

Прогнозування ризиків розвитку коморбідності цукрового діабету 2 типу та ішемічної хвороби серця з урахуванням плазмових рівнів 8-ізопростану та сиртуїну-1

Серцево-судинні захворювання (ССЗ), зокрема ішемічна хвороба серця (ІХС), продовжують залишатися основними причинами захворюваності та смертності при цукровому діабеті (ЦД) 2 типу. Ішемічна хвороба серця та ЦД 2 типу є поширеними найнебезпечнішими захворюваннями. За даними досліджень встановлено високу загальну поширеність ССЗ при ЦД 2 типу, а найпоширенішим типом ССЗ є ІХС.

Мета — визначити прогностичні можливості визначення ризику розвитку коморбідності ішемічної хвороби серця та ЦД 2 типу та розробити відповідну прогностичну модель.

Матеріали та методи. Проведено рандомізоване контрольоване одноцентрове проспективне дослідження типу випадок-контроль. Обстежено 100 хворих, яких розподілили на дві групи: 1-ша група (n = 30) мала ізольовану ІХС, 2-га група (n = 70) — ІХС на тлі ЦД 2 типу. До контрольної групи залучено 20 відносно здорових осіб. Вивчали рівень сиртуїну-1 та 8-ізопростану. Статистичний аналіз отриманих даних проводили з використанням пакета прикладних програм IBM SPSS 25.0.

Результати. Найбільш вагомими предикторами розвитку коморбідних ІХС та ЦД 2 типу визначено вік пацієнтів (збільшував вірогідність на 7,1 %) та індекс маси тіла (ІМТ, що збільшував вірогідність на 13,3 %). Ризик ІХС та ЦД 2 типу зростає при збільшенні рівня 8-ізопростану та зменшенні вмісту сиртуїну-1 відповідно на 2,1 і 79,4 %. Порівняно з II функціональним класом (ФК) стенокардії, наявність III ФК статистично значущо (p = 0,005) асоціювалася зі зниженням вірогідності розвитку коморбідних ІХС та ЦД 2 типу на 66,3 %. При сукупному аналізі загальний вплив на вірогідність розвитку коморбідності ІХС та ЦД 2 типу встановлено при збільшенні віку на 8,1 %, ІМТ — на 18,9 %, рівня 8-ізопростану — на 2,6 %, зниженні вмісту сиртуїну-1 на 81,0 % та наявності III ФК стенокардії (на 82,8 %). Отримано математичне рівняння для прогнозування розвитку коморбідного перебігу ІХС та ЦД 2 типу.

Висновки. Визначено, що найбільш вагомими предикторами розвитку коморбідного перебігу ІХС та ЦД 2 типу є вік пацієнтів, ІМТ, рівень 8-ізопростану та сиртуїну-1, наявність III ФК стенокардії.

Ключові слова:

ішемічна хвороба серця, цукровий діабет 2 типу, ризик розвитку коморбідності цукрового діабету 2 типу та ішемічної хвороби серця, сиртуїн-1, 8-ізопростан.



Л. В. Журавльова,
С. М. Кучеренко

Харківський національний
медичний університет

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ CORRESPONDING AUTHOR

Кучеренко Світлана Михайлівна

аспірант кафедри внутрішньої
медицини № 3 та ендокринології

E-mail: kaf.6med.vnutrishnoiimed3@
knu.edu.ua

<http://orcid.org/0009-0008-3451-9261>

Отримано • Received
03/03/2024

Прийнято до друку • Accepted
27/04/2024

© 2024 Автори • Authors
Опубліковано на умовах ліцензії CC BY-ND 4.0
Published under the CC BY-ND 4.0 license

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, є серйозна загроза для світової економіки та суспільства неінфекційних захворювань (НІЗ), насамперед серцево-судинних захворювань (ССЗ) та цукрового діабету (ЦД) 2 типу [8]. Установлено, що НІЗ є причиною понад 70,0 % смертей, більшість із них (близько 28,8 млн) пов'язують з такими чинниками ризику, як високий кров'яний тиск, високий рівень глюкози в крові

або високий індекс маси тіла (ІМТ) [24]. За прогнозами, до 2040 року НІЗ спричинять близько 81,0 % летальних наслідків [13].

За даними багатьох науковців та офіційними статистичними даними, найнебезпечнішими та значно поширеними із НІЗ є ССЗ (насамперед ішемічна хвороба серця (ІХС)) та ЦД 2 типу. При поєднанні ІХС та ЦД 2 типу ризик негативних медико-соціальних наслідків значно зростає. Установлено, що ССЗ, особливо ІХС, залишаються найчастішою причиною захворюваності та смертності, пов'язаних із ЦД 2 типу. Систематичні огляди виявили, що ризик розвитку ССЗ в осіб із ЦД 2 типу (після поправок на звичайні чинники ризику) майже вдвічі вищий, ніж в осіб без діабету [22].

S. V. Arnold та співавт. [7] зазначають, що ССЗ загалом та зокрема ІХС є основними причинами захворюваності та смертності при ЦД 2 типу. Останній має значний вплив на якість життя хворих (особливо за коморбідності з ІХС) [22].

За прогнозом, епідемія ЦД 2 типу вразить понад 600 млн осіб у світі протягом наступних 20 років [11]. Згідно даних Міжнародної федерації діабету, кількість хворих на ЦД 2 типу збільшилася зі 151 млн у 2000 році до 425 млн у 2017 році, а до 2045 року становитиме 629 млн [11]. Установлено, що загальна поширеність ССЗ при ЦД 2 типу становить 32,2 %. Дослідження підтвердили, що ІХС є найпоширенішим типом ССЗ при ЦД 2 типу [9]. Таким чином, ЦД 2 типу є суттєвим соціальним та економічним тягарем як для пацієнтів, так і для їхніх родин. У США розрахунковий економічний тягар, пов'язаний із ЦД 2 типу, у 2017 році становив 327 млрд доларів США, а розрахункова вартість його лікування в середньому на пацієнта — 9600 дол. США на рік, що більш ніж удвічі більше, ніж у пацієнтів без діабету [6].

Одним із основних чинників, що призводять до підвищення серцево-судинного ризику в пацієнтів із ЦД 2 типу, є генералізований протромботичний стан [27], який належить до коагуляційних змін і порушень функцій тромбоцитів. Дисфункція судинного ендотелію пов'язана з підвищеним рівнем глюкози в крові й резистентністю до інсуліну та є основною причиною патологічного прогресування ССЗ [16]. Ендотеліальну дисфункцію вважають попередником атеросклерозу та розвитку ССЗ, оскільки судинний ендотелій відіграє важливу фізіологічну роль у судинному гомеостазі. У більшості клінічних та фізіологічних ситуацій прямі фізіологічні або біохімічні ефекти, що передаються всередині ендотелію, більше пов'язані з ендотеліальною дисфункцією, ніж із

дисфункцією гладеньких м'язів. У відповідь на це, судинні ендотеліальні та гладеньком'язові клітини вивільняють внутрішньо генеровані речовини (зокрема оксид азоту) і реагують на них для регуляції судинної релаксації та тонуусу. Тому вивчення медіаторів запалення та оксидантного стресу, які продукуються при коморбідності ІХС та ЦД 2 типу, та їхніх асоціацій є актуальним завданням сучасної медицини. Серед цих медіаторів останнім часом увагу вчених привертають 8-ізопростан та сиртуїни, які є найпоширенішими біомаркерами для оцінки виникнення та розвитку оксидантного стресу.

Установлено, що кількісне визначення простагландин F₂-подібних сполук, отриманих в результаті неферментативного окиснення арахідонової кислоти (F₂-ізопростани), забезпечує точну оцінку оксидантного стресу як *in vitro*, так і *in vivo*. Ізопростани синтезуються в клітинній мембрані та вивільняються в кровотік під дією фосфоліпаз. Вони циркулюють у плазмі, поглинаються та метаболізуються тканинами. 8-Ізопростани є одними з найкраще вивчених F₂-ізопростанів і найчастіше використовуваним біомаркером для оцінки оксидантного стресу в дослідженнях за участю людей [14], оскільки вони утворюються лише після виснаження ендогенних антиоксидантів. Вивчення 8-ізопростанів є золотим стандартом для дослідження оксидантного стресу, а їхні переваги перед іншими маркерами оксидантного стресу полягають у тому, що вони є хімічно стабільними специфічними продуктами перекисного окиснення, що продукуються в необхідній для вивчення кількості [17].

Сиртуїни є представниками сімейства нікотинамідаденідинуклеотидів (НАД⁺)-залежних ферментів, які каталізують гістонове та негістонове деацетилювання залишків лізину та належать до гістондеацетилаз класу III, а їхня каталітична активність регулюється динамічними змінами рівня НАД⁺ та співвідношення НАД⁺/НАДН. Через залежність від НАД⁺ як ко-субстрату сиртуїни беруть участь у різних клітинних процесах, зокрема в модуляції окисно-відновного стану клітин та опосередковано — в утворенні гетерохроматину. У низці експериментів продемонстровано участь найбільш вивченого представника сімейства сиртуїнів — сиртуїну-1 у відновленні ДНК, запаленні, автофагії та довголітті. Доведено його безпосередню участь у деяких НІЗ (насамперед ССЗ). Регулюючи баланс між оксидантною та антиоксидантною системами, сиртуїн-1 виконує специфічні функції на рівні ендотелію та артеріальної стінки, запобігаючи впливу оксидантного стресу на функцію та цілісність ендотелію [18].

Мета роботи — визначити прогностичні можливості визначення ризику розвитку коморбідності ішемічної хвороби серця та цукрового діабету 2 типу та розробити відповідну прогностичну модель.

Матеріали та методи

Проведено рандомізоване контрольоване одноцентрове проспективне дослідження типу випадок-контроль, яке ґрунтується на визначенні асоціацій клінічних і віко-статевих характеристик, показників стану серця і метаболізму ліпідів, маркерів оксидантного стресу (8-ізопростан і сиртуїн-1) та клінічного аналізу крові з коморбідністю ІХС та ЦД 2 типу. Дослідження виконано на базі кардіологічного та ендокринологічного відділень Комунального некомерційного підприємства Харківської обласної ради «Обласна клінічна лікарня».

Обстежено 100 хворих, яких розподілили на дві групи: перша ($n = 30$) — ізольована ІХС, друга ($n = 70$) — ІХС на тлі ЦД 2 типу. Контрольну групу утворено із 20 відносно здорових осіб.

Усі обстежені хворі перед початком дослідження були поінформовані про добровільність їхньої участі в ньому та конфіденційність отриманої інформації. Вони взяли участь у дослідженні за власним бажанням, що підтверджували особистим підписом в інформованій згоді.

Критеріями вилучення були: наявність гострих форм ІХС, нестабільної стенокардії, дифузних та вогнищевих захворювань, ЦД 1 типу та іншої ендокринної патології, алергійних реакцій, системних захворювань сполучної тканини, гострих і хронічних запальних захворювань внутрішніх органів, тяжка декомпенсована соматична патологія, психічні та онкологічні захворювання, гострі серцево-судинні захворювання, тиреотоксичний криз, гостра й значна декомпенсація вуглеводного обміну, незадовільний фізичний стан, вагітність і годування груддю, хронічний алкоголізм, відмова від участі в дослідженні, вік < 18 років та > 75 років. Середній вік у першій групі становив ($60,5 \pm 11,4$) року, у другій — ($67,0 \pm 9,8$) року. Середня тривалість ЦД 2 типу — ($9,0 \pm 7,7$) року, ІХС у першій групі — ($2,6 \pm 1,7$) року, у другій — ($3,3 \pm 3,1$) року.

Визначення показників клінічного аналізу крові й антропометричних параметрів проводили загальноприйнятими методами. Показники ліпідного профілю визначали за стандартною біохімічною методикою: загальний холестерин (ЗХС), тригліцериди, холестерин ліпопротеїнів високої густини — ферментативно-фотометричним методом із холестерин оксидазою/пероксидазою за допомогою набору «DAC-SpectroMed»

(«DAC-SpectroMed», Молдова), холестерин ліпопротеїнів низької густини (ЛПНГ) — за формулою Фридвальда, холестерин ліпопротеїнів дуже низької густини (ЛПДНГ) і коефіцієнт атерогенності (КА) математичним методом. Рівень сиртуїну-1 — за допомогою набору реактивів ElabscienceHuman SIRT 1 (Sirtuin 1) (ElisaKit, США), рівень 8-ізопростану — за допомогою набору реактивів Caymanchemical 8-Isoprostane (ElisaKit, США) методом імуноферментного аналізу.

Наявність ІХС та ЦД 2 типу підтверджували згідно з рекомендаціями та настановами (Робоча група Американського коледжу кардіологів, Робоча група Американської кардіологічної асоціації, Робоча група з практичних рекомендацій, Робоча група з лікування стабільної ІХС, Американська діабетична асоціація, Європейська асоціація з вивчення цукрового діабету тощо [10, 12, 15, 19] та МОЗ України [1–4]). Діагноз ІХС та її функціональний клас підтверджували за допомогою коронарорентрикулографії та велоергометрії згідно з рекомендаціями.

Статистичний аналіз отриманих даних проводили з використанням пакета прикладних програм IBM SPSS 25.0 для Windows.

Якісні показники описували у вигляді абсолютних і відносних (%) величин. При характеристиці центральної тенденції та мінливості кількісних ознак визначали медіану та середньоквадратичне відхилення. Порівняння кількісних показників двох незалежних груп проводили з використанням U-критерію Манна — Уїтні.

Асоціації показників із біноміальною залежною змінною визначали з використанням множинного логістичного регресійного аналізу з розрахунком β -коефіцієнтів, стандартизованих β -коефіцієнтів (відношення шансів (ВШ) та його 95,0 % довірчий інтервал (ДІ)). Якість моделі та перевірку на мультиколінеарність оцінювали за показниками критерію Нагелькерке R² та статистикою Дарбіна-Уотсона відповідно.

Кодування груп у регресійних моделях було таким: група з ізольованим ІХС — референтна група; група з коморбідністю ІХС та ЦД 2 типу — група порівняння.

Порогова величина рівня значущості (p) — 0,05.

Результати

Результати вивчення асоціацій клінічних і віко-статевих характеристик (вік, тривалість ІХС та артеріальної гіпертензії (АГ), зріст, маса тіла, ІМТ, наявність ожиріння, систолічний (САТ) та діастолічний артеріальний тиск (ДАТ)) наведено в табл. 1.

Установлено, що вік пацієнтів з ІХС був статистично значущим предиктором приєднання ЦД

Таблиця 1. Асоціації клінічних і віко-статевих показників із коморбідністю ішемічної хвороби серця та цукрового діабету 2 типу

Предиктор	Уніваріативний аналіз		Мультиваріативний аналіз	
	ВШ (95 % ДІ)	p	ВШ (95 % ДІ)	p
Вік, роки	1,064 (1,017—1,112)	0,007	1,071 (1,022—1,234)	0,004
Тривалість ІХС, роки	1,108 (0,921—1,333)	0,277	—	
Тривалість АГ, роки	1,038 (0,988—1,091)	0,137	—	
Зріст, см	0,946 (0,887—1,009)	0,093	—	
Маса тіла, кг	1,011 (0,983—1,039)	0,444	—	
ІМТ, кг/м ²	1,112 (1,021—1,212)	0,015	1,133 (1,032—1,244)	0,009
Маса тіла				
Нормальна		Референтна група		
Надлишкова	0,958 (0,263—3,492)	0,949	—	
Ожиріння I ступеня	1,518 (0,366—6,295)	0,565	—	
Ожиріння II ступеня	4,583 (0,885—23,729)	0,070	—	
САТ, мм рт. ст.	1,007 (0,987—1,028)	0,487	—	
ДАТ, мм рт. ст.	1,006 (0,962—1,052)	0,795	—	

Примітка. Тут і далі: p — рівень статистичної значущості асоціації предиктора.

Таблиця 2. Асоціації досліджених маркерів із коморбідністю ішемічної хвороби серця та цукрового діабету 2 типу

Предиктор	Уніваріативний аналіз		Мультиваріативний аналіз	
	ВШ (95 % ДІ)	p	ВШ (95 % ДІ)	p
8-Ізопростан, ммоль/л	1,018 (1,008—1,028)	< 0,001	1,021 (1,010—1,032)	< 0,001
Сиртуїн-1, нг/мл	0,317 (0,126—0,793)	0,014	0,206 (0,066—0,646)	0,007

2 типу як в уніваріативному, так і в мультиваріативному аналізі, підвищуючи ризик відповідно на 6,4 % ($p = 0,007$) та 7,1 % ($p = 0,004$) за кожен рік. Хоча тривалість анамнезу ІХС і АГ також асоціювалася з підвищенням ризику приєднання ЦД 2 типу до наявної ІХС, показники не досягли рівня статистичної значущості.

Збільшення ІМТ на 1 кг/м² статистично значущо асоціювалося з підвищенням ризику приєднання ЦД 2 типу на 11,2 і 13,3 % відповідно в уніваріативному та мультиваріативному аналізах.

Визначення впливу наявності та ступеня ожиріння на ймовірність розвитку ЦД 2 типу не виявило статистично значущого впливу, хоча найвищий ризик зареєстровано в пацієнтів з II ступенем ожиріння (ВШ 4,583 [95,0 % ДІ 0,885—23,729], $p = 0,070$). Не встановлено статистично значущого впливу більших рівнів САТ і ДАТ на ймовірність приєднання ЦД 2 типу (див. табл. 1).

Установлено, що вищий рівень 8-ізопростану в уніваріативному та мультиваріативному аналізах статистично значущо ($p < 0,001$) асоціювався з підвищеною відповідно на 1,8 та 2,1 % ймовірністю розвитку ЦД 2 типу (табл. 2). Вищий вміст сиртуїну-1 статистично значущо асоціювався зі зниженням ймовірності приєднання ЦД 2 типу

в уніваріативному аналізі на 68,3 % (ВШ 0,317 [95,0 % ДІ 0,126—0,793], $p = 0,014$), у мультиваріативному аналізі — на 79,4 % (ВШ 0,206 [95,0 % ДІ 0,066—0,646], $p = 0,007$).

При визначенні асоціацій показників метаболізму ліпідів із коморбідністю ІХС та ЦД 2 типу не отримано статистично значущих асоціацій як при уніваріативному, так і при мультиваріативному аналізі (табл. 3).

Аналіз асоціацій показників клінічного аналізу крові з коморбідністю ІХС та ЦД 2 типу виявив, що жоден із показників не мав статистично значущого впливу на ймовірність розвитку коморбідного перебігу ІХС та ЦД 2 типу як в уніваріативному, так і в мультиваріативному аналізі (табл. 4).

Визначення асоціацій показників стану серця (функціональний клас (ФК) стенокардії, наявність судинних уражень, стадія АГ і фракції викиду (ФВ)) із коморбідністю ІХС та ЦД 2 типу показало, що порівняно з II ФК пацієнти зі стенокардією III ФК мають нижчу ймовірність розвитку коморбідного перебігу ЦД 2 типу на 62,5 % (ВШ 0,375 [95,0 % ДІ 0,155—0,905], $p = 0,029$). Кількість уражених судин за даними коронароангіографії не була статистично значущо асоційована з більшою ймовірністю приєднання ЦД 2 типу

Таблиця 3. Асоціації показників метаболізму ліпідів із коморбідністю ішемічної хвороби серця та цукрового діабету 2 типу

Предиктор	Уніваріативний аналіз		Мультиваріативний аналіз	
	ВШ (95 % ДІ)	р	ВШ (95 % ДІ)	р
ЗХС, ммоль/л	0,968 (0,738—1,271)	0,817	0,317 (0,040—2,518)	0,277
ЛПНГ, ммоль/л	0,963 (0,706—1,313)	0,811	3,028 (0,344—26,689)	0,318
ЛПДНГ, ммоль/л	1,611 (0,450—5,770)	0,464	4,685 (0,523—41,926)	0,167
КА	1,013 (0,692—1,483)	0,947	—	

Таблиця 5. Асоціації показників стану серця із коморбідністю ішемічної хвороби серця та цукрового діабету 2 типу

Предиктор	Уніваріативний аналіз		Мультиваріативний аналіз	
	ВШ (95 % ДІ)	р	ВШ (95 % ДІ)	р
ФК стенокардії (III)	0,375 (0,155—0,905)	0,029	0,237 (0,087—0,644)	0,005
Судинні ураження				
Немає		Референтна група		
Поодинокі	0,955 (0,156—5,846)	0,960	—	
Множинні	0,508 (0,180—1,439)	0,202	—	
АГ 2-й ступінь	2,800 (0,146—53,706)	0,495	—	
АГ 3-й ступінь	2,292 (0,138—38,178)	0,563	—	
ФВ (знижена)	2,447 (0,829—7,219)	0,105	4,373 (1,297—14,748)	0,017

в пацієнтів з ІХС (табл. 5). Те саме стосувалося наявності АГ 2-го та 3-го ступеня порівняно з АГ 1-го ступеня. В уніваріативному аналізі зниження ФВ не показало статистично значущого впливу на розвиток коморбідності ІХС та ЦД 2 типу, тоді як у мультиваріативному аналізі цей показник підвищувався в 4,3 разу (ВШ 4,373 [95,0 % ДІ 1,297—14,728], $p = 0,017$).

При проведенні сукупного аналізу предикторів, які показали найбільшу асоціацію з ймовірністю розвитку коморбідного перебігу ІХС та ЦД 2 типу та були оцінені за методом зворотного вилучення Вальда (після чого була розроблена

математична модель прогнозування коморбідного перебігу ІХС та ЦД 2 типу), виявлено, що в мультиваріативному аналізі за методом одночасного залучення вік пацієнтів мав пряму асоціацію з ймовірністю розвитку ІХС та ЦД 2 типу: збільшення віку пацієнтів на 1 рік підвищувало цю ймовірність на 7,7 % (ВШ 1,077 [95,0 % ДІ 1,009—1,150], $p = 0,027$). Також зі збільшенням ІМТ на 1 кг/м² ризик розвитку ЦД 2 типу в пацієнтів з ІХС підвищувався на 17,3 % (ВШ 1,173 [95,0 % ДІ 1,029—1,337], $p = 0,017$) (табл. 6).

Оцінка досліджених маркерів виявила, що більший рівень 8-ізопростану статистично значущо

Таблиця 6. Сукупна оцінка отриманих предикторів із коморбідністю ішемічної хвороби серця та цукрового діабету 2 типу. Мультиваріативний аналіз

Предиктор	Одночасне залучення		Зворотне вилучення за Вальдом		
	ВШ (95 % ДІ)	р	β	ВШ (95 % ДІ)	р
Вік, роки	1,077 (1,009—1,150)	0,027	+0,084	1,081 (1,020—1,158)	0,010
ІМТ, кг/м ²	1,173 (1,029—1,337)	0,017	+0,174	1,189 (1,052—1,346)	0,006
8-Ізопростан, ммоль/л	1,026 (1,010—1,042)	0,001	+0,026	1,026 (1,010—1,042)	0,001
Сиртуїн, нг/мл	0,099 (0,017—0,566)	0,009	-2,411	0,090 (0,016—0,492)	0,005
ШОЕ, мм/год	1,009 (0,928—1,097)	0,838		—	
ФК стенокардії (III)	0,145 (0,031—0,667)	0,013	-1,760	0,172 (0,043—0,695)	0,013
ФВ (знижена)	2,185 (0,387—12,357)	0,376		—	

ШОЕ — швидкість осідання еритроцитів.

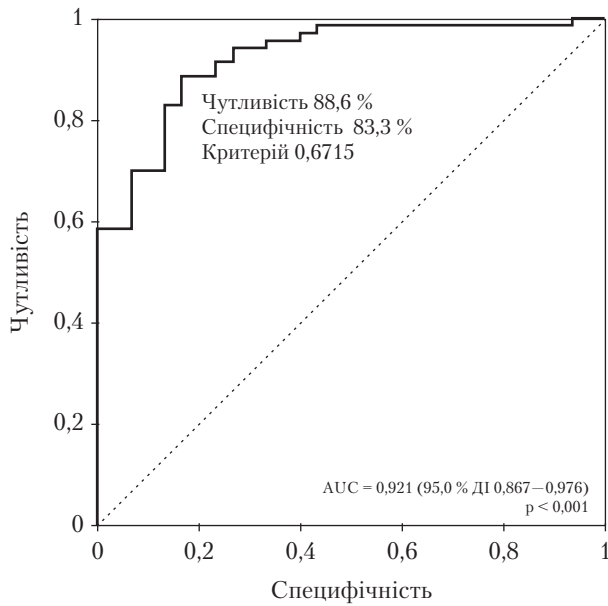


Рисунок. ROC-крива побудованої моделі прогнозування коморбідного перебігу ішемічної хвороби серця та цукрового діабету 2 типу

($p = 0,001$) асоціювався з 2,6% підвищенням ризику приєднання ЦД 2 типу в пацієнтів з ІХС, а зменшення вмісту сиртуїну-1 статистично значущо ($p = 0,009$) свідчило про зниження зазначеної ймовірності.

На підставі отриманих даних створено математичне рівняння прогнозування розвитку коморбідного перебігу ЦД 2 типу:

$$\begin{aligned} \text{Ймовірність розвитку ЦД 2 типу} = & \\ = & -6,764 + 0,084 \cdot \text{Вік (роки)} + \\ & + 0,174 \cdot \text{ІМТ (кг/м}^2\text{)} + \\ & + 0,026 \cdot \text{8-ізопростан (ммоль/л)} - \\ & \cdot 2,411 \cdot \text{Сиртуїн (нг/мл)} - \\ & - 1,760 \text{ (якщо у пацієнта є ІХС III ФК)}. \end{aligned}$$

Визначено високі кваліфікаційні характеристики розробленої моделі (рисунок): при значенні моделі 0,6715 чутливість становить 88,6%, специфічність — 83,3%.

Обговорення

Отримані нами дані щодо ймовірних асоціацій рівня сиртуїнів та ізопростанів з ІХС та ЦД 2 типу підтверджуються результатами багатьох досліджень. Так, В. Schöttker та співавт. [23], проаналізувавши вибірку із 7828 осіб, які попередньо не мали діабету, визначили, що за середній період спостереження 10,6 року було зареєстровано 1328 випадків ЦД 2 типу та встановили наявність зв'язку між рівнем 8-ізопростану та захворюваністю на ЦД 2 типу (ВШ 1,04 [95,0% ДІ 1,00–1,09]).

Н. Alharby та співавт. [5] виявили, що пацієнти з ЦД 2 типу мають значно вищий рівень

8-ізопростану порівняно з особами, які не страждають на діабет (відповідно ($657,0 \pm 476,0$) і ($304,0 \pm 243,6$) пг/мл, $p < 0,001$), а Y. Xuan та співавт. [25] підтвердили, що вміст 8-ізопростану був тісно пов'язаний зі смертністю від ССЗ та частотою виникнення фатального інсульту. Вони встановили, що рівень 8-ізопростану пов'язаний зі смертністю від ССЗ незалежно від інших чинників ризику (відношення ризиків — 1,58 [95,0% ДІ 1,27–1,98]) та з частотою фатального інсульту (відношення ризиків — 1,77 [95,0% ДІ 1,09–2,89]).

Схожі результати отримали Н. К. Morsi та М. М. Ismail [20], які при проведенні перехресного дослідження типу випадок-контроль, у якому взяли участь 58 (20 із контрольованим глікемічним контролем та 38 із неконтрольованим глікемічним контролем) пацієнтів із ЦД 2 типу та 20 здорових осіб контрольної групи, виявили значне підвищення рівня 8-ізопростагландину F2a у разі неконтрольованого ЦД 2 типу (($159,20 \pm 17,75$) пг/мл) порівняно як з контрольною групою (($81,69 \pm 10,98$) пг/мл), так і з пацієнтами з контрольованим глікемічним контролем (($85,94 \pm 9,57$) пг/мл) ($p < 0,001$). Вміст 8-ізопростагландину F2a прямо пропорційно корелював з рівнем глікованого гемоглобіну (HbA1c) ($r = 0,817$; $p < 0,001$).

Проведено мало досліджень сиртуїну-1 та його впливу на перебіг захворювання. Установлено, що сиртуїн-6 дуже схожий на сиртуїн-1. Z. Yan та співавт. [26] продемонстрували, що хворі зі стабільною стенокардією та гострим коронарним синдромом мали нижчу концентрацію сиртуїну-6 у сироватці крові. Вони вказали, що зниження рівня цього сиртуїну було незалежно пов'язане з діагнозом ІХС. Продемонстровано, що експресія сиртуїну-6 була значно знижена в групі зі стабільною стенокардією ($p = 0,000$) та у групі з гострим коронарним синдромом ($p = 0,000$) порівняно з контрольною групою. У пацієнтів із стабільною стенокардією і гострим коронарним синдромом виявлено значно нижчий рівень сиртуїну-6 у сироватці крові (відповідно ($18,80 \pm 9,14$) та ($16,85 \pm 9,66$) нг/мл) порівняно зі здоровими особами (($25,79 \pm 14,23$) нг/мл). Автори довели, що концентрація сиртуїну-6 прямо пропорційно корелювала з іншими маркерами ІХС, такими як холестерин ліпопротеїнів високої густини ($r = 0,362$; $p < 0,01$) і вікові характеристики ($r = 0,265$; $p < 0,05$), та обернено пропорційно — із рівнем глюкози в крові ($r = -0,284$; $p < 0,05$). Багатофакторний логістичний регресійний аналіз продемонстрував, що нижчий вміст сиртуїну-6 незалежно пов'язаний із наявністю ІХС у чоловіків (ВШ 0,817 [95,0% ДІ 0,694–0,962], $p = 0,015$).

Висновки

На підставі проведених досліджень визначено, що найбільш значущими предикторами розвитку коморбідного перебігу ІХС та ЦД 2 типу є вік пацієнтів, ІМТ, рівень 8-ізопростану та сиртуїну-1 і наявність ІІІ ФК стенокардії.

Створено математичне рівняння прогнозування розвитку коморбідного перебігу ІХС та

ЦД 2 типу. Значення AUC – 0,921 [95,0 % ДІ 0,867–0,976], $p < 0,001$, чутливість 88,6 %, специфічність – 83,3 % при значенні моделі 0,6715.

Перспективи подальших досліджень. У подальшому буде проведено дослідження предикаційних можливостей інших показників у пацієнтів із ІХС та ЦД 2 типу.

Робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини № 3 та ендокринології Харківського національного медичного університету МОЗ України «Удосконалення діагностики та лікування кардіоваскулярних порушень у хворих на цукровий діабет в умовах поєднаної патології» (номер державної реєстрації 0121U110928), термін виконання – 2021–2023 рр., керівник проекту – зав. кафедри внутрішньої медицини № 3 та ендокринології, д. мед. н., проф. Л. В. Журавльова.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, редагування – Л. В. Ж.; збір та опрацювання матеріалу, написання тексту – С. М. К.

Список літератури

- МОЗ України, ДП «Державний експертний центр МОЗ України», Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України, національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України, Асоціація кардіологів України. Стабільна ішемічна хвороба серця. Клінічна настанова, заснована на доказах. 2021. 148 с. Available from: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2021/12/2021_10_26_kn_stabilna-ih.pdf.
- Наказ МОЗ України від 21.12.2012 р. № 1118 «Цукровий діабет 2 типу. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах». 2012. 343 с. Available from: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2012_1118akn.pdf.
- Наказ МОЗ України від 23.12.2021 р. № 2857 «Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги „Стабільна ішемічна хвороба серця“». 58 с. Available from: <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-23122021-2857-pro-zatverdzhennja-unifikovanogo-klinichnogo-protokolu-pervinnoi-vtorinnoi-specializovanoi-ta-tretinnoi-visokospecializovanoi-medichnoi-dopomogi-stabilna-ishemichna-hvoroba-sercja>.
- Наказ МОЗ України від 21.12.2012 р. № 1118 «Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Цукровий діабет 2 типу»». 2012. 115 с. Available from: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2012_1118ykpm.pdf.
- Alharby H, Abdelati T, Rizk M, Youssef E, Moghazy K, Gaber N, Yafei S. Association of lipid peroxidation and interleukin-6 with carotidatherosclerosis in type 2 diabetes. *Cardiovasc Endocrinol Metab.* 2019;8(3):73-76. doi: 10.1097/XCE.0000000000000175.
- American Diabetes Association. Economic Costs of Diabetes in the U.S. in 2017. *Diabetes Care.* 2018;41(5):917-928. doi: 10.2337/dci18-0007.
- Arnold SV, Bhatt DL, Barsness GW, Beatty AL, Deedwania PC, Inzucchi SE, Kosiborod M, Leiter LA, Lipska KJ, Newman JD. et al. Clinical Management of Stable Coronary Artery Disease in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2020;141(19):e779-e806. doi: 10.1161/CIR.0000000000000766.
- Cleven L, Krell-Roesch J, Nigg CR, Woll A. The association between physical activity with incident obesity, coronary heart disease, diabetes and hypertension in adults: a systematic review of longitudinal studies published after 2012. *BMC Public Health.* 20(1):726. doi: 10.1186/s12889-020-08715-4.
- Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007-2017. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17(1):83. doi: 10.1186/s12933-018-0728-6.
- ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, Collins BS, Hilliard ME, Isaacs D, Johnson EL, Kahan S, Khunti K, Leon J, Lyons SK, Perry ML, Prahalad P, Pratley RE, Seley JJ, Stanton RC, Gabbay RA, on behalf of the American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care.* 2023 Jan 1;46(Suppl 1):S140-S157. doi: 10.2337/dc23-S009. PMID: 36507650; PMCID: PMC9810476.
- Federation ID. IDF Diabetes Atlas Eighth edition 2017. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 8th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2017. URL: <http://www.diabetesatlas.org>.
- Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP, Douglas PS, Foady JM, Gerber TC. et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation.* 2012;126(25):e354-471. doi: 10.1161/CIR.0b013e318277d6a0.
- Foreman KJ, Marquez N, Dolgert A, et al. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016-40 for 195 countries and territories. *Lancet.* 2018;392(10159):2052-2090. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31694-5.
- Graille M, Wild P, Sauvain JJ, Hemmendinger M, Guseva CI, Hopf NB. Urinary 8-isoprostane as a biomarker for oxidative stress. A systematic review and meta-analysis. *Toxicol Lett.* 2020;328:19-27. doi: 10.1016/j.toxlet.2020.04.006.
- Joseph J, Velasco A, Hage FG, Reyes E. Guidelines in review: Comparison of ESC and ACC/AHA guidelines for the diagnosis and management of patients with stable coronary artery disease. *J Nucl Cardiol.* 2018;25(2):509-515. doi: 10.1007/s12350-017-1055-0.
- Lee JH, Lee R, Hwang MH, Hamilton MT, Park Y. The effects of exercise on vascular endothelial function in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr.* 2018;10:15. doi: 10.1186/s13098-018-0316-7.
- Meera S, Sarangarajan R, Rajkumar K. 8-Isoprostane: A salivary oxidative stress biomarker for oral submucous fibrosis and oral squamous cell carcinoma. *J Oral. Maxillofac. Pathol.* 2020;24(2):279-284. doi: 10.4103/jomfp.JOMFP_235_19.
- Ministrini S, Puspitasari YM, Beer G, Liberale L, Montecucco F, Camici GG. Sirtuin 1 in Endothelial Dysfunction and Cardiovascular Aging. *Front Physiol.* 2021;12:733696. doi: 10.3389/fphys.2021.733696.

19. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, Bugiardini R, Crea F, Cuisset T. et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013;34(38):2949-3003. doi: 10.1093/eurheartj/ehz296.
20. Morsi HK, Ismail MM. The Value of 8-iso Prostaglandin F2 Alpha and Superoxide Dismutase Activity as a Clinical Indicator of Oxidative Stress in Type II Diabetes Mellitus. *J. Of Clin. & Diagnostic Res*. 2018;12(11):10. doi: 10.7860/JCDR/2018/35505.12255.
21. Mosenzon O, Alguwaihes A, Leon JL. A., Bayram F, Darmon P, Davis TM. E., Dieuzeide G, Eriksen KT, Hong T. et al. CAPTURE Study Investigators. CAPTURE: a multinational, cross-sectional study of cardiovascular disease prevalence in adults with type 2 diabetes across 13 countries. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1):154. doi: 10.1186/s12933-021-01344-0.
22. Sattar N, Rawshani A, Franzén S, Rawshani A, Svensson AM, Rosengren A, McGuire DK, Eliasson B, Gudbjörnsdóttir S. Age at Diagnosis of Type 2 Diabetes Mellitus and Associations With Cardiovascular and Mortality Risks. *Circulation*. 2019;139(19):2228-2237. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037885.
23. Schöttker B, Xuan Y, Gào X, Anusriti A, Brenner H. Oxidatively Damaged DNA/RNA and 8-Isoprostane Levels Are Associated With the Development of Type 2 Diabetes at Older Age: Results From a Large Cohort Study. *Diabetes Care*. 2020;43(1):130-136. doi: 10.2337/dc19-1379.
24. The Lancet. GBD 2017: a fragile world. *Lancet*. 2018;392(10159):1683. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32858-7.
25. Xuan Y, Gào X, Hollecsek B, Brenner H, Schöttker B. Prediction of myocardial infarction, stroke and cardiovascular mortality with urinary biomarkers of oxidative stress: Results from a large cohort study. *Int J Cardiol*. 2018;273:223-229. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.08.002.
26. Yan Z, Wang X, Liu YS, Xing XW, Zhang XG, Lu QH. Decreased serum SIRT6 as a novel predictor of coronary artery disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021;25(21):6660-6669. doi: 10.26355/eurrev_202111_27110.
27. Yeh RW, Secemsky EA, Kereiakes DJ, Normand SL, Gershlick AH, Cohen DJ, Spertus JA, Steg PG, Cutlip DE. et al. Development and Validation of a Prediction Rule for Benefit and Harm of Dual Antiplatelet Therapy Beyond 1 Year After Percutaneous Coronary Intervention. *JAMA*. 2016;315(16):1735-49. doi: 10.1001/jama.2016.3775.

L. V. Zhuravlyova, S. M. Kucherenko

Kharkiv National Medical University

Prediction of risks of comorbidity of type 2 diabetes mellitus and coronary heart disease taking into account plasma levels of 8-isoprostane and sirtuin-1

Cardiovascular diseases (CVD), including coronary heart disease (CHD), continue to be the major causes of morbidity and mortality in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). Both CHD and T2DM are the most dangerous and widely spread conditions. According to research data, a high overall prevalence of CVD in type 2 DM has been established, with CHD as the most prevalent CVD type.

Objective – to determine the prognostic possibilities of estimation the risks of the development of coronary heart disease and type 2 diabetes comorbidity and to work out an appropriate prognostic model.

Materials and methods. A randomized controlled single-center prospective case-control study was conducted, Examinations involved 100 patients, allocated into two groups: subjects of the 1st group (n=30) had isolated CAD, and patients from the 2nd group (n=70) had CAD against the T2DM background. The control group consisted of 20 practically healthy subjects. Assessments included sirtuin-1 and 8-isoprostane levels. Statistical analysis of the obtained data was performed using the IBM SPSS 25.0 application program package for Windows.

Results. The following significant predictors of the development of CHD and T2DM comorbidity were determined: patients' age (increased the probability by 7.1 %) and body mass index (BMI, which increased the probability by 13.3 %). The higher risk of CHD and T2DM was defined with the increasing 8-isoprostane levels and decreasing sirtuin-1 levels by 2.1 % and 79.4 %, respectively. In comparison with II functional class (FC) angina pectoris, the presence of III FC significantly ($p = 0.005$) associated with a 66.3 % decrease in the probability of the developing of CHD and T2DM comorbidity. In the combined analysis, the overall effect on the probability of developing CHD and T2DM comorbidity was determined with an increase in age by 8.1 %, BMI by 18.9 %, 8-isoprostane by 2.6 %, and a decrease in sirtuin-1 by 81.0 %, and presence of III FC of angina pectoris – by 82.8 %. A mathematical equation for predicting the development of the comorbid course of CHD and T2DM has been worked out.

Conclusions. Patients' age, body mass index, levels of 8-isoprostane and sirtuin-1, presence of III FC angina pectoris have been established as the most important predictors of the development of coronary heart disease and type 2 diabetes comorbidity.

Keywords: coronary heart disease, type 2 diabetes, risks of comorbidity of type 2 diabetes and coronary heart disease, sirtuin-1, 8-isoprostane.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

Журавльова ЛВ, Кучеренко СМ. Прогнозування ризиків розвитку коморбідності цукрового діабету 2 типу та ішемічної хвороби серця з урахуванням плазматичних рівнів 8-ізопростану та сиртуїну-1. Український терапевтичний журнал. 2024;2:14-21. <http://doi.org/10.30978/UTJ2024-2-14>.

Zhuravlyova LV, Kucherenko SM. Prediction of risks of comorbidity of type 2 diabetes mellitus and coronary heart disease taking into account plasma levels of 8-isoprostane and sirtuin-1. *Ukrainian Therapeutic Journal*. 2024;2:14-21. <http://doi.org/10.30978/UTJ2024-2-14>. Ukrainian.