdominal obesity. Also, at several stages of the study in order to take a more detailed analysis of the findings, patients were divided into subgroups taking into account the clinical features of the course of hypertension, body mass index, the presence of concomitant disorders of carbohydrate metabolism (prediabetes, type 2 diabetes mellitus) and the activity level of nesfatin-1.

Analysis of the characteristics of carbohydrate metabolism parameters in patients with comorbid hypertension and obesity showed higher levels of postprandial glycemia (р = 0.05), insulin (р ˂ 0.001), HOMA-IR (р ˂ 0.05), FIRI (р ˂ 0.01) indexes and lower levels of Caro (р ˂ 0.001), QUICKI (р ˂ 0.01), Belfiore (р ˂ 0.01) indexes compared with the data of patients with isolated course of hypertension. The lipid profile was characterized by higher levels of total cholesterol (p ˂ 0.01), low-density lipoprotein cholesterol (p = 0.001), very-low-density lipoprotein cholesterol (р ˂ 0.001), triglycerides (р = 0.01) in the patients of the main group.

An excess of nesfatine-1 level by 68.4 % was found in hypertensive patients in comparison with the indicators of practically healthy persons (p ˂ 0.001). The clinical course of hypertension with higher levels of nesfatine-1 is accompanied by increased indices of body mass index, waist and hip circumferences, postprandial glycemia levels and high-density lipoprotein cholesterol. It was determined that a decrease in nesfatinemia level by an average of 9.2 % in patients with hypertension is associated with the appearance of abdominal obesity (p ˂ 0.001).

The data showed the involvement of nesfatin-1 in changes in anthropometric parameters and in the glycemic profile at its maximum concentrations in patients with concomitant hypertension and obesity. Namely at a peptide level above 75 percentile (≥ 8.44 ng/mL) further activation is accompanied by decreasing of anthropometric parameters (body weight, body mass index, waist and hip circumferences), of fasting glycemia levels, postprandial glycaemia, high-density lipoprotein cholesterol and increasing of insulin levels, HOMA-IR index and atherogenic coefficient.

It was found that in patients with hypertension and normoglycemia with concomitant obesity the level of nesfatin-1 is lower than in patients with normal anthropometric data (p = 0.001). It was shown the dependence of the carbohydrate metabolism parameters on the level of nesfatinemia in patients with hypertension associated with obesity, which is the maximum in the absence of violations of the carbohydrate profile or in the presence of prediabetes. Decreasing of postprandial glycemia at high levels of nesfatin-1 in the blood plasma of patients with hypertension and prediabetes irrespective of anthropometric data was determined. There was a direct correlation between the level of nesfatin-1 and the parameters of carbohydrate metabolism in hypertensive patients with concomitant type 2 diabetes mellitus and normal anthropometric parameters.

It was determined that increasing of the nesfatin-1 level in hypertensive patients with concomitant type 2 diabetes mellitus in the absence of obesity is accompanied by antiatherogenic changes in the lipid profile, whereas proatherogenic disorders predominate in patients with hypertension, obesity and prediabetes. There was a lack of correlation between the level of nesfatinemia and metabolic parameters in patients with comorbid hypertension, obesity and type 2 diabetes mellitus.

**Key words:** hypertension, prediabetes, type 2 diabetes mellitus, nesfatin-1, oral glucose tolerance test

**СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА**

1. Визир М. А. Активность несфатина-1 у больных гипертонической болезнью с сопутствующим предиабетом, сахарным диабетом 2 типа / М. А. Визир, О. Н. Ковалева, Т. В. Ащеулова, А. В. Демиденко, О. А. Кочубей // Медицинские новости Грузии. – 2017. – № 2 (263). – С. 44–49. *(Здобувачу належить проведення анкетування та клінічного обстеження пацієнтів, статистична обробка матеріалу та підготовка статті до друку).*
2. Vizir M. Role of nesfatin-1 in maintaining carbohydrate homeostasis in hypertensive patients / M. Vizir, O. Kovalyova // The Journal of V. N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine. – 2016. – № 32. – С. 33–36. *(Здобувачу належить проведення анкетування та клінічного обстеження пацієнтів, статистична обробка матеріалу, написання статті).*
3. Візір М. О. Рівень несфатину-1 та антропометричні характеристики хворих на гіпертонічну хворобу з супутнім ожирінням / М. А. Візір, О. М. Ковальова // Експериментальна і клінічна медицина. – 2016. – № 3 (72). – С. 48–52. *(Здобувачу належить підбір літератури, проведення анкетування та клінічного обстеження пацієнтів, статистична обробка матеріалу, підготовка статті до друку).*
4. Визир М. А. Несфатин-1 и липидный профиль у больных с коморбидным течением гипертонической болезни / М. А. Визир // Експериментальна і клінічна медицина. - 2016. - № 4 (73). - С. 54–59.
5. Визир М. А. Гендерные особенности уровня несфатина-1 у больных гипертонической болезнью с сопутствующим ожирением / М. А. Визир // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. - 2016. - № 4 (56). - С. 111–116.
6. Vizir M. O. Fattori di rischio per il diabete diagnosi diabete di tipo 2 nei pazienti con ipertensione / M. O. Vizir, О. A. Kochubiei, T. V. Ashcheulova, O. M. Kovalyova // Italian Science Review. – 2016. – Issue 2 (35). – P. 13–15. *(Здобувачу належить підбір літератури, підготовка статті до друку).*
7. Візір М. О. Рівень несфатину-1 у хворих на гіпертонічну хворобу з супутнім ожирінням та дисглікемією / М. О. Візір, О. М. Ковальова // Український кардіологічний журнал. – 2016. – Додаток № 3: Матеріали ХVІI Національного конгресу кардіологів України (Київ, 21–23 вересня 2016 р.). – С. 93–94. *(Здобувач здійснила аналіз та узагальнення отриманих матеріалів, підготувала матеріали до друку).*
8. Визир М. А. Несфатин-1 у пациентов с гипертонической болезнью и абдоминальным ожирением при нарушениях углеводного обмена / М. А. Визир // Цукровий діабет як інтегральна проблема внутрішньої медицини : матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої пам'яті професора В. М. Хворостінки та 140-річчю з дня заснування кафедри факультетської терапії (внутрішньої медицини № 3), Харків, 7 вересня 2017 р. / Харківський національний медичний університет. – Харків, 2017. – С. 26–27.
9. Визир М. А. Взаимосвязь инсулинорезистентности с уровнем несфатина-1 у пациентов с гипертонической болезнью / М. А. Визир // Актуальные вопросы медицины : VI Ежегодная международная научно-практическая конференция : сборник тезисов, Баку, 10–11 мая 2017 г. – Баку, 2017. – C. 21–22.
10. Визир М. А. Анализ уровня несфатина-1 в аспекте углеводного гомеостаза у больных гипертонической болезнью / М. А. Визир // Медицина третього тисячоліття : збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів, Харків, 16–17 січня 2017 р. / ХНМУ. – Харків, 2017. – C. 106–107.
11. Vizir M. Nesfatin-1 as a factor of body weight changes in patients with somatic pathology / M. Vizir, T. Ashcheulova // Внесок молодих вчених і спеціалістів у розвиток медичної науки і практики: нові перспективи : матеріали матеріали науково-практичної конференції з участю міжнародних спеціалістів, присвяченої Дню науки, Харків, 15 травня 2015 р. / ХНМУ. – Харків, 2015. – С. 20–21. *(Здобувач здійснила аналіз та узагальнення отриманих матеріалів, підготувала матеріали до друку).*
12. Vizir M. O. Nesfatin-1 level in hypertensive men and women with obesity / M. O. Vizir // Стратегії профілактики неінфекційних хвороб та шляхи їх реалізації: від постулатів минулого в майбутнє : матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, Харків, 4 листопада 2016 р. / Міністерство охорони здоров’я України. – Харків, 2016. – С. 35.
13. Визир М. А. Исследование уровня несфатина-1 у больных гипертонической болезнью с ожирением и дисгликемией / М. А. Визир, А. В. Демиденко, О. Н. Ковалева, Т. В. Ащеулова,Т. Н. Амбросова, О. А. Кочубей // Кардиология на перекрестке наук : тезисы докладов VIII Международного конгресса совместно с ХII Международным симпозиумом по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку и ХXIV ежегодной научно-практической конференцией «Актуальные вопросы кардиологии», Тюмень, 24–26 мая 2017 г. – Тюмень, 2017. – С. 91–92. *(Здобувач здійснила аналіз та узагальнення отриманих матеріалів, підготувала матеріали до друку).*
14. Визир М. А. Использование индекса массы тела и показателя отношение окружности талии к росту при обследовании пациентов с гипертонической болезнью / М. А. Визир, О. Н. Ковалева, О. А. Кочубей // Артериальная гипертония как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний : тезисы X ежегодного всероссийского конгресса по артериальной гипертонии, Москва, 19-21 марта 2014 г. – М., 2014. – С. 8. *(Здобувач підготувала матеріали до друку та усної доповіді, доповіла отримані результати під час конференції).*
15. Візір М. О. Модифікація факторів ризику у хворих на гіпертонічну хворобу з ожирінням та дисглікемією / М. О. Візір // ХVIІІ Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених, Тернопіль, 28­–30 квітня 2014 р. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2014. – С. 9.

**ЗМІСТ**

АНОТАЦІЯ 2

#### ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ 13

#### ВСТУП 15

РОЗДІЛ 1. ПАТОГЕНЕТИЧНІ, КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ

ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ, АСОЦІЙОВАНОЇ

З ОЖИРІННЯМ ТА ПОРУШЕННЯМ МЕТАБОЛІЗМУ

ВУГЛЕВОДІВ

* 1. Ожиріння як агресивний метаболічний чинник 23
		1. Ожиріння – фактор серцево-судинного ризику 23
		2. Нейроендокринні механізми регуляції енергетичного

обміну. Роль гіпоталамусу в забезпеченні харчової

поведінки 29

* + 1. Вплив несфатину-1 на систему ліпостату 34
	1. Патогенетичні та клінічні особливості гіпертонічної

хвороби, асоційованої з дисглікемією 42

* + 1. Сучасна лабораторна трактовка порушень обміну

вуглеводів 42

* + 1. Глюкометаболічний дисбаланс та клінічний

перебіг гіпертонічної хвороби 44

* + 1. Гіпоталамічний контроль гомеостазу глюкози 46
		2. Центральні та периферичні ефекти несфатину-1

на секрецію глюкагону, інсуліну, формування

інсулінорезистентності 51

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Методи дослідження 57

2.2. Клінічна характеристика обстежених хворих 66

РОЗДІЛ 3. ОСОБЛИВОСТІ ГЛІКЕМІЧНОГО ТА ЛІПІДНОГО

ПРОФІЛІВ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ

ЗАЛЕЖНО ВІД НАЯВНОСТІ ТА СТУПЕНЯ ОЖИРІННЯ 75

РОЗДІЛ 4. ПЛАЗМАТИЧНИЙ РІВЕНЬ НЕСФАТИНУ-1

У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ: ОСОБЛИВОСТІ

ЗАЛЕЖНО ВІД НАЯВНОСТІ ТА СТУПЕНЯ ОЖИРІННЯ 91

РОЗДІЛ 5. ВЗАЄМОЗВ’ЯЗОК МІЖ РІВНЕМ НЕСФАТИНУ-1,

ОЖИРІННЯМ ТА ТИПАМИ ДИСГЛІКЕМІЇ У ХВОРИХ

НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ 105

РОЗДІЛ 6. АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

ДОСЛІДЖЕННЯ 122

ВИСНОВКИ 137

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ 139

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ 140

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ**

АГ – артеріальна гіпертензія

АО – абдомінальне ожиріння

АТ – артеріальний тиск

ГІ – гіперінсулінемія

ГЛШ – гіпертрофія лівого шлуночка

ГН – гіперглікемія натще

ГХ – гіпертонічна хвороба

ДАТ – діастолічний артеріальний тиск

ЕКГ – електрокардіографія

ЕхоКГ – ехокардіографія

ІМТ – індекс маси тіла

ІР – інсулінорезистентність

ІХС – ішемічна хвороба серця

КА – коефіцієнт атерогенності

КМР – кардіометаболічний ризик

ОС – окружність стегон

ОТ – окружність талії

ІТС (ОТ/ОС) – співвідношення окружності талії до окружності стегон

ПД – предіабет

ПГТТ – пероральний глюкозотолерантний тест

ППТ – площа поверхні тіла

ПТГ – порушення толерантності до глюкози

САТ – систолічний артеріальний тиск

СН – серцева недостатність

ССЗ – серцево-судинні захворювання

ССР – серцево-судинний ризик

ТГ – тригліцериди

ФВ – фракція викиду

ФК – функціональний клас

ХС – загальний холестерин

ХСЛПВЩ – холестерин ліпопротеїдів високої щільності

ХСЛПДНЩ – холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності

ХСЛПНЩ – холестерин ліпопротеїдів низької щільності

ХСН – хронічна серцева недостатність

ЦД2Т – цукровий діабет 2-го типу

ЧСС – частота серцевих скорочень

ADA – Американська діабетична асоціація

Belfiore – додатковий індекс інсулінорезистентності

Caro – додатковий індекс інсулінорезистентності

eNOS – ендотеліальна синтаза оксиду азоту

ESC – Європейське товариство кардіологів

FIRI – додатковий індекс інсулінорезистентності

HbA1c – глікозильований гемоглобін

НОМА-IR – індекс інсулінорезистентності (Homeostasis Model Assessment)

НОМА- βcell – індекс функціонального стану ß-клітин підшлункової залози

GLUT4 – інсулінозалежний білок-переносник глюкози

N1/NUCB2 – фрагмент 1-82 амінокислот (несфатин-1) пептиду НУКБ2

NUCB – поліпептид нуклеобіндин

QUICKI – додатковий індекс інсулінорезистентності

WHO – Всесвітня організація охорони здоров’я

### ВСТУП

### Актуальність проблеми

Гіпертонічна хвороба (ГХ) є однією з найпоширеніших хронічних серцево-судинних патологій. Від ГХ страждає приблизно 25 % населення у світі, а в Україні станом на 2016 рік зареєстровано близько 4,1 млн. чоловіків та 6,3 млн. жінок з підтвердженою ГХ, що становить понад 30 % працездатного населення. [1] Як свідчать дані об’єднаної робочої групи Європейської спілки кардіологів, вітчизняних та зарубіжних авторів, у більшості держав Європи стандартизовані показники серцево-судинної смертності зменшуються. Винятком є східноєвропейський регіон, де ці показники й досі залишаються високими.

Суттєву роль у виникненні кардіоваскулярної патології та погіршенні її клінічного перебігу відіграє абдомінальне ожиріння (АО). Так, наприклад, у чоловіків, які у віці 45 років мали надлишкову вагу або ожиріння, ГХ розвивалася у 1,57 раза частіше. Крім того, швидкість збільшення індексу маси тіла (ІМТ) впродовж життя асоціювалась з пропорційним підвищенням ризику виникнення ГХ. [2] Що стосується морбідного типу ожиріння з ІМТ, вищим за 40 кг/м2, то відносний ризик смерті у таких пацієнтів був у 2,0­­–2,6 раза більший, ніж у хворих з ІМТ в межах 23,5–24,9 кг/м2. [3] Останнім часом досліджується роль у регуляції харчової поведінки та розвитку ожиріння активних речовин, що синтезуються гіпоталамусом. Несфатин‑1 – новітній поліпептид з анорексигенною властивістю – був вперше досліджений у 2006 році Oh I.S. як 82-амінокислотний поліпептид, що походить з кальцію і ДНК‑зв'язуючого білка (nucleobindin-2). [4] За попередніми, переважно експериментальними результатами вітчизняних та зарубіжних авторів, несфатин-1 може відігравати істотну роль у підтримці апетиту. Так, зокрема, вченими було досліджено, що ін’єкції даного пептиду у шлуночки головного мозку гризунів призводять до зменшення кількості вживаної їжі у дозозалежній формі, у той час як ін’єкції антитіл, що нейтралізують несфатин-1, підвищують відчуття голоду. [4] Також в іншому дослідженні було підтверджено, що несфатин-1 має досить пролонгований вплив на вживання їжі та температуру тіла у щурів. [5] Стосовно клінічних досліджень, було визначено, що концентрація несфатину‑1 в плазмі крові натще була достовірно нижчою у пацієнтів з високими показниками ІМТ порівняно з пацієнтами без ожиріння. [6]

Нарівні з ожирінням одним з найважливіших предикторів розвитку кардіоваскулярної патології та смертності є порушення обміну вуглеводів (дисглікемія). Кластер факторів, що поєднує дисглікемію, дисліпідемію та артеріальну гіпертензію, підвищує ризик розвитку серцево-судинних захворювань приблизно на 20 %. [7] Було встановлено, що дисглікемія асоційована з більш ускладненим кардіометаболічним профілем, ніж АО як самостійна патологія. [8] Згідно з рекомендаціями Американської асоціації діабету (ADA) 2016 року, дисглікемією, окрім цукрового діабету (ЦД), також слід вважати предіабет. Даний термін використовується для осіб з підвищеною глікемією натще та постпрандіальною гіперглікемією, які є предикторами подальшого розвитку цукрового діабету 2-го типу. [9] Ці типи дисглікемії пов'язані з ожирінням (особливо абдомінальним або вісцеральним), дисліпідемією з підвищеним вмістом тригліцеридів та/або зниженим рівнем холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) та гіпертонією (ADA, 2014). АО та дисглікемія (як попередній етап ЦД або існуючий ЦД) тісно взаємопов'язані на патогенетичних рівнях цілою низкою складних механізмів, серед яких є фактор пошкодження ендотелію кровоносних судин. Ці стани супроводжуються підвищенням концентрації циркулюючих вільних жирних кислот у поєднанні з резистентністю до інсуліну, мітохондріальною та ендотеліальної дисфункцією. [10]

Проведено декілька експериментальних досліджень, які підтверджували, що несфатин-1 регулює секрецію інсуліну, гомеостаз глюкози та енергетичний баланс у щурів [11-13] стимулює секрецію інсуліну β-клітинами підшлункової залози у щурів [14] і тому вважається новітнім маркером метаболічного синдрому. Незважаючи на різноманіття ефектів несфатину-1, виявлених в експериментальних дослідженнях, його роль у порушеннях глюкометаболічного профілю людини залишається суперечливою та недостатньо вивченою. Було проведено лише декілька клінічних досліджень, спрямованих на вивчення цих питань, серед яких необхідно підкреслити встановлення збільшення плазматичної концентрації несфатину-1 у пацієнтів з ЦД 2-го типу та порушенням толерантності до глюкози, а також позитивної кореляції рівня пептиду у плазмі крові з ІМТ, рівнями глікозильованого гемоглобіну, глікемії натще, інсуліну натще, показниками тесту толерантності до глюкози, індексом HOMA-IR. [15] Іншими вченими було досліджено, що концентрація несфатину-1 натще була достовірно нижчою у пацієнтів з ЦД 2-го типу, ніж у здорових та пацієнтів з ЦД 1-го типу. [16]

Тому актуальним є подальше визначення властивостей несфатину-1, циркулюючого у плазмі крові пацієнтів з ГХ та ожирінням, з урахуванням метаболічних розладів, що дозволить удосконалити діагностику порушень глюкометаболічного профілю та оптимізувати лікувальну тактику пацієнтів.

 **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана у межах науково-дослідної роботи кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 1, основ біоетики та біобезпеки Харківського національного медичного університету МОЗ України «Роль та прогностична концепція глюкометаболічних порушень у хворих на артеріальну гіпертензію та цукровий діабет 2 типу» (№ держреєстрації 0113U002269; 2013–2016 рр.). У рамках зазначеної теми здобувачем проведено аналітичний огляд наукової літератури, підбір пацієнтів з гіпертонічною хворобою та ожирінням, комплексне обстеження хворих, виконаний патентно-інформаційний пошук, написання наукових праць.

 **Мета дослідження**

Мета дослідження – оптимізація ранньої діагностики порушень глюкометаболічного профілю та предикторів цукрового діабету 2 типу у хворих на гіпертонічну хворобу з ожирінням на підставі визначення плазматичного рівня несфатину-1, показників вуглеводного та ліпідного метаболізму.

**Завдання дослідження:**

1. Визначити особливості вуглеводного та ліпідного обмінів у хворих на гіпертонічну хворобу залежно від наявності ожиріння.

2. Провести аналіз рівня несфатину-1 в плазмі крові у хворих на гіпертонічну хворобу в залежності від наявності ожиріння.

3. Визначити взаємозв'язки рівня несфатину-1 з показниками вуглеводного та ліпідного обмінів у хворих на гіпертонічну хворобу та ожиріння з нормоглікемією і предіабетом.

4. Визначити взаємозв'язки рівня несфатину-1 з показниками вуглеводного та ліпідного обмінів у хворих на гіпертонічну хворобу, ожиріння та цукровий діабет 2 типу.

ОБ’ЄКТ ДОСЛІДЖЕННЯ: гіпертонічна хвороба, асоційована з ожирінням.

ПРЕДМЕТ ДОСЛІДЖЕННЯ: несфатин-1, антропометричні показники, показники вуглеводного та ліпідного обмінів.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ:клінічні, біохімічні, імуноферментні, статистичні.

Наукова  **новизна отриманих результатів**

Встановлено участь несфатину-1 у розвитку артеріальної гіпертензії, що підтверджується значним підвищенням показників плазматичної концентрації пептиду у всіх хворих на гіпертонічну хворобу незалежно від антропометричних характеристик.

Визначено, що у гіпертензивних хворих з нормальними антропометричними показниками рівні несфатину-1 в плазмі крові вищі, ніж у разі супутнього абдомінального ожиріння, але зниження рівня несфатину-1 при гіпертонічній хворобі асоціюється з підвищенням показників індексу маси тіла, окружностей талії та стегон, що свідчить про участь несфатину-1 у регуляції харчової поведінки та розвитку абдомінального типу ожиріння.

Щодо впливу несфатину-1 на виникнення дисметаболічних станів, виявлено, що рівні постпрандіальної глікемії у гіпертензивних хворих незалежно від антропометричних параметрів мають вищі значення при низьких концентраціях адипоцитокіну. У хворих на коморбідну патологію гіпертонічної хвороби та ожиріння за умови відсутності порушень вуглеводного обміну несфатин-1 реалізує також глюкозозалежну інсулінотропну властивість – при збільшенні рівня глюкози крові натще несфатин-1 сприяє підвищенню продукції інсуліну β-клітинами підшлункової залози. Але при виникненні такої супутньої патології, як предіабет або цукровий діабет 2-го типу, ця властивість адипоцитокіну втрачається на відміну від його дії у гіпертензивних хворих з нормальними антропометричними характеристиками.

Визначено вплив несфатину-1 на порушення ліпідного профілю у гіпертензивних хворих із супутнім ожирінням, а саме, підвищення концентрації адипоцитокіну супроводжується проатерогенними змінами ліпідних фракцій – зниженням концентрації ХС ЛПВЩ, підвищенням рівнів ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ та тригліцеридів.

Вивчено властивості несфатину-1 при найвищих його концентраціях (вище 75 процентиля або ≥ 8,44 нг/мл) в крові хворих на гіпертонічну хворобу та ожиріння та визначено, що при більш вираженій несфатинемії пацієнти характеризуються нижчими антропометричними показниками (маса тіла, ІМТ, окружність талії та стегон) та рівнем глікемії натще, що у такий спосіб нівелює додаткові фактори кардіометаболічного ризику.

**Практичне значення отриманих результатів.** Лікарям закладів практичної охорони здоров’я комплексне дослідження рівнів глікемії натще, інсуліну та несфатину-1 у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та ожирінням при зростанні показників глюкози та інсуліну, що супроводжується зменшенням рівня несфатину‑1, дозволяє вчасно ідентифікувати пацієнтів з високим ризиком розвитку порушень толерантності до глюкози, інсулінорезистентності й розробити персоніфікований підхід до лікування.

Обстеження хворих на гіпертонічну хворобу з нормоглікемією або предіабетом з дослідженням рівнів постпрандіальної глюкози та несфатину-1 при збільшенні показників несфатину-1, що супроводжується зростанням постпрандіальної глюкози, дозволяє спеціалістам терапевтичних та ендокринологічних напрямків встановити ризик розвитку цукрового діабету 2-го типу у хворих для своєчасної корекції прогресування коморбідних станів.

Виявлення прогресуючого зниження показників ХС ЛПВЩ та рівня несфатину-1 у хворих на гіпертонічну хворобу дає змогу лікарям-терапевтам, кардіологам та сімейним лікарям завчасно виявити пацієнтів з підвищеним ризиком розвитку цукрового діабету 2-го типу та оптимізувати подальшу тактику їх ведення.

Визначення показників ТГ, ХС ЛПДНЩ та КА у комплексі з рівнем несфатину-1 у хворих на гіпертонічну хворобу, поєднану з ожирінням, у разі підвищення рівнів ТГ, ХС ЛПДНЩ, КА, що супроводжуються зниженням рівня несфатину-1, дозволяє лікарям кардіологічних та терапевтичних відділень ідентифікувати пацієнтів з високим ризиком розвитку цукрового діабету 2-го типу та вчасно вплинути на перебіг коморбідної патології.

Інформативність вищезазначених діагностичних заходів сприятиме покращенню якості життя гіпертензивних пацієнтів, підвищенню працездатності населення, забезпечить більш ефективний контроль над перебігом захворювання, зменшить частоту госпіталізацій у зв’язку з ускладненнями, термін перебування на стаціонарному лікуванні, що забезпечить позитивний економічний ефект для держави.

Результати дослідження було впроваджено у практичну діяльність лікувальних закладів: Первомайської районної лікарні, терапевтичного відділення КЗОЗ «Харківська міська лікарня № 3», терапевтичного відділення КЗОЗ «Харківська міська лікарня № 11», терапевтичного відділення Вінницького обласного спеціалізованого клінічного диспансеру радіаційного захисту населення, Луганської обласної клінічної лікарні, Сумської обласної клінічної лікарні, Ізюмської центральної районної лікарні, Борівської центральної районної лікарні, КЗ «Центр первинної медико-санітарної допомоги № 3» м. Кременчука.

**Особистий внесок здобувача.** Здобувачем визначено дизайн дослідження, сформульовано завдання дисертаційної роботи, розроблено план та методологію дослідження. Особисто здійснено клінічний етап дослідження, до якого входив відбір пацієнтів на підставі критеріїв включення, комплексне клінічне обстеження, оформлення первинної медичної документації, формування електронної бази даних. Здобувач самостійно проводила статистичну обробку та науковий аналіз отриманих результатів дослідження вуглеводного й ліпідного обмінів, умісту у крові адипоцитокіну, особисто написала всі розділи дисертаційної роботи. На підставі отриманих даних обґрунтовані висновки й розроблені практичні рекомендації, підготовлені та оформлені матеріали до друку. Здобувач особисто представляла основні положення результатів на наукових конференціях різних рівнів, здійснила впровадження результатів дисертаційної роботи у практичну діяльність закладів охорони здоров’я і навчальний процес.

**Апробація роботи.** Основні положення й результати дисертаційної роботи представлено у матеріалах III Евразийского конгресса кардиологов (Москва, 20‑21 лютого 2014 р.), ХVIІІ Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених (Тернопіль, 28–30 квітня 2014 р.), науково-практичній конференції з участю міжнародних спеціалістів, присвяченій Дню науки (Харків, 15 травня 2015 р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Стратегії профілактики неінфекційних хвороб та шляхи їх реалізації: від постулатів минулого в майбутнє» (Харків, 4 листопада 2016 р.), XVII Національного конгресу кардіологів України (Київ, 21–23 вересня 2016 р.), міжвузівської конференції молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття» (Харків, 16–17 січня 2017 р.), VI Ежегодной международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы медицины» (Баку, 10–11 мая 2017 г.), VIII Международного конгресса «Кардиология на перекрестке наук» совместно с ХII Международным симпозиумом по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку и ХXIV ежегодной научно-практической конференцией «Актуальные вопросы кардиологии», (Тюмень, 24‑26 мая 2017 г.), науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої пам'яті професора В. М. Хворостінки та 140-річчю від дня заснування кафедри факультетської терапії (внутрішньої медицини № 3) (Харків, 7 вересня 2017 р.), 28th European Days Of The French Society Of Cardiology (Paris, France, 17‑20 January 2018), ESC Congress 2017 (Barcelona, Spain, 26–30 August 2017).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 15 наукових праць, серед яких 6 статей, 4 статті у виданнях, рекомендованих МОН України (у тому числі 2 одноосібні), 2 зарубіжні статті (у тому числі 1 в журналі, який індексується в базі SCOPUS), 9 у матеріалах міжнародних та вітчизняних з’їздів, науково-практичних конференцій і симпозіумів.

**Структура і обсяг дисертації.** Дисертаційна робота викладена українською мовою на 161 сторінці машинопису, складається зі вступу, аналітичного огляду літератури, розділів, у яких викладено клінічну характеристику обстежених хворих і методи дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій. Роботу проілюстровано 17 таблицями та 22 рисунками. Список використаних джерел викладений на 21 сторінці, містить 203 джерела (27 кирилицею та 176 латиницею).

**РОЗДІЛ 1**

**ПАТОГЕНЕТИЧНІ, КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ, АСОЦІЙОВАНОЇ З ОЖИРІННЯМ ТА ПОРУШЕННЯМ МЕТАБОЛІЗМУ ВУГЛЕВОДІВ**

* 1. **Ожиріння як агресивний метаболічний чинник**

1.1.1. Ожиріння – фактор серцево-судинного ризику

У сучасному суспільстві ожиріння визначається вагомим чинником ризику серцево-судинних хвороб та станів, які з ними асоційовані. Але залишається досить складним, а підчас навіть неможливим, завдання визначити, чи є такі коморбідні захворювання наслідком власне ожиріння або їхню появу провокують чинники, які мають зв'язок з ожирінням. Та навіть не маючи відповіді на це питання, безсумнівним є той факт, що ризик захворюваності і смертності від більшості хвороб у людей з ожирінням значно вищий.

Таким чином, ожиріння є підґрунтям не тільки медичних, але й соціальних та економічних проблем сучасного суспільства, і тому заслуговує пильної уваги вчених всього світу в останні десятиріччя. Відомо, що серцево-судинні хвороби залишаються провідними у структурі захворюваності і смертності населення. Як надмірна маса тіла, так і ожиріння відіграють важливу роль у виникненні кардіальної патології та цереброваскулярних порушень. Всесвітня організація охорони здоров’я (WHO) визнає ожиріння найбільш агресивним станом організму, який загрожує як населенню розвинених країн, так і тих, що розвиваються. [17]

Серед медичного суспільства безумовним каталізатором активного наукового пошуку являють собою існуючи докази того, що розвиток та прогресування ожиріння запускають каскадну реакцію всього організму з формуванням кардіоваскулярних, протромбічних, метаболічних, запальних, ниркових ускладнень, які, в свою чергу, стають патогенетичним плацдармом для формування таких нозологічних форм, як гіпертонічна хвороба (ГХ), ішемічна хвороба серця (ІХС), серцева недостатність (СН), раптова смерть, інсульт, цукровий діабет, ниркова недостатність.

При значному ожирінні спостерігається підвищена частота передчасної смерті, що зумовлено несприятливим впливом надмірної кількості жирової тканини на серце та інші органи. Як свідчать дані Collaborating Group, яка проводила порівняльне оцінювання головних факторів ризику і захворюваності за регіонами, визначено, що ожиріння на сьогоднішній день є шостим за значущістю фактором ризику, відповідальним за частоту захворювань у всьому світі та безумовно вкладає вагомий внесок до прогностично несприятливих медичних наслідків. [18] Тому вражаюче розповсюдження ожиріння можна назвати глобальним феноменом, який асоціюється з акумуляцією ризику кардіоваскулярної патології. Важливим фактом також є те, що у людей старших вікових груп визначається збільшення середніх показників маси тіла.

Переважна більшість населення віком до 20 років мають масу тіла в межах норми та її зростання відмічається в подальших періодах життя. Так, наприклад, встановлено, що чоловіки набувають зайвої ваги переважно у віці 20-30 років, а жінки – здебільшого в постменопаузальному періоді, тобто на 10-15 років пізніше. [19] Поява ж зайвої ваги раніше, в молодшому віці, достовірно збільшує ризик розвитку кардіоваскулярної патології. Зростання ваги навіть на 5-10 кг незалежно від статі достовірно підвищує ймовірність виникнення ІХС, ГХ та цукрового діабету (ЦД) 2 типу відносно чоловіків та жінок, вага яких зросла не більш, ніж на 2 кг у порівнянні з масою тіла в 18-20 років. [19,20]

*Ожиріння і артеріальна гіпертензія.* Загальновідомим є той факт, що у переважної більшості осіб з ожирінням спостерігається підвищення показників артеріального тиску (АТ). Враховуючи нинішню високу поширеність проблем із зайвою вагою, більшість випадків артеріальної гіпертензії сьогодні зустрічається у людей з надмірною вагою. Ще в 1978 році вченими під час широкомасштабного скринінгового дослідження серед 1 млн американців було визначено, що високий рівень АТ в 6 разів частіше спостерігається у людей з наявним ожирінням, ніж у тих, маса тіла яких знаходиться в межах норми. [21] Серед результатів іншого масштабного огляду (Second National Health and Nutrition Examination Survey) було підкреслено, що 20-75-річні американці з наявнім ожирінням в 3 рази частіше мають артеріальну гіпертензію відносно осіб того ж віку без зайвої ваги, крім того, найвища достовірність цієї різниці отримана серед населення молодої вікової групи. [22]

Як свідчать результати Фремінгемського дослідження, 78% чоловіків і 65% жінок з наявністю ГХ мають зайву вагу. В цьому дослідженні також було визначено, що зростання ваги на кожні 4,5 кг провокує підвищення АТ на 4,5 мм рт.ст., а прогресування зайвої ваги на 5% підвищує на 30% ризик виникнення ГХ у особи протягом наступних 4 років. [23]

За даними Intersalt Cross-Sectional Survey було визначено пряму кореляційну взаємозалежність між показниками індексу маси тіла (ІМТ) та АТ, причому була виключена ймовірність впливу на показники тиску індивідуальних особливостей у харчуванні (сіль та ін.). [24]

Наукове дослідження, що проводилось у Фінляндії протягом 1982-1997 років, також вивчало взаємозалежність між АТ та показниками ожиріння серед популяцій з діагностованою або відсутньою ГХ. Результати дослідження свідчили про те, що у 85% гіпертензивних хворих встановлені надмірна маса тіла або ожиріння. [25] Результати, отримані в дослідженні NHANES, свідчили про високодостовірну пряму кореляцію між показниками ІМТ та АТ (систолічного, діастолічного та пульсового) серед американців. [26]

Таким чином, прогресування надмірної ваги представляє собою потенційний ризик для виникнення та подальшого розвитку ГХ. Абсолютна більшість широкомасштабних досліджень у різних регіонах світу підкреслила високий кореляційний взаємозв'язок між гіпертензією та показниками ожиріння. Та схожа тенденція має місце і в інших популяціях осіб зрілого та похилого віку.

*Ожиріння і атерогенна направленість метаболізму.* Надмірна маса тіла супроводжується значним зростанням атерогенного потенціалу. Це перш за все пояснює той факт, що серцево-судинна захворюваність вище у осіб з більшими значеннями ІМТ.

З метою знайти доказову базу цього спостереження, вченими були використані декілька методичних підходів. Так, вивчення можливого впливу ожиріння на розвиток атеросклерозу в судинах коронарного та мозкового кровообігу проводилося з точки зору зростання кардіоваскулярного ризику при надмірній масі тіла, на підставі ретроспективних епідеміологічних досліджень хворих та померлих від кардіоваскулярних подій та на підставі патологоанатомічного дослідження коронарного кровообігу.

Отримані підчас таких досліджень дані іноді виявлялись неоднозначними, але загальна тенденція була підтверджена. Так, наприклад, за результатами 10-річного дослідження, зайва вага була визначена вагомим фактором у розвитку коронарного атеросклерозу та ІХС у майже 2000 чоловіків з ожирінням. [27]

Framingham Study, за даними 26-річного спостереження, називає ожиріння самостійним значним фактором ризику ІХС, переважно у жінок. [28] Деякі масштабні проспективні дослідження, такі як Paris Prospective Study, Study of Men Born in 1913 також визначили ожиріння вагомим чинником у структурі кардіоваскулярних захворювань та причин смерті. [29,30]

У деяких клінічних дослідженнях вчені акцентували, що для розвитку кардіоваскулярної патології вагомим є саме ожиріння за абдомінальним типом. [26,29,31,32]

Безпосереднім механізмом, що поєднує патогенез ішемічної хвороби серця зі зростанням показників ожиріння, є порушення ліпідного спектру крові. Встановлено, що показники ІМТ достовірно корелюють прямим зв’язком з концентрацією тригліцеридів (ТГ). Але зменшення концентрації холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) при збільшенні ІМТ відіграє, скоріш за все, більш суттєву роль у зв’язку з тим, що достатній рівень ХС ЛПВЩ проявляє активнішу антиатерогенну дію, ніж нормалізація рівня ТГ. Вченими було визначено, що ймовірність розвитку ІХС зростає в декілька разів при показниках ІМТ вище 21 кг/м2, що пов’язано з набуттям проатерогенності ліпідного профілю (перш за все, зростання концентрації холестерину ліпопротеїдів низької щільності). [33]

Загальновідомим є також існування взаємозв’язку ожиріння та ризику раптової серцевої смерті. У дослідженні Nurses’ Health Study вчені показали, що за наявності ожиріння жінки мали вищу ймовірність смерті, яка прогресивно збільшувалась. Та навпаки, найнижчими виявились показники смертності серед тих жінок, чия вага була нижче середньої та не збільшувалась з віком. [34]

Схожа тенденція була встановлена і в іншому, більш масштабному, дослідженні. Серед приблизно 1 млн. осіб, що спостерігались протягом 14 років, смертність мала найнижчий рівень з показниками ІМТ у чоловіків від 23,5 до 24,9 кг/м2, а у жінок – 22,0-23,4 кг/м2. Група порівняння (особи з морбідним типом ожиріння) в цьому дослідженні характеризувалась вдвічі підвищеним ризиком раптової смерті. [35]

Отже, вищезазначені дані підтверджують, що в більшості масштабних досліджень як надмірна маса тіла, так і ожиріння, встановлені на підставі показників ІМТ за рекомендаціями WHO, демонструють достовірний взаємозв’язок з розвитком серцево-судинних захворювань. Крім того, ожиріння також сприяє появі та прогресуванню інших факторів, які безперечно впливають на кардіоваскулярний ризик в цілому та потенціюють один одного. Однак, за результатами деяких досліджень, вищезазначені кореляційні взаємозв’язки не мають достовірності або навіть мають протилежну направленість кореляції. [36] Такі протиріччя можуть мати своїм підґрунтям вибір критерію, що характеризував ожиріння та водночас ускладнював серцево-судинний ризик. Показники ІМТ відображають насамперед наявність периферичного типу ожиріння, не враховуючи особливості розподілу в організмі жирової тканини. Саме центральний тип ожиріння перш за все асоціюється с артеріальною гіпертензією, розвитком супутнього ЦД 2-го типу, дисліпідемій та інших супутніх патологічних станів, що пов’язано з вищою метаболічною активністю вісцеральної жирової тканини. Така коморбідність і стає ключовим фактором ранньої кардіоваскулярної смертності. N.M. Kaplan [37] у своїх дослідженнях поєднання абдомінального типу ожиріння, артеріальної гіпертензії, порушення толерантності до глюкози та зростання рівня ТГ іменував «смертельним квартетом». [38]

Дійсно, згідно даних багатьох досліджень, АТ у обстежених з розподілом жирової тканини за абдомінальним типом був вищим за показники у осіб з периферичним типом ожиріння. [39,40] У ряді спостережень було звернено увагу на те, що значним чинником у розвитку кардіоваскулярної патології є абдомінальне ожиріння (АО), причому АО є істотнішим чинником ризику розвитку ІХС, ніж ожиріння взагалі, як для чоловіків, так і для жінок. [41,42] Тоді як відносний ризик ІХС, що асоціюється з ожирінням, зменшується при старінні, АО залишається незалежним предиктором ІХС у чоловіків всіх вікових груп, включно немолодих. [43]

Вченими Франції та Канади було визначено чіткий зв’язок між типом розподілу жирових запасів та появою супутньої дисліпідемії. Білою жировою тканиною продукуються активні речовини, відповідальні за регуляцію метаболізму ліпопротеїдів, – ліпопротеїдліпаза, аполіпопротеїд Е та ін. [39] Визначено, що ожиріння є фактором прогресування атеросклерозу коронарних судин, адже рівні ТГ, ХС ЛПНЩ в крові були вищими й у майже здорових осіб без суттєвих відмінностей залежно від статевої та вікової ознаки. А також підкреслено, що на плазматичній концентрації ліпідів і ліпопротеїдів більше позначалась така ознака, як абдомінальний тип розподілу жирової тканини, ніж ожиріння як таке в цілому. [44]

1.1.2. Нейроендокринні механізми регуляції енергетичного обміну. Роль гіпоталамусу в регуляції харчової поведінки

Збільшення ваги, що передує та призводить до ожиріння, може виникати внаслідок неконтрольованого харчування, зменшення енергетичних витрат та/або патології механізмів накопичення енергетичних запасів. Ліпостат (постійність маси тіла) регулюється, головним чином, структурами мозку, чутливими до стану ендокринної системи. [45] Вони відповідають за постійність жирових накопичень в організмі. Отже, харчова поведінка людини контролюється одночасним впливом як гормональних, так і нервових механізмів.

Останніми роками вчені досягли значних результатів у вивченні молекулярних механізмів, відповідальних за постійність енергетичного балансу. Але ще багато питань залишається у розумінні, яким саме чином різні сигнальні системи організму впливають на активність регуляторних центрів. А також периферична дія багатьох біологічно активних молекул залишається недостатньо вивченою як у осіб з зайвою вагою, так і у здорових, що потребує подальшого дослідження.

Вживання їжі людиною контролюється сигналами, які продукуються в харчовому центрі – сукупності ядер та клітин центральної нервової систем, локалізованих на багатьох її рівнях. Це складний гіпоталамо-лімбіко-ретикуло-кортикальний комплекс, функціональний стан якого залежить від імпульсів периферичних рецепторів та складу біологічних рідин (крові, цереброспінальної рідини). [46] Центральною контролюючою ланкою в системі ліпостату служить гіпоталамус. Незважаючи на те, що він становить менше 1% мозкової маси, гіпоталамус має контроль над більшістю вегетативних та ендокринних функцій. [47] Емоційні та поведінкові звички щодо харчування контролюються ядрами, локалізованими в кортикальній зоні лімбічної системи та в мигдалині.

Встановлено, що гіпоталамус – це провідний центр інтеграції довготривалого балансу енергії і джерело пептидів, що регулюють накопичення та витрати енергетичних ресурсів. [48,49] Багато біологічно активних речовин з такими фізіологічними властивостями знайдено також на периферії.

Гіпотеза взаємозв’язку між структурами мозку і впливом на масу тіла була вперше представлена, ґрунтуючись на спостереженні, що пухлина в основі мозку супроводжувалась виникненням підвищеного апетиту та прожерливості, значного ожиріння, гіпогонадизму та інших гормональних розладів. [48] В результаті було також визначено, що патогенез адипозо-генітального синдрому пов'язаний з порушеннями саме на рівні гіпоталамуса, а не з недостатньою продукцією гормонів статевими залозами. Пошкодження вентромедіальної зони гіпоталамуса зумовлювало значне зростання кількості вживаної їжі й летальне масивне накопичення жирової тканини, тоді як пошкодження латеральної зони повністю інгібувало спонтанне вживання їжі, спричинюючи летальний випадок внаслідок голодування. [48,50]

На основі цих спостережень з’явилось уявлення «подвійної центральної» моделі впливу на харчову поведінку. Центр голоду (який зумовлює апетит) розташований у вентролатеральних, а центр, відповідальний за насичення, – у вентромедіальних ділянках гіпоталамуса. При харчовому насиченні вентромедіальна ділянка гіпоталамуса залишається активною та продукує імпульси, які стримують латеральні ядра гіпоталамуса – в результаті апетит зменшується, пригнічується харчова поведінка. [45,48] Підчас голодування або у зв’язку з ін’єкцією інсуліну стримувальний вплив з вентромедіальної ділянки зупиняється, набувають активності латеральні ядра, що провокує підвищення апетиту, збільшується споживання їжі. [51] Пригнічення латерального гіпоталамуса відбувається за допомогою нервових шляхів, тому їхнє пошкодження також супроводжується значним зростанням апетиту та кількості вживаної їжі. [19,48]

Гіпоталамічний контроль апетиту та харчової поведінки здійснюється опосередковано за допомогою синтезу нейропептидів. Так, у аркуатній ділянці нейрони синтезують пропіомеланокортин, що є молекулою-попередником анорексигенного α-меланоцитостимулюючого гормону. [48] Інша популяція нейронів аркуатної ділянки гіпоталамуса продукує нейропептид Y, який характеризується найсильнішою орексигенною властивістю. [51] Нещодавно вченими був відкритий ще один регуляторний пептид з анорексигенним ефектом, який синтезується в клітинах дугоподібного ядра гіпоталамуса, – CARP, кокаїн/амфетамін-регульований пептид. [19,48]

Результати відповідних досліджень вказують на те, що підвищення споживання жиру у складі продуктів харчування не сприяє зниженню кількості вживання інших поживних речовин, а тому загальна дієта стає більш калорійною. [52] Враховуючи, що об’єм жирових депо, на відміну від вуглеводних, майже не обмежений, резерви жиру в організмі можуть становити десятки кілограмів.

Отже у накопиченні зайвої ваги значну роль відіграє порушення балансу продуктів харчування з різною енергетичною цінністю, тобто енергетичний дисбаланс. [52,53] Саме на цьому заснована більшість існуючих теорій виникнення почуття голоду, серед яких глюкостатична (у зв’язку із виникненням гіпоглікемії), аміноацидостатична (зниження рівня амінокислот), ліпостатична (збудження нейронів центру голоду, що провокується недостатнім рівнем жирних кислот та тригліцеридів), метаболічна (активаторами центру голоду виступають компоненти циклу Кребса). [47]

В комплексній взаємодії перерахованих факторів впливу на відчуття голоду та насичення особливе місце належить біологічно активним речовинам, які забезпечують функціонування цих сигнальних систем. Найбільш відомим з таких гормонів є інсулін, що має специфічні мозкові рецептори, які відповідають за регуляцію маси тіла. [51] Разом з інсуліном впливають на функціональний стан центру харчування інші гормони підшлункової залози (глюкагон, панкреатичний поліпептид), щитовидної залози (тироксин, трийодтиронін, кальцитонін), гіпоталамо-гіпофізарної системи (тіроліберин, кортиколіберин, соматотропін, нейротензин), статеві гормони (естрогени, андрогени), ендогенні і екзогенні опіати (морфіноподібні речовини). [54] Важливу роль у регуляції апетиту і енергетичного обміну в організмі відіграють аферентні сигнали, що поступають з шлунково-кишкового тракту і обумовлені їжею. Після їди ендокринні клітини виробляють інгібітори прийому їжі (пептид YY3-36, холецистокінін, глюкагоноподібний пептид-1, шлункоінгібуючий поліпептид) і стимулятори (грелін). [55] До гормонів і інших біологічно активних речовин нервової системи, що впливають на харчову поведінку, також належать катехоламіни, серотонін, ангіотензиноген. Визначено, що зростання концентрації катехоламінів у відповідних ділянках центральної нервової системи провокує зміни апетиту. [56] Цим фактом зумовлено використання агоністів катехоламінів у якості препаратів з анорексигенною дією. Встановлено, що зростання їх активності в ділянках гіпоталамуса призводить до появи відчуття насичення і зменшення апетиту, а зниження активності – навпаки, посилює відчуття голоду. Визначено, що серотонін досягає найвищої активності після споживання вуглеводної або білкової їжі, що пояснюється особливостями обміну речовин і транспорту крізь гематоенцефалічний бар’єр триптофану – амінокислоти, яка є попередником серотоніну. [56,57]

Ключову роль в гомеостатичних функціях ліпостату відіграє жирова тканина. Адипоцити генерують біологічно активні речовини – адипокіни [58], декілька з них володіють істинними ендокринними характеристиками і впливають на зміни харчової поведінки [59], на енергетичний баланс організму, а також на розвиток багатьох патологічних станів, зокрема серцево-судинних захворювань. [60,61] Порушення балансу таких біологічно активних молекул стає плацдармом для розладу обміну вуглеводів та жирів. Вони вносять вклад в розвиток інсулінорезистентності і асоціюються з метаболічними ускладненнями при ожирінні. [62] Процес диференціації та дозрівання адипоцитів залежить від підвищеної експресії біологічно активних адипоцитокінів, таких як лептин, адипонектин і апелін. Адипокіни продукуються в специфічних регіонах. Лептин секретується переважно в підшкірній жировій тканині [63], в той час вісцеральна жирова тканина вважається головним джерелом оментину. [64] Лептин вважається гормоном насичення у зв’язку зі здатністю стимулювати вентромедіальні ядра гіпоталамуса та інгібувати імпульси в ветролатеральні ядра. Рецепторами до лептину, а також до інсуліну, володіють нейрони дугоподібного ядра гіпоталамуса, які здатні продукувати нейропептид Y. Пригнічення лептином утворення даного пептиду призводить до пригнічення апетиту, при цьому підвищується тонус симпатичної нервової системи, зростають витрати енергії. [65] Також серед добре вивчених адипокінів у розвитку метаболічних порушень приймають участь адипонектин (підвищує чутливість до інсуліну та запобігає ожирінню), резистин (приймає участь у розвитку інсулінорезистентності) та інші. [50]

Таким чином, згідно з гіпотезою про енергетичний дисбаланс, ожиріння розвивається в результаті порушення прямих і зворотних сигнальних гормональних взаємодій між жировою тканиною і гіпоталамусом, складного багатокомпонентного ієрархічного механізму контролю харчової поведінки. Це приводить до формування патогенних харчових поведінкових і метаболічних стереотипів. За впливом на харчову поведінку усі існуючи медіатори поділяються на орексигенні (грелін, норадреналін, галанін, нейропептид Y, β-ендорфін, соматоліберин) і анорексигенні (лептин, серотонін, дофамін, глюкагон, катехоламіни, вазопресин, тіроліберин, кортиколіберин). До існуючих вже відомих біологічно активних речовин завдяки сучасним дослідженням додаються нові, роль та місце яких у порушенні апетиту вивчається вченими у всьому світі.

Враховуючи той факт, що ожиріння є одним з найбільш поширених факторів ризику для багатьох серйозних захворювань, таких як ЦД 2 типу [66], досконале подальше розуміння ожиріння і порушень харчової поведінки має важливе значення в клініці внутрішніх хвороб, ендокринології, нейробіології. Встановлено, що такі нейробіологічні субстрати, як адипонектин, допамін, ендоканабіоїди, грелін, лептин, норепінефрин, оксітоцин, вазопрессин та ін. можуть визначати параметри в теорії ожиріння. [67] Продовження вивчення ожиріння на молекулярному рівні надасть можливість розробити його медикаментозне лікування.

1.1.3. Вплив несфатину-1 на систему ліпостату

В останні роки значна увага приділяється біологічно активній речовині, яка здатна впливати на процеси енергетичного метаболізму. Історія відкриття датується 1992 роком, коли було ідентифіковано протеїн з множинними функціональними доменами, що залучаються до аутоімунних процесів, запускають тригер утворення антитіл ДНК-активованими В-клітинами. Цей сигнальний пептид відіграє патофізіологічну роль при аутоімунних захворюваннях. [68]

Для пошуку цього сигнального пептиду була запропонована методика молекулярного клонування та визначення послідовності ДНК клітин, що мають походження як з мозкової, так і жирової тканин, з використанням набору PPAR-активатора, який стимулює гени в SQ-5 клітинах. Секвенування показало, що фрагмент комплементарної ДНК відповідає регіону гена, який кодує ДНК binding/EF-hand/acidic protein (NEFA або NUCB). [69,70]

Згодом було визначено, що існує два класи NUCB – NUCB1 та NUCB2, які є представниками гомологічного сімейства гену, мають спільне походження з одного попередника. NUCB2 завдяки посттрансляційному процесу за допомогою прогормону конвертази здатен розщеплюватися та утворювати пептиди з послідовними залишками амінокислот, що отримали назви: несфатин-1 (1-82), несфатин-2 (85-163), несфатин-3. [4]

Ряд досліджень дозволили встановити, що біологічною дією володіє саме несфатин-1, локалізація якого була визначена в тих структурах центральної нервової системи, що мають відношення до регуляції харчової поведінки. [4]

Несфатин-1-імунореактивні клітини було знайдено в таких регіонах мозку щурів, як супраоптичні нейрони, латеральна гіпоталамічна ділянка, ядра солітарного тракту, паравентрикулярні ядра гіпоталамусу. [71]

В 2008 році були представлені дані про нові регіони локалізації комплексу N1/NUCB2 в центральній нервовій системі щурів. На підставі імуногістохімічного аналізу автори встановили наявність несфатин-1-імунопозитивних клітин в додаткових гіпоталамічних ядрах, таких як дорсомедіальні ядра, перивентрикулярні ядра. [72]

Несфатин-1-імунореактивність також характерна для інших регіонів мозку пацюків: встановили локалізацію N1/NUCB2 у піріформній корі (piriform cortex), корі острівкової долі (insular cortex), ендопіріформному ядрі (endopiriform nucleus), прилеглому ядрі (nucleus accunbens), латеральній перегородці (lateral septum), центральній вентролатеральній мозковій речовині (central ventrolateral medulla), ретикулярному гігантоклітинному ядрі (gigantocellular reticular nucleus) та клітинах Пуркіньє мозочку (Purkinje-cellset the cerebellum). [73]

У доповнення до регіонів центральної нервової системи несфатин-1-імунореактивність була виявлена в спинному мозку, а саме в симпатичних і парасимпатичних нейронах грудного, поперекового та крижового відділів. [73]

Дуже важливими є наукові факти про спільну локалізацію несфатину-1 з мозковими трансмітерами, які залучені до регуляції апетиту та голоду. [74]

Імунохімічний аналіз виявив сумісну локалізацію N1/NUCB2 с вазопресином і окситоцином в нейроендокринних нейронах, тиреотропін-рилізинг гормоном, кортикотропін-рилізинг гормоном, соматостатином, нейротензином в мілкоклітинних нейроендокринних нейронах паравентрикулярних ядер. [75,76]

N1/NUCB2-імунопозитивні нейрони також локалізуються в дугоподібних ядрах мозку (arcuate nucleus) і спільно існують с пропіомеланокортином, кокаїн/амфетамін-регульованим пептидом, але не з нейропептидом Y аутозв’язаного білка нейронами. [77]

Значна кількість гіпоталамічних нейронів, згідно досліджень на щурах, має спільні функціональні взаємозв’язки з меланоцитоконцентруючим, меланоцитостимулюючим гормоном, пропіомеланокортином, кокаїн/амфетамін регулюючим пептидом, нейропептидом Y. [77,78] Також встановлено, що існують периферичні джерела несфатину-1. Матрична РНК експресує несфатин-1 в таких органах, як шлунок, що було встановлено у гризунів. [79,80] За допомогою імуногістохімічних методик на клітинному рівні вивчали імунореактивність несфатину-1 в ендокринних клітинах слизової оболонки шлунку щурів і встановили, що експресія матричної РНК N1/NUCB2 в шлунку була в 24 рази вищою в порівнянні з мозком і в 12 разів вища у порівнянні з серцем. [80] Встановлено, що ендокринні клітини шлунку синтезують та декретують грелін та несфатин-1 як орексигенний та анорексигенний гормони. [81]

За даними R. Gonzales [82] зі співавторами несфатин-1-імунопозитивні клітини підшлункової залози мають співіснування з β-клітинами, які продукують інсулін цього органу. Характерно, що панкреатичні β-клітини мали ідентичний субклітинний розподіл N1/NUCB2 та інсуліну. [83]

Іншим потенційним джерелом периферичного несфатину-1 є жирова тканина, яка розглядається як ендокринний орган, багатий на молекули, що відповідні за регуляцію насичення. [84] Незважаючи на те, що гіпоталамус є провідним центром контролю енергетичного балансу, жирова тканина виконує важливу роль як інтеграційний фактор метаболічної активності завдяки комунікації з периферичними органами і мозком через біологічні активні речовини – адипокіни. M.Ramanjaneya [85] встановив, що матрична ДНК NUCB2 та несфатину-1 та його секреція в підшкірній жировій тканині були достовірно вищі в порівнянні з другими периферичними депо людини та миші. Подальшими науковими фактами було встановлення цими авторами даних про те, що експресія матричної ДНК NUCB2 та несфатину-1 в жировій тканині та преадипоцитах регулюється такими метаболічними регуляторами, як цитокіни, інсулін, кортикостероїди, які є важливими для енергетичного гомеостазу, що дало підставу розглядати несфатин-1 як новий адипокін.

Визначення біологічної ролі N1/NUCB2 було проведено незалежними лабораторіями переважно на експериментальних тваринах з використанням нейроанатомічних досліджень та функціонального тестування. За результатами цих спостережень науковцями було підтверджено, що фізіологічна роль цієї системи полягає в регуляції харчової поведінки та, відповідно, маси тіла у відповідь на зміни метаболічного стану.

Важливим біологічним ефектом несфатину-1 розглядається його здатність знижувати апетит, що дало підставу розглядати цей пептид як молекулу насичення. [86] По-перше, за даними імуногістохімічного дослідження встановлено, що N1/NUCB2 локалізується в регіонах гіпоталамусу, які відіграють ключову роль в контролі споживання їжі, а саме у таких гіпоталамічних ядрах, як паравентрикулярні, дугоподібні, супраоптичні, в боковій гіпоталамічній зоні, в ядрах солітарного тракту, таким чином ці показники залучаються до центральної ланки каскаду, що контролює споживання їжі. [87] По-друге, в паравентрикулярних ядрах гіпоталамусу щурів було встановлено селективне зниження матричної ДНК N1/NUCB2 під час голодування і відновлення його рівня при відновленні прийому їжі. [76] По-третє, було описано, що інтрацеребровентрикулярна ін’єкція аміно-кінцевого фрагменту N1/NUCB2 дозозалежно здійснювала анорексигенний ефект протягом 6 годин, проте ін’єкція інших фрагментів, що походять з NUCB2 (несфатину-2, несфатину-3, несфатину-2/3) не приводила до зниження апетиту. [80,88]

За даними H.Shimizu [89] та співавт. центрально введений щурам рекомбінантний несфатин-1 людини, мишей, щурів був здатний знижувати споживання їжі.

Імунна нейтралізація несфатину-1 за допомогою методики моделювання knockdown шляхом введення інтрацеребровентрикулярно щурам антисенс олігонуклеотида проти гена, що кодує N1/NUCB2, стимулювало апетит і збільшувало споживання їжі. [74]

При проведенні структурного аналізу проведено ідентифікацію активного домену молекули несфатину-1, що впливає на пригнічення апетиту. Встановлено три різні фрагменти протеїну несфатин-1: Н-кінцевий фрагмент, середній фрагмент та С-кінцевий фрагмент, і проведено тестування цих фрагментів як факторів споживання їжі. Цей аналіз показав, що тільки середній фрагмент несфатину-1 індукує анорексигенну відповідь і є центральним компонентом регуляції контролю їжі. [90] Також вченими було встановлено, що анорексигенний механізм несфатину-1 незалежний від ефектів лептина, тому що несфатин-1 був здатний пригнічувати споживання їжі у гризунів, які були інактивовані мутацією рецепторів лептину в умовах лептин-резистентності і ожиріння, індукованого дієтою. [86,91]

Двома групами дослідників було визначено, що у гризунів несфатин-1 може проникати через гемато-енцефалічний бар’єр, досягати мозку і здійснювати анорексигенну відповідь після периферичного (фармакологічного) введення Х(М30), що містить 30 амінокислот. [92,93]

Клінічні дані показали деякі протилежні результати стосовно рівня несфатину-1 у людей з різним метаболічним станом. Згідно досліджень T. Tsuchiya [94] у чоловіків без ожиріння був визначений обернений кореляційний зв'язок між ІМТ і рівнем несфатину-1 натще, який був визначений за допомогою несфатин-1-специфічного ELISA, що підтверджує роль несфатину-1 в регуляції маси тіла у людей. В інших дослідженнях виявлено позитивну кореляцію між рівнем N1/NUCB2 в плазмі крові і ІМТ зі зниженням цього рівня при анорексії [95] і підвищенням рівня у осіб з ожирінням [85], що вказує на можливість змін рівня циркулюючого несфатину-1 від коливання жирової маси.

В дослідження B. K. Tan [96] було включено 18 чоловік і 20 жінок віком 19-80 років з ІМТ 16,2-38,1. Рівень несфатину-1 в плазмі та цереброспінальній рідині було досліджено за допомогою методу ELISA. Було продемонстровано, що спинномозкова рідина містить несфатин-1, що може вказувати на те, що N1/NUCB2 фізіологічно розщеплюється в мозку. У осіб з наявністю ожиріння відносно показників обстежених з нормальною масою тіла встановлено нижчий рівень N1/NUCB2, що вказує на зменшення несфатину-1 з циркуляції до мозку і пригнічення центральної дії впливу на споживання їжі та масу тіла. Цими авторами було показано, що співвідношення спинномозкова рідина / плазма N1/NUCB2 негативно асоціювалось з ІМТ, масою тіла, масою жирової тканини, а також з рівнем глюкози крові. Як для худих осіб, так і при наявності ожиріння, характерна лінійна залежність між рівнем N1/NUCB2 в цереброспінальній рідині і плазмі.

На великій когорті людей встановлено асоціацію між поліморфізмом гену несфатину, NUCB2 і ожирінням, що надає генетичне підґрунтя для схильності або протекції розвитку ожиріння. [97]

Наведені літературні дані стосовно біологічної дії несфатину-1 дають підстави для майбутнього практичного застосування метаболічних ефектів цього адипокіну. Згідно H. Shimizu [89] та співавторів, несфатин-1 може бути корисним для клінічної практики с погляду на два аспекти. По-перше, для діагностики захворювань, що супроводжуються ожирінням, дисглікемією, дисліпідемією. По-друге, несфатин-1 представляє собою цільову модель для створення терапевтичних засобів для лікування осіб з ожирінням, тому що системне або локальне введення ліків на основі несфатину-1 спроможне покращити метаболічний профіль, знизити масу тіла у пацієнтів з ожирінням та метаболічним синдромом. [86] Пропонується найбільш оптимальний метод лікування авторами, які досліджували ефективність несфатину-1, введеного в білатеральні носові пазухи пацюків Wistar і встановили значне пригнічення споживання їжі протягом 6 годин. [98] По закінченні цього проміжку часу анорексигенний вплив несфатину-1 зникав. На підставі цих спостережень автори припускають, що такий шлях введення препарату, що досягає мозку, слід розглядати як один з кандидатних методів лікування ожиріння у людей. Приведені дані аргументують положення, що N1/NUCB2 є новим специфічним адипокіном, що експресується в жировій тканині/адипоцитах. [85] Експресія несфатину-1 підвищується при ожирінні і його рівень змінюється при голодуванні та прийомі їжі. Таким чином, N1/NUCB2 можливо включати до постійно зростаючого переліку молекул, які секретуються адипоцитами і змінюються при дисметаболічних станах. Потрібні подальші наукові розробки для визначення ролі несфатину-1 в біології жирової тканини.

Клінічні дані показали, що подібні процеси відбуваються у людини на підставі наявності достовірної лінійної кореляції між концентрацією N1/NUCB2 в плазмі і цереброспінальній рідині у худих осіб і, в меншій мірі, у осіб з ожирінням. [96] Ці експерименти підтверджують, що як ендогенний, так і периферично введений екзогенний несфатин-1 може досягати мозку і пригнічувати харчову поведінку.

Інтраперітонеальне введення несфатину-1 мишам з лептинорезистентістю та генетичним ожирінням, генетичним діабетом та у мишей, що отримували протягом 28 діб їжу з 45% жирів, дозозалежно пригнічувало споживання їжі протягом 3 годин. [91,92] Це вказує на те, що гіпоталамічний сигнал лептина не присутній в тому каскаді, яким несфатин-1 викликає анорексію, та ефекти несфатину-1 мають лептин-незалежний механізм. Підшкірні ін’єкції несфатину-1 також блокували прийом їжі, цей ефект спостерігався протягом 14 годин після введення, і анорексигенна дія підшкірної ін’єкції несфатину-1 була більш виразною, ніж інтраперітонеальне введення. [91]

Також дослідниками було визначено, що несфатин-1 не тільки впливає на харчову поведінку, а також на рівень температури тіла. [5,90] Дизайн дослідження полягав у визначенні температури тіла, фізичної активності, споживання їжі, частоти серцевих скорочень у щурів протягом 48 годин після введення в шлуночок мозку несфатину-1. Нейрони N1/NUCB2, що активуються холодом та відповідальні за адаптацію до його змін, були визначені в ядрах мозку. Встановлено, що протягом 2 діб після введення несфатину-1 у щурів знизилось споживання їжі і, незалежно від часу ін’єкції, паралельно підвищувалась температура тіла, поступово збільшувалась частота серцевих скорочень. Автори дослідження приходять до висновку, що несфатин-1 здійснює значний пролонгований ефект на споживання їжі та температуру тіла, цей вплив може варіювати залежно від часу введення несфатину-1 протягом доби. [5] Більшість нейронів системи N1/NUCB2 чутливі до холоду, що є підставою вважати їх ключовими центрами терморегуляції, тим самим несфатин-1 є більш значним потенційним фактором енергетичного гомеостазу, ніж передбачалось раніше. [90]

Таким чином, протеїн нуклеобіндин-2 було ідентифіковано декадою тому та показано, що він залучається до внутрішньоклітинних процесів. [99] Несфатин-1 знижує масу тіла, що підтверджує його роль як нового анорексигенного фактора і модулятора енергетичного дисбалансу. [100]

В світі епідемії ожиріння і патологій, розвиток яких асоційований з ним, встановлення нових механізмів, відповідальних за споживання їжі, відіграє велике значення для створення ліків, направлених на терапію пацієнтів з ожирінням, з урахуванням того, що більшість з них має знижену чутливість до лептину (лептинорезистентність), а впливи несфатину на енергетичний гомеостаз лептинонезалежні.

Незважаючи на те, що наші знання стосовно регуляції та ефектів N1/NUCB2 як нового анорексигенного пептиду значно збагатились за останні роки, залишається нез’ясованим ще питання щодо процесів регуляції NUCB2 і синтезу несфатину-1, а також ідентифікація, локалізація і регуляція його рецепторів.

* 1. **Патогенетичні та клінічні особливості гіпертонічної хвороби, асоційованої з дисглікемією**

Зростаюча захворюваність на цукровий діабет у всьому світі призвела до того, що станом на січень 2016 року це захворювання встановлено більш ніж у 1,2 млн. українців. [101] Абсолютна більшість з них мають цукровий діабет (ЦД) 2-го типу. І надалі відмічається невпинне збільшення кількості хворих. Окрім того, припускається, що більш ніж половина випадків залишаться недіагностованими. Ще більша кількість людей матимуть стани, що передують розвитку ЦД 2-го типу, такі як гіперглікемія натще, порушення толерантності до глюкози, діабет вагітних та еуглікемічна резистентність до інсуліну. Більшість нових випадків ЦД 2-го типу виявляється на тлі, так званого, вестернізованого способу життя, високо жирової дієти та гіподинамії, що веде до підвищення ризику розвитку ожиріння, інсулінорезистентності, компенсаторної гіперінсулінемії та, як наслідок, порушенню функції β-клітин підшлункової залози та ЦД 2-го типу.

1.2.1. Сучасна лабораторна трактовка порушень обміну вуглеводів.

Враховуючи шкалу стратифікації серцево-судинного ризику SCORE, гіперглікемія натще та порушення толерантності до глюкози повинні вважатися самостійними (окрім цукрового діабету) факторами ризику. [102] Саме встановлення рівня постпрандіальної глікемії є більш точним методом прогнозування ризику серцево-судинних захворювань, ніж рівень глікемії натще. Це підтверджують результати DECODE (Diabetes Epidemiology Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in European Trial), в якому оцінювали ризик смерті при різних варіантах порушень вуглеводного профілю, і наявність постпрандіальної гіперглікемії (через 2 години після навантаження глюкозою) супроводжувалась достовірним зростанням ризику смерті від будь-якої причини. [103]

Предіабет визначається як проміжний метаболічний стан між нормоглікемією та діабетом та включає такі стани, як порушення глікемії натще та порушення толерантності до глюкози. [104] Незважаючи на те, що порушена толерантність до глюкози визначається при концентрації глюкози на рівні 7,8–11,0 ммоль/л через 2 години після проведення перорального глюкозотолерантного тесту, порогове значення глікемії натще залишається суперечливим. Всесвітня організація охорони здоров’я (WHO) трактує порушення глікемії натще як рівень глюкози в межах 6,1–6,9 ммоль/л [101], тоді як Американська діабетична асоціація (ADA) рекомендує дотримуватися критеріїв 5,6–6,0 ммоль/л. [9] Рекомендації ADA щодо рівня глікемії натще викликають сумніви серед вчених та не приймаються іншими міжнаціональними рекомендаціями по веденню діабету. [102] Деякі дослідники, які протистоять трактуванню ADA, вважають, що такий діапазон глікемії значно збільшує поширеність того, що класифікується як порушення глюкози натще без будь-якої чіткої асоціації з клінічними ускладненнями, особливо для серцево-судинних захворювань та смертності від усіх причин. [105] Хоча деякі проспективні дослідження показали, що критерії ADA 2016 року з порушенням рівня глюкози натще з більш низьким пороговим значенням пов'язані з підвищеним ризиком серцево-судинних захворювань, інші дослідження не виявили подібних зв'язків. [103,106] Крім того, ADA також пропонує вважати рівень глікозильованого гемоглобіну A1c в межах 5,7–6,4% як додатковий маркер для визначення предіабету, тоді як the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [107] та the International Expert Committee [108] запропонували використовувати більш високі критерії (6,0–6,4%). Не зрозуміло, чи корисний підвищений рівень HbA1c для визначення предіабету та прогнозування майбутніх серцево-судинних захворювань.

За даними метааналізу, що включав понад 1,5 млн. обстежених хворих, було підтверджено, що предіабет, визначений як порушення глюкози натще або порушення толерантності до глюкози, був пов'язаний з підвищеним ризиком приєднання серцево-судинних подій, ішемічної хвороби серця, інсульту та смертності від усіх причин. [109]

Відповідно до даних метааналізу і проспективних досліджень в більшості східних країн реєструється від 4,35 до 6,35 % осіб з ізольованою порушеною толерантністю до глюкози. [110] У дослідженні Diabetes Prevention Program перехід порушення толерантності до глюкози в цукровий діабет 2-го типу спостерігався приблизно в 10 % випадків щорічно. [111] Проте у третини осіб предіабет не прогресує, більш того, в 30 % випадків показники глюкози можуть нормалізуватися. [112]

1.2.2. Глюкометаболічний дисбаланс та клінічний перебіг гіпертонічної хвороби

Необхідно враховувати, що в основі дисглікемії, також як і інших метаболічних порушень (ожиріння, дисліпідемії) лежить єдиний патогенетичний механізм – інсулінорезистентність, що характеризується гіперінсулінемією. Виявлення предіабету надзвичайно важливе, тому що саме на цій стадії відбувається накопичення факторів ризику, які сприяють запуску патофізіологічного каскаду атеросклерозу коронарних, церебральних і периферичних судин, що істотно збільшує захворюваність і смертність у всьому світі. [113-116]

У статті E.S. Ford [117] наведено систематичний огляд публікацій, присвячених взаємозв'язку предіабету і серцево-судинного ризику. Відповідно до даних літератури відносний ризик серцево-судинних захворювань у осіб з гіперглікемією натще коливається від 0,65 до 2,50; сумарний ризик становить 1,20, тобто зростає на 20%. Важливо, що для осіб з предіабетом характерні атерогенні процеси, такі як імунне запалення, протромботичні стани, ендотеліальна дисфункція, аналогічні таким при ЦД 2-го типу, що служить прогностичним маркером ризику макросудинних ускладнень. [104,113]

У клінічних дослідженнях отримані підтвердження несприятливого впливу межових рівнів глюкози на серцево-судинну захворюваність і смертність. Ще у Фремінгемському епідеміологічному дослідженні вказувалося на те, що у осіб обох статей з порушеною толерантністю до глюкози і артеріальною гіпертензією значно частіше розвиваються серцево-судинні події в порівнянні з особами з артеріальною гіпертензією та нормоглікемією. [118]

Встановлено, що ступінь кальцифікації коронарних артерій у осіб з предіабетом в 6,7 рази вище, ніж у здорових. [119] Результати Mexico City Diabetes Study продемонстрували, що товщина комплексу інтима-медіа загальної та внутрішньої сонної артерії була значно більше у осіб з предіабетом, ніж у осіб з нормальними показниками глюкози. [120]

У дослідженні DECODE проведено порівняльний аналіз впливу різних типів дисглікемії на частоту серцево-судинної смертності. При цьому відзначено значне збільшення аналізованого показника при обох формах предіабету, однак більш агресивний ефект відзначений при порушеній толерантності до глюкози в порівнянні з гіперглікемією натще. [121]

У статті Lee M. [122] представлений огляд 62 досліджень, в яких підсумовано аналіз даних 760 925 учасників з 15 проспективних когортних досліджень. В результаті проведеного аналізу встановлено, що особи з предіабетом (з глікемією натще 6,1–6,9 ммоль/л) або з порушеною толерантністю до глюкози, мали помірний ризик майбутнього інсульту. Використання критеріїв гіперглікемії натще, запропонованих ADA (5,6–6,9 ммоль/л) показало відсутність асоціації з підвищеним ризиком інсульту. Проте після виключення досліджень, в які були включені хворі з діабетом або з гіперглікемією натще, або з комбінацією гіперглікемії натще і порушеною толерантністю до вуглеводів, був виявлений зв'язок глюкометаболічних порушень з інсультами. Дані результати підтверджують положення про те, що постпрандіальні показники глюкози є більш суворим предиктором макросудинних ускладнень, ніж рівень глюкози натще. [123]

Розвиток цукрового діабету 2 типу в 65 % випадків також відбувається в зв'язку з підвищенням маси тіла. Захворюваність кардіоваскулярної патологією при ЦД 2-го типу вище в 3–4 рази, смертність від цієї патології досягає 80–90 % випадків. Судинні ускладнення, включаючи погіршення скоротливої здатності міокарда і проліферативні зміни, є найбільш важливими ускладненнями, асоційованими з ЦД. Встановлено, що макросудинні ураження починаються набагато раніше розвитку ЦД 2-го типу, коли рівень глікемії незначно перевищує нормальні показники. [124] Природне прогресування від стану нормоглікемії до ЦД 2-го типу визначають поняттям «предіабет», яке включає в себе гіперглікемію натщесерце та/або порушення толерантності до глюкози. Інсулінорезистентність, яка виникає у більшості хворих з ожирінням і дисглікемією, є одним з основних пускових механізмів посилення кардіоваскулярного ризику, так як сприяє розвитку дисліпідемії зі збільшенням рівня тригліцеридів, холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності. Також при супутньому ЦД 2-го типу знижуються протективні властивості ліпопротеїдів високої щільності. [125] Таким чином, у хворих на ГХ у поєднанні з ожирінням розвивається атерогенна спрямованість дисліпідемії. [19]

1.2.3. Гіпоталамічний контроль гомеостазу глюкози

Ожиріння призводе до порушення толерантності до глюкози, інсулінорезистентності, що часто трансформується в ЦД 2-го типу. [126-128] Становлення цукрового діабету, як правило, характеризується порушеннями метаболізму глюкози, серед яких найбільш типовими є інсулінорезистентність, підвищений рівень глюкози натще і порушення толерантності до глюкози. Лікувальна тактика при порушеній глюкозотолерантності часто досить складна через недостатнє розуміння механізмів, за якими надмірне харчування погіршує гомеостаз глюкози.

Сучасні дослідження продемонстрували, що ядра гіпоталамусу в центральній нервовій системі є основними центрами, чутливими до загального енергетичного балансу та які можуть впливати на швидкість метаболізму і гомеостаз глюкози. [129,130] Недавні дослідження показали, що в цих функціях приймають участь ендокринні клітини шлунку. [131] Шлункові X/A-подібні ендокринні клітини синтезують і виділяють грелін і несфатин-1, які діють як орексигенний та анорексигенний гормони відповідно. [81,132] У той час як ряд досліджень сфокусовано на ролі греліну в контролі апетиту та метаболізму глюкози через вплив на гіпоталамічні нейрони, відомостей щодо механізмів впливу несфатину-1 недостатньо.

Подальші дослідження підтвердили експресію несфатину-1 у слизовій оболонці шлунка [80,81] та наявність його у циркуляції [93,132]. Цікаво, що імунореактивність греліну і несфатину-1 виявляється в тих самих X/A-подібніх ендокринних клітинах, але в окремих скупченнях везикул. [80] Експресія несфатинової мРНК в 10 разів вища в слизовій оболонці шлунку, ніж у мозку, що свідчить про те, що шлунок є основним джерелом циркулюючого несфатину-1. [80] Також встановлено, що несфатин-1 проникає крізь гематоенцефалічний бар’єр, тобто існує можливість того, що синтезований в шлунку несфатин-1 може діяти централізовано. [92,93]

Недавні спостереження також свідчать про потенційну дію периферичного несфатину-1 у контролі гомеостазу глюкози. [15,133,134] Рівень несфатину-1 плазми крові негативно корелює з рівнем глюкози у щурів та у людей з діабетом. [135] Несфатин-1 збільшує глюкозо-індуковане вивільнення інсуліну з β-клітин підшлункової залози шляхом прямої дії зі збільшенням потоку Ca2+ через кальцієві канали. [136]

Tsuchiya T. зі співавторами [94] встановили значний негативний кореляційний зв’язок несфатину-1 з ІМТ, відсотком та масою жиру в організмі та рівнем глікемії натще. Рівень несфатину-1 після проведення перорального глюкозотолерантного тесту змінювався несуттєво.

В результаті дослідження, проведеного Li Z. та співавт. [16], було встановлено, що периферичне введення несфатину-1 впливає на метаболізм глюкози через дію на скелетні м’язи, жирову тканину і печінку. Так, було показано, що тривале введення несфатину-1 покращує глюкозотолерантність та чутливість до інсуліну у мишей як при нормальному харчуванні, так і при висококалорійному; несфатин-1 підвищує секрецію інсуліну та експресію транспортера глюкози (GLUT4).

Інсулінорезистентність та зниження продукції інсуліну визначають значний спектр метаболічних захворювань, що вражають велику кількість популяції. [127]

Yang M. [137] та співавтори своїми дослідженнями довели, що несфатин-1 модулює автономні процеси контролю гомеостазу глюкози.  Але як і на якому рівні це відбувається, залишається не до кінця з’ясованим. [138] Схематично це можна пояснити взаємовідношенням між несфатином-1 та меланокортиновою системою.

Велике значення мають ефекти гіпоталамічних нейронів. Більшість гіпоталамічних нейропептидів та нейротрансміттерів, що регулюють апетит, також впливають на периферичний метаболізм глюкози. [139]

Дослідження довели наявність механізмів, що регулюють чутливість периферичних тканин до інсуліну через модуляцію автономної активності рецепторів лептину та меланокортину, які експресуються гіпоталамічними та екстрагіпоталамічними нейронами. [139-141]

Дійсно, ефективний контроль гомеостазу глюкози інсуліном потребує діяльності інсулінових рецепторів, що експресують в гіпоталамусі. [129] Зниження відповіді гіпоталамічних нейронів на сигнали метаболічних компонентів, таких як інсулін, глюкоза та лептин, розглядається як фактор, що вносить свій вклад в погіршення метаболічного гомеостазу при ожирінні. [140,142]

Експериментальні дані підтверджують зв'язок між несфатином-1 та меланокортиновою системою. Але не зовсім зрозуміло, якщо меланокортинові нейрони в паравентрикулярних регіонах відповідні за ефекти несфатину-1 стосовно споживання їжі і відповідні за модуляцію цих ефектів, то яким чином здійснюється автономна функція несфатину-1 в інших регіонах мозку. Встановлено, що експресія NUCB2 в паравентрикулярних нейронах стимулюється центральним введенням α‑меланоцитстимулюючого гормону, в той час як анорексигенна відповідь на несфатин-1 блокується антагоністом рецепторів мелонокортину-4 SHU9119. [88]

Представляє інтерес пошук механізмів, за допомогою яких центральна сигнальна система меланокортину впливає на ефекти несфатину-1 щодо гомеостазу глюкози. В роботі Rossi J. [143] встановлено, що рецептори меланокортину-4, що експресуються холінергічними нейронами, регулюють баланс енергії та гомеостаз глюкози, що відбувається за рахунок впливу на дію інсуліну. [144] Не тільки центральні, але й периферичні рецептори меланокортину-3 відіграють роль в гомеостазі енергії та її дисбалансу внаслідок генетично обумовлених порушень їх функцій. [145]

Серед ефектів несфатину-1 привертає увагу його вплив на формування інсулінорезистентності при ожирінні. Для відповіді на ці питання необхідно мати більш поширену та доказану інформацію стосовно ідентифікації рецепторів цього пептиду, які функціонують у мозку та на периферії. Вивчення цих рецепторів, а також внутріклітинної сигнальної системи є необхідним для подальших досліджень з метою встановлення механізму ефектів несфатину-1. Не зовсім зрозуміло, де і яким чином відбувається перетворення протеїну NUCB2 в несфатин-1, можливо в мозку, разом з тим, знайдено циркулюючий несфатин-1 в цереброспінальній рідині пацюків і плазмі людини. [85,86]

На додаток до своєї первинно ідентифікованої функції контролю харчової поведінки, несфатин-1 демонструє широкий спектр властивостей, окрім впливу на метаболізм глюкози. За даними досліджень, даному пептиду притаманно гальмування секреції шлункової кислоти [146] та рухливості шлунково-кишкового тракту [147], контролю рідкого та електролітного гомеостазу [148], інгібування адипогенезу [149], протидія NO-залежній вазодилатації [150], кардіопротекція від ураження ішемією / реперфузією [151]. Також, враховуючи ко-експресію N1/NUCB2 в нейронах гіпоталамусу разом з меланінконцентруючим гормоном, вчені припускають й інші властивості несфатину-1, окрім регуляції харчової поведінки. [152-155] Несфатин-1 може бути задіяний і в інших важливих інтегральних функціях мозку, що включають сигнальну систему меланінконцентруючого гормону, починаючи від автономної регуляції, стресу, настрою та розладів сну. [98]

Декілька досліджень акцентували увагу на несфатині-1 як на новому кардіомаркері. Серед них Feijoo-Bandin [156] та Sengel A. [157], які в своїх дослідженнях проливають нове світло на вплив периферичного N1/NUCB2 і дають чіткі докази продукції пептиду і в серці в тому числі. Кілька наявних досліджень показують, що пептид впливає на енергетичний обмін кардіоміоцитів мишей та людини, виявляючи інсуліноподібні ефекти та покращуючи споживання глюкози кардіоміоцитами. [151,156,157] В міокарді щурів несфатин-1 таким чином безпосередньо пригнічує скоротливість, а також обмежує пошкодження ішемії/реперфузії, що, за припущенням дослідників, може бути пов’язано із взаємодією несфатину-1 з натрійуретичним пептидом. [158]

Деякі дослідження свідчать про зв'язок між несфатином-1 та рівнями систолічного та діастолічного АТ. Несфатин-1, як повідомляється, відіграє певну роль у розвитку гіпертонії, особливо у людей з ожирінням. [159,160] Інтрацереброспінальне введення несфатину-1 підвищувало АТ у гризунів. [161] Автори трактують це по-різному. Високий рівень несфатину-1 може призводити до гіпертонії, збільшуючи запалення та дисфункцію ендотелію, що пояснюється значним зв’язком з прозапальними цитокінами. [162,163] Також несфатин-1 має гіпертонічний ефект через його центральну взаємодію з рецепторами окситоцину. [164] У дослідженнях, проведених з антагоністами рецепторів меланокортину та окситоцину, впливу несфатину-1 на харчову поведінку та АТ встановлено не було. У паравентрикулярних ядрах гіпоталамусу несфатин-1, ко-локалізований з окситоцином, стимулює секрецію окситоцину шляхом деполяризації. Відомо також, що несфатин-1 активує систему меланокортину за допомогою окситоцину. Саме тому вважається, що його гіпертонічний ефект асоціюється з центральними окситоциновими або меланокортиновими шляхами. Але до сих пір не було детальної інформації про те, чи впливає несфатин-1 на ці дві системи одночасно або в певному порядку. [85,90,158,165] Було показано, що внутрішньовенне введення несфатину-1 викликає вазоконстрикцію у гризунів через інгібування продукції оксиду азоту NО і спричиняє підвищення АТ. [160] Систематичне периферичне введення несфатину-1 знижує рівень ендотеліальної синтази оксиду азоту eNOS в плазмі. [161] Згідно з цими результатами, можна припустити, що підвищення АТ виникає також через вазоконстрикцію.

З огляду на ці функції вплив несфатину-1 на гомеостаз глюкози та його потенційні механізми залишаються неоднозначними.

1.2.4. Центральні та периферичні ефекти несфатину-1 на секрецію глюкагону, інсуліну, формування інсулінорезистентності

За даними R. Gonzales [166] несфатин-1-імунопозитивні клітини підшлункової залози мають співіснування з β-клітинами, що продукують інсулін. Встановлено, що несфатин-1 потенціює вивільнення інсуліну з β-клітин підшлункової залози і його дію на печінку, тим самим приймаючи участь у забезпеченні енергією. Вчені припускають, що порушення експресії, екскреції та/або активності N1/NUCB2 може бути ланкою патогенезу розвитку ЦД 2-го типу, ожиріння та метаболічного синдрому. [167]

Sahin FK та співвавт. [162] у своєму дослідженні показали, що HOMA‑IR та показники ліпідного профілю мають сильну позитивну кореляцію з рівнем несфатину-1, особливо у групі хворих з ожирінням та інсулінорезистентністю. Також цими авторами було зроблено припущення про те, що високий рівень несфатину-1 може індукувати гіперглікемію.

Разом з тим, автори підкреслюють, що роль несфатину-1 в патогенезі інсулінорезистентності ще не зовсім зрозуміла і потребує подальшого вивчення. Так, підвищена продукція несфатину-1 у хворих на ожиріння та інсулінорезистентність може розглядатись як захисний механізм організму проти гіперглікемії та ожиріння. [15] Таким чином, як високий рівень несфатину-1, так і низький може бути ознакою патогенетичної небезпеки?

В 2010 році вчені роблять перші висновки з виявлення імунореактивності N1/NUCB2 в β-клітинах та її відсутність в інших клітинах підшлункової залози у людей та гризунів. [83] З точки зору функціональної значимості експериментальними даними було підтверджено, що насичення глюкозою викликає помірне, але достовірне підвищення рівня несфатину-1, джерелом чого є β-клітини. Тоді як внутрішньовенне введення несфатину-1 мишам з ожирінням та гіперглікемією значно знижує рівень глюкози в крові та цей ефект був часо-, дозо- та інсулінозалежним. [135] Це підтверджує антигіперглікемічний ефект несфатину-1.

Важливими є дані про те, що середній рівень несфатину-1 в плазмі крові виявився зниженим у пацієнтів з ЦД 2-го типу у порівнянні зі здоровими особами. [168] Незважаючи на такі значні спостереження, треба також підкреслити, що кількість несфатину-1, секретуємого у відповідь на насичення глюкозою в експериментальних умовах, була у 8 разів нижча за кількість інсуліну [83], а також те, що рівень циркулюючого несфатину-1 не зростає постпрандіально (в т.ч. після ін’єкції глюкози) у здорових людей [168], хоча в експериментальній роботі у гризунів з ЦД 2-го типу цей рівень знижувався. [83] Підсумовуючи отримані дані, можна сказати, що такі спостереження зменшують потенціальну можливість розробити контроль над функціонуванням підшлункової залози (у разі її патофізіологічних змін), та дозволяють припустити перш за все локальні, ніж ендокринні, функції панкреатичного несфатину-1 в регуляції метаболізму.

Ще в одному експериментальному дослідженні було показано прямий дозозалежний глюкозо-залежний інсулінотропний ефект несфатину-1 у мишей. [12] Встановлено, що при високому рівні глюкози (більше 16,7 ммоль/л) спостерігається підвищення рівня несфатину-1 в 4 рази більше за його підвищення при низькому (2,0 ммоль/л) рівні глікемії.

Пізніше клінічні дані показали зниження в плазмі крові хворих на ЦД 2-го типу рівня N1/NUCB2 в порівнянні зі здоровими особами, що підтверджує потенційну роль цієї системи для формування гіперфагії при цукровому діабеті. [6]

Периферичне введення несфатину-1 призводило до достовірного підвищення секреції інсуліну у щурів [169], а також в ізольованих клітинах острівків підшлункової залози у людей. [14] Інсулінотропний ефект несфатину-1 імовірно опосередковується стимуляцією потоку Ca2+ крізь кальцієві канали L-типу в β-клітинах підшлункової залози, що було представлено на мишах. [136]

Згідно досліджень Li Z. та співаторів [16], в плазмі крові мишей з нормальною масою тіла помірно підвищувався рівень інсуліну у відповідь на систематичне периферичне введення несфатину-1. Також показано, що рівень інсуліну залишається незмінним у мишей з ожирінням після введення несфатину-1, що підтверджує, що несфатин-1 змінює метаболізм глюкози іншим механізмом, а не тільки прямим ефектом на секрецію інсуліну. Більшість досліджень як in vivo, так і in vitro, встановили схожі тенденції щодо того, що несфатин-1 збільшує фосфорилювання протеїнкінази АКТ, стимульоване інсуліном в скелетних м'язах, жировій тканині та печінці у мишей, що отримують нормальну дієту. Цей ефект був виявлений лише у скелетних м'язах та жировій тканині у мишей, яких годували дієтою з високим вмістом жиру. У попередніх дослідженнях центральне введення несфатину-1 дозволило підвищити рівень сигналізації рецептора інсуліну в печінці у щурів, що отримували дієту з високим вмістом жиру. [170]

Gonzalez зі співавторами [12] підкреслювали тканинно-специфічну диференційовану реакцію на несфатин-1 в скелетних м’язах та жировій тканині. Yang M. та співавтори [137] виявили, що несфатин-1 активізує гіпоталамічні нейрони в аркуатних та паравентрикулярних ядрах, тим самим підвищуючи чутливість до інсуліну за рахунок зниження глюконеогенезу в печінці та сприяє периферичному засвоюванню глюкози в скелетних м’язах. Таким чином, несфатин-1 впливає на метаболізм глюкози прямими та периферичними механізмами шляхом підвищення секреції інсуліну [171] та чутливості до інсуліну через зміни фосфорилювання АКТ та транслокації мембран GLUT4 в скелетних м’язах, жировій тканині та печінці.

За результатами інших вчених, несфатин-1 також можна вважати глюкагон-стимуляторним пептидом. [14] В цьому ж дослідженні було показано, що мРНК NUCB2 в клітинах підшлункової залози була знижена у хворих на ЦД 2-го типу, та встановлено позитивний кореляційний зв'язок між експресією NUCB2 та генів глюкагону та інсуліну, а також секреторними можливостями інсуліну. У мишей впродовж внутрішньовенного глюкозотолерантного тесту несфатин-1 викликав невелике підвищення секреції інсуліну та зниження рівня глюкози.

Підсумовуючи проаналізовані дані, маємо наступні висновки. Новий фактор насичення несфатин-1 та його попередник NUCB2 - це нейропептиди, які широко експресують в центральній нервовій системі. N1/NUCB2 також локалізується в периферичних тканинах і регулює метаболізм глюкози та енергії множинними процесами. Несфатин-1 потенціює вивільнення інсуліну β-клітин підшлункової залози та дію інсуліну в печінці, приймаючи таким чином участь у зберіганні енергії. Крім того, N1/NUCB2 регулює диференціювання адипоцитів. Поліморфізм гену NUCB2 пов'язаний з ожирінням. Таким чином, N1/NUCB2 відіграє важливу роль у інтеграції харчової поведінки, гомеостазу глюкози та енергії. Дисфункція експресії, секреції та/або дії N1/NUCB2 може бути пов'язана з ЦД 2-го типу, ожирінням та метаболічним синдромом. N1/NUCB2 – новий регуляторний фактор, який може розглядатися у якості потенційного лікувального засобу проявів метаболічного синдрому.

Абстрагуючись від початкової ідентифікації як аноректичного гіпоталамусного нейропептиду, сприйняття несфатину-1 вченими останнім часом значно розширилося з визнанням широкої функціональності його розподілу в мозку, його експресією у різних периферичних тканинах (де несфатин-1 може представляти собою секретовану молекулу), і його достатній репертуар біологічних функцій. Хоча ці дані цілком свідчать про важливу роль несфатину-1 як інтегрального регулятора енергетичного гомеостазу та відповідних функцій організму, існує безліч аспектів цієї системи сигналізації, які ще потребують вирішення і, ймовірно, зосередження уваги та дослідження в найближчі роки.

Насамперед, крім поглиблення фізіологічного визнання, можна припустити, що в найближчі роки значну увагу буде приділено несфатину-1 у галузі фармакології та трансляційної медицини. Особливо перспектиними є дві особливості: по-перше, здатність системного введення несфатину-1 пригнічувати споживання їжі; і, по-друге, той факт, що аноректичні ефекти несфатину-1 виявляються навіть в умовах лептинорезистентності. Цей фрагмент з 30 амінокислот може стати основою для раціонального проектування аналогів молекули несфатину-1, що має суперагоністичну чи антагоністичну активність та поліпшені фармакокінетичні властивості (напр., проникання крізь гематоенцефалічний бар'єр). Враховуючи, що більшість форм ожиріння пов'язані з різними ступенями резистентності до лептину, розробка терапевтичних стратегій для контролю ваги тіла на основі використання аналогів несфатину-1 заслуговує специфічних досліджень. Крім того, факти, що несфатин-1 виявляється в кровообігу у гризунів та людей, і що його рівні були змінені при різних патологічних станах, починаючи від аліментарного ожиріння до цукрового діабету 2-го типу, дозволяють припустити, що несфатин-1 може бути інформативним маркером деяких метаболічних розладів; таке припущення потребує подальшого обґрунтування більшими клінічними дослідженнями.

**РОЗДІЛ 2**

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ**

**2.1. Клінічна характеристика обстежених хворих**

Відповідно до мети та задач дослідження було проведено комплексне обстеження 106 хворих на ГХ, що знаходилися на лікуванні у терапевтичному відділенні Харківської міської клінічної лікарні № 11 та у терапевтичному відділенні КЗОЗ «Чугуївська центральна клінічна лікарня ім. М. І. Кононенка».

Усі хворі на ессенціальну ГХ в процесі виконання роботи були поділені на 2 групи відповідно до поставленої мети залежно від коморбідного стану: першу склали 38 хворих на ГХ без АО (середній вік 64,5 (57,0–69,0) років), другу – 68 хворих на ГХ з супутнім АО (середній вік 63,0 (55,0–66,5) років). Контрольну групу склали 12 практично здорових осіб.

Серед обстежених осіб 1-ї групи кількість чоловіків становила 17 (44,7 %), жінок – 21 (55,3 %); у 2-й групі: чоловіків – 33 (48,5 %), жінок – 35 (51,5 %). За віком уся отримана вибірка пацієнтів розглядалась з точки зору таких вікових категорій, як середній та похилий вік. Згідно останньої класифікації вікової періодизації людини Всесвітньої організації охорони здоров’я (WHO), похилим вважається вік, більший за 60 років. Більш детальний аналіз вікових та гендерних особливостей у хворих на ГХ представлено у табл. 2.1.1.

Звертає увагу, що у віковій та гендерній структурі всієї вибірки встановлено достовірно вищий середній вік у жінок 62,0 (57,0–66,0) років, ніж у чоловіків 58,5 (55,0–64,0) років (p ˂ 0,05), що можна пояснити більшою тривалістю життя жінок в Україні.

Таблиця 2.1.1 – Розподіл обстежених хворих за віком та статтю

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| *Показник**Група* | *Зрілий вік(n-абс/%)* | *Похилий вік(n-абс/%)* |
| Ч (38–60 років) | Ж (40–60 років) | Ч (61–71 років) | Ж (62–73 років) |
| Хворі на ГХ без АО,n = 38 | 7/18 | 9/24 | 10/27 | 12/31 |
| Хворі на ГХ з АО,n = 68 | 15/22 | 21/31 | 18/26 | 14/21 |
| Контрольна група, n = 12 | 4/33 | 3/25 | 2/17 | 3/25 |

Аналіз тривалості ГХ у пацієнтів за анамнестичними даними показав середню давність захворювання 10,22 ± 0,89 років, та коливався в межах від 6 місяців до 20 років (табл. 2.1.2). Було встановлено, що ГХ тривала менше 5 років у 9,4 % хворих, ГХ тривалістю від 5 до 10 років мала місце у 53,8 % хворих, а більш тривалий анамнез хвороби (довше 10 років) встановлено у 36,8 % пацієнтів.

Таблиця 2.1.2 – Розподіл хворих за тривалістю ГХ

|  |  |
| --- | --- |
|  ПоказникГрупа | Тривалість ГХ |
|  < 5 рр.(n-абс/%) | 5 – 10 рр.(n-абс/%) | > 10 рр.(n-абс/%) |
| Хворі на ГХ без АО,n = 38 | 5/13 | 24/63 | 9/24 |
| Хворі на ГХ з АО,n = 68 | 5/7 | 33/49 | 30/44 |

В залежності від ступеня ураження органів-мішеней, ГХ I стадії встановлена у 9 (8,5 %) пацієнтів; II стадії – у 97 (91,5 %) пацієнтів.

Рівень систолічного артеріального тиску (САТ) підчас першого візиту коливався в межах від 115 до 190 мм рт.ст., а діастолічний артеріальний тиск (ДАТ) мав показники в діапазоні 70–100 мм рт.ст. В залежності від ступеня підвищення АТ, хворі були розподілені наступним чином: у 19 пацієнтів (17,9 %) було діагностовано АГ 1 ступеня, при цьому середні цифри АТ становили: САТ – 147,5 (145–155) мм рт. ст.; ДАТ – 90 (85–90) мм рт. ст.; АГ 2 ступеня спостерігалася у 44 хворих (41,5 %) при середніх значеннях САТ – 165 (160–175) мм рт. ст. та ДАТ – 95 (90–100) мм рт. ст.; АГ 3 ступеня – у 43 (40,6 %) при САТ – 189,62 ± 1,02 мм рт. ст. та ДАТ – 106,86 ± 0,91 мм рт. ст. Розподіл хворих за ступенем тяжкості артеріальної гіпертензії представлено в таблиці 2.1.3. Середні показники САД та ДАД в групі хворих на ГХ без АО склали 157,5 (150–165) та 90 (85–90) мм рт. ст. відповідно. В групі пацієнтів з ГХ та супутнім АО ці показники становили 162,5 (155-170) та 90 (85-100) мм рт. ст. Таким чином, за наявності ожиріння пацієнти мали тенденцію до більш високого рівня АТ, хоча різниця між показниками виявилась не достовірною (p ˃ 0,05).

Таблиця 2.1.3 – Розподіл хворих за ступенем тяжкості ГХ

|  |  |
| --- | --- |
|  Показник Група | Тривалість ГХ |
|  ГХ 1 ст.(n-абс/%) | ГХ 2 ст.(n-абс/%) | ГХ 3 ст.(n-абс/%) |
| Хворі на ГХ без АО,n = 38 | 8/21 | 14/37 | 16/42 |
| Хворі на ГХ з АО,n = 68 | 11/16 | 30/44 | 27/40 |

Опитування хворих загальної вибірки показало наявність церебральних скарг у 89 пацієнтів, що становило 83,9 %: головного болю – у 87 (82,0 %), запаморочення – у 77 (72,6 %), шуму у вухах – у 40
(37,7 %), «мушки» перед очима – у 37 (34,9 %). Скарги кардіального характеру виявлені у 79 пацієнтів (74,5 %): періодичний біль у ділянці серця – у 68 (64,2 %), серцебиття при звичайному фізичному навантаженні –
у 40 (37,7 %), серцебиття при незначному фізичному навантаженні – у 22 (20,8 %), серцебиття у стані спокою або при будь-якому фізичному навантаженні – у 3 (2,8 %), задуха при звичайному фізичному навантаженні – у 42 (39,6 %), задуха при незначному фізичному навантаженні – у 37
(34,9 %), задуха у стані спокою або при будь-якому фізичному навантаженні – у 3 (2,8 %). Периферичні набряки або пастозність гомілок виявлено
у 61 пацієнтів (57,5 %). Скарги астено-невротичного характеру спостерігалися у 55 випадках (51,9 %): стомлюваність при звичайному фізичному навантаженні – у 50 (47,2 %), стомлюваність при незначному фізичному навантаженні – у 38 (35,8 %), стомлюваність у стані спокою або при будь-якому фізичному навантаженні – у 5 (4,7 %).

Звертає увагу, що у хворих з супутнім ожирінням симптоматика була більш виражена (табл. 2.1.4).

Таблиця 2.1.4 – Частота виявлення скарг у обстежених пацієнтів

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  ГрупаСкарги | Хворі на ГХ без АО,n = 38(n-абс/%) | Хворі на ГХ з АО,n = 68(n-абс/%) |
| Церебральні | 29/76,3 | 60/88,2  |
| Кардіальні | 22/57,9 | 57/83,8  |
| Астено-невротичного характеру | 21/55,7 | 34/50,0 |

Маса тіла у хворих на ГХ загальної вибірки коливалась від 53 кг до
160 кг, середній показник складав 90,0 (72,0–104,0) кг. У хворих на ГХ без АО середнє значення показника маси тіла – 68,5 (63,0–75,0) кг (від 53 до 80 кг), у пацієнтів з ГХ та супутнім АО – 92,0 (85,0–110,0) кг (від 66 до 160 кг), у осіб контрольної групи – 63,5 (59,0–70,5) кг (від 56 кг до 81 кг). Отримані при обстеженні антропометричні дані, а також достовірність їхніх відмінностей у групах порівняння представлено у таблиці 2.1.5.

Таблиця 2.1.5 – Антропометричні показники хворих на ГХ залежно від відсутності або наявності АО.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | ГХ без АО  | ГХ + АО | Контрольна група | р |
| Маса тіла, кг | 68,5 (63,0-75,0) | 92,0 (85,0-110,0) | 63,5 (59,0-70,5) | р1-2 ˂ 0,001р1-0 > 0,05р2-0 ˂ 0,001 |
| ІМТ, кг/м2 | 23,4 (22,5-24,5) | 34,1 (31,2-40,7) | 22,5 (21,5-23,1) | р1-2 ˂ 0,001р1-0 ˂ 0,01р2-0 ˂ 0,001 |
| ОТ, см | 78,5 (76,0-88,0) | 111,0 (101,0-124,0) | 73,5 (71,0-80,0) | р1-2 ˂ 0,001р1-0 ˂ 0,01р2-0 ˂ 0,001 |
| ОС, см | 97,5 (90,0-100,0) | 120,0 (112,0-133,0) | 95,0 (94,0-98,0) | р1-2 ˂ 0,001р1-0 > 0,05р2-0 ˂ 0,001 |
| ОТ/ОС | 0,86 (0,78-0,90) | 0,93 (0,88-0,96) | 0,76 (0,74-0,85) | р1-2 ˂ 0,001р1-0 ˂ 0,001р2-0 ˂ 0,001 |

Наявність абдомінального ожиріння у хворих оцінювалась за показниками окружності талії. В загальній вибірці цей показник складав 105,0 (95,0–123,0) см, в тому числі у жінок 106,0 (96,0–123,0) см та у чоловіків 104,0 (89,0–121,0) см. В групі хворих з ГХ без АО цей загальний показник окружності талії складав 78,5 (76,0–88,0) см, серед яких у жінок 77,0 (72,0–77,5) см та у чоловіків 84,0 (76,0–89,0) см. В групі пацієнтів з ГХ та супутнім АО загальний показник окружності талії – 111,0 (101,0–124,0) см, у жінок – 109,0 (97,0–124,0) см та у чоловіків 115,5 (104,0–134,5) см.

Додатково було оцінене співвідношення окружності талії до окружності стегон (ОТ/ОС), підвищення якого також визнане предиктором кардіоваскулярного ризику. Встановлено, що в загальній вибірці хворих цей показник становив 0,91 (0,87–0,96), а саме – у жінок 0,89 (0,84–0,92) та у чоловіків 0,97 (0,91–1,02). В групі хворих з ГХ без АО показник ОТ/ОС складав 0,86 (0,78–0,90), серед яких у жінок 0,77 (0,75–0,78) та у чоловіків 0,88 (0,84–0,90). В групі пацієнтів з ГХ та супутнім АО загальний показник ОТ/ОС – 0,93 (0,88–0,96) см, в тому числі у жінок – 0,90 (0,86–0,93) см та у чоловіків 0,99 (0,96–1,04) см.

Наявність та ступінь ожиріння додатково оцінювали за значенням ІМТ, середнє значення якого в загальній виборці обстежених становило
33,2 (28,8–38,8) кг/м2, у жінок – 33,6 (30,9–39,2) кг/м2, у чоловіків ІМТ –
30,8 (24,5–37,0) кг/м2, але різниця була недостовірна (р > 0,05). За показниками ІМТ, нормальну масу тіла мали 13 (12,3 %) хворих, ІМТ яких складав 23,1 (22,5–24,2) кг/м2, надмірна маса тіла виявлена у 13 (12,3 %) хворих з середніми показниками ІМТ – 28,4 (28,1–29,1) кг/м2. Більша частина хворих на ГХ – 80 (75,5 %) – мали ожиріння, середнє значення ІМТ складало 36,1 (33,0–42,2) кг/м2. Серед них з ожирінням 1 ступеня – 34 хворих (32,1 %), ІМТ яких дорівнював 32,5 (31,3–33,5) кг/м2, з ожирінням 2 ступеня – 21 хворих (19,1 %), ІМТ яких становив 37,0 (35,8–38,8) кг/м2, з ожирінням 3 ступеня – 25 хворих (23,6 %), ІМТ яких становив 44,4 (42,2–46,7) кг/м2.

При аналізі наявності та ступеня серцевої недостатності встановлено, що у 100 хворих (94,3 % вибірки) перебіг ГХ було ускладнено серцевою недостатністю (СН). 6 пацієнтів (5,7 %) не мали ознак СН. У 27 хворих (25,5 %) встановлено СН I ступеня, у 73 (68,8 %) – СН IIА ступеня.

У 54,7 % (58 пацієнтів) всієї вибірки ГХ була асоційована із супутньою ІХС: дифузний кардіосклероз чи атеросклеротичне ураження аорти.

Серед обстежених хворих на ГХ та супутнім АО у 21 (30,9 %) пацієнта встановлено ЦД 2-го типу як коморбідну патологію, причому тривалість цукрового діабету не перевищувала анамнез ГХ. За результатами проведеного обстеження, у 19 (27,9 %) пацієнтів було встановлено предіабет, серед яких у 8 (11,8 %) визначено підвищений рівень глікемії натще, а у 11 (16,2 %) пацієнтів за результатами проведення перорального тесту толерантності до глюкози (ПГТТ) визначено підвищений рівень постпрандіальної глікемії. Характеристика хворих за показниками вуглеводного обміну представлена в таблиці 2.1.6.

Таблиця 2.1.6 – Показники вуглеводного профілю пацієнтів з ГХ та АО залежно від наявності предіабету та ЦД 2-го типу

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| ГрупаПоказники  | ГХ + АО | р |
| Нормоглікемія | Предіабет | ЦД 2-го типу |
| 1 | 2 | 3 |
| Глюкоза, ммоль/л | 4,63 (4,33-5,05) | 6,68 (5,91-6,78) | 7,45 (6,29-8,23) | р1-2 ˂ 0,001р1-3 ˂ 0,001р2-3 ˂ 0,01 |
| Глюкоза ПГТТ, ммоль/л | 6,02 (5,14-7,30) | 9,04 (8,41-9,25) | – | р1-2 ˂ 0,001 |

Були досліджені показники гемодинаміки в кожній з підгруп пацієнтів (САТ, ДАТ). При розподілі хворих за ступенем та стадією ГХ в групах у залежності від порушень вуглеводного обміну (табл. 2.1.7), встановлено ГХ ІІ ступеню у всіх хворих з супутнім предіабетом та ЦД 2-го типу, та превалювання ГХ 2 та 3 ступеню у пацієнтів з будь-якою формою дисглікемічних станів.

Таблиця 2.1.7 – Показники артеріального тиску у пацієнтів з ГХ та АО залежно від наявності предіабету та ЦД 2-го типу

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| ГрупаПоказники  | ГХ + АО | р |
| Нормоглікемія | Предіабет | ЦД 2-го типу |
| 1 | 2 | 3 |
| САТ, мм рт. ст. | 152,5 (145-155) | 165 (155-170) | 167,5 (160-175) | р1-2 ˂ 0,01р1-3 ˂ 0,01р2-3 > 0,05 |
| ДАТ, мм рт. ст. | 85 (80-90) | 90 (82,5-95) | 92,5 (85-95) | р1-2 > 0,05р1-3 ˂ 0,05р2-3 > 0,05 |

У дослідженні приймали участь 12 практично здорових волонтерів без анамнезу серцево-судинної або ендокринної патології, порівнянних за віком та статтю (р > 0,05 у порівнянні із хворими основної групи), які склали контрольну групу. Середній вік умовно здорових осіб склав 53,5 (48,0–57,0) років. Характеристика контрольної групи наведена у табл. 2.1.8.

Таблиця 2.1.8 – Клінічна характеристика обстежених контрольної групи

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Контроль n=12 | Стать | Вік,роки | САТ, ммрт.ст. | ДАТ, мм рт. ст. | ОТ, см | ІМТ, кг/м2 | Глюкоза, ммоль/л | Глюкоза ПГТТ, ммоль/л |
| Чол. (n=5)(41,7 %) | 53,5 (49,0-58,0) | 125,0 (115,0-132,5) | 75,0 (70,0-82,5) | 84,0 (80,0-87,0) | 22,9 (22,5-23,8) | 4,66 (4,62-4,74) | 5,85 (5,71-6,44) |
| Жін. (n=7)(58,3 %) | 53,0 (50,5-54,5) | 120,0 (115,0-127,5) | 75,0 (72,5-80,0) | 72,0 (69,0-76,0) | 22,0 (21,0-22,9) | 4,47 (4,21-5,24) | 5,86 (5,19-6,88) |

Усі хворі на ГХ отримували антигіпертензивну терапію з підбором доз препаратів шляхом титрування до досягнення цільових рівнів АТ. Поряд з антигіпертензивною терапією пацієнтам, які належать до групи високого та дуже високого кардіоваскулярного ризику, призначали аторвастатин у дозі 20 мг/доб., ацетилсаліцилову кислоту у дозі 75 мг на добу, згідно з рекомендаціями по лікуванню ІХС. Пацієнти з ГХ та супутнім ЦД 2-го типу постійно отримували в якості пероральної медикаментозної корекції гіперглікемії препарат класу бігуанідів – метформін, який є препаратом першої лінії для лікування ЦД 2-го типу [172], особливо у пацієнтів з надмірною масою тіла та ожирінням згідно наказу МОЗ України № 1118 від 21. 12. 2012 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при цукровому діабеті 2 типу». Середня добова доза метформіну становила 1000-2000 мг, яку добирали індивідуально з урахуванням дослідження глікемічного профілю і глікозильованого гемоглобіну. Враховуючи на те, що в Україні препарат метформін не дозволений до застосування для лікування хворих на предіабет, пацієнтам цієї групи призначали лише антигіпертензивну терапію та надавали рекомендації щодо корекції харчування, фізичних навантажень.

**2.2. Методи дослідження**

Усім пацієнтам з ГХ та здоровим волонтерам у стаціонарі проводили обов’язкові методи дослідження (наказ № 436 МОЗ України «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Кардіологія»). Верифікацію діагнозу гіпертонічної хвороби проводили на підставі клініко-анамнестичного та лабораторно-інструментального досліджень з використанням критеріїв, рекомендованих Українським товариством кардіологів [173] та експертами WHO, та згідно з останніми рекомендаціями Європейського товариства гіпертензії та Європейського товариства кардіології 2013 року. [174]

Стадія ГХ встановлювалась на підставі класифікації з ураження органів-мішеней. Ступінь артеріальної гіпертензії визначався також згідно відповідних клінічних настанов (табл. 2.1.1). [174] Згідно з настановами, ГХ – є підвищення систолічного АТ (САТ) до 140 мм рт. ст. і вище або діастолічного АТ (ДАТ) до 90 мм рт. ст. і вище, якщо таке підвищення є стабільним, тобто підтверджується при повторних вимірюваннях АТ (не менш ніж 2–3 рази у різні дні протягом 4 тижнів).

Таблиця 2.2.1 – Класифікація гіпертонічної хвороби за рівнем артеріального тиску

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Категорії | САТ, мм рт. ст. | ДАТ, мм рт. ст. |
| Оптимальний | <120 | <80 |
| Нормальний | 120-129 | 80-84 |
| Високий нормальний | 130-139 | 85-89 |
| Гіпертонія | 1 ступінь | 140-159 | 90-99 |
| 2 ступінь | 160-179 | 100-109 |
| 3 ступінь | ≥ 180 | ≥ 110 |
| Ізольована систолічна гіпертензія | ≥ 140 | < 90 |

Опитування хворих проводилось за загальноприйнятою схемою (наказ МОЗ України № 384 від 24.05.2012 та № 1118 від 21.12.2012). Згідно з протоколом надання медичної допомоги хворим із гіпертонічною хворобою (ессенціальною артеріальною гіпертензією) I–II стадії, обов’язкові методи дослідження включали:

- збір скарг та анамнезу;

- клінічний огляд;

- вимірювання АТ;

- вимірювання маси тіла та окружності талії;

- аускультацію серця, судин шиї та в точках проекції ниркових артерій;

- лабораторне обстеження (загальні аналізи крові та сечі, аналіз сечі за Нечипоренком, креатинін, холестерин, тригліцериди, глюкоза, калій, натрій крові;

- ЕКГ у 12 стандартних відведеннях;

- ЕхоКГ;

- огляд очного дна.

Додатково пацієнтам були проведені наступні дослідження:

- вимірювання зросту, окружності стегон;

- пероральний глюкозо-толерантний тест;

- визначення вмісту інсуліну в крові;

- визначення вмісту несфатину-1 в крові;

- визначення вмісту сечовини в крові.

Вимірювання АТ проводилось аускультативним сфігмоманометром на обох верхніх кінцівках після 5 хвилин перебування у спокої з кратністю не менш ніж 3 вимірювання з інтервалом 5 хвилин і подальшим обчисленням середніх значень. [173,174]

*Антропометричні дослідження*

В ході дослідження визначались такі антропометричні показники, як зріст (см), маса тіла (кг), окружність талії (ОТ, см), окружність стегон (ОС, см). Всі параметри визначались в положенні хворого стоячи. Вимірювання ОТ проводилося в кінці декількох послідовних звичайних вдихів та видихів, на рівні середньої точки між нижнім краєм найнижчого ребра, що визначається пальпаторно, і верхівкою гребеня клубової кістки паралельно підлозі. ОС вимірювалася на рівні найширшої частини сідниць, зі стрічкою, паралельною підлозі. Підчас вимірювань пацієнт повинен стояти, зіставивши ступні поряд, руки на боках з рівномірним розподілом ваги тіла, і повинен бути максимально роздягнутий. Пацієнт повинен бути розслаблений, і вимірювання слід проводити наприкінці звичайного видиху. Кожне вимірювання слід повторювати двічі; якщо різниця двох вимірювань не перевищує 1 см, повинне бути розраховане середнє арифметичне значення. Якщо різниця між двома вимірюваннями перевищує 1 см, ці два виміри слід повторити.

Ознакою абдомінального ожиріння та фактором підвищеного ризику метаболічних ускладнень вважаються показники ОТ ˃ 80 см для жінок та ОТ ˃ 94 см для чоловіків. [175]

Додатково був встановлений індекс талії-стегон (ІТС):

ІТС = ОТ (см) / ОС (см) (2.2.1)

Значно підвищений ризик метаболічних ускладнень мають жінки з ІТС ≥ 0,85 та чоловіки з ІТС ≥ 0,90. [175]

Також за формулою Кетле було підраховано індекс маси тіла (ІМТ):

ІМТ = маса тіла (кг) / зріст2 (см2) (2.2.2)

За рекомендаціями ВООЗ, враховуючи цей показник, ожиріння встановлюється при рівні ІМТ ≥ 30,0 кг/м2 (табл. 2.2.2). [19]

Табл. 2.2.2 – Класифікація ожиріння за індексом маси тіла

|  |  |
| --- | --- |
| ІМТ, кг/м2 | Значення |
| ˂ 18,5 | Дефіцит маси тіла |
| 18,5 – 24,9 | Нормальна маса тіла |
| 25,0 – 29,9 | Надмірна маса тіла, преожиріння |
| 30,0 – 34,9 | Ожиріння I ст. |
| 35,0 – 39,9 | Ожиріння II ст. |
| ≥ 40,0 | Ожиріння III ст. |

*Лабораторні методи дослідження*

Для дослідження лабораторних показників забір крові проводився вранці натще із ліктьової вени в поліетиленові пробірки (типу Eppendorf). Для отримання сироватки пробірки з кров’ю інкубували 30 хвилин при температурі +37 ºС. Відшаровували від стінки пастерівською піпеткою, згусток, що утворювався, інкубували при температурі +4 ºС протягом 1 години для рефракції згустку. Переносили сироватку в скляні пробірки, центрифугували протягом 15 хвилин при 1500 обертах у хвилину, відокремлювали супернатант і розливали в пробірки типу Eppendorf. Зберігали зразки при температурі -20 ºС не більше 3 місяців до проведення дослідження.

Дослідження проводились у біохімічному відділі Центральної науково-дослідної лабораторії Харківського національного медичного університету.

*Діагностика порушень вуглеводного обміну*

Глюкоза крові у всіх пацієнтів була визначена натще глюкозооксидазним методом.

За умови відсутності у хворого цукрового діабету і при отриманні інформованої згоди проводився пероральний глюкозотолерантний тест (ПГТТ) за методикою, рекомендованою Американською асоціацією діабету (ADA, 2016): після забору крові натще протягом 5 хвилин пацієнт випивав стакан теплої води з розчином глюкози (75 г), з подальшим забором крові через 2 години. [9]

Верифікація предіабету і ЦД 2-го типу проводилася на підставі рекомендацій WHO 2016 року та уніфікованого протоколу надання медичної допомоги «Цукровий діабет», МОЗ України. [101,176] Згідно рекомендацій (табл. 2.2.3), предіабет був встановлений у осіб з підвищеною глікемією натще (6,1–6,9 ммоль/л) і постпрандіальною гіперглікемією (7,8–11,1 ммоль/л).

Табл. 2.2.3 – Сучасні рекомендації WHO щодо діагностичних критеріїв предіабету і ЦД 2-го типу (2016)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Глюкоза натще | Глюкоза ПГТТ | Глікозильований гемоглобін |
| Предіабет | 6,1-6,9 ммоль/л | 7,8-11,1 ммоль/л | ̶ |
| ЦД 2-го типу | ≥ 7,0 ммоль/л | ≥ 11,1 ммоль/л | ≥ 6,5% |

Таблиця 2.2.4 – Критерії компенсації ЦД 2-го типу за рівнем глікемії натще

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Критерій | Компенсований | Субкомпенсований | Декомпенсований |
| Глікемія натще | 4,4-6,1 | 6,2-7,8 | >7,8 |

Рівень інсуліну (мкМЕ/мл) визначали за допомогою імуноферментного методу з використанням набору реагентів фірми «DRG Instruments GmbH» (Німеччина), референсні значення 10,86–28,64 мкМЕ/мл.

З метою оцінки інсулінорезистентності (ІР) та активності β-клітин підшлункової залози були визначені індекси інсулінорезистентності, наведені у формулах 2.2.3–2.2.8 [177-183]:

- индекс HOMA-IR (Гомеостатична Модель оцінки резистентності до інсуліну) = концентрація інсуліну (мкМЕ/мл) × глюкоза натще (ммоль/л) / 22,5;

(2.2.3)

- индекс НОМА-βcell = 20 × концентрація інсуліну (мкМЕ/мл) / (глюкоза натще (ммоль/л) - 3,5);

(2.2.4)

- индекс Caro = глюкоза натще (ммоль/л) / концентрація інсуліну (мкМЕ/мл);

(2.2.5)

- индекс QUICKI = 1 / [log (концентрація інсуліну (мкМЕ/мл)) + log (глюкоза натще (ммоль/л)) / 18)];

(2.2.6)

- индекс FIRI (Fasting Insulin Resistance Index) = глюкоза натще (ммоль/л) × концентрація інсуліну (мкМЕ/мл) / 25;

(2.2.7)

- индекс Belfiore = 2 / ((концентрація інсуліну (мкМЕ/мл) × глюкоза натще (ммоль/л) + 1).

(2.2.8)

*Діагностика порушень ліпідного обміну*

Рівень загального холестерину (ХС, ммоль/л), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ, ммоль/л) і тригліцеридів (ТГ, ммоль/л) визначалися імуноферментним методом з використанням стандартних наборів. Рівень холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ, ммоль/л) розраховували за формулою:

ХС ЛПДНЩ = ТГ/2,2 (2.2.9)

Холестерин ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ, ммоль/л) визначали за формулою:

ХС ЛПНЩ = ХС - (ХС ЛПВЩ + ХС ЛПДНЩ) (2.2.10)

Коефіцієнт атерогенності (КА) розраховували за формулою Клімова:

КА = (ХС - ХС ЛПВЩ) / ХСЛПВЩ (2.2.11)

Згідно рекомендацій European Society of Cardiology (ESC) 2016 року, дисліпідемією вважається підвищення ХС > 4,9 ммоль/л та/або підвищення ХС ЛПНЩ > 3,0 ммоль/л та/або зниження ХС ЛПВЩ < 1,0 ммоль/л у чоловіків та < 1,2 ммоль/л у жінок та/або підвищення ТГ > 1,7 ммоль/л. [174]

Для *визначення рівня несфатину-1* (нг/мл) застосовувався імуноферментний метод з використанням набору реагентів Коно Biotech® Human Nesfatin-1 ELISA Kit згідно з інструкцією, що додається до набору, на імуноферментному аналізаторі «Labline-90» (Австрія). У кожну лунку спеціального планшета, який входить до складу набору, додавали по 100 мкл розчину для розведення зразків. Потім у відповідні лунки додавали по 100 мкл калібрувальних зразків і досліджуваних проб. Інкубували 2 години при t° = 37°C на шейкері. Потім рідину з лунок видаляли, лунки промивали 5 разів буфером і в кожну лунку додавали по 100 мкл кон'югату 1. Інкубували 1 годину при t° = 37°C на шейкері, усі лунки знову промивали 5 разів буфером і додавали в кожну лунку по 100 мкл кон'югату 2. Проби інкубували 30 хв при t° = 37°C на шейкері, після чого всі лунки знову промивали 5 разів буфером. Потім в усі проби додавали по 100 мкл субстратного розчину і залишали на 25 хв у темряві при кімнатній температурі. Реакцію зупиняли додаванням в кожну лунку по 100 мкл стоп-реагенту, перемішували і через 5 хв спектрофотометрували при довжині хвилі 450 нм. Кількість несфатину-1 визначали за калібрувальною кривою, яку будували паралельно з визначенням у пробах, використовуючи стандарти, що додаються до набору, і виражали в нанограмах на мілілітр сироватки – нг/мл.

*Критерії включення/виключення пацієнтів*

Критеріями включення в дослідження були: вік від 30 до 80 років; ессенціальна ГХ І–ІІ стадії, рівень офісного АТ на момент включення > 140 але < 220 мм рт.ст та ДАТ > 90 але < 120 мм рт.ст.; наявність супутнього предіабету, ЦД 2-го типу середньої важкості, субкомпенсованого (встановлена тривалість захворювання ГХ > анамнезу ЦД 2-го типу); хронічна серцева недостатність (ХСН) 0–ІІІ функціонального класу (ФК); нормальна швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ); нормокреатинінемія; відсутність протеїнурії (допустима лише мікроальбумінурія); фракція викиду (ФВ) > 50%.

Критеріями виключення із дослідження були: симптоматична АГ; суб- та декомпенсовані захворювання печінки (рівні трансаміназ вище за норми у 3 рази); захворювання нирок (рівень креатинину сироватки крові 200 мкмоль/л і вище); супутні аутоімунні, інфекційні, онкологічні захворювання; гострий інфаркту міокарду чи інсульт протягом пів року; гостра ліво- чи правошлуночкова недостатність; фібриляція передсердь; набуті вади серця; хронічна серцева недостатність більше ніж ІІ Б стадії та ІІI функціонального класу (NYHA); супутня ендокринна патологія, окрім ЦД 2-го типу; травматичні ушкодження центральної нервової системи; супутні психічні захворювання, алкоголізм, наркоманія; дифузні захворювання сполучної тканини; лікування кортикостероїдами, оральними контрацептивами, інсуліном; загострення хронічних запальних процесів чи наявність гострих запальних захворювань; період вагітності чи лактації; небажання дати добровільну інформовану згоду на участь у дослідженні, або порушення його протоколу, а також особи, які не є громадянами України.

*Методи статистичного аналізу даних.*

Усі дані, що були отримані в результаті дослідження оброблено на персональному комп’ютері за допомогою Microsoft Excel та професійного пакету програм обробки даних загального призначення Statistica for Windows, версії 10.0 з використанням параметричних та непараметричних методів аналізу. Статистичний аналіз даних проводили методами непараметричної статистики. У вибірках з непараметричним розподілом даних результати представлені у вигляді Ме (Q25–Q75), де Ме – медіана (50-й процентіль), Q25 та Q75 – 25-й і 75-й процентилі відповідно (верхній і нижній квартилі). Для порівняння результатів використовували критерій Манна-Уітні, ранговий дисперсійний аналіз Краскела-Уолліса, медіанний тест. Для оцінки міри залежності використовували коефіцієнт рангової кореляції Спірмена. Нульову гіпотезу відкидали при рівні достовірності (р < 0,05).

**РОЗДІЛ 3**

**ОСОБЛИВОСТІ ГЛІКЕМІЧНОГО ТА ЛІПІДНОГО ПРОФІЛІВ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ ЗАЛЕЖНО ВІД НАЯВНОСТІ ТА СТУПЕНЯ ОЖИРІННЯ**

У таблицях 3.1–3.2 представлено показники глікемічного та ліпідного обмінів у хворих на ГХ з відсутнім або наявним абдомінальним ожирінням та у осіб контрольної групи.

Таблиця 3.1 – Показники вуглеводного обміну у хворих на ГХ залежно від відсутності або наявності АО.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | ГХ без АО | ГХ + АО | Контрольна група | р |
|  | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Глюкоза, ммоль/л | 4,88 (4,42-5,97) | 5,05 (4,56-6,29) | 4,62 (4,30-4,93) | р1-2 > 0,05р1-0 > 0,05р2-0 ˂ 0,001 |
| Глюкоза ПГТТ, ммоль/л | 5,93 (5,32-7,25) | 6,95 (5,49-7,79) | 5,85 (5,38-6,76) | р1-2 = 0,05р1-0 > 0,05р2-0 ˂ 0,01 |
| Інсулін, мкМЕ/мл | 20,7 (19,3-39,8) | 33,1 (22,9-43,5) | 13,2 (11,3-15,0) | р1-2 ˂ 0,001р1-0 ˂ 0,001р2-0 ˂ 0,001 |
| HOMA-IR | 4,63 (3,96-9,81) | 7,66 (5,02-10,71) | 2,61 (2,30-3,13) | р1-2 ˂ 0,01р1-0 ˂ 0,001р2-0 ˂ 0,001 |
| HOMA-βcell | 402 (237-604) | 412 (254-583) | 232 (202-315) | р1-2 > 0,05р1-0 = 0,01р2-0 ˂ 0,001 |

Продовження таблиці 3.1

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Caro | 0,22 (0,15-0,27) | 0,15 (0,12-0,20) | 0,34 (0,29-0,41) | р1-2 ˂ 0,001р1-0 ˂ 0,001р2-0 ˂ 0,001 |
| QUICKI | 0,30 (0,28-0,31) | 0,29 (0,27-0,30) | 0,33 (0,32-0,34) | р1-2 ˂ 0,01р1-0 ˂ 0,001р2-0 ˂ 0,001 |
| FIRI | 4,17 (3,56-8,83) | 6,89 (4,52-9,64) | 2,35 (2,07-2,81) | р1-2 ˂ 0,01р1-0 ˂ 0,001р2-0 ˂ 0,001 |
| Belfiore | 0,019 (0,009-0,022) | 0,012 (0,008-0,017) | 0,034 (0,028-0,038) | р1-2 ˂ 0,01р1-0 ˂ 0,001р2-0 ˂ 0,001 |

Як свідчать дані таблиць 3.1–3.2, хворі на ГХ з супутнім абдомінальним ожирінням у порівнянні з хворими на ГХ без АО мали тенденцію до більш високого рівня постпрандіальної глюкози крові (р = 0,05), мали достовірно вищі рівні інсуліну крові на 59,9 % (р ˂ 0,001), індексів HOMA-IR на 65,4 % (р ˂ 0,01), FIRI на 65,2 % (р ˂ 0,01), рівні загального холестерину на 8,9 % (р ˂ 0,01), ХС ЛПНЩ на 12,9 % (р = 0,001), ХС ЛПДНЩ на 34,8 % (р ˂ 0,001), ТГ на 18,4 % (р = 0,01) та нижчі рівні індексів Caro на 31,8 % (р ˂ 0,001), QUICKI на 3,3 % (р ˂ 0,01), Belfiore на 63,2 % (р ˂ 0,01).

Таблиця 3.2 – Показники ліпідного обміну у хворих на ГХ залежно від відсутності або наявності АО.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | ГХ без АО | ГХ + АО | Контрольна група | р |
| Загальний холестерин, ммоль/л | 4,12 (3,63-4,49) | 4,49 (3,98-5,49) | 4,72 (3,13-5,41) | р1-2 ˂ 0,01р1-0 > 0,05р2-0 > 0,05 |
| ХС ЛПВЩ, ммоль/л | 1,00 (0,94-1,06) | 1,02 (0,98-1,11) | 1,27 (1,17-1,47) | р1-2 > 0,05р1-0 ˂ 0,001р2-0 ˂ 0,001 |
| ХС ЛПНЩ, ммоль/л | 2,85 (2,35-3,33) | 3,22 (2,75-4,10) | 2,24 (1,75-2,80) | р1-2 = 0,001р1-0 ˂ 0,01р2-0 ˂ 0,001 |
| ХС ЛПДНЩ, ммоль/л | 0,23 (0,12-0,29) | 0,31 (0,24-0,43) | 0,13 (0,12-0,17) | р1-2 ˂ 0,001р1-0 = 0,01р2-0 ˂ 0,001 |
| Тригліцериди, ммоль/л | 1,36 (1,13-1,52) | 1,61 (1,22-2,18) | 0,65 (0,52-0,84) | р1-2 = 0,01р1-0 ˂ 0,001р2-0 ˂ 0,001 |
| Індекс атерогенності | 3,19 (2,68-3,88) | 3,33 (2,79-4,17) | 1,75 (1,61-1,92) | р1-2 > 0,05р1-0 ˂ 0,001р2-0 ˂ 0,001 |

Зіставлення параметрів вуглеводного і ліпідного обмінів у хворих на ГХ без АО з контрольною групою визначило достовірні відмінності у вигляді збільшених у хворих рівнів інсуліну крові на 56,8 (р ˂ 0,001), індексів HOMA-IR на 77,4 % (р ˂ 0,001), HOMA-βcell на 73,3 % (р = 0,01), FIRI на 77,4 % (р ˂ 0,001), рівнів ХС ЛПНЩ на 43,8 % (р ˂ 0,001), ХС ЛПДНЩ на 76,9 % (р = 0,01), ТГ на 109,2 % (р ˂ 0,001), індексу атерогенності на 82,3 % (р ˂ 0,001) та зменшених індексів Caro на 35,3 % (р ˂ 0,001), QUICKI на 9,1 % (р ˂ 0,001), Belfiore на 44,1 % (р ˂ 0,001), рівня ХС ЛПВЩ на 21,3 % (р ˂ 0,001).

Порівняння показників вуглеводного та ліпідного обмінів хворих на ГХ та супутнім АО з аналогічними показниками контрольної групи визначило наявність у таких хворих достовірно вищих рівнів глюкози крові на 9,3 % (р ˂ 0,001), постпрандіальної глюкози на 18,8 % (р ˂ 0,01), інсуліну крові на 50,8 % (р ˂ 0,001), індексів HOMA-IR на 193,5 % (р ˂ 0,001), HOMA-βcell на 77,6 % (р ˂ 0,001), FIRI на 193,2 % (р ˂ 0,001), рівнів ХС ЛПНЩ на 27,2 % (р ˂ 0,01), ХС ЛПДНЩ на 138,5 % (р ˂ 0,001), ТГ на 147,7 % (р ˂ 0,001), індексу атерогенності на 90,3 % (р ˂ 0,001) та зменшених індексів Caro на 55,9 % (р ˂ 0,001), QUICKI на 12,1 % (р ˂ 0,001), Belfiore на 64,7 % (р ˂ 0,001), рівня ХС ЛПВЩ на 19,7 % (р ˂ 0,001).

Таким чином, наявність гіпертонічної хвороби супроводжується появою гіперінсулінизму, інсулінорезистентності та змінами в обміні ліпідів. Більш виразно це проявляється за наявності абдомінального ожиріння, ускладнюючись також дисглікемією. Порушення ліпідограми відбувається зі зростанням проатерогенних та зниженням антиатерогенних показників.

Наступним етапом дослідження була оцінка антропометричних показників, змін вуглеводного та ліпідного обмінів у хворих з АО залежно від ступеня артеріальної гіпертензії. Результати дослідження представлено у таблиці 3.3–3.5.

Аналіз антропометричних показників показав, що достовірних відмінностей у порівнянні серед пацієнтів з 1 та 2 ступенями артеріальної гіпертензії з супутнім АО не встановлено (р > 0,05). Відмінності показників при 1 та 3 ступенях також були не достовірними (р > 0,05). Зіставлення антропометричних показників пацієнтів з ГХ 3 ступеня у порівнянні з тими, що мали ГХ 2 ступеня, характеризувалися вищими ІМТ на 13,1 %, ОТ на 13,5 % та ОС на 7,8 % (р ˂ 0,001). За показниками маси тіла, ОТ/ОС достовірних змін не виявлено (р > 0,05).

Таблиця 3.3 – Антропометричні показники хворих з АО залежно від ступеня тяжкості ГХ.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | ГХ 1 ст. + АО | ГХ 2 ст. + АО | ГХ 3 ст. + АО | р |
| Маса тіла, кг | 92,0 (88,0-119,0) | 90,0 (84,0-110,0) | 95,0 (85,0-107,0) | р1-2 > 0,05р1-3 > 0,05р2-3 > 0,05 |
| ІМТ, кг/м2 | 32,6 (32,3-42,8) | 32,7 (30,4-37,4) | 37,0 (33,2-41,6) | р1-2 > 0,05р1-3 > 0,05р2-3 ˂ 0,001 |
| ОТ, см | 105,0 (99,0-134,0) | 104,0 (96,0-119,0) | 118,0 (104,0-125,0) | р1-2 > 0,05р1-3 > 0,05р2-3 ˂ 0,001 |
| ОС, см | 118,0 (114,0-143,0) | 115,0 (108,0-124,0) | 124,0 (117,0-133,0) | р1-2 > 0,05р1-3 > 0,05р2-3 ˂ 0,001 |
| ОТ/ОС | 0,93 (0,87-0,97) | 0,93 (0,87-0,96) | 0,92 (0,88-0,96) | р1-2 > 0,05р1-3 > 0,05р2-3 > 0,05 |

Аналіз показників вуглеводного обміну встановив, що рівень глікемії у пацієнтів з 1 ступенем артеріальної гіпертензії на тлі АО був нижчий за показники пацієнтів з ГХ 2 ступеня на 9,4 % (р ˂ 0,01). Також у порівнянні даних цих категорій пацієнтів у перших було встановлено вищій рівень індексу HOMA-βcell на 67,5 % (р ˂ 0,001) та нижчій індекс Caro на 38,5 % (р ˂ 0,001). При зіставленні з показниками пацієнтів з 3 ступенем артеріальної гіпертензії було виявлено, що ГХ 1 ступеня супроводжувалась нижчім рівнем глікемії натще на 16,5 % (р ˂ 0,001), постпрандіальної глікемії на 31,9 % (р ˂ 0,001), вищім рівнем індексу HOMA-βcell на 68,8 % (р ˂ 0,001) та нижчим індексом Caro на 15,4 % (р = 0,01). У хворих з ГХ 3 ступеня з АО порівняно з тими, що мали 2 ступінь гіпертензії, були достовірно вищі рівні постпрандіальної глікемії на 32,0 % (р ˂ 0,01) та інсуліну крові на 15,5 % (р ˂ 0,05). Показники індексів HOMA-IR, QUICKI, FIRI та Belfiore в таких підгрупах хворих достовірно не відрізнялись (р > 0,05).

Таблиця 3.4 – Показники вуглеводного обміну у хворих з АО залежно від ступеня тяжкості ГХ.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | ГХ 1 ст. + АО | ГХ 2 ст. + АО | ГХ 3 ст. + АО | р |
|  | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Глюкоза, ммоль/л | 4,66 (4,33-4,86) | 5,10 (4,56-6,61) | 5,43 (4,65-6,68) | р1-2 ˂ 0,01р1-3 ˂ 0,001р2-3 > 0,05 |
| Глюкоза ПГТТ, ммоль/л | 5,77 (4,70-6,86) | 5,81 (5,45-7,30) | 7,61 (6,86-8,63) | р1-2 > 0,05р1-3 ˂ 0,001р2-3 ˂ 0,01 |
| Інсулін, мкМЕ/мл | 38,6 (30,1-41,0) | 31,7 (20,0-40,9) | 36,6 (23,8-48,8) | р1-2 > 0,05р1-3 > 0,05р2-3 ˂ 0,05 |
| HOMA-IR | 8,33 (6,13-8,74) | 7,30 (4,71-9,85) | 8,83 (4,68-12,4) | р1-2 > 0,05р1-3 > 0,05р2-3 > 0,05 |
| HOMA-βcell | 660 (508-770) | 394 (214-592) | 391 (231-548) | р1-2 ˂ 0,001р1-3 ˂ 0,001р2-3 > 0,05 |
| Caro | 0,13 (0,11-0,16) | 0,18 (0,13-0,28) | 0,15 (0,12-0,20) | р1-2 ˂ 0,001р1-3 = 0,01р2-3 > 0,05 |
| QUICKI | 0,28 (0,28-0,29) | 0,29 (0,28-0,30) | 0,28 (0,27-0,31) | р1-2 > 0,05р1-3 > 0,05р2-3 > 0,05 |

Продовження таблиці 3.4

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | 1 | 2 | 3 | 4 |
| FIRI | 7,49 (5,51-7,87) | 6,57 (4,24-8,87) | 7,94 (4,21-11,12) | р1-2 > 0,05р1-3 > 0,05р2-3 > 0,05 |
| Belfiore | 0,011 (0,010-0,014) | 0,012 (0,009-0,019) | 0,010 (0,007-0,019) | р1-2 > 0,05р1-3 > 0,05р2-3 > 0,05 |

Рівні загального холестерину, індекс атерогенності у хворих з різним ступенем ГХ та супутнім АО достовірно не відрізнялись (р > 0,05), але ліпідний спектр в кожній з підгруп мав деякі особливості. Так, у пацієнтів з 1-м ступенем гіпертензії були вищі рівні ХС ЛПВЩ на 6,9 % (р ˂ 0,01), ХС ЛПНЩ на 20,5 % (р ˂ 0,01) у порівнянні з показниками при ГХ 2-го ступеня, а також вищій рівень ХС ЛПНЩ на 12,5 % (р ˂ 0,01) та нижчі ХС ЛПДНЩ на 50,0 % (р ˂ 0,01), ТГ на 46,2 % (р = 0,01) у порівнянні з аналогічними показниками у хворих з 3-м ступенем артеріальної гіпертензії. Зіставлення показників ліпідного спектру пацієнтів з 2 та 3 ступенями ГХ та супутнім ожирінням показало, що у останніх були достовірно вищі рівні ХС ЛПДНЩ на 56,0 % (р ˂ 0,001) та ТГ на 49,6 % (р ˂ 0,001).

Таблиця 3.5 – Показники ліпідного обміну у хворих з АО залежно від ступеня тяжкості ГХ.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | ГХ 1 ст. + АО | ГХ 2 ст. + АО | ГХ 3 ст. + АО | р |
|  | 1 | 2 | 3 |  |
| Загальний холестерин, ммоль/л | 4,78 (3,88-4,91) | 4,33 (3,98-5,42) | 4,65 (4,17-5,65) | р1-2 > 0,05р1-3 > 0,05р2-3 > 0,05 |

Продовження таблиці 3.5

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| ХС ЛПВЩ, ммоль/л | 1,09 (1,02-1,11) | 1,02 (0,96-1,06) | 1,02 (1,00-1,13) | р1-2 ˂ 0,01р1-3 > 0,05р2-3 > 0,05 |
| ХС ЛПНЩ, ммоль/л | 3,52 (3,37-4,52) | 2,92 (2,70-3,87) | 3,13 (2,80-4,10) | р1-2 ˂ 0,01р1-3 ˂ 0,01р2-3 > 0,05 |
| ХС ЛПДНЩ, ммоль/л | 0,26 (0,19-0,42) | 0,25 (0,21-0,38) | 0,39 (0,28-0,45) | р1-2 > 0,05р1-3 ˂ 0,01р2-3 ˂ 0,001 |
| Тригліцериди, ммоль/л | 1,32 (0,95-2,11) | 1,29 (1,09-1,90) | 1,93 (1,41-2,24) | р1-2 > 0,05р1-3 = 0,01р2-3 ˂ 0,001 |
| Індекс атерогенності | 3,70 (3,18-4,21) | 3,08 (2,78-4,10) | 3,60 (2,79-4,30) | р1-2 > 0,05р1-3 > 0,05р2-3 > 0,05 |

Аналіз антропометричних характеристик, параметрів вуглеводного і ліпідного обмінів було також проведено з урахуванням тривалості ГХ, а саме до 5 років, тривалістю 5–10 років та більше 10 років. Результати представлені в таблиці 3.6–3.8.

Порівняння антропометричних параметрів у пацієнтів з ГХ та супутнім АО показало, що за умови тривалості артеріальної гіпертензії від 5 до 10 років такі хворі мають більші ІМТ на 6,4 % (р ˂ 0,01) та ОС на 6,3 % (р ˂ 0,05), ніж ті, що хворіють на ГХ менше 5 років. Більш істотні відмінності відзначались у пацієнтів з тривалістю ГХ понад 10 років. Так, у порівнянні з тими, що мають ГХ менше 5 років, визначені більші показники маси тіла на 15,4 % (р ˂ 0,001), ІМТ на 30,9 % (р ˂ 0,001), ОТ на 18,3 % (р ˂ 0,001) та ОС на 20,4 % (р ˂ 0,001). Порівняно з хворими, що мають ГХ від 5 до 10 років, в останній підгрупі встановлені вищі маса тіла на 17,3 % (р ˂ 0,001), ІМТ на 22,9 % (р ˂ 0,001), ОТ на 18,3 % (р ˂ 0,001), ОС на 13,2 % (р ˂ 0,001) та ОТ/ОС на 3,3 % (р ˂ 0,01).

Таблиця 3.6 – Антропометричні показники хворих з АО згідно тривалості ГХ.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | ГХ (˂ 5 років) + АО | ГХ (5-10 років) + АО | ГХ (> 10 років) + АО | р |
| Маса тіла, кг | 91,0 (82,5-104,0) | 89,5 (85,0-100,0) | 105,0 (91,0-120,0) | р1-2 > 0,05р1-3 ˂ 0,001р2-3 ˂ 0,001 |
| ІМТ, кг/м2 | 31,1 (28,5-33,7) | 33,1 (31,5-36,1) | 40,7 (34,9-44,6) | р1-2 ˂ 0,01р1-3 ˂ 0,001р2-3 ˂ 0,001 |
| ОТ, см | 104,0 (96,5-112,5) | 104,0 (100,0-112,0) | 123,0 (115,0-132,0) | р1-2 > 0,05р1-3 ˂ 0,001р2-3 ˂ 0,001 |
| ОС, см | 110,5 (105,5-119,0) | 117,5 (112,0-122,0) | 133,0 (117,0-141,0) | р1-2 ˂ 0,05р1-3 ˂ 0,001р2-3 ˂ 0,001 |
| ОТ/ОС | 0,94 (0,90-0,96) | 0,90 (0,87-0,96) | 0,93 (0,88-1,02) | р1-2 > 0,05р1-3 > 0,05р2-3 ˂ 0,01 |

Дослідження особливостей вуглеводного профілю у хворих 1-ї та 2-ї підгруп встановило, що відмінності у рівнях глікемії та інсуліну крові були не достовірні. Але у пацієнтів 2-ї підгрупи визначено достовірно вищі індекси Caro на 33 % (р ˂ 0,001) та зниження HOMA-βcell на 23,2 % (р = 0,001). У пацієнтів, що хворіють ГХ понад 10 років, встановлено віщі рівні глікемії натще на 28,9 % (р ˂ 0,001), постпрандіальної глікемії на 31,9 % (р ˂ 0,001) у порівнянні з 1-ю підгрупою хворих та 27,6 % (р ˂ 0,001) і 37,8 % (р ˂ 0,001) відповідно у порівнянні з 2-ю підгрупою. Пацієнти 3-ї підгрупи мали достовірно вищі індекси HOMA-IR на 16,5 % (р ˂ 0,05), Caro на 16,7 % (р ˂ 0,01), FIRI на 16,6 % (р ˂ 0,05) та нижчі індекси HOMA-βcell на 40,0 % (р ˂ 0,001) Belfiore на 18,2 % (р ˂ 0,05) у порівнянні з пацієнтами 1-ї підгрупи. У порівнянні з хворими 2-ї підгрупи пацієнти з найдовшим анамнезом гіпертонічної хвороби мали вищі показники інсуліну крові на 30,4 % (р ˂ 0,01), індексів HOMA-IR на 55,0 % (р ˂ 0,001), FIRI на 55,1 % (р ˂ 0,001) та нижчі індекси HOMA-βcell на 21,9 % (р ˂ 0,001), QUICKI на 6,7 % (р ˂ 0,001) та Belfiore на 40,0 % (р ˂ 0,05).

Таблиця 3.7 – Показники вуглеводного обміну у хворих з АО згідно тривалості ГХ.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | ГХ (˂ 5 років) + АО | ГХ (5-10 років) + АО | ГХ (> 10 років) + АО | р |
|  | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Глюкоза, ммоль/л | 4,66 (4,54-4,95) | 4,71 (4,42-5,53) | 6,01 (5,19-6,78) | р1-2 > 0,05р1-3 ˂ 0,001р2-3 ˂ 0,001 |
| Глюкоза ПГТТ, ммоль/л | 5,91 (5,03-6,88) | 5,66 (5,13-7,65) | 7,80 (7,30-9,22) | р1-2 > 0,05р1-3 ˂ 0,001р2-3 ˂ 0,001 |
| Інсулін, мкМЕ/мл | 38,7 (28,6-42,5) | 29,6 (22,1-40,9) | 38,6 (22,1-51,3) | р1-2 > 0,05р1-3 > 0,05р2-3 ˂ 0,01 |
| HOMA-IR | 8,05 (5,87-9,40) | 6,05 (4,12-8,74) | 9,38 (6,73-14,97) | р1-2 > 0,05р1-3 ˂ 0,05р2-3 ˂ 0,001 |

Продовження таблиці 3.7

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | 1 | 2 | 3 | 4 |
| HOMA-βcell | 570 (526-671) | 438 (281-607) | 342 (176-456) | р1-2 = 0,001р1-3 ˂ 0,001р2-3 ˂ 0,001 |
| Caro | 0,12 (0,11-0,16) | 0,16 (0,14-0,21) | 0,14 (0,12-0,29) | р1-2 ˂ 0,001р1-3 ˂ 0,01р2-3 > 0,05 |
| QUICKI | 0,28 (0,28-0,30) | 0,30 (0,28-0,31) | 0,28 (0,26-0,29) | р1-2 > 0,05р1-3 > 0,05р2-3 ˂ 0,001 |
| FIRI | 7,24 (5,28-8,46) | 5,44 (3,70-7,87) | 8,44 (6,05-13,47) | р1-2 > 0,05р1-3 ˂ 0,05р2-3 ˂ 0,001 |
| Belfiore | 0,011 (0,009-0,015) | 0,015 (0,010-0,021) | 0,009 (0,006-0,013) | р1-2 > 0,05р1-3 ˂ 0,05р2-3 ˂ 0,001 |

Вивчення ліпідного спектру в зазначених підгрупах встановило, що у хворих з анамнезом ГХ більше 10 років достовірно вищі показники ХС ЛПДНЩ та ТГ: на 46,2 % (р ˂ 0,001) та 48,4 % (р ˂ 0,001) відповідно у порівнянні з 1-ю підгрупою хворих, на 40,7 % (р ˂ 0,001) та 39,7 % (р ˂ 0,001) відповідно порівняно з 2-ю підгрупою пацієнтів.

Таблиця 3.8 – Показники ліпідного обміну у хворих з АО згідно тривалості ГХ.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | ГХ (˂ 5 років) + АО | ГХ (5-10 років) + АО | ГХ (> 10 років) + АО | р |
| Загальний холестерин, ммоль/л | 4,45 (3,80-5,15) | 4,37 (3,95-5,42) | 4,53 (4,17-5,65) | р1-2 > 0,05р1-3 > 0,05р2-3 > 0,05 |
| ХС ЛПВЩ, ммоль/л | 1,03 (0,99-1,11) | 1,02 (0,96-1,13) | 1,02 (0,98-1,11) | р1-2 > 0,05р1-3 > 0,05р2-3 > 0,05 |
| ХС ЛПНЩ, ммоль/л | 3,31 (2,74-3,93) | 3,18 (2,80-4,00) | 3,12 (2,71-4,13) | р1-2 > 0,05р1-3 > 0,05р2-3 > 0,05 |
| ХС ЛПДНЩ, ммоль/л | 0,26 (0,22-0,37) | 0,27 (0,22-0,44) | 0,38 (0,29-0,45) | р1-2 > 0,05р1-3 ˂ 0,001р2-3 ˂ 0,001 |
| Тригліцериди, ммоль/л | 1,28 (1,09-1,87) | 1,36 (1,09-2,20) | 1,90 (1,50-2,24) | р1-2 > 0,05р1-3 ˂ 0,001р2-3 ˂ 0,001 |
| Індекс атерогенності | 3,48 (2,75-3,89) | 3,13 (2,78-4,11) | 3,60 (2,79-4,53) | р1-2 > 0,05р1-3 > 0,05р2-3 > 0,05 |

З урахуванням того факту, що у групі пацієнтів з ГХ та АО деякі мали супутні предіабет або ЦД 2-го типу наступним етапом у дизайні дослідження було проведення аналізу згідно наявності порушень вуглеводного обміну. Результати дослідження наведено у таблиці 3.9–3.11.

Таблиця 3.9 – Антропометричні показники пацієнтів з ГХ та АО залежно від порушень обміну вуглеводів

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | ГХ + АО | р |
|  | Нормоглікемія | Предіабет | ЦД 2-го типу |  |
| Маса тіла, кг | 90,0 (85,0-104,0) | 104,0 (95,0-118,0) | 98,5 (84,0-115,0) | р1-2 ˂ 0,001р1-3 > 0,05р2-3 > 0,05 |
| ІМТ, кг/м2 | 33,3 (30,9-37,0) | 41,6 (34,9-44,6) | 35,6 (30,5-42,2) | р1-2 ˂ 0,001р1-3 > 0,05р2-3 = 0,01 |
| ОТ, см | 106,5 (98,0-119,0) | 123,0 (115,0-130,0) | 115,0 (101,0-128,0) | р1-2 ˂ 0,001р1-3 > 0,05р2-3 ˂ 0,05 |
| ОС, см | 117,5 (109,0-128,0) | 132,0 (117,0-139,0) | 120,5 (111,0-140,0) | р1-2 ˂ 0,001р1-3 > 0,05р2-3 > 0,05 |
| ОТ/ОС | 0,92 (0,88-0,96) | 0,95 (0,90-0,98) | 0,93 (0,87-0,96) | р1-2 ˂ 0,01р1-3 > 0,05р2-3 ˂ 0,05 |

Як свідчать результати таблиць 3.9–3.11, хворі на ГХ з супутніми АО та предіабетом на відміну від тих, що не мали порушень вуглеводного обміну, характеризувались вищими показниками антропометричних вимірювань: маси тіла на 15,6 % (р ˂ 0,001), ІМТ на 24,9 % (р ˂ 0,001), ОТ на 15,5 % (р ˂ 0,001), ОС на 12,3 % (р ˂ 0,001) та ОТ/ОС на 3,3 % (р ˂ 0,01). За наявності ЦД 2 типу хворі мали нижчий ІМТ на 16,9 % (р = 0,01) при меншому ОТ на 6,9 % (р ˂ 0,05), ніж хворі з предіабетом.

Таблиця 3.10 – Показники рівня інсуліну та інсулінорезистентності у пацієнтів з ГХ та АО залежно від порушень обміну вуглеводів

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | ГХ + АО | р |
|  | Нормоглікемія | Предіабет | ЦД 2-го типу |  |
| Інсулін, мкМЕ/мл | 31,0 (22,8-41,0) | 38,6 (27,2-58,6) | 40,6 (20,6-49,5) | р1-2 ˂ 0,001р1-3 = 0,01р2-3 > 0,05 |
| HOMA-IR | 6,31 (4,21-8,74) | 11,42 (7,25-18,05) | 13,45 (7,66-14,97) | р1-2 ˂ 0,001р1-3 ˂ 0,001р2-3 > 0,05 |
| HOMA-βcell | 569 (412-683) | 342 (216-385) | 194 (104-333) | р1-2 ˂ 0,001р1-3 ˂ 0,001р2-3 = 0,001 |
| Caro | 0,15 (0,12-0,20) | 0,14 (0,12-0,22) | 0,18 (0,13-0,35) | р1-2 > 0,05р1-3 ˂ 0,01р2-3 = 0,01 |
| QUICKI | 0,29 (0,28-0,31) | 0,27 (0,26-0,29) | 0,27 (0,26-0,29) | р1-2 ˂ 0,001р1-3 ˂ 0,001р2-3 > 0,05 |
| FIRI | 5,68 (3,79-7,87) | 10,28 (6,53-16,24) | 12,10 (6,89-13,47) | р1-2 ˂ 0,001р1-3 ˂ 0,001р2-3 > 0,05 |
| Belfiore | 0,014 (0,010-0,021) | 0,008 (0,005-0,012) | 0,007 (0,006-0,012) | р1-2 ˂ 0,001р1-3 ˂ 0,001р2-3 > 0,05 |

Рівень інсуліну крові натще у пацієнтів зі встановленим предіабетом у порівнянні з нормоглікемічними хворими був вищий на 24,5 % (р ˂ 0,001). При цьому визначені вищі індекси HOMA-IR на 81,0 % (р ˂ 0,001), FIRI на 81 % (р ˂ 0,001) та нижчі індекси HOMA-βcell на 39,9 % (р ˂ 0,001), QUICKI на 6,9 % (р ˂ 0,001), Belfiore на 42,8 % (р ˂ 0,001). Пацієнти з супутнім ЦД 2‑го типу у порівнянні з пацієнтами без порушень вуглеводного обміну мали вищими глікемію натще на 60,9 % (р ˂ 0,001), інсулін крові на 30,9 % (р = 0,01), індекси HOMA-IR на 113,1 % (р ˂ 0,001), Caro на 20 % (р ˂ 0,001), FIRI (р ˂ 0,001) та нижчіми індекси HOMA-βcell на 65,9 % (р ˂ 0,001), QUICKI на 6,9 % (р ˂ 0,001), Belfiore на 50 % (р ˂ 0,001). У порівнянні з пацієнтами, що мали супутній предіабет, хворі на ЦД 2-го типу відрізнялись вищими глікемією натще на 11,5 % (р ˂ 0,01), індексом Caro на 28,6 % (р = 0,01) та нижчим індексом HOMA-βcell на 43,3 % (р = 0,001).

Дослідження ліпідного спектру встановило, що у хворих на ГХ та АО за наявності предіабету рівень ХС ЛПДНЩ вище на 41,4 % (р ˂ 0,05) ніж у хворих без порушень вуглеводного обміну. Пацієнти з супутнім ЦД 2 типу мали нижчий рівень ХС ЛПВЩ на 2,0 % (р ˂ 0,001), вищий рівень ТГ на 22,1 % (р ˂ 0,05) у порівнянні з нормоглікемічними хворими та нижчий рівень ХС ЛПВЩ на 3,8 % (р ˂ 0,001) у порівнянні з хворими, що мали предіабет.

Таблиця 3.11 – Показники ліпідного обміну пацієнтів з ГХ та АО залежно від наявності предіабету та ЦД 2-го типу

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | ГХ + АО | р |
|  | Нормоглікемія | Предіабет | ЦД 2-го типу |  |
|  | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Загальний холестерин, ммоль/л | 4,54 (3,98-5,52) | 4,24 (4,11-5,65) | 4,46 (3,92-5,17) | р1-2 > 0,05р1-3 > 0,05р2-3 > 0,05 |
| ХС ЛПВЩ, ммоль/л | 1,02 (0,98-1,13) | 1,04 (1,02-1,11) | 1,00 (0,90-1,04) | р1-2 > 0,05р1-3 ˂ 0,001р2-3 ˂ 0,001 |

Продовження таблиці 3.11

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | 1 | 2 | 3 | 4 |
| ХС ЛПНЩ, ммоль/л | 3,24 (2,80-4,10) | 3,13 (2,71-4,24) | 3,03 (2,52-3,79) | р1-2 > 0,05р1-3 > 0,05р2-3 > 0,05 |
| ХС ЛПДНЩ, ммоль/л | 0,29 (0,22-0,43) | 0,41 (0,26-0,43) | 0,35 (0,24-0,45) | р1-2 ˂ 0,05р1-3 > 0,05р2-3 > 0,05 |
| Тригліцериди, ммоль/л | 1,45 (1,11-2,13) | 2,04 (1,29-2,15) | 1,77 (1,32-2,24) | р1-2 > 0,05р1-3 ˂ 0,05р2-3 > 0,05 |
| Індекс атерогенності | 3,25 (2,81-4,10) | 4,11 (2,79-4,53) | 3,32 (2,70-4,09) | р1-2 > 0,05р1-3 > 0,05р2-3 > 0,05 |

Таким чином, отримані результати свідчать на користь впливу наявності порушень обміну вуглеводів, інсулінорезистентності на прогресування ожиріння та порушення ліпідного обміну у вигляді зростання проатерогенних фракцій та зменшення антиатерогенних.

Проведене дослідження показало наявність впливу коморбідності ГХ та АО на параметри вуглеводного та ліпідного обмінів у вигляді зростання глікемії, інсулінемії, прогресування інсулінорезистентності, збільшення проатерогенних фракцій ліпідів на тлі зменшення антиатерогенних. Особливо виразно такі порушення спостерігаються при 3 ступені ГХ та тривалості її більше 10 років, а також на тлі супутнього пре діабету та ЦД 2‑го типу.

**РОЗДІЛ 4**

**ПЛАЗМАТИЧНИЙ РІВЕНЬ НЕСФАТИНУ-1 У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ: ОСОБЛИВОСТІ ЗАЛЕЖНО ВІД НАЯВНОСТІ ТА СТУПЕНЯ ОЖИРІННЯ**

У таблиці 4.1 представлено зміни рівня несфатину-1 у хворих на гіпертонічну хворобу за відсутності або наявності абдомінального ожиріння, а також у осіб контрольної групи.

Таблиця 4.1 – Концентрація несфатину-1 у хворих з ГХ залежно від наявності АО та у групі контролю.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | ГХ без АО | ГХ + АО | Контрольна група | р |
| Несфатин-1, нг/мл | 8,27 (7,75-9,51) | 7,51 (6,76-8,17) | 4,53 (4,23-4,87) | р1-2 ˂ 0,001р1-0 ˂ 0,001р2-0 ˂ 0,001 |

У пацієнтів з ГХ та супутнім АО рівень несфатину-1 в плазмі крові був нижчий на 9,2 %, ніж у хворих на ГХ без АО (р ˂ 0,001). Порівняно з групою контролю у всіх пацієнтів на ГХ встановлені значно вищі рівні несфатину-1, а саме за умови відсутності АО – на 82,6 % (р ˂ 0,001), з наявним АО – на 65,8 % (р ˂ 0,001). Тобто наявність ГХ супроводжується гіпернесфатинемією, але приєднання АО дещо знижує рівень несфатину-1. Це вказує на залучення несфатину-1 як до регуляції рівня артеріального тиску, так і до регуляції супутніх метаболічних порушень. Отримані результати свідчать на користь прогіпертензивного ефекту несфатина-1, що патогенетично може бути детермінований впливом на центральні рецептори меланокортину, на стан судинної стінки та периферичний опір шляхом пригнічення синтезу NO. Враховуючи анорексигенну властивість несфатину-1, саме його зниження в плазмі крові хворих на гіпертонічну хворобу може зумовлювати збільшення споживання їжі та відповідно зростання маси тіла.

Додатково було проведено дослідження кореляційних зв’язків несфатину-1 з антропометричними показниками та артеріальним тиском в основних групах хворих (рис. 4.1 – 4.3).

 прямий зв'язок зворотній зв'язок

Рисунок 4.1 – Кореляційні зв’язки між несфатином-1, антропометричними характеристиками та АТ у пацієнтів з ГХ без АО

Таким чином, у хворих на ГХ без супутнього АО підвищення ступеня тяжкості хвороби асоціюється зі зростанням концентрації несфатину-1 у плазмі крові (r = 0,322; р ˂ 0,05).

При супутньому АО несфатинемія у хворих підвищувалась у прямому зв’язку з індексом ОТ/ОС (r = 0,256; р ˂ 0,001), який вважається одним з критеріїв абдомінального ожиріння.

 прямий зв'язок зворотній зв'язок

Рисунок 4.2 – Кореляційні зв’язки між несфатином-1, антропометричними характеристиками та АТ у пацієнтів з ГХ та АО

 прямий зв'язок зворотній зв'язок

Рисунок 4.3 – Кореляційні зв’язки між несфатином-1, антропометричними характеристиками та АТ у пацієнтів контрольної групи

Для порівняння, у контрольній групі обстежених несфатин-1 проявляв свої властивості у зворотних зв’язках з антропометричними показниками: масою тіла (r = -0,428; р ˂ 0,01), ІМТ (r = -0,399; р ˂ 0,05), ОТ (r = -0,518; р ˂ 0,01), ОС (r = -0,448; р ˂ 0,01) та індексом ОТ/ОС (r = -0,378; р ˂ 0,05).

Отримані результати зумовили необхідність аналізу рівня несфатину-1 у хворих з коморбідністю ГХ та АО залежно від ступеня артеріальної гіпертензії. Результати представлені у таблиці 4.2.

Таблиця 4.2 – Несфатин-1 у пацієнтів з АО залежно від ступеня тяжкості ГХ.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | ГХ 1 ст. + АО | ГХ 2 ст. + АО | ГХ 3 ст. + АО | р |
| Несфатин-1, нг/мл | 7,11 (6,70-7,95) | 7,52 (6,79-8,17) | 7,51 (6,93-8,37) | р1-2 > 0,05р1-3 > 0,05р2-3 > 0,05 |

Згідно отриманих результатів, у хворих на ГХ з супутнім АО з різним ступенем тяжкості артеріальної гіпертензії різниця в рівні несфатину-1 в плазмі крові була не достовірною (р > 0,05), хоча за абсолютними показниками можна спостерігати тенденцію до зростання рівня несфатину-1 при прогресуванні тяжкості хвороби.

Аналіз кореляційних зв’язків при кожному ступені артеріальної гіпертензії представлено нижче (рис. 4.4 – 4.6).

У хворих, що мали гіпертензію 1 ступеня та супутнє АО, було встановлено високодостовірні прямі кореляції рівнів несфатину-1 зі всіма параметрами антропометрії: з масою тіла (r = 0,667; р ˂ 0,001), ІМТ (r = 0,767; р ˂ 0,001), ОТ (r = 0,795; р ˂ 0,001), ОС (r = 0,717; р ˂ 0,001), індексом ОТ/ОС (r = 0,717; р ˂ 0,001), а також систолічним АД (r = 0,608; р ˂ 0,001). Таким чином, при збільшенні маси жирової тканини, що є одним з основних продуцентів несфатину-1, у хворого підвищується рівень несфатинемії.

 прямий зв'язок зворотній зв'язок

Рисунок 4.4 – Кореляційні зв’язки між несфатином-1, антропометричними характеристиками та АТ у пацієнтів з ГХ 1 ст. та супутнім АО

 прямий зв'язок зворотній зв'язок

Рисунок 4.5 – Кореляційні зв’язки між несфатином-1, антропометричними характеристиками та АТ у пацієнтів з ГХ 2 ст. та супутнім АО

За отриманими даними, при 2 ступені ГХ у хворих з ожирінням рівень несфатинемії має прямий зв'язок з індексом ОТ/ОС (r = 0,229; р ˂ 0,05). Враховуючи, що цей індекс вважається одним з показників абдомінального ожиріння, це також підтверджує роль жирової тканини у синтезі несфатину‑1. Достовірних взаємозв’язків з іншими параметрами антропометрії або с показниками АТ встановлено не було.

 прямий зв'язок зворотній зв'язок

Рисунок 4.6 – Кореляційні зв’язки між несфатином-1, антропометричними характеристиками та АТ у пацієнтів з ГХ 3 ст. та супутнім АО

При найвищих показниках артеріального тиску у хворих з супутнім ожирінням встановлено слабкі зворотні кореляційні зв’язки несфатину-1 з масою тіла (r = -0,218; р ˂ 0,05), ІМТ (r = -0,236; р ˂ 0,05), ОТ (r = -0,215; р ˂ 0,05), ОС (r = -0,320; р ˂ 0,01), САТ (r = -0,380; р ˂ 0,001), ДАТ (r = -0,198; р ˂ 0,05). Такі дані можуть бути пояснені декомпенсацією регулюючих механізмів, в тому числі виснаженні властивостей несфатину-1.

Аналіз активності несфатину-1 було також проведено з урахуванням тривалості ГХ у хворих з супутнім АО. Дані представлені у таблиці 4.3.

Таблиця 4.3 – Рівень несфатину-1 у пацієнтів з ГХ та АО залежно від тривалості артеріальної гіпертензії

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | ГХ (˂ 5 років) + АО | ГХ (5-10 років) + АО | ГХ (> 10 років) + АО | р |
| Несфатин-1, нг/мл | 7,74 (7,40-8,12) | 7,41 (6,70-8,10) | 7,21 (6,44-8,47) | р1-2 ˂ 0,01р1-3 ˂ 0,05р2-3 > 0,05 |

Згідно отриманих даних, у пацієнтів з ГХ та АО, що мають артеріальну гіпертензію менше 5 років, встановлено достовірно вищий рівень несфатину‑1. При тривалості ГХ від 5 до 10 років цей показник нижче на 4,3 % (р ˂ 0,01), а при ГХ довше 10 років – на 6,8 % (р ˂ 0,05). При зіставленні відповідних показників пацієнтів з тривалістю ГХ 5-10 років та більше 10 років достовірних відмінностей не встановлено (р > 0,05). Отримані результати свідчать, що на початковому етапі ГХ (при її тривалості менше 5 років) наявний високий рівень несфатинемії, який знижується при зростанні стажу ГХ більше 5 років.

Кореляційні зв’язки, що характеризують властивості адипоцитокіну залежно від тривалості ГХ, представлені нижче (рис. 4.7 – 4.8).

За умови тривалості ГХ менше 5 років у хворих з ожирінням рівень несфатину-1 в плазмі крові не проявляв достовірних взаємозв’язків з основними антропометричними параметрами та показниками артеріального тиску (р > 0,05).

За даними, представленими на рис. 4.7, у пацієнтів з ГХ тривалістю від 5 до 10 років та супутнім АО встановлено, що концентрація несфатину-1 достовірно корелює з антропометричними показниками та має наступні прямі зв’язки: з масою тіла (r = 0,407; р ˂ 0,001), ІМТ (r = 0,552; р ˂ 0,001), ОТ (r = 0,506; р ˂ 0,001), ОС (r = 0,416; р ˂ 0,001), ОТ/ОС (r = 0,346; р ˂ 0,001).

 прямий зв'язок зворотній зв'язок

Рисунок 4.7 – Кореляційні зв’язки між несфатином-1, антропометричними характеристиками та АТ у пацієнтів з ГХ тривалістю 5-10 років та супутнім АО

 прямий зв'язок зворотній зв'язок

Рисунок 4.8 – Кореляційні зв’язки між несфатином-1, антропометричними характеристиками та АТ у пацієнтів з ГХ тривалістю більше 10 років та супутнім АО

При ГХ тривалістю понад 10 років у поєднанні з ожирінням встановлено слабку зворотні зв’язки несфатину-1 з ІМТ (r = -0,270; р ˂ 0,05) та ОС (r = -0,272; р ˂ 0,05).

Враховуючи той факт, що за наявності абдомінального ожиріння у хворих на ГХ зменшується рівень несфатинемії, наступним етапом дослідження була оцінка цих показників згідно ступеня надлишкової ваги. Для цього були використані рекомендації ВООЗ з підрахуванням ІМТ. За цим параметром пацієнти з ГХ та АО були розподілені таким чином: надмірна маса тіла – 10 пацієнтів, ожиріння 1 ступеня – 14 пацієнтів, ожиріння 2 ступеня – 11 пацієнтів, ожиріння 3 ступеня – 10 пацієнтів. Результати представлені в таблиці 4.4.

Таблиця 4.4 – Рівень несфатину-1 у хворих на ГХ та АО залежно від ступеня надлишкової ваги

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | ГХ без АО | ГХ + АО | р |
|  |  | Надмірна маса тіла | Ожиріння 1 ступеня | Ожиріння 2 ступеня | Ожиріння 3 ступеня |  |
| Несфатин-1 | 8,27 (7,75-9,51) | 7,38 (6,70-8,52) | 7,35 (6,68-7,84) | 7,57 (6,91-8,16) | 7,58 (6,44-8,47) | р1-2 > 0,05р1-3 > 0,05р1-4 > 0,05р2-3 > 0,05р2-4 > 0,05р3-4 > 0,05р0-1 ˂ 0,001р0-2 ˂ 0,001р0-3 ˂ 0,001р0-4 ˂ 0,001 |

Враховуючи отримані результати, концентрація несфатину-1 в плазмі крові достовірно не відрізнялась залежно від ступеня ожиріння (р > 0,05). Проте у порівнянні з хворими на ГХ без супутнього ожиріння показники були меншими з високим ступенем достовірності на 10,8 %, 11,1 %, 8,5 % та 8,3 % відповідно в кожній з підгруп хворих на ГХ з супутнім АО.

Дослідження кореляційних зв’язків несфатину-1 за різними ступенями розвитку ожиріння відображено на рис. 4.10 – 4.13.

 прямий зв'язок зворотній зв'язок

Рисунок 4.9 – Кореляційні зв’язки між несфатином-1, антропометричними характеристиками та АТ у пацієнтів з ГХ та надмірною масою тіла

За наявності надмірної маси тіла у хворих на ГХ встановлені прямі зв’язки рівня несфатинемії з антропометричними параметрами: масою тіла (r = 0,616; р ˂ 0,001), ІМТ (r = 0,536; р ˂ 0,01), ОТ (r = 0,582; р ˂ 0,001), ОС (r = 0,558; р ˂ 0,001) та індексом ОТ/ОС (r = 0,636; р ˂ 0,001).

Аналіз даних підгрупи пацієнтів з ГХ та ожирінням 1 ступеня встановив наявність достовірної прямої кореляції несфатину-1 з рівнем систолічного АТ (r = 0,258; р ˂ 0,05).

 прямий зв'язок зворотній зв'язок

Рисунок 4.10 – Кореляційні зв’язки між несфатином-1, антропометричними характеристиками та АТ у пацієнтів з ГХ та ожирінням 1 ступеня.

 прямий зв'язок зворотній зв'язок

Рисунок 4.11 – Кореляційні зв’язки між несфатином-1, антропометричними характеристиками та АТ у пацієнтів з ГХ та ожирінням 2 ступеня

У хворих на ГХ з супутнім ожирінням 2 ступеня жодних кореляційних зв’язків концентрації несфатину-1 з антропометричними показниками або АТ не встановлено (р > 0,05).

 прямий зв'язок зворотній зв'язок

Рисунок 4.12 – Кореляційні зв’язки між несфатином-1, антропометричними характеристиками та АТ у пацієнтів з ГХ та ожирінням 3 ступеня

За умови коморбідності ГХ та ожиріння 3 ступеня встановлено прямі взаємозв’язки рівня несфатину-1 з антропометричними показниками: масою тіла (r = 0,588; р ˂ 0,001), ІМТ (r = 0,271; р ˂ 0,05), ОТ (r = 0,622; р ˂ 0,001), ОС (r = 0,275; р ˂ 0,05) та індексом ОТ/ОС (r = 0,290; р ˂ 0,05). Ці дані співпадають з даними, отриманими у підгрупі з надмірною масою тіла. Вони можуть бути підтвердженням того, що з появою та прогресуванням абдомінального ожиріння жирова тканина становиться основним органом, що продукує несфатин-1.

З метою більш детального вивчення властивостей несфатину-1 та його можливого впливу на метаболічні розлади усі обстежені пацієнти були розділені на 4 підгрупи згідно квартилів концентрації несфатину-1 (Q1-4). Таким чином, рівень несфатину-1 в підгрупі Q1 визначався в межах 4,88–6,91 нг/мл, в підгрупі Q2 – 6,92–7,63 нг/мл, в підгрупі Q3 – 7,67–8,43 нг/мл, в підгрупі Q4 – 8,44–9,71 нг/мл. Аналіз показників досліджуваних параметрів у пацієнтів з кожної підгрупи представлено в таблиці 4.5.

Таблиця 4.5 – Антропометричні параметри обстежених пацієнтів за підгрупами квартилів несфатину-1

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| ПідгрупаПоказник | Q1 | Q2 | Q3 | Q4 |
| Маса тіла, кг | 92,0 (69,0-126,0) | 90,0 (81,0-105,0) | 88,0 (72,0-105,0) | 87,5 (78,0-123,5) |
| ІМТ, кг/м2 | 33,7 (27,0-46,9) | 33,9 (31,5-37,0) | 31,2 (24,2-37,4) | 30,6 (28,7-43,5) |
| ОТ, см | 109,0 (101,0-123,0) | 110,0 (99,0-119,0) | 98,0 (82,9-124,0) | 103,5 (92,0-130,5) |
| ОС, см | 119,0 (116,0-134,0) | 117,0 (108,0-128,0) | 113,0 (101,0-124,0) | 110,0 (101,5-135,0) |
| ОТ/ОС | 0,90 (0,86-0,93) | 0,92 (0,88-0,96) | 0,90 (0,84-0,95) | 0,94 (0,90-0,97) |

Аналіз отриманих даних з використанням дисперсійного аналізу Краскела-Уолліса та медіанного тесту дозволив встановити тенденцію до зворотного взаємозв’язку несфатину-1 з масою тіла (p = 0,09 (Kruskal-Wallis ANOVA)), достовірний зворотний зв'язок з ІМТ (p < 0,01 (Kruskal-Wallis ANOVA)), окружністю талії (p < 0,05 (Kruskal-Wallis ANOVA)), окружністю стегон (p = 0,001 (Kruskal-Wallis ANOVA)), індексом ОТ/ОС (p < 0,05 (Kruskal-Wallis ANOVA)). При порівнянні підгруп з найвищими та найнижчими показниками несфатину-1 встановлено, що в підгрупі Q1 всі пацієнти з ГХ мали супутнім АО, тоді як підгрупа Q4 на 73,1 % складалась з пацієнтів з ГХ та нормальними антропометричними показниками. При порівнянні антропометричних показників цих підгруп визначено достовірно нижчі показники ІМТ (р ˂ 0,05) та окружності стегон (р ˂ 0,01) в підгрупі Q4.

Аналіз взаємозв’язків рівня несфатину-1 у кожній з досліджених підгруп хворих мав достовірні результати лише в підгрупі Q4, що представлено на рис. 4.14.

 прямий зв'язок зворотній зв'язок

Рисунок 4.13 – Кореляційні зв’язки між несфатином-1, антропометричними характеристиками та АТ у пацієнтів підгрупі Q4

Встановлено, що при найвищих концентраціях несфатину-1 пептид характеризується наявністю зворотних кореляційних залежностей з масою тіла (r = -0,356; р ˂ 0,01), ІМТ (r = -0,514; р ˂ 0,001), окружністю талії (r = ‑0,451; р ˂ 0,001) та окружністю стегон (r = -0,472; р ˂ 0,001).

**РОЗДІЛ 5**

**ВЗАЄМОЗВ’ЯЗОК МІЖ РІВНЕМ НЕСФАТИНУ-1, ОЖИРІННЯМ ТА ТИПАМИ ДИСГЛІКЕМІЇ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ**

У всіх хворих на ГХ, незважаючи на наявність або відсутність супутньої патології, було встановлено достовірний зворотній кореляційний зв'язок рівня несфатину-1 з постпрандіальною глюкозою крові (r = -0,193; р ˂ 0,05), що відображено на рис. 5.1.

 прямий зв'язок зворотній зв'язок

Рисунок 5.1 – Кореляційні зв’язки між несфатином-1 та показниками вуглеводного та ліпідного обмінів у пацієнтів з ГХ

Зв'язок з параметрами обміну ліпідів характеризувався достовірною зворотною кореляцією з ХС ЛПВЩ (r = -0,197; р ˂ 0,01).

Властивість несфатину-1 знижувати рівень постпрандіальної глюкози крові підтверджувалась також при кореляційному аналізі показників групи контролю, що представлено на рис. 5.2.

 прямий зв'язок зворотній зв'язок

Рисунок 5.2 – Кореляційні зв’язки між несфатином-1 та показниками вуглеводного та ліпідного обмінів у обстежених в групі контролю

За лабораторними показниками майже здорових людей встановлено зворотні кореляційні зв’язки несфатинемії з рівнями глікемії натще (r = ‑0,338; р ˂ 0,05) та постпрандіальної глікемії (r = -0,441; р ˂ 0,01). Такі результати можуть свідчити на користь гіпоглікемізуючого ефекту несфатину-1 за умови відсутності зазначених у дослідженні патологічних станів. Але що стосується ліпідного обміну, то навпаки, у майже здорових людей зростання несфатинемії асоціювалось з підвищенням рівня ХС ЛПВЩ (r = 0,505; р ˂ 0,01).

Для встановлення можливих властивостей несфатину-1 під час хронічних захворювань було проведено детальніший аналіз кореляційних взаємозв’язків, враховуючи наявність та виразність окремих патологій. Так, в основних групах хворих встановлено, що у хворих на ГХ без супутнього ожиріння рівень несфатину-1 достовірно корелює прямими зв’язками з інсуліном (r = 0,455; р ˂ 0,01), індексом HOMA-βcell (r = 0,310; р ˂ 0,05) та оберненим зв’язком з індексом Caro (r = -0,437; р ˂ 0,01), що представлено на рис. 5.3.

Аналізуючи взаємозв’язок з параметрами ліпідного метаболізму, встановлено, що підвищення рівня несфатину-1 в плазмі крові хворих на ГХ без АО з високим рівнем вірогідності супроводжувалось зниженням фракції ХС ЛПДНЩ (r = -0,578; р ˂ 0,001), що вказує на антиатерогенну дію несфатину-1 у хворих на ГХ при нормальних антропометричних характеристиках.

 прямий зв'язок зворотній зв'язок

Рисунок 5.3 – Кореляційні зв’язки між несфатином-1 та показниками вуглеводного та ліпідного обмінів у пацієнтів з ГХ без АО

За умови супутнього АО у хворих на ГХ несфатин-1 проявляє схожі властивості щодо участі в обміні вуглеводів (рис. 5.4). Так, в даній групі пацієнтів відмічені достовірні, хоч і слабкіші, кореляційні зв’язки несфатину-1 з інсуліном (r = 0,146; р ˂ 0,05) та індексом Caro (r = -0,181; р ˂ 0,01).

 прямий зв'язок зворотній зв'язок

Рисунок 5.4 – Кореляційні зв’язки між несфатином-1 та показниками вуглеводного та ліпідного обмінів у пацієнтів з ГХ та супутнім АО

Серед параметрів обміну ліпідів у хворих на ГХ з супутнім АО несфатин-1 достовірно корелював зворотнім зв’язком з ХС ЛПВП (r = -0,170; р ˂ 0,05) та прямими зв’язками з ХС ЛПДНЩ (r = 0,218; р ˂ 0,01) та ТГ (r = 0,200; р ˂ 0,01).

Для подальшого дослідження можливого взаємозв’язку несфатину-1 з показниками обміну речовин пацієнти основних груп були розподілені на тих, що не мали порушень вуглеводного профілю за даними обстеження, та тих, що мали дисглікемію (предіабет або цукровий діабет 2-го типу). Рівень адипоцитокіну в плазмі крові хворих, а також достовірність його різниці в отриманих підгрупах представлено в табл. 5.1.

Таблиця 5.1 – Рівень несфатину-1 у пацієнтів з ГХ з відсутністю або наявністю АО при порушенні вуглеводного обміну

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Концентрація несфатину-1 | р |
|  | Нормоглікемія | Дисглікемія |  |
| ГХ без АО | 8,50 (7,81-9.17) | 8,04 (7,75-8,27) | р = 0,1 |
| ГХ + АО | 7,53 (6,91-8,16) | 7,21 (6,60-8,44) | р > 0,05 |
|  | р ˂ 0,001 | р ˂ 0,05 |  |

За отриманими результатами, як при відсутності АО, так і при його наявності з розвитком порушень вуглеводного обміну рівень несфатину-1 в плазмі крові хворих на ГХ має тенденцію до зниження за абсолютними показниками, що не досягла достовірного значення (р > 0,05). При порівнянні підгруп нормоглікемічних хворих встановлено, що за наявності ожиріння рівень несфатину-1 був на 11,4 % нижче, ніж у хворих з нормальною масою тіла (р ˂ 0,001). При супутній дисглікемії несфатинемія також була нижчою на 10,3 % (р ˂ 0,05).

Аналіз несфатинемії було проведено з розподілом основних груп хворих також на підгрупи згідно таких дисглікемічних станів, як предіабет та ЦД 2-го типу. Результати проведеного аналізу та їхнє порівняння представлено у табл. 5.2.

Таблиця 5.2 – Рівень несфатину-1 у пацієнтів з ГХ з відсутністю або наявністю АО залежно від типу порушень обміну вуглеводів

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Концентрація несфатину-1 | р |
|  | Нормоглікемія | Предіабет | ЦД 2 типу |  |
| ГХ без АО | 8,50 (7,81-9.17) | 8,04 (7,82-8,27) | 8,01 (7,40-8,88) | р1-2 > 0,05р1-3 > 0,05р2-3 > 0,05 |
| ГХ + АО | 7,53 (6,91-8,16) | 7,13 (6,79-8,14) | 7,49 (6,44-8,47) | р1-2 > 0,05р1-3 > 0,05р2-3 > 0,05 |
|  | р ˂ 0,001 | р > 0,05 | р > 0,05 |  |

У хворих на ГХ без ожиріння за відсутності порушень вуглеводного профілю встановлено прямий кореляційний зв'язок несфатину-1 з інсуліном (r = 0,513; р ˂ 0,05) та зворотній зв'язок з індексом Caro (r = -0,471; р ˂ 0,05), що представлено на рис. 5.5.

Відносно ліпідного обміну, встановлено сильний зворотний кореляційний зв'язок несфатинемії з рівнем ХС ЛПДНЩ (r = -0,762; р ˂ 0,001).

 прямий зв'язок зворотній зв'язок

Рисунок 5.5 – Кореляційні зв’язки між несфатином-1 та показниками вуглеводного та ліпідного обмінів у пацієнтів з ГХ без АО та з нормоглікемією

У хворих на ГХ з нормальними антропометричними показниками та з супутнім предіабетом властивості несфатину-1 мали наступний характер (рис. 5.6):

 прямий зв'язок зворотній зв'язок

Рисунок 5.6 – Кореляційні зв’язки між несфатином-1 та показниками вуглеводного обміну у пацієнтів з ГХ без АО та з предіабетом

Встановлено зворотні кореляційні зв’язки несфатину-1 з рівнем постпрандіальної глікемії (r = -0,457; р ˂ 0,05), індексом Caro (r = -0,231; р ˂ 0,05) та прямі кореляційні зв’язки з інсуліном (r = 0,853; р ˂ 0,05) та індексом HOMA-IR (r = 0,829; р ˂ 0,05). Достовірних взаємозв’язків з показниками ліпідного профілю у таких не виявлено.

На рис. 5.7 відображено результати кореляційного аналізу показників хворих на ГХ з супутнім ЦД 2-го типу.

 прямий зв'язок зворотній зв'язок

Рисунок 5.7 – Кореляційні зв’язки між несфатином-1 та показниками вуглеводного та ліпідного обмінів у пацієнтів з ГХ без АО та з ЦД 2-го типу

При поєднаному перебігу ГХ та ЦД 2-го типу у пацієнтів з нормальною масою тіла встановлено достовірні прямі кореляційні зв’язки несфатину-1 з глюкозою натще (r = 0,633; р ˂ 0,05), інсуліном (r = 0,759; р ˂ 0,01), індексами HOMA-IR (r = 0,735; р ˂ 0,01), FIRI (r = 0,563; р ˂ 0,05) та зворотні взаємозв’язки з показниками індексів Caro (r = -0,354; р ˂ 0,05), QUICKI (r = ‑0,263; р ˂ 0,05), Belfiore (r = -0,263; р ˂ 0,05).

Серед показників ліпідного спектру були виявлені зворотні взаємозв’язки несфатину-1 з рівнями ЗХ (r = -0,761; р ˂ 0,01), ХС ЛПНЩ (r = -0,629; р ˂ 0,05), ХС ЛПДНЩ (r = -0,764; р ˂ 0,01) та ТГ (r = -0,764; р ˂ 0,01).

Наступним етапом у дослідженні було детально розглянуто характер взаємозв’язків несфатину-1 з показниками вуглеводного та ліпідного профілів пацієнтів основної групи в залежності від встановленого типу порушень обміну вуглеводів. Результати аналізу у пацієнтів без порушень глікемії представлені на рис. 5.8.

 прямий зв'язок зворотній зв'язок

Рисунок 5.8 – Кореляційні зв’язки між несфатином-1 та показниками вуглеводного та ліпідного обмінів у хворих на ГХ з АО та нормоглікемією

За відсутності у хворих на ГХ та АО без порушень вуглеводного обміну несфатин-1 проявив достовірні прямі кореляційні взаємозв’язки з рівнем глюкози натще (r = 0,331; р ˂ 0,001), інсуліном (r = 0,336; р ˂ 0,001), індексами HOMA-IR (r = 0,372; р ˂ 0,001), FIRI (r = 0,352; р ˂ 0,001) та зворотні взаємозв’язки з показниками індексів Caro (r = -0,225; р ˂ 0,05), QUICKI (r = -0,352; р ˂ 0,001), Belfiore (r = -0,352; р ˂ 0,001). Наявність кореляційних зв’язків з показниками ліпідного обміну достовірно відзначена лише з рівнем ХС ЛПВЩ (r = -0,208; р ˂ 0,05).

Хворі на ГХ, асоційовану з ожирінням та предіабетом, характеризувались наявністю такої активності несфатину-1, що представлена на рис. 5.9.

Встановлено, що, за умови супутнього предіабету у хворих основної групи, несфатин-1 достовірно корелює з рівнем постпрандіальної глікемії (r = -0,430; р ˂ 0,05). Кореляційний аналіз з показниками обміну ліпідів визначив достовірність взаємозв’язків з ХС ЛПВЩ (r = -0,452; р ˂ 0,01) ХС ЛПНЩ (r = 0,401; р ˂ 0,05), ХС ЛПДНЩ (r = 0,528; р ˂ 0,001) та ТГ (r = 0,571; р ˂ 0,001).

Аналіз кореляційних зв’язків досліджуваних показників у пацієнтів з коморбідним перебігом ГХ, АО та ЦД 2-го типу не встановив достовірних взаємозв’язків несфатину-1 з параметрами вуглеводного та ліпідного обмінів.

 прямий зв'язок зворотній зв'язок

Рисунок 5.9 – Кореляційні зв’язки між несфатином-1 та показниками вуглеводного та ліпідного обмінів у пацієнтів з ГХ та АО з супутнім предіабетом

Розподіл обстежених пацієнтів на підгрупи за кварти лями несфатину-1 продемонстрував характеристики метаболізму вуглеводів та ліпідів, представлених в таблицях 5.3–5.4.

Таблиця 5.3 – Показники вуглеводного обміну у обстежених пацієнтів за підгрупами квартилів несфатину-1

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| ПідгрупаПоказник | Q1 | Q2 | Q3 | Q4 |
| Глюкоза, ммоль/л | 4,66 (4,28-6,68) | 4,62 (4,18-5,43) | 5,00 (4,42-6,37) | 5,26 (4,64-6,19) |
| Глюкоза ПГТТ, ммоль/л | 7,41 (4,45-8,52) | 5,84 (5,13-6,90) | 6,73 (4,60-7,79) | 4,34 (3,45-6,86) |
| Інсулін, мкМЕ/мл | 30,1 (20,0-41,0) | 28,3 (23,0-41,0) | 39,2 (19,8-42,8) | 32,9 (20,7-41,6) |
| HOMA-IR | 6,75 (4,21-8,99) | 5,96 (4,12-9,44) | 8,12 (4,52-10,47) | 7,43 (4,89-11,25) |
| HOMA-βcell | 508 (221-795) | 491 (263-660) | 507 (281-745) | 401 (266-566) |
| Caro | 0,16 (0,12-0,28) | 0,16 (0,14-0,20) | 0,13 (0,12-0,21) | 0,16 (0,13-0,22) |
| QUICKI | 0,29 (0,28-0,31) | 0,30 (0,28-0,31) | 0,28 (0,28-0,31) | 0,29 (0,27-0,30) |
| FIRI | 6,08 (3,79-8,09) | 5,37 (3,70-8,49) | 7,32 (4,07-9,42) | 6,68 (4,40-10,12) |
| Belfiore | 0,013 (0,010-0,021) | 0,015 (0,009-0,021) | 0,010 (0,008-0,019) | 0,011 (0,008-0,018) |

Враховуючи отримані дані, встановлено, що несфатин-1 має прямий взаємозв’язок з рівнем глюкози крові натще (p = 0,05 (Kruskal-Wallis ANOVA)), визначено тенденцію до прямої кореляції рівня несфатину-1 з інсуліном за даними медіанного тесту (χ² = 7,25, p = 0,06), індексом HOMA‑βcell (χ² = 6,94, p = 0,07). Порівняння підгруп Q1 та Q4 дозволило визначити, що у хворих на гіпертонічну хворобу з максимальними у досліджуваній популяції концентраціями несфатину-1 рівні глікемії натще були достовірно вищими на 12,9 % (р ˂ 0,05) та рівні постпрандіальної глікемії були на 41,4 % нижчими (р ˂ 0,05), ніж у пацієнтів з мінімальними показниками несфатинемії.

Таблиця 5.4 – Показники ліпідного обміну у обстежених пацієнтів за підгрупами квартилів несфатину-1

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| ПідгрупаПоказник | Q1 | Q2 | Q3 | Q4 |
| Загальний холестерин, ммоль/л | 4,49 (4,17-5,17) | 4,56 (3,95-5,65) | 4,17 (3,82-4,88) | 4,43 (3,88-5,65) |
| ХС ЛПВЩ, ммоль/л | 1,04 (1,00-1,15) | 1,02 (1,00-1,11) | 1,00 (0,94-1,11) | 1,02 (0,96-1,06) |
| ХС ЛПНЩ, ммоль/л | 3,12 (2,80-3,85) | 3,23 (2,75-4,00) | 2,97 (2,51-3,74) | 3,07 (2,58-4,03) |
| ХС ЛПДНЩ, ммоль/л | 0,26 (0,22-0,35) | 0,31 (0,23-0,43) | 0,30 (0,24-0,42) | 0,30 (0,22-0,44) |
| Тригліцериди, ммоль/л | 1,32 (1,11-1,77) | 1,54 (1,13-2,13) | 1,50 (1,18-2,11) | 1,59 (1,26-2,22) |
| Індекс атерогенності | 3,20 (2,92-4,05) | 3,29 (2,67-4,30) | 3,50 (2,78-4,02) | 3,38 (2,76-4,42) |

За показниками, наведеними в таблиці 5.5, визначено, що несфатин-1 проявляє зворотній кореляційний зв'язок з рівнем ХС ЛПВЩ (p < 0,05 (Kruskal-Wallis ANOVA)). При порівнянні підгруп з найменшими та найбільшими показниками несфатинемії встановлено, що пацієнти підгрупи Q4 мали на 1,9 % нижчий рівень ХС ЛПВЩ (р = 0,01) та на 20,5 % вищий рівень тригліцеридемії (р ˂ 0,05), ніж у пацієнтів підгрупи Q1.

Кореляційний аналіз взаємозв’язків несфатину-1 з показниками метаболізму вуглеводів та ліпідів мав достовірність результатів у підгрупах пацієнтів Q3 та Q4, які мали максимальні у обстеженій популяції рівні несфатинемії. Результати аналізу представлено на рис. 5.10.

 прямий зв'язок зворотній зв'язок

Рисунок 5.10 – Кореляційні зв’язки між несфатином-1 та показниками вуглеводного та ліпідного обмінів у пацієнтів підгруп Q3 та Q4

Встановлено, що при своїх максимальних концентраціях несфатин-1 достовірно корелює за допомогою зворотних зв’язків з рівнем глюкози натще (r = -0,289; р ˂ 0,05), постпрандіальної глікемії (r = -0,468; р ˂ 0,05), індексів Caro (r = -0,358; р ˂ 0,01), QUICKI (r = -0,312; р ˂ 0,05), Belfiore (r = -0,312; р ˂ 0,05) та за допомогою прямих зв’язків з інсуліном (r = 0,475; р ˂ 0,001), індексами HOMA-IR (r = 0,312; р ˂ 0,05) та FIRI (r = 0,312; р ˂ 0,05). Серед показників ліпідного профілю встановлено достовірний зворотній взаємозв’язок з рівнем ХС ЛПВЩ (r = -0,322; р ˂ 0,05) та прямий взаємозв’язок з КА (r = 0,288; р ˂ 0,05).

**РОЗДІЛ 6**

**АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ**

Дисертаційна робота присвячена дослідженню однієї з найбільш актуальних проблем охорони здоров’я – коморбідності гіпертонічної хвороби та ожиріння з ускладненням загального кардіометаболічного ризику.

Протягом багатьох років серцево-судинні захворювання зберігають лідируючу позицію в структурі смертності населення України. [184,185] Як показують дані останнього десятиліття, питома вага летальності від хвороб системи кровообігу збільшилась з 62,5 % (2005) до 68,0 % (2015). У тому числі серед померлих працездатного віку цей показник виріс з 28,9 до 31,8 % відповідно. [114,186] Артеріальна гіпертензія є найбільш поширеним у всьому світі фактором ризику серцево-судинних катастроф. [187]

Ожиріння сприяє розвитку цілого ряду патологічних станів організму, в тому числі гіпертонічної хвороби, гіперхолестеринемії, інсулінорезистентності та ін., які, ускладнюючи один одного за тригерним механізмом, і зумовлюють зростання сумарного кардіометаболічного ризику. Зв'язок між даними патологіями існує на рівні етіологічних факторів і патогенетичних механізмів. [188] Асоціація артеріальної гіпертензії, ожиріння і метаболічних порушень значно збільшує ризик розвитку ішемічної хвороби серця, цукрового діабету 2-го типу та їх ускладнень, що безпосередньо впливає на показники захворюваності та смертності. Розвиток ЦД 2-го типу, як правило, слідує за фазою порушеного метаболізму глюкози, що проявляється резистентністю до інсуліну, підвищеним рівнем глюкози натще і порушеною толерантністю до глюкози. Корекція цих станів ускладнюється частково через неповне розуміння механізмів, за допомогою яких забезпечується гомеостаз глюкози. Тому виявлення ранніх предикторів метаболічних порушень має важливе медико-соціальне значення.

Останнім часом увага вчених всього світу прикута до вивчення біологічно активних речовин, які продукуються жировою тканиною. Зміни активності адипокінів призводять до утворення і прогресування діабетогенного, атеросклеротичного та прозапального ефекту, підвищують ризик загальної та серцево-судинної смертності у пацієнтів з коморбідною патологією [189,190], що підтверджується результатами даного клінічного дослідження та кореляційного аналізу взаємозв'язків між дослідженим адипокіном і показниками метаболізму у хворих на ГХ та ожиріння.

Одним з таких метаболічно важливих пептидів є несфатин-1, відкритий вченими в 2006 році. [4] У деяких дослідженнях встановлено, що крім ділянок центральної нервової системи (гіпоталамус), несфатин-1 також секретується периферичними тканинами, такими як жирова тканина, слизова оболонка шлунка, підшлункова залоза і ін.. [132]

Впродовж 10 років вивчення різними авторами були виявлені як позитивні, так і негативні властивості несфатину-1. Так, наприклад, з огляду на його анорексигенну дію, введення несфатину-1 розглядається в якості потенційного методу корекції ожиріння. [74] Збільшення секреції інсуліну за допомогою введення несфатину-1 дає надію на можливе використання його для корекції гіперглікемії у хворих на цукровий діабет. [136] В той же час, іншими дослідниками були виявлені і несприятливі наслідки збільшення рівня адипоцитокіну в крові. Tanida зі співав. [152] показали, що інтрацеребровентрикулярні ін'єкції несфатину-1 стимулювали активність симпатичної нервової системи і значно підвищували артеріальний тиск через центральну систему меланокортину. Нещодавно несфатин-1 був представлений в якості фактора, що регулює функцію щитовидної залози у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу і в процесі старіння, в зв'язку з його значною роллю в енергетичному балансі і метаболізмі глюкози. [138,155]

Визначення біологічної ролі несфатину-1 було проведено незалежними лабораторіями, переважно на експериментальних тваринах з використанням нейроанатомічних досліджень і функціонального тестування. Таким чином, з огляду на переважно експериментальний характер проведених раніше робіт, а також поширеність ГХ і ожиріння, що призводять до певних порушень метаболізму, залишається суперечливою і недостатньо вивченою роль несфатину-1 у розвитку цих захворювань у людини.

Приймаючи до уваги важливість представлених аспектів, метою дослідження була оптимізація ранньої діагностики порушень глюкометаболічного профілю та предикторів цукрового діабету 2-го типу у хворих на гіпертонічну хворобу з ожирінням на підставі визначення плазматичного рівня несфатину-1, показників вуглеводного та ліпідного метаболізму.

Для досягнення поставленої мети було вирішено наступні завдання: визначити особливості вуглеводного та ліпідного обмінів у хворих на гіпертонічну хворобу залежно від наявності ожиріння; провести аналіз рівня несфатину-1 в плазмі крові у хворих на гіпертонічну хворобу в залежності від наявності ожиріння; визначити взаємозв'язки рівня несфатину-1 з показниками вуглеводного та ліпідного обмінів у хворих на гіпертонічну хворобу та ожиріння з нормоглікемією і предіабетом; визначити взаємозв'язки рівня несфатину-1 з показниками вуглеводного та ліпідного обмінів у хворих на гіпертонічну хворобу, ожиріння та цукровий діабет 2-го типу.

Дисертаційна робота виконана у межах науково-дослідної роботи кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 1, основ біоетики та біобезпеки Харківського національного медичного університету МОЗ України «Роль та прогностична концепція глюкометаболічних порушень у хворих на артеріальну гіпертензію та цукровий діабет 2 типу» (№ держреєстрації 0113U002269; 2013–2016 рр.). У рамках зазначеної теми здобувачем проведено аналітичний огляд наукової літератури, підбір пацієнтів з гіпертонічною хворобою та ожирінням, комплексне обстеження хворих, виконаний патентно-інформаційний пошук, написання наукових праць.

Відповідно до мети та задач дослідження, проведене комплексне обстеження 106 хворих на ГХ, що знаходилися на лікуванні у терапевтичному відділенні Харківської міської клінічної лікарні № 11 та у терапевтичному відділенні КЗОЗ «Чугуївська центральна клінічна лікарня ім. М. І. Кононенка».

Усі хворі на ессенціальну ГХ в процесі виконання роботи були поділені на 2 групи відповідно до поставленої мети залежно від коморбідного стану: першу склали 38 хворих на ГХ без АО, другу – 68 хворих на ГХ з супутнім АО. Контрольну групу склали 12 практично здорових осіб.

Критеріями включення в дослідження були: вік 30-80 років; ессенціальна ГХ І–ІІ стадії, рівень офісного АТ на момент включення > 140 але < 220 мм рт. ст. та ДАТ > 90 але < 120 мм рт. ст.; наявність супутнього предіабету, ЦД 2-го типу середньої важкості, субкомпенсованого; ХСН 0–ІІІ ФК; нормальна ШКФ; нормокреатинінемія; відсутність протеїнурії; ФВ > 50%.

Критеріями виключення із дослідження були: симптоматична АГ; декомпенсовані захворювання печінки; захворювання нирок; супутні аутоімунні, інфекційні, онкологічні захворювання; гострий інфаркту міокарду чи інсульт; гостра СН; фібриляція передсердь; набуті вади серця; ХСН більше ніж ІІ Б стадії та ІІI ФК; супутня ендокринна патологія, окрім ЦД 2-го типу; травматичні ушкодження центральної нервової системи; супутні психічні захворювання, алкоголізм, наркоманія; дифузні захворювання сполучної тканини; лікування кортикостероїдами, оральними контрацептивами, інсуліном; загострення хронічних запальних процесів чи наявність гострих запальних захворювань; період вагітності чи лактації; небажання дати добровільну інформовану згоду на участь у дослідженні.

Верифікацію діагнозу ГХ, визначення стадії та ступеня ГХ проводили згідно рекомендацій Європейського товариства гіпертензії (ESH) по веденню артеріальної гіпертензії (2013) та рекомендацій робочої групи з артеріальної гіпертензії Української асоціації кардіологів (2012). Абдомінальне ожиріння встановлювалось при показниках окружності талії ОТ ˃ 80 см для жінок та ОТ ˃ 94 см для чоловіків згідно рекомендацій WHO (2011). Верифікацію діагнозу ЦД 2-го типу проводили за критеріями уніфікованого протоколу надання медичної допомоги «Цукровий діабет» (Наказ МОЗ України від 21.12.2012 № 1118). Хворі із вперше виявленим ЦД 2-го типу до дослідження не залучались.

Пацієнтам основної групи, групи порівняння і контролю проведене комплексне клінічне обстеження згідно наказу МОЗ України № 384 від 24.05.2012 та № 1118 від 21.12.2012. Основні методики були обрані після оцінки їх специфічності та діагностичної значимості по відношенню до завдань дослідження. Антропометричні вимірювання включали визначення росту, маси тіла, ОТ, ОС із розрахунком співвідношення ОТ до ОС. Для діагностики ожиріння та визначення його ступеня додатково застосовували класифікаційні критерії ВООЗ (1997) з визначенням ІМТ.

Окрім загальноклінічного дослідження, у пацієнтів були визначені рівень глюкози венозної крові натще та через 2 години після стандартного ПГТТ (навантаження водним розчином 75 г глюкози), інсуліну натще, загального ХС, тригліцеридів, ХС ЛПВЩ та ХС ЛПНЩ. ІР оцінювалася за індексом НОМА. У якості показника активності β-клітин підшлункової залози використовувався критерій HOMA- βcell. Додатково визначені індекси інсулінорезистентності Caro, QUICKI, FIRI та Belfiore. Рівень несфатину-1 плазми крові визначався імуноферментним методом.

Для вирішення *першого завдання дослідження* вивчалися антропометричні дані пацієнтів обстежених груп, показники вуглеводного та ліпідного метаболізмів. Порівняння отриманих результатів встановило, що серед порушень вуглеводного обміну звертає на себе увагу тенденція до більш високого рівня постпрандіальної глюкози крові (р = 0,05) у пацієнтів з ГХ та супутнім абдомінальним ожирінням у порівнянні з хворими на ГХ без АО, а також достовірно вищі рівні глюкози крові (р ˂ 0,001), постпрандіальної глюкози (р ˂ 0,01) при порівнянні показників хворих на ГХ та супутнім АО з аналогічними показниками контрольної групи. З огляду на сучасні досягнення вчених щодо кардіометаболічного ризику, такі результати можуть пояснюватися метаболічними проявами супутнього ожиріння. [191] Як відомо, ця патологія часто супроводжується розвитком інсулінорезистентності [19,38,55,59,186], внаслідок чого у хворих спостерігається гіперглікемія натще та/або порушення толерантності до глюкози.

Дослідження рівнів інсуліну та чутливості до нього периферичних тканин, підтвердило, що дійсно були достовірно вищими рівні інсуліну крові (р ˂ 0,001), індексів HOMA-IR (р ˂ 0,01), FIRI (р ˂ 0,01) та нижчими рівні індексів Caro (р ˂ 0,001), QUICKI (р ˂ 0,01), Belfiore (р ˂ 0,01) у пацієнтів з ГХ та супутнім абдомінальним ожирінням у порівнянні з хворими на ГХ без АО; при зіставленні показників хворих на ГХ без АО з контрольною групою – збільшення у хворих рівнів інсуліну крові (р ˂ 0,001), індексів HOMA-IR (р ˂ 0,001), HOMA-βcell (р = 0,01), FIRI (р ˂ 0,001); інсулін крові (р ˂ 0,001), індекси HOMA-IR (р ˂ 0,001), HOMA-βcell (р ˂ 0,001), FIRI (р ˂ 0,001) були також достовірно вищими у хворих з супутнім ожирінням порівнянні з контрольною групою. Слід зауважити, що не тільки ожиріння, як метаболічне захворювання, може супроводжуватися появою інсулінорезистентності. Гіперінсулінізм та зниження чутливості периферичних тканин до інсуліну, за даними різних авторів, зустрічаються і хворих ГХ з нормальною масою тіла, що підтверджується отриманими результатами. [115,116,186]

Порушення ліпідного обміну також були значнішими у хворих на ГХ з супутнім АО, ніж у гіпертензивних хворих з нормальною масою тіла. А саме, в такому порівнянні були достовірно вищими рівні загального холестерину (р ˂ 0,01), ХС ЛПНЩ (р = 0,001), ХС ЛПДНЩ (р ˂ 0,001), ТГ (р = 0,01). При зіставленні результатів пацієнтів з контрольною групою, встановлено, що у хворих на ГХ з нормальною масою тіла також мало місце порушення ліпідного спектру у вигляді підвищення рівнів ХС ЛПНЩ (р ˂ 0,001), ХС ЛПДНЩ (р = 0,01), ТГ (р ˂ 0,001), індексу атерогенності (р ˂ 0,001), а також зниження рівня ХС ЛПВЩ (р ˂ 0,001). Підвищення рівнів ХС ЛПНЩ (р ˂ 0,01), ХС ЛПДНЩ (р ˂ 0,001), ТГ (р ˂ 0,001), індексу атерогенності (р ˂ 0,001) та зниження рівня ХС ЛПВЩ (р ˂ 0,001) було найбільш значним у порівнянні показників хворих на ГХ та АО з контрольною групою. [33,44,192]

Подальший аналіз метаболічних порушень проводився в групі хворих з супутнім абдомінальним ожирінням. Встановлено, що хворі на ГХ 3 ступеня мали більш виражені ознаки ожиріння, такі як ІМТ, ОТ та ОС з високою достовірністю (р ˂ 0,001) у порівнянні з хворими на ГХ 2 ступеня. Такі дані можуть свідчити про те, що жирова тканина та її відносна кількість в організмі впливає на перебіг та тяжкість супутніх захворювань у якості органа, що продукує гормонально активні речовини. [19,189,190]

Глікемічні показники у хворих на ГХ з супутнім АО також мали особливості залежно від тяжкості гіпертензії. Так, рівень глюкози натще у середньому вище при гіпертензії 2 ступеня (р ˂ 0,01) та значно вище при гіпертензії 3 ступеня (р ˂ 0,001) у порівнянні з показниками пацієнтів з 1 ступенем ГХ. Рівень постпрандіальної глікемії був достовірно вищим при гіпертензії 3 ступеня, ніж при 2 ступені (р ˂ 0,01) або 1 ступені (р ˂ 0,001) АГ. Інтерпретація цих даних в тому, що разом з тяжкістю гіпертензії у хворих прогресують метаболічні ускладнення, а саме порушується чутливість периферичних тканин до інсуліну, що провокує підвищення глікемії. Також це можна асоціювати з більшими антропометричними відхиленнями у таких пацієнтів. Інсулінемія була вищою у пацієнтів з 3 ступенем ГХ (р ˂ 0,05), що також є наслідком більш вираженого ожиріння в цій підгрупі. Серед індексів інсулінорезистентності достовірними були різниці між показниками індексу Caro та індексом активності β-клітин підшлункової залози HOMA-βcell, які підтверджували наявність максимальних глюкометаболічних порушень у пацієнтів з 3 ступенем гіпертензії.

Порушення обміну ліпідів мало найбільш агресивний характер також у хворих на ГХ 3 ступеня з абдомінальним ожирінням. Це підтверджувалось перш за все вищими рівнями ХС ЛПДНЩ (р ˂ 0,001) та ТГ (р ˂ 0,001) у порівнянні з 2 підгрупою. Таким чином, при найвищому ступені артеріальної гіпертензії у хворих з абдомінальним ожирінням частіше, ніж у інших, мають місце такі коморбідні стани, як гіперглікемія натще, порушення толерантності до глюкози, гіперінсулінізм, інсулінорезистентність, атерогенна спрямованість дисліпідемії.

На *другому етапі дослідження* проведено оцінку внеску несфатину-1 в розвиток зазначених патологій – гіпертонічної хвороби та ожиріння.

За отриманими результатами встановлено майже двократне зростання показників несфатину-1 у обстежених пацієнтів в порівнянні зі здоровими особами групи контролю (p < 0,001) [193–196], що може свідчити про наявність у адипоцитокіну гіпертензівної дії. За даними зарубіжних досліджень, введення N1 у шлуночки головного мозку щурів підвищувало рівень АТ, стимулюючи симпатичну нервову систему шляхом впливу на центральні рецептори меланокортину. [158] Інші автори також підтвердили прогіпертензивний ефект Н-1, продемонструвавши його вплив на стан судинної стінки та периферичний опір. [160,197] Крім встановлених взаємозв'язків рівня несфатину-1 з ІМТ, САТ, ДАТ в дослідженні Y. Zhao [159], за результатами проведеної логістичної регресії, рівень несфатину-1 був незалежним предиктором високого серцево-судинного ризику, а також підвищення адипокіну у осіб з ожирінням є предиктором розвитку артеріальної гіпертензії.

За отриманими результатами, максимальний рівень несфатину-1 відзначено в групі пацієнтів з ГХ, які мали нормальну масу тіла, тоді як у хворих ГХ з абдомінальним ожирінням відзначено достовірне зниження плазматичного вмісту несфатину-1 (р ˂ 0,001). [196] Враховуючи анорексигенну властивість адипокіну, саме його зниження в плазмі крові хворих на гіпертонічну хворобу може зумовлювати збільшення споживання їжі та відповідно зростання маси тіла. Mirzaei K. [153] та співавт. у своєму дослідженні встановили, що серед хворих з ожирінням саме ті, які мали відносно нижчий рівень Н-1, споживали більше калорій з їжею, що спричиняло подальше зростання маси тіла. Значне зниження рівня несфатину-1 у хворих з ожирінням у порівнянні з групою контролю, а також негативний кореляційний зв'язок між ІМТ, об’ємами талії та стегон було встановлено деякими дослідниками. [154]

У хворих на ГХ без супутнього АО підвищення ступеня тяжкості хвороби асоціюється зі зростанням концентрації несфатину-1 в плазмі крові (r = 0,322; р ˂ 0,05). Така залежність також підтверджує прогіпертензивний ефект пептиду. При супутньому АО несфатинемія у хворих підвищувалась у прямому зв’язку з індексом ОТ/ОС (r = 0,256; р ˂ 0,001), який вважається одним з критеріїв абдомінального ожиріння.

Для порівняння, у контрольній групі обстежених несфатин-1 проявляв свої властивості у обернених зв’язках з антропометричними показниками: масою тіла (r = -0,428; р ˂ 0,01), ІМТ (r = -0,399; р ˂ 0,05), ОТ (r = -0,518; р ˂ 0,01), ОС (r = -0,448; р ˂ 0,01) та індексом ОТ/ОС (r = -0,378; р ˂ 0,05). Тобто, зменшення концентрації несфатину-1 в плазмі крові може провокувати посилення апетиту, збільшення споживання їжі. Це підтверджує анорексигенну властивість пептиду, що виявляється за відсутності патологічних станів.

У хворих на ГХ з супутнім АО з різним ступенем тяжкості артеріальної гіпертензії різниця в рівні несфатину-1 в плазмі крові була не достовірною (р > 0,05), хоча за абсолютними показниками можна спостерігати тенденцію до зростання рівня несфатину-1 при прогресуванні тяжкості хвороби. Такі результати можуть бути зумовлені протилежним впливом коморбідних патологій на рівень пептиду, враховуючи дані про те, що пацієнти з 3-м ступенем ГХ мали відносно вищі показники антропометричних вимірювань.

У хворих, що мали гіпертензію 1 ступеня та супутнє АО, було встановлено високодостовірні прямі кореляції рівнів несфатину-1 зі всіма параметрами антропометрії: з масою тіла (r = 0,667; р ˂ 0,001), ІМТ (r = 0,767; р ˂ 0,001), ОТ (r = 0,795; р ˂ 0,001), ОС (r = 0,717; р ˂ 0,001), індексом ОТ/ОС (r = 0,717; р ˂ 0,001), а також систолічним АД (r = 0,608; р ˂ 0,001). Таким чином, при збільшенні маси жирової тканини, що є одним з основних продуцентів несфатину-1, у хворого підвищується рівень несфатинемії. Це, в свою чергу, провокує зростання АТ завдяки прогіпертензивній властивості несфатину-1. Ці дані можуть бути поясненням того факту, що у людей з появою ожиріння визначаються вищі показники артеріального тиску. При 2 ступені ГХ у хворих з ожирінням рівень несфатинемії має прямий зв'язок з індексом ОТ/ОС (r = 0,229; р ˂ 0,05). Враховуючи, що цей індекс вважається одним з показників абдомінального ожиріння, це також підтверджує роль жирової тканини у синтезі несфатину‑1. При найвищих показниках артеріального тиску у хворих з супутнім ожирінням встановлено слабкі обернені кореляційні зв’язки несфатину-1 з масою тіла, ІМТ, ОТ, ОС, САТ, ДАТ. Такі дані можуть бути пояснені декомпенсацією регулюючих механізмів, в тому числі виснаженні властивостей несфатину-1.

Згідно отриманих даних, у пацієнтів з ГХ та АО, що мають артеріальну гіпертензію менше 5 років, встановлено достовірно вищий рівень несфатину‑1. При тривалості ГХ від 5 до 10 років цей показник нижче на 4,3 % (р ˂ 0,01), а при ГХ довше 10 років – на 6,8 % (р ˂ 0,05). Тобто на початковому етапі ГХ (при її тривалості менше 5 років) наявний високий рівень несфатинемії, який знижується при зростанні стажу ГХ більше 5 років. Такі дані свідчать про виснаження активності несфатину-1 пропорційно пролонгації часу захворювання на ГХ.

У пацієнтів з ГХ тривалістю від 5 до 10 років та супутнім АО встановлено, що концентрація несфатину-1 достовірно корелює з антропометричними показниками та має наступні прямі зв’язки: з масою тіла (r = 0,407; р ˂ 0,001), ІМТ (r = 0,552; р ˂ 0,001), ОТ (r = 0,506; р ˂ 0,001), ОС (r = 0,416; р ˂ 0,001), ОТ/ОС (r = 0,346; р ˂ 0,001). При ГХ тривалістю понад 10 років у поєднанні з ожирінням встановлено слабкий обернений зв’язок несфатину-1 з ІМТ. Зазначені показники кореляційного аналізу вочевидь можуть бути наслідком поступового накопичення жирової тканини при тривалому перебігу ГХ. Це супроводжується зростанням концентрації адипокінів та появою супутніх метаболічних розладів.

Для подальшого дослідження пацієнти з ожирінням були розділені на підгрупи за ступенем ожиріння: I – III ст. за показниками ІМТ. Медіани показників плазматичного рівня несфатину-1 серед пацієнтів підгруп з ожирінням зростали відповідно до ступеня ожиріння, але різниця була недостовірною (p > 0,05). Аналіз кореляційних зв’язків встановив, що в підгрупі хворих з ожирінням III ст. цей показник позитивно корелював з масою тіла (r = 0,588, p < 0,05) та об’ємом талії (r = 0,622, p < 0,01). [196] На думку інших науковців [153], у пацієнтів з морбідним типом ожиріння спостерігається найбільш сильний кореляційний зв'язок між рівнем циркулюючого несфатину-1 та відносною кількістю жирової тканини в організмі. Це підтверджує дані про те, що джерелом периферичного несфатину-1 є жирова тканина. Секреція адипоцитокіну в підшкірній жировій тканині вважається достовірно вищою в порівнянні з іншими периферичними депо людини. Отже, необхідно враховувати, що продукція несфатину-1 жировою тканиною зростає з ожирінням і змінюється в залежності від типу харчування. [85]

В рамках *третього етапу дослідження* була проведена оцінка участі несфатину-1 в порушеннях вуглеводного та ліпідного метаболізму у пацієнтів з ГХ та ожирінням. У всієї вибірки хворих на ГХ було встановлено достовірний обернений кореляційний зв'язок рівня несфатину-1 з постпрандіальною глікемією (r = -0,193; р ˂ 0,05), а також з ХС ЛПВЩ (r= ‑0,197; р ˂ 0,01). Таким чином, загальні тенденції в ефектах несфатину-1 щодо метаболічних процесів досить різноманітні. Ayada C. зі співав. [165] у своїй роботі також згадували як про позитивні, так і про негативні клінічні ефекти пептиду. Що стосується отриманих даних, то враховуючи дані проведених раніше експериментальних досліджень можна припустити, що зниження рівня постпрандіальної глікемії є наслідком глюкозозалежної інсулінотропної дії несфатину-1. [165]

Достовірним (p = 0,001) виявлено різницю показників несфатину-1 в групі з ГХ і нормоглікемією в залежності від наявності абдомінального ожиріння. Аналіз значень несфатину-1 в залежності від наявності порушень вуглеводного обміну, не показав достовірних відмінностей в групах (р > 0,001 Kruskal-Wallis ANOVA), але відзначається тенденція до зниження рівня пептиду при поєднанні АО і глюкометаболічних порушень. [198] Результати проведеного дослідження узгоджуються з даними Algul S., де дослідження рівнів несфатин-1 у осіб з предіабетом і ЦД 2-го типу в порівнянні з групою контролю показало тенденцію до зниження активності адипокіну у осіб із супутньою гіперглікемією натще і порушеною толерантністю до глюкози і достовірним зниженням у пацієнтів з ЦД 2-го типу та метаболічним синдромом, припускаючи роль інсулінорезистентності в зниженні рівня несфатину-1 у хворих з дисглікемію. [133]

Проведений кореляційний аналіз показав множинні достовірні взаємозв'язки несфатину-1 з антропометричними параметрами і показниками метаболізму. Так, в групі хворих з ГХ без АО та порушень вуглеводного обміну встановлено пряму достовірну залежність активності пептиду від інсуліну (r = 0,513; р ˂ 0,05) та обернені зв'язки з індексом Caro (r = -0,471; р ˂ 0,05) та ХС ЛПДНЩ (r = -0,762; р ˂ 0,001). У хворих на ГХ, АО без порушення вуглеводного обміну виявлена ​​залежність рівня несфатіну-1 від індексу ОТ/ОС (r = 0,244, p < 0,05), прямі кореляційні взаємозв’язки з рівнем глюкози натще (r = 0,331; р ˂ 0,001), інсуліном (r = 0,336; р ˂ 0,001), індексами HOMA-IR (r = 0,372; р ˂ 0,001), FIRI (r = 0,352; р ˂ 0,001) та обернені взаємозв’язки з показниками індексів Caro (r = -0,225; р ˂ 0,05), QUICKI (r = -0,352; р ˂ 0,001), Belfiore (r = -0,352; р ˂ 0,001) та рівнем ХС ЛПВЩ (r = -0,208; р ˂ 0,05). Таким чином, отримані дані можуть свідчити про те, що у пацієнтів з ГХ за відсутності порушень обміну вуглеводів несфатин-1 проявляє інсулінотропну властивість. У разі супутнього ожиріння продемонстрована можлива залежність такого ефекту від рівня глікемії натще. Враховуючи характер взаємозв’язків несфатину-1 з індексами інсулінорезистентності, однією з властивостей пептиду у разі наявності ГХ та ожиріння без порушень обміну вуглеводів є участь у патогенезі розвитку порушень чутливості тканин до інсуліну. Можливий вплив несфатину-1 на параметри ліпідного метаболізму характеризується зниженням проатерогенних фракцій ліпідів у хворих на ГХ з нормальною масою тіла, але зниженням антиатерогенних фракцій у разі супутнього АО при зростанні концентрації пептиду.

У пацієнтів без АО з коморбідним станом у вигляді супутнього предіабету виявлено достовірний зв'язок несфатину-1 з ІМТ (r = -0,760, p < 0,05), індексом ОТ/ОС (r = -0,741, p < 0,05), постпрандіальної глікемією (r = -0,457; р ˂ 0,05), інсуліном (r = 0,853; р ˂ 0,05) та індексами HOMA-IR (r = 0,829; р ˂ 0,05) та Caro (r = -0,231; р ˂ 0,05). Подібні взаємозв'язки виявлені у хворих з ГБ і ЦД 2-го типу: з індексом ОТ/ОС (r = 0,606, p < 0,05), глюкозою натще (r = 0,633; р ˂ 0,05), інсуліном (r = 0,759; р ˂ 0,01), індексами HOMA-IR (r = 0,735; р ˂ 0,01), Caro (r = -0,354; р ˂ 0,05), QUICKI (r = -0,263; р ˂ 0,05), FIRI (r = 0,563; р ˂ 0,05), Belfiore (r = -0,263; р ˂ 0,05), а також з показниками ліпідного профілю – рівнями ЗХ (r = -0,761; р ˂ 0,01), ХС ЛПНЩ (r = -0,629; р ˂ 0,05), ХС ЛПДНЩ (r = -0,764; р ˂ 0,01) та ТГ (r= ‑0,764; р ˂ 0,01).

Таким чином, згідно отриманих результатів, у пацієнтів з ГХ, нормальними антропометричними показниками та супутніми порушеннями обміну вуглеводів існує сильний кореляційний зв'язок несфатинемії з рівнем глікемії натще, інсулінемії та розвитком інсулінорезистентності. Як і у інших обстежених групи порівняння, гіпернесфатинемія супроводжується зниженням проатерогенних фракцій ліпідів, що також підтверджується сильними оберненими кореляційними зв’язками.

У хворих на ГХ з супутнім АО та предіабетом встановлено достовірність взаємозв’язку несфатину-1 з рівнем постпрандіальної глікемії (r = -0,430; р ˂ 0,05) та показниками ліпідограми – ХС ЛПВЩ (r = -0,452; р ˂ 0,01), ХС ЛПНЩ (r = 0,401; р ˂ 0,05), ХС ЛПДНЩ (r = 0,528; р ˂ 0,001) та ТГ (r = 0,571; р ˂ 0,001). При коморбідності ГХ, ЦД 2-го типу і супутньому АО достовірних кореляційних зв'язків не встановлено, що вимагає подальшого вивчення.

Приєднання ожиріння та порушень обміну вуглеводів у якості коморбідних до ГХ станів супроводжується втратою закономірностей у взаємозв’язках несфатину-1 з показниками інсуліну крові та чутливості периферичних тканин до нього. У разі супутнього предіабету у хворих основної групи зберігається достовірність зниження рівня постпрандіальної глікемії при вищих показниках несфатинемії. Зв'язок з показниками ліпідного обміну у таких хворих залишається досить сильним та має ті ж характеристики, що й у пацієнтів з ГХ, АО та нормоглікемією – вищий рівень несфатинемії супроводжується нижчими показниками антиатерогенних та вищими показниками проатерогенних фракцій холестерину.

Підтвердженням участі несфатину-1 в розвитку глюкометаболічних порушень з'явилися результати дослідження Kucukler F. K. і співавторів [134], що продемонстрували асоціацію низьких рівнів несфатину з ризиком гестаційного діабету.

В експерименті інших вчених продемонстровано участь несфатину-1 у вуглеводному обміні шляхом пригнічення секреції глюкагону, а також глюкозозалежний інсулінотропний ефект. [12,14] Більшою мірою, секреторна відповідь несфатину-1 на зміну рівня глюкози в експерименті in vitro у вісім разів менше, ніж реакція на інсулін. [83] Постпрандіальний рівень несфатину не змінився як у здорових гризунів, так і у тварин з ЦД 2-го типу [168], зумовлюючи локальну, а не системну ендокринну функцію несфатину-1 в регуляції метаболізму.

Таким чином, наявність абдомінального ожиріння у хворих на гіпертонічну хворобу обтяжує клінічний перебіг захворювання, створюючи умови для розвитку дисглікемії, гіперінсулінемії, інсулінорезистентності, проатерогенної трансформації ліпідного профілю, що, в свою чергу, призводить до зростання серцево-судинного ризику у таких хворих.

Своєчасне виявлення маркерів, які мають предикторні властивості щодо розвитку порушень глюкометаболічного профілю у пацієнтів з гіпертонічною хворобою, асоційованою з ожирінням, сприяє ініціації профілактичних та терапевтичних заходів в більш ранні строки з урахуванням прогнозу. Моніторинг за факторами ризику розвитку і прогресування дисглікемії дозволить забезпечити більш сприятливий перебіг гіпертонічної хвороби у хворих з ожирінням.

**ВИСНОВКИ**

1. У дисертаційній роботі представлено теоретичне узагальнення й нове рішення актуального питання сучасної медицини, а саме, оптимізації ранньої діагностики порушень глюкометаболічного профілю і предикторів цукрового діабету 2-го типу у хворих на гіпертонічну хворобу та ожиріння на підставі визначення плазматичного рівня несфатину-1, показників вуглеводного і ліпідного метаболізму.

2. Коморбідність гіпертонічної хвороби та ожиріння у пацієнтів супроводжується каскадом метаболічних порушень, які проявляються достовірними змінами показників вуглеводного обміну (підвищенням постпрандіальної глікемії (р = 0,05), інсуліну крові (р ˂ 0,001), індексів HOMA-IR (р ˂ 0,05), FIRI (р ˂ 0,01) та зниженням індексів Caro (р ˂ 0,001), QUICKI (р ˂ 0,01), Belfiore (р ˂ 0,01)), а також підвищенням таких показників ліпідного обміну, як загальний холестерин (р ˂ 0,01), холестерин ліпопротеїдів низької щільності (р = 0,001), холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності (р ˂ 0,001), тригліцериди (р = 0,01) порівняно з пацієнтами з ізольованим перебігом гіпертонічної хвороби, що зумовлює зростання ризику серцево-судинних катастроф у таких хворих.

3. У хворих на гіпертонічну хворобу показники несфатину-1 на 68,4 % вищі за показники групи умовно здорових обстежених (р ˂ 0,001). Перебіг захворювання при більш низьких концентраціях несфатину-1 характеризується вищими показниками індексу маси тіла, окружностей талії і стегон, вищими рівнями постпрандіальної глікемії та холестерину ліпопротеїдів високої щільності. У пацієнтів з гіпертонічною хворобою при супутньому ожирінні рівень несфатину-1 на 9,2 % нижче, ніж при нормальних антропометричних показниках (р ˂ 0,001). У хворих з найвищими показниками несфатину-1 (вище 75-го процентиля) подальше збільшення його концентрації супроводжується зниженням антропометричних показників (маси тіла, індексу маси тіла, окружності талії і стегон), рівнів глікемії натще, постпрандіальної глікемії, холестерину ліпопротеїдів високої щільності, зростанням рівня інсуліну, показників індексу HOMA-IR та коефіцієнту атерогенності.

4. Рівень несфатину-1 у хворих на гіпертонічну хворобу з ожирінням за відсутності порушень вуглеводного обміну нижчий, ніж у хворих без ожиріння (р = 0,001). У хворих на гіпертонічну хворобу та ожиріння без порушень вуглеводного обміну, а також у хворих з ізольованим перебігом гіпертонічної хвороби незалежно від стану вуглеводного обміну підвищення рівня несфатину-1 супроводжується зростанням таких показників вуглеводного обміну, як глюкоза натще, інсулін, індекс HOMA-IR. У хворих на гіпертонічну хворобу, асоційовану з предіабетом, незалежно від антропометричних показників рівень постпрандіальної глікемії має обернену залежність від рівня несфатину-1. У хворих на гіпертонічну хворобу, ожиріння та предіабет підвищення рівня несфатину-1 супроводжується проатерогенними змінами в ліпідному профілі (зростанням рівнів холестерину ліпопротеїдів низької щільності, холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності, тригліцеридів і зниженням рівня холестерину ліпопротеїдів високої щільності).

5. При коморбідному перебігу гіпертонічної хвороби, ожиріння та цукрового діабету 2-го типу встановлено втрату закономірностей розподілу показників несфатину-1, що проявляється у відсутності залежності його рівня від метаболічних показників. У хворих на гіпертонічну хворобу із супутнім цукровим діабетом 2-го типу за відсутності ожиріння підвищення рівня несфатину-1 супроводжується зростанням показників вуглеводного обміну й зменшенням рівнів загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів низької щільності, холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності і тригліцеридів.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. Хворим на гіпертонічну хворобу з ожирінням рекомендується комплексне дослідження рівнів глюкози натще, постпрандіальної глюкози, інсуліну та несфатину-1, що дозволить прогнозувати розвиток порушень толерантності до глюкози та інсулінорезистентності.

2. Хворим на гіпертонічну хворобу з нормоглікемією або предіабетом рекомендується дослідження рівня постпрандіальної глюкози та несфатину-1 в комплексі, що дозволить прогнозувати розвиток дисглікемії при збільшенні показників несфатину-1, що супроводжується зростанням постпрандіальної глюкози.

3. Хворим на гіпертонічну хворобу у поєднанні з ожирінням рекомендується визначення показників тригліцеридів, холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності та коефіцієнту атерогенності у комплексі з рівнем несфатину-1, що дозволить виявити хворих з підвищеним ризиком розвитку дисглікемії у разі підвищення рівнів тригліцеридів, холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності, коефіцієнту атерогенності, що супроводжуються зниженням рівня несфатину-1.

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**

1. Коваленко ВМ, Корнацький ВМ, редактори. Проблеми здоров’я і тривалості життя в сучасних умовах. Київ: Нац. акад. мед. наук України, ННЦ «Ін-т кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска»; 2017. 209 с.
2. Shihab HM, Meoni LA, Chu AY. Body Mass Index and Risk of Incident Hypertension over the Life Course: The Johns Hopkins Precursors Study. Circulation. 2012;126(25):2983-9. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.117333.
3. Мітченко ОІ, Лаврик АС, Романов ВЮ. Чинники серцево-судинного ризику у хворих з морбідним ожирінням та шляхи їх медикаментозної, не медикаментозної і хірургічної корекції. Серце і судини. 2013;2:98-105.
4. Oh IS, Shimizu H, Satoh T, Okada S, Adachi S, Inoue K. et al. Identification of nesfatin-1 as a satiety molecule in the hypothalamus. Nature. 2006;443:709-12.
5. Konczol K, Pinter O, Ferenczi S, Varga J, Kovacs K, Palkovits M, et al. Nesfatin-1 exerts long-term effect on food intake and body temperature. International journal of obesity. 2012;36(12):1514-21.
6. Stengel A, Tach Y. Role of brain NUCB2/nesfatin-1 in the regulation of food intake. Curr Pharm Des. 2013;19:6955-9.
7. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J. 2012;33:1635-1701.
8. Deepa M, Anjana RM, Manjula D, Venkat Narayan K, Mohan V. Convergence of Prevalence Rates of Diabetes and Cardiometabolic Risk Factors in Middle and Low Income Groups in Urban India: 10-Year Follow-Up of the Chennai Urban Population Study. Journal of Diabetes Science and Technology. 2011;5(4):918-27.
9. Cefalu WT, editor. Standards of Medical Care in Diabetes-2016: Summary of Revisions. Diabetes care. 2016; 39 (Suppl 1). 119 p.
10. Standl E. Dysglycemia and abdominal obesity. Curr. Vasc. Pharmacol. 2012;10:678-9.
11. Yosten GL. Novel Neuropeptides in the Control of Food Intake. Vitam Horm*.* 2013;9:21-5.
12. Gonzalez R, Reingold BK, Gao X, Gaidhu MP, Tsushima RG, Unniappan S. Nesfatin-1 exerts a direct, glucose-dependent insulinotropic action on mouse islet beta- and MIN6 cells. Endocrinol. 2011;208:9-16.
13. Stengel A, Goebel M, Taché Y. Nesfatin-1: a novel inhibitory regulator of food intake and body weight. Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity. 2011;12(4):261-271. doi:10.1111/j.1467-789X.2010.00770.x.
14. Riva M, Nitert MD, Voss U. Nesfatin-1 stimulates glucagon and insulin secretion and beta cell NUCB2 is reduced in human type 2 diabetic subjects. Cell Tissue Res. 2011;346:393-405.
15. Zhang Z, Li L, Yang M, Liu H, Boden G, Yang G. Increased plasma levels of nesfatin-1 in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2012;120:91-5.
16. Li Z, Gao L, Tang H. Peripheral Effects of Nesfatin-1 on Glucose Homeostasis. Kanzaki M, ed. PLoS ONE. 2013;8(8):e71513.
17. World Health Organization. Media centre. Obesity and overweight: fact sheet; 2016 [updated 2016 June]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
18. Rodgers A, Ezzati M, Vander Hoorn S. Distribution of Major Health Risks: Findings from the Global Burden of Disease Study. Novotny T, ed. PLoS Medicine. 2004; 1(1):e27. doi:10.1371/journal.pmed.0010027.
19. Біловол ОМ, Ковальова ОМ, Попова СС, Тверетінов ОБ. Ожиріння в практиці кардіолога та ендокринолога. Тернопіль: ТДМУ; 2009. 620 с.
20. Everitt AV, Hilmer SN, Brand-Miller JC. Dietary Approaches that Delay Age-Related Diseases. Clinical Interventions in Aging. 2006;1(1):11-31.
21. Reisin E, Graves J, Yamal J-M. Blood Pressure Control and Cardiovascular Outcomes in Normal, Overweight, and Obese Hypertensives Treated with Three Different Anti-Hypertensives in ALLHAT. Journal of hypertension. 2014;32(7):1503-13.
22. Hammond RA, Levine R. The economic impact of obesity in the United States. Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy. 2010;3:285-95.
23. Choh AC, Nahhas RW, Lee M. Secular trends in blood pressure during early-to-middle adulthood: the Fels Longitudinal Study. Journal of hypertension. 2011;29(5):838-45.
24. Houston M. The role of nutrition and nutraceutical supplements in the treatment of hypertension. World Journal of Cardiology. 2014;6(2):38-66.
25. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19·1 million participants. Lancet (London, England). 2017;389(10064):37-55. doi:10.1016/S0140-6736(16)31919-5.
26. Selvaraj S, Martinez EE, Aguilar FG. Association of Central Adiposity With Adverse Cardiac Mechanics: Findings from the HyperGEN Study. Circulation Cardiovascular imaging. 2016;9(6):10.
27. Ebbert JO, Jensen MD. Fat Depots, Free Fatty Acids, and Dyslipidemia. Nutrients. 2013;5(2):498-508.
28. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the Epidemiology of Cardiovascular Diseases: A Historical Perspective. Lancet. 2014;383(9921):999-1008.
29. Han E, Lee Y, Lee BW, Kang ES, Lee IK, Cha BS. Anatomic fat depots and cardiovascular risk: a focus on the leg fat using nationwide surveys (KNHANES 2008–2011). Cardiovascular Diabetology. 2017;16:54.
30. Kwagyan J, Retta TM, Ketete M. Obesity and cardiovascular diseases in a high-risk population: evidence-based approach to CHD-risk reduction. Ethnicity & disease. 2015;25(2):208-13.
31. Li TY, Rana JS, Manson JE. Obesity as compared with physical activity in predicting risk of coronary heart disease in women. Circulation. 2006;113:499-506.
32. Dunkley AJ, Stone MA, Patel N, Davies MJ, Khunti K. Waist circumference measurement: knowledge, attitudes and barriers in patients and practitioners in a multi-ethnic population. Fam Pract. 2009 Oct;26(5):365-71.
33. Lee BJ, Ku B, Jang J-S, Kim JY. A Novel Method for Classifying Body Mass Index on the Basis of Speech Signals for Future Clinical Applications: A Pilot Study. Evidence-based Complementary and Alternative Medicine: eCAM. 2013;2013:150265.
34. Ndumele CE, Matsushita K, Lazo M. Obesity and Subtypes of Incident Cardiovascular Disease. Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease. 2016;5(8):e003921.
35. Adams KF, Leitzmann MF, Ballard-Barbash R. Body Mass and Weight Change in Adults in Relation to Mortality Risk. American Journal of Epidemiology. 2014;179(2):135-44.
36. Romero-Corral A, Montori VM, Somers VK, Korinek J, Thomas RJ, Allison TG, et al. Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies. Lancet. 2006;368:666-78.
37. Ковалева ОН, Амбросова ТН, Ащеулова ТВ, Гетман ЕА. Адипокины: биологические, патофизиологические и метаболические эффекты. Внутренняя медицина. 2009; 3(15):12-9.
38. Clearfield M, Pearce M, Nibbe Y, Crotty D, Wagner A. The “New Deadly Quartet” for cardiovascular disease in the 21st century: obesity, metabolic syndrome, inflammation and climate change: how does statin therapy fit into this equation? Curr Atheroscler Rep. 2014;16:380.
39. Irving G, Holden J, Stevens R, McManus RJ. Which cuff should I use? Indirect blood pressure measurement for the diagnosis of hypertension in patients with obesity: a diagnostic accuracy review. BMJ Open. 2016;6(11):e012429. doi:10.1136/bmjopen-2016-012429.
40. Janghorbani M, Salamat MR, Aminorroaya A, Amini M. Utility of the Visceral Adiposity Index and Hypertriglyceridemic Waist Phenotype for Predicting Incident Hypertension. Endocrinology and Metabolism. 2017;32(2):221-9. doi:10.3803/EnM.2017.32.2.221
41. Samsell L, Regier M, Walton C, Cottrell L. Importance of Android/Gynoid Fat Ratio in Predicting Metabolic and Cardiovascular Disease Risk in Normal Weight as well as Overweight and Obese Children. Journal of Obesity. 2014;2014:846578. doi:10.1155/2014/846578.
42. Wang S, Liu Y, Li F, Jia H, Liu L, Xue F. A novel quantitative body shape score for detecting association between obesity and hypertension in China. BMC Public Health. 2015;15:7. doi:10.1186/s12889-014-1334-5.
43. Cerhan JR, Moore SC, Jacobs EJ. A Pooled Analysis of Waist Circumference and Mortality in 650,000 Adults. Mayo Clinic proceedings. 2014;89(3):335-45.
44. Patel KC, Minhas R, Lincoln P, Dhillon RK. Strategic challenges in the prevention of cardiovascular disease. Journal of the Royal Society of Medicine. 2008;101(3):105-7.
45. Davidson TL, Chan K, Jarrard LE, Kanoski SE, Clegg DJ, Benoit SC. Contributions of the Hippocampus and Medial Prefrontal Cortex to Energy and Body Weight Regulation. Hippocampus. 2009;19(3):235-52.
46. Покровський ВМ, Коротько ГФ. Фізіологія людини. Київ: Медицина; 2003. 656 с.
47. Шевчук ГО, Мороз ВМ, Бєлан СМ. Фізіологія: підручник для студ. вищ. мед. навч. закладів. Вінниця: Нова Книга; 2012. 448 с.
48. Sohn JW, Elmquist JK, Williams KW. Neuronal circuits that regulate feeding behavior and metabolism. Trends in neurosciences. 2013;36(9):504-12.
49. Tagaya Y, Osaki A, Miura A. Secreted Nucleobindin-2 Inhibits 3T3-L1 Adipocyte Differentiation. Protein and Peptide Letters. 2012;19(9):997-1004.
50. Gandhi H, Upaganlawar A, Balaraman R. Adipocytokines. The pied pipers. Journal of Pharmacology & Pharmacotherapeutics. 2010;1(1):9-17.
51. Maejima Y, Kohno D, Iwasaki Y, Yada T. Insulin suppresses ghrelin-induced calcium signaling in neuropeptide Y neurons of the hypothalamic arcuate nucleus. Aging (Albany NY). 2011;3(11):1092-7.
52. Blundell J, de Graaf C, Hulshof T. Appetite control: methodological aspects of the evaluation of foods. Obesity reviews: an official journal of the International Association for the Study of Obesity. 2010;11(3):251-70.
53. Sadler MJ, McNulty H, Gibson S. Sugar-Fat Seesaw: A Systematic Review of the Evidence. Critical Reviews in Food Science and Nutrition. 2015;55(3):338-56.
54. Coll AP, Farooqi IS, O’Rahilly S. The Hormonal Control of Food Intake. Cell. 2007;129(2):251-62.
55. Zhang Y, Liu J, Yao J. Obesity: Pathophysiology and Intervention. Nutrients. 2014;6(11):5153-83.
56. Thaler JP, Schwartz MW. Minireview: Inflammation and Obesity Pathogenesis: The Hypothalamus Heats Up. Endocrinology. 2010;151(9):4109-15.
57. Kim GW, Lin JE, Valentino MA, Colon-Gonzalez F, Waldman SA. Regulation of appetite to treat obesity. Expert review of clinical pharmacology. 2011;4(2):243-59.
58. Бабак ОЯ, Андрєєва АО. Гормональні зміни в жировій тканині хворих на гіпертонічну хворобу й ожиріння. Український терапевтичний журнал. 2013;1:63-7.
59. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89(6):2548-56.
60. Амбросова ТМ, Ковальова ОМ, Ащеулова ТВ. Прогностичні маркери формування і прогресування ожиріння у хворих на артеріальну гіпертензію. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2012;12(39):4-8.
61. Ковалева ОН, Амбросова ТН, Ащеулова ТВ. Цитокины: общебиологические и кардиальные эффекты. Харьков; 2007. 226 с.
62. Rasouli N, Kern PA. Adipocytokines and the Metabolic Complications of Obesity. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2008;93(11 Suppl 1):S64-S73
63. Montague CT, Prins JB, Sanders L, Digby JE, O’Rahilly S. Depot- and sex-specific differences in human leptin mRNA expression: implications for the control of regional fat distribution. Diabetes. 1997;46:342-7.
64. Yang RZ, Lee MJ, Hu H, Pray J, Wu HB, Hansen BC, et al. Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: Possible role in modulating insulin action. Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2006;290:1253-61.
65. Stafford JM, Yu F, Printz R, Hasty AH, Swift LL, Niswender KD. Central Nervous System Neuropeptide Y Signaling Modulates VLDL Triglyceride Secretion. Diabetes. 2008;57(6):1482-90.
66. Драпкина ОМ, Попова ИР. Роль ожирения в развитии артериальной гипертензии и неалкогольной жировой болезни печени. Укр.мед.часопис. 2013;2(94):125-8.
67. Takahashi T. Toward molecular neuroeconomics of obesity. Med Hypotheses. 2010;75:393-6.
68. Kanai Y, Tanuma S. Purification of a novel B cell growth and differentiation factor associated with lupus syndrome. Immunol Lett.1992;32:43-8.
69. Miura K, Titani K, Kurosawa Y, Kanai Y. Molecular cloning of nucleobindin, a novel DNA-binding protein that contains both a signal peptide and a leucine zipper structure. Biochem Biophys Res Commun. 1992;187(1):375-80.
70. Barnikol-Watanabe S, Gross NA, Götz H, Henkel T, Karabinos A, Kratzin H, et al. Human protein NEFA, a novel DNA binding/EF-hand/leucine zipper protein. Molecular cloning and sequence analysis of the cDNA, isolation and characterization of the protein. Biol Chem Hoppe Seyler. 1994;375:497-512. doi: 10.1515/bchm3.1994.375.8.497.
71. Brailoiu GC, Dun SL, Brailoiu E. Nesfatin-1: distribution and interaction with a G protein-coupled receptor in the rat brain. Endocrinology. 2007;148(10):5088-94.
72. Foo KS, Brismar H, Broberger C. Distribution and neuropeptide coexistence of nucleobindin-2 mRNA/nesfatin-like immunoreactivity in the rat CNS. Neuroscience. 2008;156:563-79.
73. Goebel M, Stengel A, Lambrecht NWG, Wang L, Taché Y. Nesfatin-1 immunoreactivity in rat brain and spinal cord autonomic nuclei. Neuroscience letters. 2009;452(3):241-6.
74. Shimizu H, Oh IS, Hashimoto K, Nakata M, Yamamoto S, Yoshida N, et al. Peripheral administration of nesfatin-1 reduces food intake in mice: the leptin-independent mechanism. Endocrinology. 2009;150(2):662-71.
75. Douglas AJ, Johnstone LE, Leng G. Neuroendocrine mechanisms of change in food intake during pregnancy: a potential role for brain oxytocin. Physiol Behav. 2007;91:352-65.
76. Kohno D, Nakata M, Maejima Y, Shimizu H, Sedbazar U, Yoshida N, et al. Nesfatin-1 neurons in paraventricular and supraoptic nuclei of the rat hypothalamus coexpress oxytocin and vasopressin and are activated by refeeding. Endocrinology. 2008;149:1295-301.
77. Stengel A, Taché Y. Minireview: Nesfatin-1—An Emerging New Player in the Brain-Gut, Endocrine, and Metabolic Axis. Endocrinology. 2011;152(11):4033-8. doi:10.1210/en.2011-1500
78. Fort P, Salvert D, Hanriot L, Jego S, Shimizu H, Hashimoto K, et al. The satiety molecule nesfatin-1 is co-expressed with melanin concentrating hormone in tuberal hypothalamic neurons of the rat. Neuroscience. 2008;155:174-81.
79. Zhang AQ, Li XL, Jiang CY. Expression of nesfatin-1/NUCB2 in rodent digestive system. World Journal of Gastroenterology : WJG. 2010;16(14):1735-41.
80. Stengel A, Goebel M, Yakubov I. Identification and Characterization of Nesfatin-1 Immunoreactivity in Endocrine Cell Types of the Rat Gastric Oxyntic Mucosa. Endocrinology. 2009;150(1):232-8.
81. Stengel A, Goebel M, Wang L, Taché Y. Ghrelin, des-acyl ghrelin and nesfatin-1 in gastric X/A-like cells: Role as regulators of food intake and body weight. Peptides. 2010;31(2):357-69.
82. Gonzalez R, Tiwari A, Unniappan S. Pancreatic beta cells colocalize insulin and pronesfatin immunoreactivity in rodents. Biochem Biophys Res Commun. 2009;381:643-8.
83. Foo KS, Brauner H, Ostenson CG, Broberger C. Nucleobindin-2/nesfatin in the endocrine pancreas: distribution and relationship to glycaemic state. The Journal of endocrinology. 2010;204:255-63.
84. Ahima RS. Adipose tissue as an endocrine organ. Obesity (Silver Spring, Md) 2006;14(Suppl 5):242-9.
85. Ramanjaneya M, Chen J, Brown JE, Tripathi G, Hallschmid M, Patel S, et al. Identification of nesfatin-1 in human and murine adipose tissue: a novel depot-specific adipokine with increased levels in obesity. Endocrinology. 2010;151:3169-80.
86. Gawli K, Ramesh N, Unniappan S. Nesfatin-1-like peptide is a novel metabolic factor that suppresses feeding, and regulates whole-body energy homeostasis in male Wistar rats. Stengel A, ed. PLoS ONE. 2017;12(5):e0178329. doi:10.1371/journal.pone.0178329.
87. Elmquist JK, Coppari R, Balthasar N, Ichinose M, Lowell BB. Identifying hypothalamic pathways controlling food intake, body weight, and glucose homeostasis. J. Comp. Neurol. 2005;493,63-71.
88. Yuan J, Chen X, Dong J. Nesfatin-1 in the Lateral Parabrachial Nucleus Inhibits Food Intake, Modulates Excitability of Glucosensing Neurons, and Enhances UCP1 Expression in Brown Adipose Tissue. Frontiers in Physiology. 2017;8:235. doi:10.3389/fphys.2017.00235.
89. Shimizu H, Ohsaki A, Oh-I S, Okada S, Mori M. A new anorexigenic protein, nesfatin-1. Peptides. 2009;30:995-8.
90. García-Galiano D, Navarro VM, Gaytan F, Tena-Sempere M. Expanding roles of NUCB2/nesfatin-1 in neuroendocrine regulation. J Mol Endocrinol. 2010;45:281-90.
91. Prinz P, Stengel A. Control of Food Intake by Gastrointestinal Peptides: Mechanisms of Action and Possible Modulation in the Treatment of Obesity. Journal of Neurogastroenterology and Motility. 2017;23(2):180-96. doi:10.5056/jnm16194.
92. Pan W, Hsuchou H, Kastin AJ. Nesfatin-1 crosses the blood-brain barrier without saturation. Peptides. 2007;28(11):2223-8.
93. Price TO, Samson WK, Niehoff ML, Banks WA. Permeability of the blood-brain barrier to a novel satiety molecule nesfatin‑1. Peptides. 2007;28(12):2372-81.
94. Tsuchiya T, Shimizu H, Yamada M, Osaki A, Oh IS, Ariyama Y, et al. Fasting concentrations of nesfatin-1 are negatively correlated with body mass index in non-obese males. Clin Endocrinol 2010;73:484-90.
95. Ogiso K, Asakawa A, Amitani H, Nakahara T, Ushikai M, Haruta I, et al. Plasma nesfatin-1 concentrations in restricting-type anorexia nervosa. Peptides. 2011;32(1):150-3.
96. Tan BK, Hallschmid M, Kern W, Lehnert H, Randeva HS. Decreased cerebrospinal fluid/plasma ratio of the novel satiety molecule, nesfatin-1/NUCB-2, in obese humans: evidence of nesfatin-1/NUCB-2 resistance and implications for obesity treatment. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96:669-73.
97. Zegers D, Beckers S, Mertens IL, Van Gaal LF, Van Hul W. Association between polymorphisms of the Nesfatin gene, NUCB2, and obesity in men. Mol Genet Metab. 2011;103:282-6.
98. Shimizu H, Oh IS, Okada S, Mori M. Nesfatin-1: an overview and future clinical application. Endocrine journal. 2009;56:537-43.
99. Kim J, Chung Y, Kim H, Im E, Lee H, Yang H. The Tissue Distribution of Nesfatin-1/NUCB2 in Mouse. Development & Reproduction. 2014;18(4):301-9. doi:10.12717/devrep.2014.18.4.301.
100. Stengel A, Goebel M, Taché Y. Nesfatin-1: a novel inhibitory regulator of food intake and body weight. Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity. 2011;12(4):261-71.
101. World Health Organization (WHO). Global Report on Diabetes.2016. [cited 2016 Apr 7]. Available from:

 <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204871/1/9789241565257_eng.pdf>

1. Rydén L, Grant PJ, Anker SD, et al. Authors/Task Force Members ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) Document Reviewers. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Eur Heart J. 2013;34:3035-87.
2. Laukkanen JA, Mäkikallio TH, Ronkainen K, Karppi J, Kurl S. Impaired fasting plasma glucose and type 2 diabetes are related to the risk of out-of-hospital sudden cardiac death and all-cause mortality. Diabetes Care. 2013;36:1166-71.
3. DeFronzo RA, Abdul-Ghani M. Assessment and treatment of cardiovascular risk in prediabetes: impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. Am J Cardiol. 2011;108(Suppl):3B-24B.
4. De Caterina R, Madonna R. Impaired fasting plasma glucose and long-term cardiovascular risk: still a foggy relationship. Eur Heart J. 2010;31:1159-62.
5. Liu J, Grundy SM, Wang W, et al. Ten-year risk of cardiovascular incidence related to diabetes, prediabetes, and the metabolic syndrome. Am Heart J. 2007;153:552-8.
6. Chatterton H, Younger T, Fischer A, Khunti K. Programme Development Group. Risk identification and interventions to prevent type 2 diabetes in adults at high risk: summary of NICE guidance. BMJ. 2012;345:e4624
7. International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. Diabetes Care. 2009;32:1327-34.
8. Huang Y, Cai X, Mai W, Li M, Hu Y. Association between prediabetes and risk of cardiovascular disease and all cause mortality: Systematic review and meta-analysis. BMJ. 2016;355:i5953.
9. Gerstein HC, Santaquida P, Raina P. Annual incidence and relative risk of diabetes with various categories of dysglycemia: a systematic overview and meta-analysis of prospective studies. Diabetes Res. Clin. Pract. 2007;78:305-12.
10. Narthan DM, Davidson MB, De Fronzo RA, for the American Diabetes Association. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implication for care. Diabetes Care. 2007;30:753-9.
11. Wild S, Roglic A, Sicree R. Global prevalence of diabetes. Estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care. 2004;27:1047-53.
12. Ковалева ОН. Предиабет — диагностические критерии и клиническая значимость в кардиологии. Здоров’я України. 2012;1:24-5.
13. Коваленко ВМ, Дорогой АП. Серцево-судинні хвороби: медично-соціальне значення та стратегія розвитку кардіології в Україні. Український кардіологічний журнал. 2016;3:5-14.
14. Lastra G, Syed S, Kurukulasuriya LR, Manrique C, Sowers JR. Type 2 diabetes mellitus and hypertension: An update. Endocrinology and metabolism clinics of North America. 2014;43(1):103-22.
15. Демиденко ГВ. Дисфункція ендотелію як фактор розвитку інсулінорезистентності у хворих на гіпертонічну хворобу. Медицина сьогодні і завтра. 2012;3-4:75-81.
16. Ford ES, Zhao G, Li C. Prediabetes and the risk for cardiovascular disease: a systemic review of the evidence. J. Am. Coll. Cardiol. 2010;55:1310-17.
17. Lopez-Jaramillo P, Lopez-Lopez J, Lopez-Lopez C, Rodriguez-Alvarez MI. The goal of blood pressure in the hypertensive patient with diabetes is defined: now the challenge is go from recommendations to practice. Diabetology & Metabolic Syndrome. 2014;6:31.
18. Meijs JB, Larson MG, D'Agostino BR. Coronary Artery calcification in type 2 Diabetes an Insulin Resistance. Diabetes Care. 2002;25:1313-9.
19. Huht KJ, Willian R, Revera D. Elevated carotid artery intima-media thickness levels in individuals who subsequently develop type 2 diabetes. Ahteroscler. Tromb. Vasc. Biol. 2003;23:1845-50.
20. The DECODE Study Group: the Current Definition for Diabetes Relevant to Mortality Risk From All Causes and Cardiovascular and Noncardiovascular Diseases. Diabetes Care. 2003;26:688-99.
21. Lee M, Saver JL, Hong KS. Effect of prediabetes on future risk of stroke: meta-analysis. BMJ. 2012;344:e3564.
22. Aoyama-Sasabe S, Xin X, Taniguchi A. Relationship and factors responsible for regulating fasting and post-challenge plasma glucose levels in the early stage development of type 2 diabetes mellitus. Journal of Diabetes Investigation. 2014;5(6):663-70.
23. Marini MA, Succurro E, Castaldo Е. Cardiometabolic risk profiles and carotid atherosclerosis in individuals with prediabetes identified by fasting glucose, postchallenge glucose, and hemoglobin A1c criteria. Diabetes Care. 2012;35:1144‑9.
24. Рекомендации Европейского общества кардиологов по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям, разработанные в сотрудничестве с Европейской ассоциацией по изучению сахарного диабета. Диабет. Ожирение. Метаболический синдром. 2014;5(III):12-33.
25. Ковалева ОН, Янкевич АА. Диагностика метаболического синдрома в научных исследованиях и клинической практике. Укр. кардіол. журн. 2005;1:103-9.
26. Ludvik B, Nolan JJ, Baloga J, Sacks D, Olefsky J. Effect of obesity on insulin resistance in normal subjects and patients with NIDDM. Diabetes. 1995;44:1121-5.
27. Campbell PJ, Carlson MG. Impact of obesity on insulin action in NIDDM. Diabetes. 1993;42:405-10.
28. Grill HJ. Distributed neural control of energy balance: contributions from hindbrain and hypothalamus. Obesity (Silver Spring). 2006;14:5216-21.
29. Miki T, Liss B, Minami K, Shiuchi T, Saraya A. ATP-sensitive K+ channels in the hypothalamus are essential for the maintenance of glucose homeostasis. Nat Neurosci. 2001;4:507-12.
30. Xu G, Li Y, An W, Li S, Guan Y. Gastric mammalian target of rapamycin signaling regulates ghrelin production and food intake. Endocrinology. 2009;150:3637-44.
31. Goebel-Stengel M, Wang L. Central and peripheral expression and distribution of NUCB2/nesfatin-1. Curr Pharm Des. 2013;19:6935-40.
32. Algul S, Ozkan Y, Ozcelik O. Serum nesfatin-1 levels in patients with different glucose tolerance levels. Physiol Res. 2016; e-pub ahead of print.
33. Kucukler FK, Gorkem U, Simsek Y, Kocabas R, Gulen S, Guler S. Low level of Nesfatin-1 is associated with gestational diabetes mellitus. Gyn. Endocrinology. 2016. doi.org/10.1080/09513590.2016.1180679
34. Su Y, Zhang J, Tang Y, Bi F, Liu JN. The novel function of nesfatin‑1: anti-hyperglycemia. Biochem Biophys Res Commun. 2010;391:1039‑42.
35. Nakata M, Manaka K, Yamamoto S, Mori M, Yada T. Nesfatin-1 enhances glucose-induced insulin secretion by promoting Ca(2+) influx through L‑type channels in mouse islet beta-cells. Endocr J. 2011;58:305-13.
36. Yang M, Zhang Z, Wang C. Nesfatin-1 Action in the Brain Increases Insulin Sensitivity Through Akt/AMPK/TORC2 Pathway in Diet-Induced Insulin Resistance. Diabetes. 2012;61(8):1959-68.
37. Liu F, Yang Q, Gao N, Liu F, Chen S. Decreased plasma nesfatin-1 level is related to the thyroid dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus. J Diabetes Res. 2014;2014:128014.
38. Xu Y, Elmquist JK, Fukuda M. Central nervous control of energy and glucose balance: focus on the central melanocortin system. Annals of the New York Academy of Sciences. 2011;1243:1-14
39. Gautron L, Elmquist JK. Sixteen years and counting: an update on leptin in energy balance. The Journal of Clinical Investigation. 2011;121(6):2087‑93. doi:10.1172/JCI45888.
40. Obici S, Feng Z, Tan J, Liu L, Karkanias G, Rossetti L. Central melanocortin receptors regulate insulin action. Journal of Clinical Investigation. 2001;108(7):1079-85.
41. Belgardt BF, Brüning JC. CNS leptin and insulin action in the control of energy homeostasis. Ann. N. Y. Acad. Sci. 2010;1212:97-113.
42. Rossi J. Melanocortin-4 receptors expressed by cholinergic neurons regulate energy balance and glucose homeostasis. Cell Metab. 2011;13:195–204.
43. Cone RD. Studies on the physiological functions of the melanocortin system. Endocr. Rev. 2006;27:736-49.
44. Begriche K, Levasseur PR, Zhang J. Genetic Dissection of the Functions of the Melanocortin-3 Receptor, a Seven-transmembrane G-protein-coupled Receptor, Suggests Roles for Central and Peripheral Receptors in Energy Homeostasis. The Journal of Biological Chemistry. 2011;286(47):40771-81.
45. Xia ZF, Fritze DM, Li JY. Nesfatin-1 inhibits gastric acid secretion via a central vagal mechanism in rats. American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology. 2012;303(5):570-7.
46. Atsuchi K, Asakawa A, Ushikai M, Ataka K, Tsai M, Koyama K, et al. Centrally administered nesfatin-1 inhibits feeding behaviour and gastroduodenal motility in mice. Neuroreport. 2010;21:1008-11.
47. Yosten GL, Redlinger L, Samson WK. Evidence for a role of endogenous nesfatin-1 in the control of water drinking. J Neuroendocrinol. 2012;24:1078-84.
48. Tagaya Y, Osaki A, Miura A. Secreted Nucleobindin-2 Inhibits 3T3-L1 Adipocyte Differentiation. Protein and Peptide Letters. 2012;19(9):997-1004.
49. Yamawaki H, Takahashi M, Mukohda M, Morita T, Okada M, Hara Y. A novel adipocytokine, nesfatin-1 modulates peripheral arterial contractility and blood pressure in rats. Biochem Biophys Res Commun. 2012;418:676-81.
50. Angelone T. Nesfatin-1 as a novel cardiac peptide: identification, functional characterization, and protection against ischemia/reperfusion injury. Cell Mol Life Sci. 2013;70:495-509.
51. Tanida M, Mori M. Nesfatin-1 stimulates renal sympathetic nerve activity in rats. Neuroreport.2011;22:309-12.
52. Mirzaei K, Hossein-nezhad A, Keshavarz SA. Association of nesfatin‑1 level with body composition, dietary intake and resting metabolic rate in obese and morbid obese subjects. Diabetes Metab Syndr. 2015;9(4):292-8.
53. Guo Y, Xing M, Sun W. Plasma nesfatin-1 level in obese patients after acupuncture: a randomized controlled trial. Acupunct Med. 2014;32(4):313‑7.
54. Li JB, Nishida M, Kaimoto K, Asakawa A, Chaolu H, Cheng KC, et al. Effects of aging on the plasma levels of nesfatin-1 and adiponectin. Biomed Rep. 2014;2:152-6.
55. Feijoo-Bandin S, Rodriguez-Penas D, Garcia-Rua V. Nesfatin-1 in human and murine cardiomyocytes: synthesis, secretion, and mobilization of Glut‑4. Endocrinology. 2013;154:4757-67.
56. Stengel A. Nesfatin-1: an affair of the heart. Endocrinology. 2013;154(12):4443-5.
57. Yosten GL, Samson WK. Nesfatin-1 exerts cardiovascular actions in brain: possible interaction with the central melanocortin system. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2009;297:330-6.
58. Zhao Y, Ma X, Wang Q, Zhou Y, Zhang Y, Wu L, et al. Nesfatin-1 correlates with hypertension in overweight or obese Han Chinese population. Clin Exp Hypertens. 2015;37(1):51-6.
59. Ramirez JG, O'Malley EJ, Ho WSV. Procontractile effects of perivascular fat in health and disease. British Journal of Pharmacology. 2017;174:3482-95.
60. Ayada C, Turgut G, Turgut S, Gl Z. The effect of chronic peripheral nesfatin-1 application on blood pressure in normal and chronic restraint stressed rats: related with circulating level of blood pressure regulators. Gen Physiol Biophys. 2015;34:81-8.
61. Sahin FK, Sahin SB, Ural UM. Nesfatin-1 and Vitamin D levels may be associated with systolic and diastolic blood pressure values and hearth rate in polycystic ovary syndrome. Bosnian Journal of Basic Medical Sciences. 2015;15(3):57-63.
62. Scotece M, Conde J, Abella V, Lopez V, Lago F, Pino J, et al. NUCB2/nesfatin-1: a new adipokine expressed in human and murine chondrocytes with pro-inflammatory properties, an in vitro study. J Orthop Res. 2014;32(5):653‑60.
63. Yosten GL, Samson WK. The anorexogenic and hypertensive effects of nesfatin-1 are reversed by pretreatment with an oxytocin receptor antagonist. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2010;298(6):1642-7.
64. Ayada C, Toru Ü, Korkut Y. Nesfatin-1 and its effects on different systems. Hippokratia. 2015;19(1):4-10.
65. Gonzalez R, Tiwari A, Unniappan S. Pancreatic beta cells colocalize insulin and pronesfatin immunoreactivity in rodents. Biochem Biophys Res Commun. 2009;381:643-8.
66. Nakata M, Yada T. Role of NUCB2/nesfatin-1 in glucose control: diverse functions in islets, adipocytes and brain. Curr Pharm Des. 2013;19:6960-5.
67. Li QC, Wang HY, Chen X, Guan HZ, Jiang ZY. Fasting plasma levels of nesfatin-1 in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus and the nutrient-related fluctuation of nesfatin-1 level in normal humans. Regul Pept. 2010;159:72-7.
68. Gonzalez R. Nutrient responsive nesfatin-1 regulates energy balance and induces glucose-stimulated insulin secretion in rats. Endocrinology. 2011;152:3628-37.
69. Zhai T, Li S-Z, Fan X-T, Tian Z, Lu X-Q, Dong J. Circulating Nesfatin-1 Levels and Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. Journal of Diabetes Research. 2017;2017:7687098. doi:10.1155/2017/7687098.
70. Maejima Y, Horita S, Kobayashi D, Aoki M, O’hashi R, Imai R, et al. Nesfatin-1 inhibits voltage gated K+ channels in pancreatic beta cells. Peptides. 2017;95:10-5.
71. Tahrani AA, Bailey CJ, Del Prato S. Management of type 2 diabetes: new and future developments in treatment. Lancet. 2011;378(9786):182-10.
72. Робоча група з артеріальної гіпертензії Укр. асоц. кардіологів. Артеріальна гіпертензія. Оновлена та адаптована клінічна настанова, заснована на доказах (2012 рік): практичні рекомендації. Артериальная гипертензия. 2012;1:96-152.
73. ESC Authors/Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for themanagement of arterial hypertension. European Heart Journal. 2013;34:2159‑219.
74. World Health Organization (WHO) Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO expert consultation. Geneva, 8-11 December 2008. Geneva, Switzerland: WHO; 2011. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44583/1/9789241501491\_eng.pdf?ua=1
75. Наказ МОЗ України № 1118 від 21. 12. 2012 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при цукровому діабеті 2 типу». Доступно: <https://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20121221_1118.html>
76. Кривенко ВІ, Федорова ОП, Пахомова СП, Колесник МЮ Непрядкіна ІВ, Качан ІС. Основні синдроми, пов’язані з метаболічними порушеннями, у практиці лікаря загальної практики : навч. посіб. Запоріжжя: ЗДМУ; 2016. 98 с.
77. Venkataraman K, Khoo CM, Leow MKS. New Measure of Insulin Sensitivity Predicts Cardiovascular Disease Better than HOMA Estimated Insulin Resistance. Andrews Z, ed. PLoS ONE. 2013;8(9):e74410.
78. Gutch M, Kumar S, Razi SM, Gupta KK, Gupta A. Assessment of insulin sensitivity/resistance. Indian Journal of Endocrinology and Metabolism. 2015;19(1):160-4.
79. Radziuk J. Homeostastic Model Assessment and Insulin Sensitivity/Resistance. Diabetes Jun 2014; 63(6):1850-4.
80. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. Diabetes care. 2004;27:1487-95.
81. Cersosimo E, Solis-Herrera C, Trautmann ME, Malloy J, Triplitt CL. Assessment of Pancreatic β-Cell Function: Review of Methods and Clinical Applications. Current Diabetes Reviews. 2014;10(1):2-42.
82. Майоров АЮ, Урбанова КА, Галстян ГР. Методы количественной оценки инсулинорезистентности. Ожирение и метаболизм. 2009;2:19-23.
83. Коваленко ВМ, Корнацький ВМ, редактори. Проблеми здоров’я і медичної допомоги та модель покращення в сучасних умовах. Київ: Нац. акад. мед. наук України, ННЦ «Ін-т кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска»; 2016. 261 с.
84. Сіренко ЮМ. Медико-соціальні проблеми кардіологічної допомоги в Україні: шляхи вирішення. Проблеми безперервної мед. освіти та науки. 2014;2:6-10.
85. Vizir M, Kovalyova О. Role of nesfatin-1 in maintaining carbohydrate homeostasis in hypertensive patients. The Journal of V. N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine. 2016;32:33-6.
86. Горбась ІМ. Високий серцево-судинний ризик населення України: вирок чи точка відліку. Львівський клінічний вісник. 2013;3:45-8.
87. Братусь ВВ, Талаева ТВ, Шумаков ВА. Ожирение, инсулинорезистетность, метаболический синдром: фундаментальные и клинические аспекты.– Київ: Четверта хвиля; 2009. 413 с.
88. Визир МА, Ковалева ОН, Кочубей ОА. Использование индекса массы тела и показателя отношение окружности талии к росту при обследовании пациентов с гипертонической болезнью. Артериальная гипертония как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний : тезисы X ежегодного всероссийского конгресса по артериальной гипертонии; 2014 Март 19-21; Москва. Москва; 2014, с. 8.
89. Vizir MO, Kochubiei ОА, Ashcheulova TV, Kovalyova ОМ. Fattori di rischio per il diabete diagnosi diabete di tipo 2 nei pazienti con ipertensione. Italian Science Review. 2016;2(35):13-5.
90. Візір МО, Ковальова ОМ. Рівень несфатину-1 у хворих на гіпертонічну хворобу з супутнім ожирінням та дисглікемією. Український кардіологічний журнал. Матеріали ХVІI Національного конгресу кардіологів України (Київ, 21–23 вересня 2016 р.); 2016;3:93-4.
91. Визир МА. Несфатин-1 и липидный профиль у больных с коморбидным течением гипертонической болезни. Експериментальна і клінічна медицина. 2016;4(73):54-9.
92. Vizir M. O. Nesfatin-1 level in hypertensive men and women with obesity. Стратегії профілактики неінфекційних хвороб та шляхи їх реалізації: від постулатів минулого в майбутнє : матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, Харків, 4 листопада 2016 р; Харків, 2016:35.
93. Визир МА. Гендерные особенности уровня несфатина-1 у больных гипертонической болезнью с сопутствующим ожирением. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2016;4(56):111-6.
94. Визир МА. Несфатин-1 у пациентов с гипертонической болезнью и абдоминальным ожирением при нарушениях углеводного обмена. Цукровий діабет як інтегральна проблема внутрішньої медицини : матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої пам'яті професора В. М. Хворостінки та 140-річчю з дня заснування кафедри факультетської терапії (внутрішньої медицини № 3); 2017 Вер 7; Харків. Харків: ХНМУ; 2017, с. 26-7.
95. Візір МА, Ковальова ОМ. Рівень несфатину-1 та антропометричні характеристики хворих на гіпертонічну хворобу з супутнім ожирінням. Експериментальна і клінічна медицина. 2016;3(72):48-52.
96. Lu QB, Wang HP, Tang ZH, Cheng H, Du Q, Wang YB, et al. Nesfatin-1 functions as a switch for phenotype transformation and proliferation of VSMCs in hypertensive vascular remodeling, Biochimica et Biophysica Acta (BBA). Molecular Basis of Disease. 2018;1864(6A):2154-68.
97. Визир МА, Кочубей ОА, Ащеулова ТВ, Демиденко АВ, Ковалева ОН. Активность несфатина-1 у больных гипертонической болезнью с сопутствующим предиабетом, сахарным диабетом 2 типа. Медицинские новости Грузии. 2017;2(263):44-9.
98. Визир МА. Анализ уровня несфатина-1 в аспекте углеводного гомеостаза у больных гипертонической болезнью. Медицина третього тисячоліття : збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів; 2017 Січ 16-17; Харків. Харків: ХНМУ; 2017, с. 106-7.
99. Визир МА. Взаимосвязь инсулинорезистентности с уровнем несфатина-1 у пациентов с гипертонической болезнью. Сборник тезисов: Актуальные вопросы медицины: VI Ежегодная международная научно-практическая конференция; 2017 Май 10–11; Баку. Баку; 2017, с. 21-2.
100. Vizir M, Ashcheulova Т. Nesfatin-1 as a factor of body weight changes in patients with somatic pathology. Внесок молодих вчених і спеціалістів у розвиток медичної науки і практики: нові перспективи : матеріали науково-практичної конференції з участю міжнародних спеціалістів, присвяченої Дню науки; 2015 Тра 15; Харків. Харків: ХНМУ; 2015, с. 20-1.
101. Визир МА, Демиденко АВ, Ковалева ОН, Ащеулова ТВ, Амбросова ТН, Кочубей ОА. Исследование уровня несфатина-1 у больных гипертонической болезнью с ожирением и дисгликемией. Кардиология на перекрестке наук : тезисы докладов VIII Международного конгресса совместно с ХII Международным симпозиумом по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку и ХXIV ежегодной научно-практической конференцией «Актуальные вопросы кардиологии»; 2017 Май 24–26; Тюмень. Тюмень; 2017, с. 91-2.
102. Візір МО. Модифікація факторів ризику у хворих на гіпертонічну хворобу з ожирінням та дисглікемією. ХVIІІ Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених; 2014 Квітень 28-30; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2014, с. 9.