

Ковальова О.М., Потабенко С.В., Пітецька Н.І.

Ремоделювання міокарда лівого шлуночка у хворих на гіпертонічну хворобу з гіперлептинемією і гіперінсулінемією

Кафедра пропедевтики внутрішньої медицини № 1

Харківського національного медичного університету

Резюме. У даному дослідженні було застосовано клінічний підхід до аналізу сучасних даних про зв'язок між гормонами, що регулюють метаболічні процеси, і ремоделюванням серця у пацієнтів з гіпертонічною хворобою. Відповідно до результатів, що отримані, концентрації лептину та інсуліну в плазмі крові натще асоціювалися з ехокардіографічними параметрами, які відображують геометрію лівого шлуночка. Гіперлептинемія і гіперінсулінемія позитивно корелювали з відомим індикатором гіпертрофії лівого шлуночка – індексом маси міокарда за зростом^{2,7}. Більш того, підвищення рівнів даних гормонів було пов'язано зі збільшенням відносної товщини стінок лівого шлуночка. Серед пацієнтів з артеріальною гіпертензією і супутнім метаболічним синдромом нормальна геометрія лівого шлуночка була поодиноким знахідкою.

Ключові слова: *ремоделювання серця, лептин, інсулін, метаболічний синдром.*

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень. Лептин та інсулін мають багато спільних рис щодо сигналів для головного мозку про стан жирової тканини. Існують відомості про здатність лептину та інсуліну посилювати симпатичну активність вегетативної нервової системи. Разом з тим, існує немало відмінностей між цими гормонами у характері регуляції енергетичного балансу. Зокрема, лептин безпосередньо відображає активність метаболічних процесів в адипоцитах, в той час як інсулін бере участь у реагуванні на швидкоплинні зміни у метаболічних потребах клітин при стресах та навантаженнях. Важливо, що рівень секреції інсуліну корелює з масою вісцеральної «білої» жирової тканини, а секреція лептину пов'язана із загальним вмістом жиру в організмі. Враховуючи існування тісного зв'язку між вісцеральним ожирінням та кардіоваскулярними захворюваннями, гіперінсулінемія може вважатися більш жорстким маркером несприятливого прогнозу, ніж гіперлептинемія [1]. Гіперінсулінемія здатна активізувати продукцію лептину адипоцитами, а лептин, в свою чергу, взаємодіючи з рецепторами b-клітин підшлункової залози, пригнічує секрецію інсуліну. Окрім прямого інгібіторного ефекту на синтез інсуліну, застосування екзогенного лептину здатне зменшувати інсулінемію за рахунок поліпшення чутливості тканин до інсуліну [2,3]. У хворих на АГ з ГЛШ часто виявляється гіперінсулінемія та інсулінорезистентність. Наявність високих концентрацій інсуліну є самостійною патогенетичною детермінантою розвитку геометричного

ремоделювання міокарда, незалежно від рівня АТ. В експериментальних дослідженнях знайдено підтвердження стимулюючого впливу інсуліну на розвиток гіпертрофії міоцитів та проліферацію неміокардіальних клітин. Останнім часом з'являються відомості про специфічну роль лептину у регуляції функціонального стану кардіоміоцитів [4,5].

Матеріал і методи дослідження

118 пацієнтів з гіпертонічною хворобою у віці від 34 до 67 років ($58,6 \pm 6,1$ років) були обстежені в умовах стаціонару. Із загального числа хворих жінок було 85 (72%), чоловіків – 33 (28%). У контрольну групу ввійшли 20 практично здорових осіб порівнянних із хворими відносно віку, із них 14 (70%) жінок і 6 (30%) чоловіків.

Ехокардіографія проводилася у В- і М-режимах сканування. На підставі розрахунків маси міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) та відносної товщини лівого шлуночка (ВТСЛШ) визначалися чотири типи геометричного ремоделювання ЛШ: нормальна геометрія лівого шлуночка (НГЛШ), концентричне ремоделювання лівого шлуночка (НГЛШ), концентрична гіпертрофія лівого шлуночка (КГЛШ), ексцентрична гіпертрофія лівого шлуночка (ЕГЛШ). При розрахунках використовувався чутливий до підвищення маси тіла показник – індекс маси міокарда за зростом у ступені 2,7 (ІММЛШ зріст^{2,7}) і традиційний показник – індекс маси міокарда за площиною поверхні тіла. Критерієм гіпертрофії ЛШ вважався індекс ММЛШ $> 51 \text{ г/м}^{2,7}$, а при застосуванні індексації за площею поверхні тіла індекс ММЛШ $> 125 \text{ г/м}^2$.

Відповідно до мети дослідження, додатково проводилося визначення лептину за допомогою імуноферментного методу з використанням набору реактивів Leptin (Sandwich) ELISA (DRG instruments GmbH, Germany). Для визначення інсуліну в плазмі крові людини використовувався набір реактивів Insulin (Sandwich) ELISA (DRG instruments GmbH, Germany).

Статистичний аналіз результатів здійснювався за допомогою програми для статистичного аналізу даних Statistica 6.0. Під час аналізу даних дослідження використовувалися переважно кореляційний аналіз (з визначенням коефіцієнту кореляції r) і тест Ст'юдента для незалежних груп. Дані представлені у вигляді середніх значень та стандартного відхилення. Різниця між сукупностями даних визнавалася достовірною при рівні статистичної значимості (p) меншим за 0,05.

Результати дослідження та їх обговорення

При аналізі рівнів інсуліну, С-пептиду та лептину в групах хворих із різними типами геометричного ремоделювання ЛШ було встановлено найбільші значення концентрації цих показників у пацієнтів з КГЛШ (табл. 1).

Рівень інсуліну в групі пацієнтів з КГЛШ був вірогідно вищий, ніж в групі з НГЛШ і в групі осіб з КРЛШ. Враховуючи, що для пацієнтів з обох груп НГЛШ і КРЛШ характерний нормальний показник ІММЛШ ($<125 \text{ г/м}^2$), можна зробити висновок про те, що порівняно низькі рівні інсуліну в плазмі крові були притаманні особам без гіпертрофії міокарда ЛШ. При цьому серед пацієнтів з гіпертрофією міокарда ЛШ найвищі рівні інсуліну були виявлені в групі з КГЛШ. Ця форма геометричного ремоделювання лівого шлуночка має специфічні властивості – збільшення маси міокарда відбувається за рахунок потовщення стінок ЛШ, що в багатьох випадках супроводжується зменшенням розмірів порожнини ЛШ. Крім того, саме КГЛШ, за даними проспективних досліджень, асоціюється з найгіршим прогнозом серед усіх структурно-функціональних типів гіпертензивного серця [6].

Плазмова концентрація лептину в групі пацієнтів з КГЛШ була вірогідно вища, ніж в групі з НГЛШ, а рівень С-пептиду в плазмі крові вищий, ніж в групі з КРЛШ. Про вплив гормонів, що вивчаються, на процес ремоделювання міокарда свідчать позитивні кореляційні зв'язки між інсуліном і ІММЛШ^{2,7} ($r=0,38, p<0,001$) та лептином і ІММЛШ^{2,7} ($r=0,39, p<0,001$). ІММЛШ відображає загальну масу лівого шлуночка серця при врахуванні загального розміру серця. Відповідно, патогенетичний зміст даних кореляцій полягає у тому, що збільшення концентрації гормонів у плазмі крові асоціюється із загальним збільшенням лівого шлуночка без урахування особливостей геометрії ЛШ. Проведення подальшого аналізу у напрямку з'ясування геометричних змін при ремоделюванні ЛШ продемонструвало, що вірогідних кореляцій інсуліну і лептину з індексом КДО знайдено не було, в той час як ВТСЛШ позитивно корелювала з інсуліном ($r=0,24, p<0,001$) і лептином ($r=0,24, p<0,001$). Це дозволяє зробити висновок, що інсулін і лептин впливають на розвиток гіпертрофії ЛШ переважно за рахунок стимуляції процесу потовщення стінок ЛШ, але не дилатації порожнини ЛШ.

У той час як безпосередній вплив інсуліну на кардіоміоцити був свого часу підтверджений експериментально, відповідний вплив лептину, за даними літератури, ще не знайшов остаточного підтвердження. Саме припущення про існування стимулюючого впливу лептину на гіпертрофію кардіоміоцитів витікає виключно з клінічних даних. Таким чином, існує можливість залучення інших факторів до зв'язуючої ланки між лептином і процесом ремоделювання міокарда.

Враховуючи, що гіперлептинемія і гіперінсулінемія хоч і є важливими регуляторними чинниками, але не можуть претендувати на виключну роль у розвитку гіпертензивного серця, певний інтерес представляв розгляд співвідношення частоти МС при різних типах геометричного ремоделювання ЛШ. В даному випадку МС виступає адекватним показником загального порушення метаболічних процесів в організмі, бо включає в себе цілу низку механізмів, що

знаходяться під контролем регуляторних гормонів, у тому числі - інсуліну і лептину. З числа цих механізмів окремо слід відзначити регуляцію активності симпатoadреналової системи, ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, модуляцію продукції прозапальних цитокінів й ендотеліальних факторів.

ІММЛШ (зріст^{2,7}) – індикатор гіпертрофії міокарда лівого шлуночка – був вищий у пацієнтів з гіперлептинемією та інсулінемією, ніж у хворих на ГХ з нормальними концентраціями відповідних гормонів у плазмі крові (рис. 2).

Існує інформація про те що, за даними клінічних посмертних досліджень, для гіпертрофії міокарда, що асоціюється з ожирінням, характерна велика маса серця при низькому співвідношенні маса серця / маса тіла. Жирова інфільтрація міокарда, надмірний фіброз або збільшення екстрацелюлярного матриксу не відіграють суттєвої ролі у зростанні товщини міокарда при гіпертрофії ЛШ, асоційованої з ожирінням. Дані ендоміокардіальної біопсії у більшості осіб з ожирінням свідчать про наявність переважно гіпертрофії кардіоміоцитів [7].

Гіперлептинемія спостерігається у пацієнтів з гіпертрофією ЛШ, але конкретний механізм впливу лептину на гіпертрофію кардіоміоцитів на теперішній час залишається нез'ясованим. З одного боку введення екзогенного лептину призводить до зниження маси тіла та реверсії гіпертрофії міокарда, з іншого – при наявності резистентності до лептину та інсуліну в осіб з АГ відбувається збільшення товщини стінок ЛШ [8].

Хворі на ГХ у сполученні з МС зустрічалися в усіх групах, що були виділені на підставі наявності певного типу геометричного ремоделювання лівого шлуночка серця (рис. 1).

У загальній групі хворих на ГХ метаболічний синдром було виявлено у 94 (79%) осіб, в групі ЕГЛШ – у 20 (80%), в групі НГЛШ – у 15 (68%), в групі КГЛШ – у 32 (84%), в групі КРЛШ – у 27 (81%). Найменша частота осіб з МС серед всіх груп відмічалася в групі з НГЛШ ($p < 0,05$). Таким чином, наявність МС асоціювалася зі структурно-функціональними змінами міокарда лівого шлуночка. Втім, слід зазначити, що МС відображає переважно сукупність гуморальних впливів на ремоделювання міокарда, при тому, що вплив гемодинамічного навантаження на міокард традиційно залишається основним стимулом розвитку компенсаторної гіпертрофії міокарда. Дане положення відіграє важливу роль в інтерпретації результатів досліджень в осіб з ожирінням. Відомо, що ексцентричний тип гіпертрофії міокарда лівого шлуночка характерний для осіб з ожирінням, але в даному дослідженні пацієнти з ожирінням мали ще й високий АТ [9].

Підсумовуючи дані, слід зазначити, що у хворих на ГХ, рівні лептину та інсуліну натще вірогідно перевищували відповідні показники в контрольній групі. Це пояснюється високою частотою виявлення у хворих МС, який, як відомо з літературних даних, асоціюється з резистентністю до інсуліну і лептину.

Висновки

1. Інсулін і лептин впливають на розвиток гіпертрофії лівого шлуночка серця переважно за рахунок стимуляції процесу потовщення стінок ЛШ, про що свідчить існування статистично значущого кореляційного зв'язку між концентрацією цих гормонів у плазмі крові і ехокардіографічного показника відносної товщини стінок ЛШ.

2. Гіпертрофія ЛШ, яка традиційно виявляється за величиною індексу маси міокарда ЛШ, пов'язана з виявленням високих концентрацій лептину та інсуліну в плазмі крові хворих на ГХ.

3. Наявність метаболічного синдрому асоціюється з геометричним ремоделюванням міокарда ЛШ, в той час, коли серед осіб з нормальною геометрією ЛШ метаболічний синдром зустрічався зі значно нижчою частотою.

Література

1. Ceddia R.B. Analysis of paradoxical observations on the association between leptin and insulin resistance / Koistinen H.A., Zierath J.R., Sweeney //FASEB. – 2002. – Vol. 16(10). – P. 1163 - 1176.

2. Kieffer T. J. The adipoinsular axis: effects of leptin on pancreatic beta-cells. / Habener J. F. // Am. J. Physiol. – 2000. – Vol. 278. – P. 1-14.

3. Hennige M. Leptin down-regulates insulin action through phosphorylation of serine-318 in insulin receptor substrate / Stefan N., Kapp K. [et al.] //FASEB. – 2006. – Vol. 20(8). – P. 1206 - 1208.

4. Paolisso G. Myocardial wall thickness and left ventricular geometry in hypertensives. Relationship with insulin. / Galderisi M., Tagliamonte M.R. [et al.] // Am. J. Hypertens. – 1997. – Vol. 10. – P. 1250-1256.

5. Dong F. Leptin regulates cardiomyocyte contractile function through endothelin-1 receptor-NADPH oxidase pathway / Zhang X., Ren J. // Hypertension. – 2006. – Vol. 47(2). – P. 222-229.

6. Agabiti Rosei E. Assessment of preclinical target organ damage in hypertension: left ventricular hypertrophy. // Journal of Hypertension. – 2002. – Vol. 20, Issue 1 - P 156-158.

7. Alpert M.A. Obesity cardiomyopathy: pathophysiology and evolution of the clinical syndrome. // Am J Med Sci. – 2001. – Vol. 321. – P. 225–236.

8. Sader S. Leptin: a novel link between obesity, diabetes, cardiovascular risk, and ventricular hypertrophy. / Nian M., Liu P. // Circulation. – 2003. – Vol. 108. – P. 644–646.

9. de Simone G. Link of nonhemodynamic factors to hemodynamic determinants of left ventricular hypertrophy. / Pasanisi F., Contaldo F. // Hypertension. – 2001. – Vol. 38. – P. 13.

Ремоделирование миокарда левого желудочка у больных гипертонической болезнью с гиперлептинемией и гиперинсулинемией

Резюме. В данном исследовании был применен клинический подход к анализу современных данных о связи между гормонами, регулируемыми метаболические процессы, и ремоделированием сердца у пациентов с гипертонической болезнью. В соответствии с полученными результатами, концентрации лептина и инсулина в плазме крови натощак ассоциировались с эхокардиографическими параметрами, отражающими геометрию левого желудочка. Гиперлептинемия и гиперинсулинемия позитивно коррелировали с хорошо зарекомендовавшим себя индикатором гипертрофии левого желудочка – индексом массы миокарда по росту^{2,7}. Более того, повышение уровней данных гормонов было связано с увеличением относительной толщины стенок левого желудочка. Среди пациентов с артериальной гипертензией и сопутствующим метаболическим синдромом нормальная геометрия левого желудочка была редкой находкой.

Ключевые слова: ремоделирование сердца, лептин, инсулин, метаболический синдром.

Kovalyova O.M., Potabenko S.V., Pitetskaya N.I.

Left Ventricular Remodeling in Hypertensive Patients with Hyperleptinemia and Hyperinsulinemia

Summary. The clinical approach to analysis of novel link between hormones regulating metabolic processes and peculiarities of cardiac remodeling in patients with arterial hypertension was used in this study. According to the obtained results, fasting concentrations of leptin and insulin were considerably associated with echocardiographic parameters of left ventricular geometry. Hyperleptinemia and hyperinsulinemia positively correlated with well-known indicator of left ventricular hypertrophy – myocardial mass index by height^{2,7}. Moreover, elevation of this two hormones significantly related to increasing of relative wall thickness of left ventricle. Among hypertensive patient with concomitant metabolic syndrome normal geometry of left ventricle was rare finding.

Key words: cardiac remodeling, leptin, insulin, metabolic syndrome.

Таблиця 1. Порівняльна характеристика лептину, інсуліну, С-пептиду у хворих на ГХ відповідно до типів геометричного ремоделювання ЛШ.

Показник	НГЛШ (N=22)	КРЛШ (N=33)	ЕГЛШ (N=25)	КГЛШ (N=38)
Інсулін (мкОд/мл)	7,99±4,04*	9,71±4,64#	11,12±9,97	22,27±18,00
С-пептид (нг/мл)	0,67±0,74	0,44±0,40#	0,46±0,44	0,91±1,14
Лептин (нг/мл)	8,14±3,64*	10,00±5,27	9,65±4,98	13,68±10,13

Примітка: * - вірогідні (p<0,05) відмінності між групами НГЛШ та КГЛШ; # - вірогідні (p<0,05) відмінності між групами КРЛШ та КГЛШ

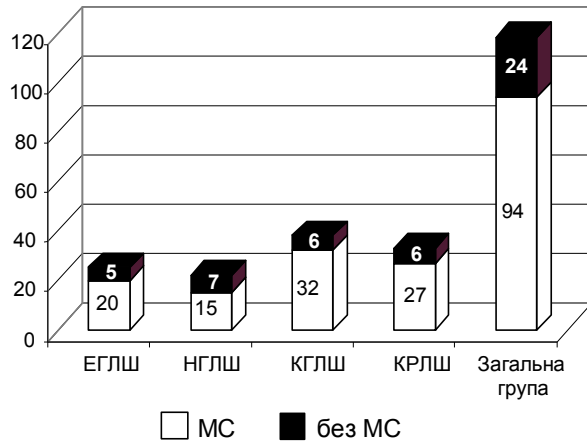


Рис. 1. Співвідношення кількості хворих на ГХ з наявністю та без МІ у групах відповідно до типу геометричного ремоделювання ЛШ

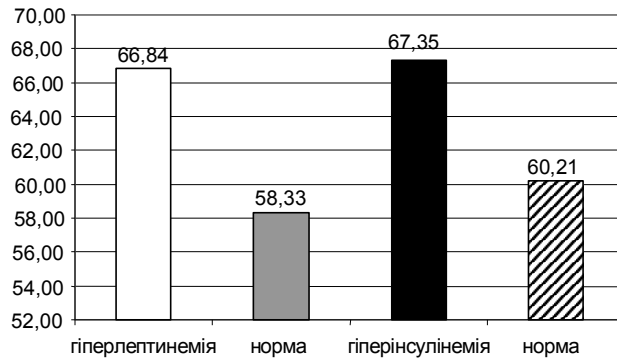


Рис. 2. Величина ІММЛШ (кг/м²) у хворих на ГХ відповідно до наявності гіперліпідемії й гіперінсулінемії