

УДК [616.12-008.331.1-073.432.19:616.37-008.64]-078:57.08'175.8:57.08'124/.125

Е.С. ТАБАЧЕНКО, П.Г. КРАВЧУН

Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина

ЭФФЕКТЫ АПЕЛИНА-12 У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА НА ПАРАМЕТРЫ КАРДИОГЕМОДИНАМИКИ, ЛИПИДНЫЙ И УГЛЕВОДНЫЙ ОБМЕН



Табаченко Е.С.

Артериальная гипертензия (АГ) и сахарный диабет (СД) остаются самыми распространенными заболеваниями в мире по отчетам ВОЗ. Апельин-12 является периферическим вазодилататором, обладает положительным инотропным воздействием на сократимость миокарда, участвует в развитии и прогрессировании АГ, увеличивается в плазме крови при ожирении, ассоциированном с гиперинсулинемией при СД.

Материал и методы. Обследовано 105 больных АГ, из них 75 имели сочетание АГ и СД 2 типа (средний возраст $57,03 \pm 1,17$ года) и 30 АГ без СД 2 типа (средний возраст $57,1 \pm 2,23$ года). Апельин-12 определяли иммуноферментным методом, использована тест-система «Human Apelin 12» (AP12) ELISA Kit, Китай.

Результаты и обсуждение. У больных с АГ и при длительности СД 2 типа > 5 лет гиперпептинемия обнаруживает положительные эффекты на углеводный обмен, в качестве адаптационной реакции, направленной на компенсацию СД 2 типа. Увеличение уровня апельина-12 у пациентов с АГ и стажем СД 2 типа < 5 лет ассоциируется с наличием антиатерогенных изменений липидного профиля, а при длительности СД 2 типа > 5 лет – атерогенными нарушениями вследствие истощения адаптационных антиатерогенных возможностей апельина-12. Апельинемия обладает положительным инотропным эффектом, задерживает прогрессирование гипертрофии и дилатацию полостей левого желудочка, выявляет гипотензивный эффект, выраженность которого снижается при увеличении длительности СД 2 типа более 5 лет у больных с АГ.

Выводы. Прогностически обосновано использование апельина-12, как диагностического маркера адаптационных способностей при коморбидности АГ и СД 2 типа.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сахарный диабет, апельин-12, липидный обмен, гликозилированный гемоглобин, кардиогемодинамика.

Для ссылки: Табаченко Е.С., Кравчун П.Г. Эффекты апельина-12 у больных с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа на параметры кардиогемодинамики, липидный и углеводный обмен // Журн. Медицина. – 2015. – №2 (). – С. 38-41

Артериальная гипертензия (АГ) и сахарный диабет (СД) на данное время остаются самыми распространенными заболеваниями в мире по отчетам ВОЗ. Апельин-12 – эндогенный лиганд APJ-рецепторов, обладает положительным инотропным воздействием на сократимость миокарда, преимущественно его действие выражено при воздействии на поврежденную ткань [1, 6]. Апельин-12 является периферическим вазодилататором, обладает мощным положительным инотропным воздействием на сократимость миокарда, влияет на водный гомеостаз и участвует в патогенезе сердечной недостаточности, в развитии и прогрессировании АГ [2, 5]. Наибольшие секреция апельина-12 и уровень его в плазме крови наблюдаются в случае ожирения, ассоциированного с гиперинсулинемией при СД [4, 7]. Также повышение секреции апельина-12 детерминировано таким фактором, как ожирение [2, 8]. Секреция апельина-12 угнетается при голодании и вновь увеличивается при последующем приеме пищи [3].

Однако проблема изменений апельина-12 у больных с

АГ в совокупности с СД 2 типа в зависимости от наличия гипертрофии левого желудочка и продолжительности метаболических нарушений остается темой научных дискуссий.

Цель исследования – изучить наличие и характер эффектов апельина-12 на сердечно-сосудистую систему, липидный и углеводный обмены на основании определения взаимосвязей между апельсином-12 и артериальной гипертензией, морфоструктурными параметрами левого желудочка, уровнем гликозилированного гемоглобина, атерогенными и антиатерогенными фракциями липидного профиля.

Материал и методы

В исследование было включено 105 больных АГ, из которых 75 пациентов имели сочетание АГ и СД 2 типа (средний возраст $57,03 \pm 1,17$ года) и 30 больных АГ без СД 2 типа (средний возраст $57,1 \pm 2,23$ года). Верификацию СД 2-го типа проводили в соответствии со стандартными протоколами, рекомендованными Министерством здравоохранения Украины. Основная группа пациентов, имевших

Контакты: Табаченко Елена Сергеевна, аспирант кафедры внутренней медицины №2, клинической иммунологии и аллергологии Харьковского национального медицинского университета. Тел. +38 067 717 61 12, e-mail: doktor_1978_alex@mail.ru

Contact: Yelena Sergeyevna Tabachenko, a postgraduate student of the Department of Internal Medicine №2, Clinical Immunology and Allergology of Kharkov National Medical University. Tel. +38 067 717 61 12, e-mail: doktor_1978_alex@mail.ru

коморбидность АГ и СД 2 типа, были разделены на группы в зависимости от длительности СД 2 типа. Первую группу составили больные с длительностью СД 2 типа до 5 лет (23 пациента, 31%), вторую группу – от 5 до 10 лет (35 пациентов, 47%) и третью группу – более 10 лет соответственно (16 пациентов, 22%). Критериями исключения были острые и хронические воспалительные процессы, диффузные заболевания соединительной ткани, онкологические заболевания, сопутствующие заболевания щитовидной железы, наличие симптоматических гипертензий, а также хроническая сердечная недостаточность более II А стадии. Всем больным выполнены клинический и биохимический анализы крови, инструментальные исследования.

Апелин-12 определяли иммуноферментным методом с использованием коммерческих тест-систем «Human Apelin 12» (AP12) ELISA Kit, Китай. Проводилась эхокардиография на ультразвуковом диагностическом комплексе «Радмир» в М-модальном и двухмерном режимах. Определение индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) и относительной толщины стенки (ОТС) проводили по формулам. Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета статистических программ «Microsoft Excel». Данные представлены в виде средних величин и ошибки среднего. Статистическая значимость различных средних определялась по критерию F-Фишера. Анализ взаимосвязей проведен с помощью корреляции Спирмена (r).

Результаты и обсуждение

У больных с АГ и стажем СД 2 типа <5 лет получены прямые связи между апелином-12 и уровнем гликозилированного гемоглобина ($r=0,57$; $p<0,05$), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) ($r=0,41$; $p<0,05$) и обратные связи с липопротеидами низкой плотности (ЛПНП) ($r=0,33$; $p<0,05$), триглицеридами (ТГ) ($r=-0,45$; $p<0,05$), общим холестерином (ОХ) ($r=-0,38$; $p<0,05$), липопротеидами очень низкой плотности (ЛПОНП) ($r=0,57$; $p<0,05$). Обнаруживаются многочисленные связи между апелином-12 и структурно-функциональными параметрами миокарда левого желудочка (ЛЖ), а именно найдены прямые связи между апелином-12 и фракцией выброса (ФВ) ($r=0,55$; $p<0,05$) и также обратные связи между апелином-12 и конечным диастолическим объемом (КДО) ($r=-0,52$; $p<0,05$), конечным систолическим объемом (КСО) ($r=-0,51$; $p<0,05$), конечным диастолическим размером (КДР) ($r=-0,54$; $p<0,05$), конечным систолическим размером (КСР) ($r=-0,56$; $p<0,05$), ОТС ($r=-0,45$; $p<0,05$), уровнем систолического артериального давления (АД) ($r=-0,38$; $p<0,05$), диастолического АД ($r=-0,25$; $p<0,05$), ИММЛЖ ($r=-0,74$; $p<0,05$), ММЛЖ ($r=-0,59$; $p<0,05$). Что касается пациентов с АГ при условии нарастания длительности сопутствующего СД 2 типа более 5 лет, апелин-12 также выявил многочисленные связи с маркерами липидного и углеводного обменов, а также показателями кардиогемодинамики. Обращает на себя внимание не только наличие разнонаправленности связей по сравнению с больными со стажем СД 2 типа <5 лет, но и изменение силы связей. Так у больных с АГ и СД 2 типа >5 лет между апелином-12 и гликозилированным гемоглобином определяются прямые связи ($r=0,29$; $p<0,05$), ЛПВП ($r=0,28$; $p<0,05$), при этом связи становятся слабыми по силе, по сравнению со связями

средней силы у пациентов с длительностью СД 2 типа <5 лет. У больных с АГ и стажем СД 2 типа более 5 лет связи между апелином-12 и атерогенными показателями изменяют направление, становятся прямыми, с ЛПНП ($r=0,31$; $p<0,05$), ЛПОНП ($r=0,28$; $p<0,05$), ТГ ($r=0,34$; $p<0,05$), ОХ ($r=0,38$; $p<0,05$). Что касается показателей кардиогемодинамики у больных с АГ и длительностью СД 2 типа >5 лет сохраняются прямая связь апелина-12 с ФВ ($r=0,51$; $p<0,05$), а также формируется прямая связь с ОТС ($r=0,44$; $p<0,05$), между апелином-12 и ИММЛЖ у больных с АГ и стажем СД 2 типа >5 лет сохраняется обратные связи, но меньшей силы по сравнению с длительностью СД 2 типа <5 лет ($r=0,47$; $p<0,05$). Подобные изменения определяются и в отношении связей апелина-12 с показателем ММЛЖ ($r=-0,32$; $p<0,05$), систолического АД ($r=-0,26$; $p<0,05$). А вот с показателем диастолического АД связи апелина-12 утрачивают достоверность ($r=-0,18$; $p>0,05$). Сохраняются обратные связи между апелином-12 и КДО ($r=-0,48$; $p<0,05$), КСО ($r=-0,50$; $p<0,05$), КДР ($r=-0,52$; $p<0,05$), КСР ($r=-0,56$; $p<0,05$) у больных с АГ и стажем СД 2 типа >5 лет. Обращает на себя внимание, что связи между апелином-12 и показателями характеризующими полость ЛЖ, у больных с АГ и длительностью СД 2 типа как менее, так и более 5 лет, были примерно равные по силе.

Полученные результаты свидетельствуют о положительном влиянии апелина-12 в отношении нарушения углеводного обмена в виде экспрессии активности данного маркера в ответ на повышение уровня гликозилированного гемоглобина, что может быть обусловлено подавлением секреции инсулина путем связывания рецепторов APJ, результатом чего является снижение проявлений инсулинорезистентности и повышение чувствительности периферических тканей к действию инсулина, а следовательно, компенсации СД 2 типа (при его стаже <5 лет) у больных с АГ. Нарастание длительности СД 2 типа, по-видимому, связано с истощением позитивных эффектов апелина-12, что подтверждается формированием слабых по силе связей.

Характер полученных связей между апелином-12 и показателями липидного профиля у больных с АГ и длительностью СД 2 типа <5 лет свидетельствует о том, что нарастание концентрации апелина-12 ассоциируется со снижением атерогенных фракций за счет ЛПНП, ЛПОНП при повышении антиатерогенного маркера – ЛПВП. Что касается пациентов с АГ и стажем СД 2 типа >5 лет, у данной категории больных изменяется направление связей между апелином-12 и ЛПНП, ЛПОНП, что свидетельствует о повышении атерогенных фракций на данном этапе заболевания, что, по-видимому, связано с недостаточным повышением концентрации апелина-12.

Апелин-12 выявил влияние на морфологические функции, показатели ремоделирования миокарда ЛЖ в виде способности сдерживать формирование дилатации и прогрессирования гипертрофии миокарда у больных с АГ и стажем СД 2 типа <5 лет. У пациентов с АГ и стажем СД 2 типа >5 лет сохраняется активность апелина-12 в отношении задержки расширения полости ЛЖ, а в отношении параметров, характерных для гипертрофии миокарда, найдено изменение направленности связей, что свидетельствует об увеличении степени гипертрофии ЛЖ, несмотря на повы-

шение уровня апелина-12, что, по-видимому, объясняется неадекватностью активности апелина-12 в отношении процессов гипертрофии на данном этапе заболевания. При условии длительности СД 2 типа >5 лет или <5 лет у больных с АГ нарастание уровня апелина-12 ассоциируется с положительной инотропной функцией. Наличие связей между апелином-12 и уровнями систолического и диастолического АД у больных с АГ и длительностью СД 2 типа <5 лет может рассматриваться как гипотензивный эффект данного маркера, который снижается при пролонгировании метаболических нарушений в виде СД 2 типа во времени >5 лет.

Выводы

У больных с АГ и СД 2 типа гиперлипидемия обнаруживает положительные эффекты на углеводный обмен, что рассматривается в качестве адаптационной реакции, направленной на компенсацию СД 2 типа. Данные проявления наблюдаются при длительности СД 2 типа >5 лет у больных с АГ.

Увеличение уровня апелина-12 в сыворотке крови у пациентов с АГ и стажем СД 2 типа <5 лет ассоциируется с наличием антиатерогенных изменений липидного профиля, а при длительности СД 2 типа >5 лет – атерогенными нарушениями вследствие истощения адаптационных антиатерогенных возможностей апелина-12.

Апелинемия обладает положительным инотропным эффектом, способна задерживать прогрессирование гипертрофии ЛЖ, дилатации полостей ЛЖ, а также выявляет гипотензивный эффект, выраженность которого снижается при увеличении длительности СД 2 типа более 5 лет у больных с АГ.

Перспективами исследования является оценка предикторных свойств апелина-12 в отношении развития дислипидемии у больных с АГ и СД 2 типа.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Bremer A.A. Adipose tissue dysregulation in patients with metabolic syndrome / A.A. Bremer, S. Devaraj, A. Afify et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2011. – Vol. 96 (11). – P. 1782–1788
- 2 Attane C. Apelin stimulates glucose uptake but not lipolysis in human adipose tissue ex vivo / C. Attane, D. Daviaud, C. Dray et al. // J. Mol. Endocrinol. – 2011. – № 46(1). – P. 21–28
- 3 Barnes G. Translational promise of the apeline – APJ system / G. Barnes, A.G. Japp, D.E. Newby // Heart. – 2010. – Vol. 96. – P. 1011–1016
- 4 Castan-laurell I. Apelin, a promising target for type 2 diabetes treatment? / I. Castan-laurell, C. Dray, C. Knauf // Trends in Endocrinology & Metabolism. – 2012. – Vol. 23(5). – P. 234–241
- 5 Foldes G. Circulating and cardiac levels of apelin, the novel ligand of the orphan receptor APJ, in patients with heart failure / G. Foldes, F. Horkay, I. Szokodi et al. // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2013. – Vol. 308. – P. 480–485
- 6 Tesouro M. Metabolic syndrome, chronic kidney, and cardiovascular diseases: role of adipokines / M. Tesouro, M.P. Canale, G. Rodia et al. // Cardiol. Res. Pract. – 2011. – 2011: 653182
- 7 Tian-Peng Z. The relationship between plasma apelin-12

level and hypertension, insulin resistance of type 2 diabetes mellitus patients / Z. Tian-Peng, G. Chang-Hui, Z. Ting-Ting et al. // Chinese Journal of Gerontology. – 2010. – Issue 4. – P. 435–437

8 Younus S. Biomarkers associated with cardiometabolic risk in obesity. / S. Younus, G. Rodgers // Amer. Heart Hosp. J. – 2011. – Vol. 9 (1). – P. 28–32

ТҰЖЫРЫМ

Е.С. ТАБАЧЕНКО, П.Г. КРАВЧУН

Харьков Ұлттық медицина университеті,
Харьков қ., Украина

АРТЕРИЯ ГИПЕРТЕНЗИЯСЫМЕН ЖӘНЕ 2 ТИПТІ ҚАНТ ДИАБЕТІМЕН АУЫРАТЫН НАУҚАСТАРДА КАРДИОГЕМОДИНАМИКА ПАРАМЕТРІНЕ, ЛИПИДТІ ЖӘНЕ КӨМІРСУ АЛМАСУЫНА АПЕЛИН-12 ӘСЕРІ

Артерия гипертензиясы (АГ) және қант диабеті (ҚД) ДДСҰ есептері бойынша әлемдегі ең көп таралған аурулар болып табылады. Апелин-12 перифериялы вазодилататор болып табылады, миокардтың қысқаруына оң инотропты әсер етеді, АГ дамуы мен үдеуіне қатысады, ҚД кезінде гиперинсулинемиямен байланысқан семіздік кезінде қан плазмасында артады.

Материал және әдістері. АГ-мен ауыратын 105 науқас тексерілді, олардың ішіндегі 75 науқаста АГ және 2 типті ҚД үйлесімі анықталды (орташа жасы 57,03±1,17) және 30 науқаста 2 типті ҚД-сіз АГ (орташа жасы 57,1±2,23) анықталды. Апелин-12 иммуноферменттік әдіспен анықталды, «Human Apelin 12» (AP12) ELISA Kit, Қытай тест-жүйесі пайдаланылды.

Нәтижелер және талқылауы. АГ-мен ауыратын және 2 типті ҚД >5 жылға дейін созылған науқастарда гиперлипидемия 2 типті ҚД орнын толтыруға бағытталған бейімделу реакциясы ретінде көмірсу алмасуына оң әсерді байқайды. АГ-мен ауыратын және 2 типті ҚД өтілі <5 жылдан артық емделушілерде апелин-12 деңгейінің жоғарылауы липидті бейімнің антиатерогендік өзгерістерінің болуына байланысты болады, ал 2 типті ҚД >5 жылға дейін болған кезде – апелин-12 бейімделуші антиатерогендік мүмкіндіктерінің таусылуы салдарынан атерогендік бұзушылықтармен байланысты болады. Апелинемия оң инотропты әсерге ие, гипертрофия мен сол жақ қарынша қуыстарының дилатациясының үдеуін тоқтатады, гипотензивті әсерді анықтайды, ол АГ-мен ауыратын науқастарда 2 типті ҚД ұзақтығы 5 жылдан астамға артқан кезде төмендеуімен білінеді.

Қорытындылар. АГ мен 2 типті ҚД коморбидтігі кезінде бейімделу қабілеттіктерінің диагностикалық маркері ретінде, апелин-12 пайдаланылуы болжамалы негізделген.

Негізгі сөздер: артерия гипертензиясы, қант диабеті, апелин-12, липидті алмасу, гликозилденген гемоглобин, кардиогемодинамика.

SUMMARY

E.S. TABACHENKO, P.G. KRAVCHUN

Kharkov national medical university, Kharkov c., Ukraine

EFFECTS OF APELIN-12 IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND DIABETES MELLITUS TYPE 2 ON CARDIAC HEMODYNAMICS PARAMETERS, LIPID AND CARBOHYDRATE METABOLISM

Arterial hypertension (AH) and diabetes mellitus (DM) – the most common diseases in the world according World Health Organization report. Apelin-12 is a peripheral vasodilator, has a powerful positive inotropic effects on myocardial contractility, is involved in the development and progression of hypertension. The highest secretion Apelin-12 in plasma observed in obesity associated with hyperinsulinemia in diabetic patients.

Material and methods. The study examined 105 patients with arterial hypertension. 75 patients had a combination of

arterial hypertension and diabetes mellitus type 2 (mean age $57,03 \pm 1,17$) and 30 hypertensive patients without diabetes mellitus type 2 (mean age $57,1 \pm 2,23$). Apelin-12 were determined by ELISA using commercial test kits «Human Apelin 12» (AP12) ELISA Kit, China.

Results and discussion. In patients with AH and DM type 2 hyperapelinemia finds positive effects on carbohydrate metabolism, which is seen as adaptive response towards compensation of DM type 2. These manifestations are considered at DM type 2 length more than 5 years in patients with hypertension. Increasing the level of apelin-12 in the serum of hypertensive patients with DM type 2 experience less than 5 years is associated with the presence of anti-atherogenic lipid profile changes, and if the duration of DM type 2 more than 5 years – atherogenic disorders

due to depletion of adaptation antiatherogenic opportunities of apelin-12. Apelinemia has a positive inotropic effect, can delay the progression of left ventricular hypertrophy and dilatation, and also reveals the hypotensive effect, the severity of which decreases with increasing duration of DH type 2 for more than 5 years in patients with AH.

Conclusions. Prognostically justified use of Apelin-12 as a diagnostic marker of adaptive abilities with comorbidity of hypertension and diabetes mellitus type 2.

Key words: *arterial hypertension, diabetes mellitus, Apelin-12, lipid metabolism, glycosylated hemoglobin, cardio hemodynamic.*

Статья поступила в редакцию 18.02.2015 г.