

Особливості змін кардіометаболічних фенотипів у хворих на артеріальну гіпертензію, цукровий діабет 2 типу та ожиріння в динаміці лікування

**І. П. Дунаєва**

Харківський національний медичний університет

Кардіометаболічні фенотипи в пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ), цукровим діабетом 2 типу (ЦД2) та ожирінням (ОЖ) є важливою медичною проблемою. Вивчення впливу комплексного лікування на ці фенотипи сприятиме поліпшенню терапевтичних стратегій.

Мета — установити особливості змін кардіометаболічних фенотипів у хворих на артеріальну гіпертензію, цукровий діабет 2 типу та ожиріння в динаміці лікування.

Матеріали та методи. У дослідження було залучено 211 пацієнтів з АГ, яких розподілили на чотири групи залежно від наявності ОЖ і ЦД2. Визначали рівні катестатину (CST), кардіотрофіну-1 (CTF-1), β_2 -мікроглобуліну (β_2 -М), N-кінцевого поліпептиду натрійдіуретичного гормону (NT-proBNP), ліпокаліну, асоційованого з желатиназою нейтрофілів (NGAL), цистатину С, 25-гідроксивітаміну D, лептину, інсуліну, глікованого гемоглобіну та ліпідного спектра крові. Проведено ультразвукове дослідження серця. Використано методи логістичної регресії та аналізу варіації (ANOVA).

Результати. Установлено, що комплексне лікування сприяє зниженню кардіометаболічного ризику завдяки нормалізації рівнів CST, CTF-1 та β_2 -М. У пацієнтів з АГ зниження CST асоціюється з формуванням сприятливого фенотипу, тоді як у хворих на АГ та ОЖ підвищення цього показника свідчить про активацію компенсаторних механізмів. У пацієнтів з АГ і ЦД2 відзначено позитивний ефект — зниження рівнів інсуліну та лептину.

Висновки. Завдяки комплексному лікуванню пацієнтів з АГ, ЦД2 та ОЖ можна досягти формування сприятливих кардіометаболічних фенотипів для поліпшення прогнозу.

Ключові слова:артеріальна гіпертензія, цукровий діабет 2 типу, ожиріння, катестатин, кардіотрофінін-1, β_2 -мікроглобулін, NT-proBNP.

У сучасній світовій медичній науці триває обговорення концепції кардіоренального синдрому, який охоплює великий спектр метаболічних, гормональних та структурних розладів, що вражають як серце, так і нирки, призводять до гострих або хронічних дисфункцій в одному органі, а в подальшому — в інших органах [14].

Кардіоренальний синдром являє собою поєднання взаємодії функцій серця і нирок через низку особливостей (гемодинамічні перехресні зв'язки між серцево-судинною системою та ренальною функцією, зміни вмісту нейрогормональних маркерів, запальні й молекулярні ознаки, характерні для його клінічних фенотипів) [5, 10].

У наших попередніх дослідженнях визначено ознаки кардіометаболічних фенотипів у пацієнтів із синтропічними коморбідними патологіями — артеріальною гіпертензією (АГ), цукровим діабетом 2 типу (ЦД2) та ожирінням (ОЖ) [2].

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

CORRESPONDING AUTHOR

Дунаєва Інна Павлівна

к. мед. н., доцент, доцент кафедри клінічної фармакології та внутрішньої медицини

E-mail: innadunaieva@gmail.com<http://orcid.org/0000-0003-3061-3230>Отримано • Received
19/01/2025Прийнято до друку • Accepted
13/02/2025

© 2025 Автори • Authors

Опубліковано на умовах ліцензії CC BY-ND 4.0
Published under the CC BY-ND 4.0 license

Мета дослідження — установити особливості змін кардіометаболічних фенотипів у хворих на артеріальну гіпертензію, цукровий діабет 2 типу та ожиріння в динаміці лікування.

Матеріали та методи

Комплекс досліджень проведено відповідно до етичних та морально-правових вимог Української Асоціації з біоетики та нормам GCP (1992), GLP (2002), принципів Гельсінської декларації прав людини, конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та ухвалено комісією з питань етики та біоетики Харківського національного медичного університету.

У дослідження було залучено 211 пацієнтів з АГ, які перебували під амбулаторним спостереженням протягом 12 міс. Їх розподілили на 4 порівнянні за віком та співвідношенням статей групи залежно від наявності супутнього ОЖ та ЦД2: 1-ша група — 49 пацієнтів з ізольованим перебігом АГ, середній вік — $(54,37 \pm 8,25)$ року, 2-га група — 54 пацієнти з поєднаним перебігом АГ та ОЖ, середній вік — $(54,96 \pm 8,73)$ року, 3-тя група — 57 пацієнтів з АГ та ЦД2, середній вік — $(55,89 \pm 7,65)$ року, 4-та група — 51 пацієнт із поєднаним перебігом АГ, ОЖ та ЦД2, середній вік — $(56,20 \pm 7,18)$ року. Усі хворі мали АГ 1–2 ступеня, рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c) $> 7,1\%$.

У всіх пацієнтів визначали показники ліпідного профілю: загальний холестерин (ЗХС), холестерин ліпопротеїнів високої густини (ХС ЛПВГ), тригліцериди (ТГ), холестерин ліпопротеїнів дуже низької густини (ХС ЛПДНГ), холестерин ліпопротеїнів низької густини (ХС ЛПНГ), та ниркові проби, а саме рівень креатиніну, швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) та вміст сечовини загальноприйнятими методиками. Для оцінки вуглеводного профілю визначали рівні інсуліну та HbA1c імуноферментним методом.

Імуноферментним методом на аналізаторі «Labline-90» (Австрія) досліджували рівні 25-гідроксивітаміну D (25-(ОН)D), лептину, катестатину (CST), цистатину С (Cys C), N-кінцевого поліпептиду натрійдіуретичного гормону (NT-proBNP), ліпокаліну, асоційованого з желатиназою нейтрофілів (NGAL), β_2 -мікроглобуліну (β_2 -М), кардіотрофіну-1 (CTF-1) із використанням комерційних тест-систем згідно з інструкцією виробника.

Для оцінки функціональної здатності серця за результатами ультразвукового дослідження з використанням апарата «Ultima PA» («Radmir», Україна) та секторного фазованого датчика з діапазоном частот 2–3 МГц за стандартною методикою згідно з рекомендаціями Американського ехокардіографічного товариства серця вимірювали такі показники: розмір аорти, ліве передсердя

(ЛП), праве передсердя (ПП), кінцеводіастолічний розмір лівого шлуночка (КДР ЛШ), кінцево-сistolічний розмір лівого шлуночка (КСР ЛШ), правий шлуночок (ПШ), товщину міжшлуночкової перегородки (ТМШП), товщину задньої стінки лівого шлуночка (ТЗСЛШ), масу міокарда лівого шлуночка (ММЛШ), індекс маси міокарда ЛШ, нормований на площу поверхні тіла (ІММЛШ1 та ІММЛШ2), відносну товщину стінок лівого шлуночка (ВТС ЛШ), фракцію викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ), швидкість раннього діастолічного наповнення лівого шлуночка (VE), швидкість пізнього діастолічного наповнення лівого шлуночка (VA), співвідношення VE/VA та ізоволюмічний час розслаблення (IVRT).

Пацієнти всіх груп отримували статин (розувастатин) у дозі 10–20 мг 1 раз на добу для профілактики серцево-судинних ризиків та лікування. Як антигіпертензивну терапію для досягнення цільових значень пацієнти з ізольованим перебігом АГ отримували периндоприл у дозі 2–8 мг 1 раз на добу, пацієнти з АГ та ЦД2 — двокомпонентну терапію (периндоприл у дозі 8 мг у поєднанні з індапамідом у дозі 2,5 мг або амлодипіном у дозі 5 мг), пацієнти з АГ, ЦД2 та ОЖ — трьохкомпонентну терапію (периндоприл у дозі 8 мг, амлодипін у дозі 5–10 мг та індапамід у дозі 2,5 мг). Для нормалізації маси тіла в групах з ОЖ (АГ та ОЖ або АГ, ЦД2 та ОЖ) призначали ліраглутид у дозі 0,6 мг/добу з подальшою корекцією дози препарату для досягнення цільового індексу маси тіла. Пацієнти із супутнім ЦД2 (АГ та ЦД2 або АГ, ЦД2 та ОЖ) додатково отримували дапагліфлазин у дозі 10 мг 1 раз на добу й ацетилсаліцилову кислоту в дозі 75 мг 1 раз на добу. Ознаками формування сприятливого фенотипу вважали наявність таких ознак: рівень HbA1c $\leq 7,0\%$, ЛПНГ $< 1,8$ ммоль/л та ШКФ > 60 мл/(хв · 1,73 м²).

Для перевірки рівності дисперсій використовували аналіз варіації (ANOVA), для порівняння середніх значень між групами, урахуовуючи однорідність дисперсій, — t-тест Стьюдента. Дані представлені у формі середнє арифметичне значення \pm стандартне відхилення ($M \pm SD$). Для визначення взаємозв'язків між досліджуваними показниками проведено мультифакторний регресійний аналіз. Крім того, проведено ANOVA для перевірки значущості моделі в цілому. Визначали відношення шансів (ВШ) та 95% довірчий інтервал (ДІ). Результати вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати

У групі пацієнтів з ізольованою АГ установлено значний вплив рівня CST ($\beta = -0,019214$;

$p < 0,0001$) та Cys C ($\beta = -0,73112$; $p = 0,0346$) на формування кардіометаболічного фенотипу за результатами уніваріантного логістичного аналізу (табл. 1). У мультиваріантному логістичному аналізі негативна предиктивна роль залишилася значущою лише для CST ($\beta = -0,65221$; $p = 0,0407$), тоді як Cys C втратив статистично значущий вплив. Це може свідчити про те, що зміни рівня Cys C мають локальний характер і залежать від терапевтичного втручання. Водночас суттєву роль у формуванні кардіометаболічного ризику почав відігравати CTF-1 ($\beta = -0,018773$; $p < 0,0001$). Великі значення площі під кривою (AUC) ($> 0,9$) підтверджують високу точність CST та CTF-1 щодо прогнозування.

Виявлені зміни CST свідчать про його потенційний захисний ефект, адже підвищення рівня цього показника може бути пов'язане з активацією компенсаторних механізмів для зниження ризику несприятливого перебігу АГ. Такий вплив CST зумовлений його реакцією на зменшення системного запалення й апоптозу кардіоміоцитів унаслідок окисного стресу, поліпшення судинної функції, нормалізацію метаболічного статусу — ключових патогенетичних механізмів терапії АГ [15]. У нашому дослідженні обернено пропорційну асоціацію CST зі сприятливим перебігом АГ можна пояснити нормалізацією його рівня у відповідь на поліпшення діастолічної функції внаслідок лікування.

Отримані нами результати дають підстави припустити, що компенсаторні зміни CTF-1 могли бути ключовими у формуванні зв'язків між кардіометаболічними маркерами, особливо Cys C, і фенотипом АГ. Зокрема в уніваріантному аналізі Cys C демонстрував значущий вплив, але при врахуванні комплексних взаємозв'язків у мультиваріантному аналізі його предиктивна цінність була менш виразною, що на відміну від CTF-1 підтверджує його вторинну роль у формуванні сприятливого кардіометаболічного фенотипу.

При багатофакторному логістичному регресійному аналізі розмір аорти ($\beta = 5,83143$; $p = 0,0157$) був найкращим позитивним предиктором, а КСР ЛШ ($\beta = -4,63991$; $p = 0,0021$) — найкращим негативним предиктором рівня CTF-1. Іншим позитивним предиктором CTF-1 був VA ($\beta = 0,14301$; $p = 0,0210$). Отримані дані свідчать, що поліпшення гемодинаміки та ремоделювання серця найбільше впливає на зміни рівня CTF-1. З огляду на вплив цього показника на перебіг АГ у пацієнтів з ізольованим перебігом АГ моніторинг гемодинамічних показників може бути ефективним індикатором формування сприятливого кардіометаболічного фенотипу.

CST відомий як ключовий регулятор симпатичної активності, що відіграє важливу роль у модуляції артеріального тиску (АТ) та функцій серця. Отримані нами результати свідчать, що підвищення рівня CST у пацієнтів з ізольованим перебігом АГ асоціювалося з поліпшенням діастолічної функції (зменшення VE/VA, $\beta = -22,86271$; $p = 0,0062$), зниженням гіпертрофії ЛШ ($\beta = -45,29483$; $p = 0,0156$) та зменшенням ІММЛШ1 ($\beta = -0,14383$; $p = 0,0126$).

Такі структурно-функціональні зміни можуть свідчити про ефективність проведеного лікування, яке сприяло регресу ремоделювання серця. Водночас підвищення рівня CST, імовірно, є результатом інших (захисних) механізмів, спрямованих на корекцію хронічного запалення низької градації та зниження оксидантного стресу, що супроводжують АГ. CST має здатність змінювати поляризацію макрофагів у бік протизапального фенотипу, що робить його перспективним терапевтичним кандидатом для лікування широкого спектра запальних захворювань, зокрема АГ [6]. Отримані нами дані дають підстави припустити, що поліпшення структурних маркерів серцево-судинної системи відбулося під впливом антигіпертензивної терапії. Однак підвищення рівня CST, імовірно, діяло як компенсаторний

Таблиця 1. Вплив лікування на формування сприятливого кардіометаболічного фенотипу в групі з ізольованим перебігом артеріальної гіпертензії

Показник	β -коефіцієнт	ВШ (95 % ДІ)	p	AUC
Уніваріативний логістичний аналіз				
CST	-0,01921	0,9810 (0,9747—0,9873)	< 0,0001	—0,972 (0,939—0,990)
Cys C	-0,73112	0,4814 (0,2443—0,9485)	0,0346	
$\chi^2 = 167,25$; $p < 0,0001$				
Мультиваріативний логістичний аналіз				
CTF-1	-0,01877	0,9814 (0,9752—0,9876)	< 0,0001	—0,976 (0,945—0,992)
CST	-0,65221	0,5209 (0,2789—0,9729)	0,0407	
$\chi^2 = 161,75$; $p < 0,0001$				

механізм, що сприяв додатковій протизапальній і антиоксидантній дії. Це може бути пов'язано з тим, що стандартна терапія в цієї категорії пацієнтів не була спрямована на нормалізацію запальних та оксидантних процесів. Необхідно провести дослідження ролі CST як маркера або навіть мішені для лікування АГ з огляду на його вплив на системне запалення, оксидантний стрес і ремоделювання серця.

Логістичний аналіз, як уніфакторний, так і багатофакторний, виявив що CST, NT-proBNP та β_2 -М є ключовими прогностичними чинниками при оцінці поєднаного перебігу АГ та ОЖ ($p < 0,05$ для усіх показників). На відміну від моделі для групи з ізольованим перебігом АГ CST у пацієнтів із поєднаним перебігом АГ та ОЖ виявився позитивним прогностичним маркером ($\beta = 0,27583$; $p = 0,0250$ для багатофакторної моделі). Це може свідчити про необхідність підтримання високих рівнів цього індикатора для забезпечення компенсаторних механізмів у пацієнтів із такою коморбідною патологією. CST є ключовим регулятором, який підвищує чутливість до інсуліну, знижує рівень АТ і зменшує вияви ОЖ.

У пацієнтів з АГ та ОЖ, для яких характерна наявність інсулінорезистентності, CST відіграє важливу протекторну роль. Його дія реалізується через блокування доступу Na^+ і Ca^{2+} із позаклітинного простору до цитозолу, що переважно опосередковано нікотиновою стимуляцією. Цей механізм створює негативний зворотній зв'язок, який блокує секрецію катехоламінів, знижуючи симпатичну активність. Окрім цього, CST має багатофакторний вплив на метаболічну регуляцію. Він може модулювати функцію жирових клітин через вплив на катехоламіни, знижувати рівень лептину, а також впливати на всмоктування поживних речовин у тонкій кишці. Також

CST діє як конкурентний антагоніст рецепторів лептину, що спричиняє зниження його активності, подальшого зниження гіперглікемії та потенційного поліпшення інсулінорезистентності [1]. Таким чином, підвищення рівня CST у пацієнтів з АГ та ОЖ може вказувати на активацію компенсаторних механізмів для боротьби із супутніми метаболічними порушеннями, зокрема інсулінорезистентністю, гіпертонією та дисфункцією жирової тканини. Ці дані підтверджують важливість CST як прогностичного маркера та потенційної терапевтичної мішені для пацієнтів із поєднаною кардіометаболічною патологією.

Іншим позитивним предиктором формування кардіометаболічного фенотипу у пацієнтів з АГ та ОЖ виявився β_2 -М ($\beta = 0,52759$; $p = 0,0101$ для багатофакторної моделі) (табл. 2).

У нашому дослідженні збільшення вмісту β_2 -М асоціювалося з поліпшенням кардіометаболічних показників (вуглеводного та ліпідного профілю). На тлі ОЖ відбувався розвиток ниркової дисфункції, про що свідчив вищий рівень β_2 -М і Sys C порівняно з іншими групами пацієнтів на початку лікування.

Відомо, що агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (GLP-1 RA) мають здатність не лише усувати кардіометаболічні порушення, а й знижувати ризик ниркової дисфункції. У нещодавньому рандомізованому дослідженні показано, що застосування GLP-1 RA асоціювалося зі зниженням ризику смерті, серйозних серцево-судинних подій і ниркових ускладнень (MACE) у пацієнтів із ЦД2 та гострим ураженням нирок [8]. Використовуючи глобальні дані з бази TriNetX, автори порівняли 7511 пацієнтів, які отримували GLP-1 RA, зі 158 349 особами, які не застосовували цих препаратів. Установлено, що середній період спостереження 2,3 року в першій групі асоціювався зі зниженням ризику

Таблиця 2. Вплив лікування на формування сприятливого кардіометаболічного фенотипу в групі з артеріальною гіпертензією у поєднанні з ожирінням

Показник	β -коефіцієнт	ВШ (95% ДІ)	p	AUC
Уніваріативний логістичний аналіз				
CST	0,26292	1,3007 (1,0149—1,6671)	0,0378	
NT-proBNP	-0,00314	0,9969 (0,9942—0,9995)	0,0209	0,725 (0,660—0,784)
β_2 -М	0,55389	1,7400 (1,1486—2,6360)	0,0090	
$\chi^2 = 26,62$; $p = 0,0008$				
Мультиваріативний логістичний аналіз				
CST	0,27583	1,3176 (1,0352—1,6771)	0,0250	
NT-proBNP	-0,00300	0,9970 (0,9944—0,9996)	0,0260	0,705 (0,639—0,766)
β_2 -М	0,52759	1,6948 (1,1337—2,5338)	0,0101	
$\chi^2 = 22,91$; $p = 0,0001$				

MACE (скориговане відношення ризиків (aHR) 0,73). Усі наші пацієнти з АГ та ОЖ отримували терапію GLP-1 RA, яка на тлі нормалізації кардіометаболічних показників мала б асоціюватися зі зниженням рівня β_2 -М у відповідь на лікування. Проте отримані результати свідчать про можливий вплив додаткових механізмів. Так, β_2 -М є важливим компонентом молекул головного комплексу гістосумісності класу I, тому підвищення його рівня може бути маркером активації імунної системи, зокрема стабілізації балансу між прозапальними та протизапальними процесами [13].

Таким чином, підвищення рівня β_2 -М може відображати два паралельні процеси: з одного боку, несприятливий нефропатичний фенотип на тлі поліпшення кардіометаболічних функцій, з другого — активацію Т-клітинної імунної відповіді, яка може мати компенсаторний характер. Іншим можливим поясненням є нелінійний зв'язок між рівнем β_2 -М та серцево-судинними наслідками [3].

Підвищення концентрації NT-proBNP має негативне прогностичне значення з огляду на формування сприятливого кардіометаболічного профілю в пацієнтів з ізольованим перебігом АГ ($\beta = -0,0030036$; $p = 0,0260$ для багатофакторної моделі). Дані нашого дослідження підтверджують висновки інших авторів про асоціацію підвищеного рівня NT-proBNP із несприятливими наслідками [11].

У нашому дослідженні терапія периндоприлом і ліраглутидом продемонструвала, що зниження рівня NT-proBNP є позитивним предиктором поліпшення кардіометаболічного профілю на тлі лікування, що узгоджується з даними інших авторів про ефективність GLP-1 RA й антигіпертензивних препаратів у пацієнтів із АГ та ОЖ [9].

Результати мультivarіативного логістичного аналізу в групі пацієнтів з АГ та ОЖ свідчили, що основними детермінантами підвищення рівня CST були ТМШП ($\beta = 10,22862$; $p = 0,0332$) та ЗХС ($\beta = 0,79198$; $p = 0,0073$), що вказує на зв'язок із гіпертрофією міокарда та порушенням ліпідного обміну. Вміст NGAL асоціювався з негативним впливом ЗХС ($\beta = -2,53935$; $p = 0,0062$), ІММЛШ ($\beta = -0,18060$; $p = 0,0026$). Позитивними предикторами NGAL у нашому дослідженні були рівні ХС ЛПНГ ($\beta = 2,22313$; $p = 0,0135$) і ТГ ($\beta = 2,74943$; $p = 0,0038$). Ці дані свідчать про важливе значення порушення ліпідного обміну, а також про ремоделювання міокарда як чинників, що сприяють активації маркера NGAL в пацієнтів з АГ та ОЖ (AUC = 0,864).

Таким чином, визначення специфічних біомаркерів і параметрів серцево-судинного

ремоделювання може допомогти в оцінці прогресування комбінованого перебігу АГ та ОЖ і адаптувати терапевтичні стратегії.

Ожиріння асоціюється зі збільшенням ІММЛШ навіть без підвищеного АТ. У пацієнтів з АГ та ОЖ гіпертрофія ЛШ прогресує швидше через комбінацію гемодинамічного навантаження (високий рівень АТ) і метаболічних чинників. Це частково пояснює вплив ТМШП, ВТС ЛШ, ІММЛШ2, лівопередсердного систолічного тиску, VA та VE на рівні CST, NGAL, NT-proBNP і β_2 -М у групі з АГ у поєднанні з ОЖ. Гіпертрофія міокарда супроводжується окисним стресом й активацією симпатичної нервової системи, що стимулює секрецію CST і NT-proBNP як компенсаторних чинників для зменшення вазоконстрикції, протидії запаленню та обмеження гіпертензивного навантаження. Водночас ниркові порушення є поширеною патологією в осіб з ОЖ, особливо на тлі АГ. Зв'язок між β_2 -М як індикатором ниркової дисфункції та рівнем сечовини може бути ранньою ознакою порушення функції нирок у таких пацієнтів [4]. Дисліпідемія, зокрема збільшення рівнів ТГ, ХС ЛПНГ та ЗХС, спричиняє прогресування проатерогенних змін у судинах та розвиток ендотеліальної дисфункції. Ці зміни можуть пояснювати зв'язок між дисліпідемією та підвищенням CST як адаптаційним механізмом у відповідь на судинні порушення, а також зростання рівня NGAL як маркера запалення і ниркової дисфункції в умовах судинного ураження.

Результати логістичного аналізу виявили, що до ключових предикторів формування кардіометаболічного фенотипу в пацієнтів з АГ у поєднанні з ЦД2 належать СТФ-1, Cys C, лептин, NGAL та інсулін. Ці показники продемонстрували високу прогностичну здатність як при уніваріантному (AUC = 0,759), так і при багатофакторному аналізі (AUC = 0,759) (табл. 3).

У моделі прогнозування було використано такі маркери, як інсулін і лептин. Інсулін є традиційним показником для оцінки перебігу ЦД2, тоді як вміст лептину частіше змінюється при ОЖ. У контексті прогнозування кардіометаболічного фенотипу це може бути пояснено виразнішою інсулінорезистентністю та системним запаленням, характерними для пацієнтів із коморбідним перебігом АГ і ЦД2. Зменшення рівнів інсуліну та лептину в нашій моделі асоціювалося з формуванням сприятливого кардіометаболічного фенотипу. Отже, зниження гіперінсулінемії, поліпшення чутливості до інсуліну та зменшення системного запалення в цієї категорії пацієнтів є індикатором ефективного лікування. СТФ-1 асоціюється із запальними процесами та розвитком гіпертрофії серця. Його роль як предиктора може свідчити

Таблиця 3. Вплив лікування на формування сприятливого кардіометаболічного фенотипу в групі з артеріальною гіпертензією у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу

Показник	β -коефіцієнт	ВШ (95% ДІ)	p	AUC
Уніваріативний логістичний аналіз				
CTF-1	0,002608	1,0026 (1,0009—1,0044)	0,0036	
Cys C	0,011050	1,0111 (1,0019—1,0205)	0,0186	
Лептин	-0,036449	0,9642 (0,9315—0,9980)	0,0382	0,759 (0,696—0,815)
NGAL	0,068410	1,0708 (1,0006—1,1460)	0,0481	
Інсулін	-0,056546	0,9450 (0,9003—0,9920)	0,0223	
$\chi^2 = 32,94$; $p < 0,0001$				
Мультиваріативний логістичний аналіз				
CTF-1	0,002620	1,0026 (1,0009—1,0044)	0,0035	
Cys C	0,011355	1,0114 (1,0022—1,0207)	0,0148	
Лептин	-0,036394	0,9643 (0,9315—0,9982)	0,0390	0,759 (0,696—0,815)
NGAL	0,068471	1,0709 (1,0005—1,1462)	0,0483	
Інсулін	-0,054092	0,9473 (0,9035—0,9933)	0,0253	
$\chi^2 = 32,94$; $p < 0,0001$				

Таблиця 4. Вплив лікування на формування сприятливого кардіометаболічного фенотипу в групі з артеріальною гіпертензією та ожирінням у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу

Показник	β -коефіцієнт	ВШ (95% ДІ)	p	AUC
Уніваріативний логістичний аналіз				
Cys C	-0,018211	0,9820 (0,9726—0,9914)	0,0002	
Лептин	0,041340	1,0422 (1,0094—1,0761)	0,0113	0,716 (0,605—0,776)
β_2 -М	-0,47408	0,6225 (0,3929—0,9861)	0,0434	
$\chi^2 = 26,74$; $p = 0,0004$				
Мультиваріативний логістичний аналіз				
Cys C	-0,018147	0,9820 (0,9728—0,9913)	0,0002	
Лептин	0,042520	1,0434 (1,0109—1,0771)	0,0086	0,951 (0,787—0,995)
NT-proBNP	0,002410	1,0024 (1,0001—1,0048)	0,0445	
β_2 -М	-0,476230	0,0002 (0,0000—1,9069)	0,0358	
$\chi^2 = 21,70$; $p < 0,0014$				

про наявність ремоделювання міокарда. Cys C і NGAL є біомаркерами, що відображають зниження ниркової функції та активацію запалення. Їх наявність у моделі для пацієнтів із коморбідною патологією АГ та ЦД2 свідчить про важливість для прогнозування ризику ускладнень. На відміну від моделі прогнозування для пацієнтів з ізольованою АГ CTF-1, Cys C та NGAL є позитивними предикторами формування сприятливого кардіометаболічного фенотипу в пацієнтів із коморбідною патологією. Імовірно, зниження їхнього рівня в цій групі свідчить про виснаження компенсаторних механізмів організму. Водночас отримані позитивні зв'язки можуть відображати активацію адаптивних механізмів на тлі лікування, спрямованого на поліпшення стану пацієнтів.

Таким чином, запропонована модель прогнозування відображає комплексний вплив інсуліно-резистентності, запалення та метаболічних змін на формування кардіометаболічного фенотипу, що свідчить про важливість індивідуального підходу до лікування пацієнтів із коморбідним перебігом АГ і ЦД2.

У табл. 4 наведено статистично значущі показники, які свідчать про сприятливий вплив лікування на формування кардіометаболічного фенотипу у хворих із поєднаним перебігом АГ, ОЖ та ЦД2.

У пацієнтів з ОЖ і ЦД2 гіперлептинемія спричиняла зниження біодоступності NO та зменшувала NO-залежну вазодилатацію, що зумовлювало судинну дисфункцію [12].

Останніми роками ліраглутид схвалений для лікування ОЖ. У нашому дослідженні пацієнтам з АГ, ОЖ та ЦД2 теакож був призначений ліраглутид, що вплинуло на рівень лептину та інші пов'язані показники. Однак позитивний зв'язок між лептином і формуванням кардіометаболічного фенотипу потребує подальшого дослідження. Імовірно, серед досліджуваних пацієнтів не була поширена резистентність до лептину, тому виявлявся його сприятливий ефект на метаболічний профіль, а саме зменшення споживання їжі та маси тіла, стимулювання витрат енергії [7].

Висновки

Індикатором сприятливого перебігу ізольованої АГ під впливом запропонованої терапії є зниження рівня катестатину й кардіотрофіну-1, що свідчить про підвищення компенсаторної відповіді організму на кардіометаболічні та кардіоваскулярні порушення. За наявності ОЖ

у пацієнтів з АГ зниження рівня CST розглядається як несприятлива кардіометаболічна подія.

Сприятливий кардіометаболічний фенотип при поєднанні АГ і ЦД2 формується на тлі запропонованої терапії завдяки впливу на рівень СТФ-1 та свідчить про збереження та активацію адаптаційних механізмів організму, спрямованих на зниження кардіоваскулярного ризику.

Формування сприятливого кардіометаболічного фенотипу за наявності АГ, ЦД2 та ОЖ під впливом комплексної терапії відбувається завдяки зменшенню вмісту цистатину С і β_2 -мікроглобуліну та підвищенню рівня лептину й NT-proBNP.

Перспективи подальших досліджень полягають у розширенні спектра біомаркерів, оцінці довготривалих ефектів комплексного лікування та індивідуалізації терапевтичних стратегій для пацієнтів із кардіометаболічною коморбідністю.

Конфлікту інтересів немає.

Стаття є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри клінічної фармакології та внутрішньої медицини Харківського національного медичного університету «Визначити особливості імунітоцітокінового дисбалансу в коморбідних хворих на артеріальну гіпертензію та цукровий діабет 2 типу із серцево-судинними та нирковими ускладненнями» (номер державної реєстрації 0123U101711, термін виконання — 2023—2026 рр.).

Список літератури

- Bourebaba Y, Mularczyk M, Marycz K, Bourebaba L. Catestatin peptide of chromogranin A as a potential new target for several risk factors management in the course of metabolic syndrome. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2021 Feb 1;134:111113. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.111113>.
- Dunaieva IP. Cardiometabolic phenotypes in patients with arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus and obesity and their key indicators. *Bulletin of Problems in Biology and Medicine*. 2024; 4(175):349-61. doi: 10.29254/2077-4214-2024-4-175-349-361.
- Fang H, Zhang Q, Jin L. Association of beta-2-microglobulin with cardiovascular and all-cause mortality in the general and non-CKD population. *Medicine*. 2023 Mar 17;102(11):e33202. doi: 10.1097/MD.00000000000033202.
- Kjaergaard AD, Teumer A, Witte DR, Stanzick KJ, Winkler TW, Burgess S, Ellervik C. Obesity and Kidney Function: A Two-Sample Mendelian Randomization Study. *Clin Chem*. 2022 Mar 4;68(3):461-472. doi: 10.1093/clinchem/hvab249.
- Metra M, Cotter G, Gheorghide M, Dei Cas L, Voors AA. The role of the kidney in heart failure. *Eur Heart J*. 2012 Sep;33(17):2135-42. doi: 10.1093/eurheartj/ehs205. Epub 2012 Aug 10. PMID: 22888113.
- Muntjewerff EM, Dunkel G, Nicolassen MJ, Mahata SK, van den Bogaart G. Catestatin as a target for treatment of inflammatory diseases. *Frontiers in Immunology*. 2018 Oct 4;9:2199. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02199>.
- Obradovic M, Sudar-Milovanovic E, Soskic S, Essack M, Arya S, Stewart AJ, Gojoberi T, Isenovic ER. Leptin and Obesity: Role and Clinical Implication. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 May 18;12:585887. doi: 10.3389/fendo.2021.585887. PMID: 34084149; PMCID: PMC8167040.
- Pan HC, Chen JY, Chen HY, Yeh FY, Sun CY, Huang TT, Wu VC. GLP-1 receptor agonists' impact on cardio-renal outcomes and mortality in T2D with acute kidney disease. *Nat Commun*. 2024 Jul 13;15(1):5912. doi: 10.1038/s41467-024-50199-y.
- Rehman A, Saidullah S, Asad M, Gondal UR, Ashraf A, Khan MF, Akhtar W, Mehmoodi A, Malik J. Efficacy and safety of semaglutide in patients with heart failure with preserved ejection fraction and obesity. *Clin Cardiol*. 2024 May;47(5):e24283. doi: 10.1002/clc.24283. PMID: 38767042; PMCID: PMC11103635.
- Ronco C, McCullough P, Anker SD, Anand I, Aspromonte N, Bagshaw SM, Bellomo R, Berl T, Bobek I, Cruz DN, Daliento L, Davenport A, Haapio M, Hillege H, House AA, Katz N, Maisel A, Mankad S, Zanco P, Mebazaa A, Palazzuoli A, Ronco F, Shaw A, Sheinfeld G, Soni S, Vescovo G, Zamperetti N, Ponikowski P; Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) consensus group. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *Eur Heart J*. 2010 Mar;31(6):703-11. doi: 10.1093/eurheartj/ehp507. Epub 2009 Dec 25. PMID: 20037146; PMCID: PMC2838681.
- Sbolli M, deFilippi C. BNP and NT-proBNP interpretation in the neprilysin inhibitor era. *Current Cardiology Reports*. 2020 Nov;22(11):150. <https://doi.org/10.1007/s11886-020-01398-8>.
- Sweeney G. Cardiovascular effects of leptin. *Nat Rev Cardiol*. 2010 Jan;7(1):22-9. doi: 10.1038/nrcardio.2009.224. Epub 2009 Dec 1. PMID: 19949425.
- Wang H, Liu B, Wei J. Beta2-microglobulin (B2M) in cancer immunotherapies: Biological function, resistance and remedy. *Cancer letters*. 2021 Oct 1;517:96-104. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2021.06.008>.
- Young JB, Eknayan G. Cardiorenal syndrome: an evolutionary appraisal. *Circ Heart Fail*. 2024 Jun;17(6):e011510 doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.123.011510. Epub 2024 May 17. PMID: 38757274.
- Zalewska E, Kmiec P, Sworczak K. Role of catestatin in the cardiovascular system and metabolic disorders. *Frontiers in cardiovascular medicine*. 2022 May 19;9:909480. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.909480>.

I. P. Dunaieva

Kharkiv National Medical University

Features of changes in cardiometabolic phenotypes in patients with arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus, and obesity in the dynamics of treatment

Cardiometabolic phenotypes in patients with arterial hypertension (AH), type 2 diabetes mellitus (T2DM) and obesity (OB) are an important medical problem. Studying the impact of complex treatment on these phenotypes will contribute to improving therapeutic strategies.

Objective — to establish features of changes in cardiometabolic phenotypes in patients with arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus, and obesity in the dynamics of treatment.

Materials and methods. The study included 211 patients with AH, who were divided into four groups depending on the presence of OB and T2DM. The levels of catestatin (CST), cardiotrophin-1 (CTF-1), β_2 -microglobulin (β_2 -M), N-terminal polypeptide of natriuretic hormone (NT-proBNP), lipocalin, associated with neutrophil gelatinase (NGAL), cystatin C, 25-OH vitamin D, leptin, insulin, glycated hemoglobin and blood lipid spectrum were determined. An ultrasound examination of the heart was performed. Logistic regression and analysis of variance (ANOVA) methods were used.

Results. It was found that complex treatment contributes to the reduction of cardiometabolic risk through the normalization of CST, CTF-1 and β_2 -M levels. In patients with hypertension, a decrease in CST is associated with the formation of a favorable phenotype, while in the group with AH and OB, its increase indicates the activation of compensatory mechanisms. In patients with AH and T2DM, a positive effect was noted when insulin and leptin levels were reduced.

Conclusions. Due to the comprehensive treatment of patients with arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus and obesity, it is possible to achieve the formation of favorable cardiometabolic phenotypes to improve the prognosis.

Keywords: arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus, obesity, catestatin, cardiotrophin-1, β_2 -microglobulin, NT-proBNP.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

Дунаева І. П. Особливості змін кардіометаболічних фенотипів у хворих на артеріальну гіпертензію, цукровий діабет 2 типу та ожиріння в динаміці лікування. Український терапевтичний журнал. 2025;1:50-57. <http://doi.org/10.30978/УТЖ2025-1-50>.

Dunaieva I. P. Features of changes in cardiometabolic phenotypes in patients with arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus, and obesity in the dynamics of treatment. Ukrainian Therapeutic Journal. 2025;1:50-57. <http://doi.org/10.30978/УТЖ2025-1-50>. Ukrainian.