

ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ТА КЛІНІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ СИНТРОПІЧНОЇ ПАТОЛОГІЇ НА ОСНОВІ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ, ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ ТА ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2-ГО ТИПУ

Р.Я. Дутка, Н.В. Чмир, І.С. Дроник, О.З. Діденко, Х.Я. Абрагамович,
З.Р. Леонтєва, М.Й. Федечко, Н.В. Дробінська

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

Ключові слова: гормони, ліпідний спектр крові, метаболічний синдром, ішемічна хвороба серця, цукровий діабет 2-го типу.

Буковинський медичний вісник. 2023. Т. 27, № 4 (108). С. 78-86.

DOI: 10.24061/2413-0737.27.4.108.2023.15

E-mail:

nataljakushnir@gmail.com
roman.dutka48@gmail.com
dronyk@gmail.com
nef_kristina@ukr.net
oksanadiz1980@gmail.com
marianafed70@gmail.com
doktornataliia@gmail.com
leontieva_s@ukr.net

Резюме. Метаболічний синдром (МС), цукровий діабет (ЦД) 2-го типу та вінцева хвороба серця (ВХС) належать до глобальних проблем охорони здоров'я. Серцево-судинні захворювання (ССЗ) виявляють у 34,8% осіб з ЦД 2-го типу та МС. За даними метааналізу 102 проспективних досліджень, з'ясовано, що наявність ЦД удвічі збільшує ризик серцево-судинних подій на тлі метаболічного синдрому. Згідно з даними ВООЗ, 39% населення старше 18 років мають надлишкову масу тіла або ожиріння, що зумовлює визнання даного стану пандемією, яка безпосередньо асоціюється з ВХС та ЦД 2-го типу. Пріоритетним напрямком, на нашу думку, є вивчення спорідненості патогенетичних ланок досліджуваних нозологій, що в даному випадку лежить в основі даної синтропічної патології. Для підтвердження патогенетичного їх взаємозв'язку нами вивчено особливості ліпідного спектра та гормонального обміну в пацієнтів з ВХС та ЦД 2-го типу на ґрунті МС.

Мета дослідження – вивчити патогенетичні та клінічні особливості розвитку синтропічної патології на прикладі таких ускладнень метаболічного синдрому, як вінцева хвороба серця (ВХС) та цукровий діабет 2-го типу.

Матеріал і методи. Досліджено 110 хворих (81 жінка, 29 чоловіків) з ЦД 2-го типу на ґрунті МС з та без ВХС, та розподілено на дві групи (дослідну і групу порівняння), зіставних за віком і статтю. До контрольної групи увійшли 20 практично здорових осіб відповідного віку і статі. До дослідної групи (n = 75) увійшли пацієнти з ЦД 2-го типу на ґрунті МС з ВХС (жінок – 51(68%), чоловіків – 24(32%)). До групи порівняння увійшли 35 хворих на ЦД 2-го типу на ґрунті МС без ВХС (жінок – 30(85,71%), чоловіків – 5(14,29%)).

Дизайн дослідження. На першому етапі дослідження пацієнтам проводили загальноклінічне обстеження з верифікацією цукрового діабету 2-го типу на ґрунті метаболічного синдрому та їх розподіл залежно від наявності чи відсутності ВХС до визначених двох основних клінічних груп: дослідної та групи порівняння. Комплексне обстеження включало: збір скарг та анамнезу, клінічний огляд, визначення антропометричних показників, вимірювання артеріального тиску; визначення в сироватці крові рівня глюкози крові, інсуліну, глікозильованого гемоглобіну. Додатково проводили дослідження ліпідного спектра, визначення рівня тиреотропного гормону гіпофіза, пролактину, кортизолу та вільного тироксину. Отримані результати досліджень порівнювали з відповідними даними групи контролю. Для з'ясування стану ліпідного метаболізму визначали показники загального холестеролу (ЗХС), холестеролу ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), холестеролу ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ), холестеролу ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), тригліцеридів (ТГ), коефіцієнта атерогенності. У всіх пацієнтів досліджували вміст кортизолу, пролактину, вільного тироксину, тиреотропного гормону. Статистичну обробку результатів дослідження проведено після створення бази даних у Microsoft Excel. З метою визначення нормальності розподілу показників використано критерії Шапіро-Уїлка та Колмогорова-Смірнова. Коли розподіл не відповідав закону нормальності (виявився негаусівським), статистичні характеристики подано у вигляді «медіана [нижній; верхній квартилі]». Відмінності між показниками були достовірними при $p < 0,05$.

Результати дослідження. Виявлено, що у хворих обох груп (ДГ та ГП) середні значення кортизолу перевищували на 52,47% і 38,79% ($p_1 = P_6-0 = 0,000001$, $p_2 = P_3-0 = 0,0001$) значення контрольної групи, при цьому - у групі порівняння – на 14,28% менші, ніж у дослідній групі ($p = 0,03$). У жінок дослідної групи виявлено

достовірно вищий, на 31,64%, рівень пролактину, ніж у пацієнток групи порівняння, проте у жінок обох груп рівень пролактину був на 58,8% і 39,71% достовірно ($P6-0=0,008$, $P3-0=0,04$) більшим щодо контрольної групи (на відміну від рівня пролактину в чоловіків). Концентрація ТТГ у хворих дослідної групи достовірно не перевищувала відповідне значення у пацієнтів групи порівняння та осіб контрольної групи ($p > 0,05$). Рівень загального холестеролу в дослідній групі на 13,79% ($P6-3=0,0005$) перевищував показник групи порівняння і на 23,93% ($P6-0=0,00000002$) - в осіб контрольної групи, а рівень загального холестеролу осіб групи порівняння на 11,76% ($P3-0=0,001$) перевищував рівень осіб контрольної групи. Значення тригліцеридів у дослідній групі перевищували на 26,28% середні значення тригліцеридів в осіб групи порівняння ($P6-3=0,003$), у той же час значення тригліцеридів обох груп достовірно ($P3-0=0,000095$ і $P6-0<0,01$) перевищували рівень тригліцеридів осіб контрольної групи - на 72,76% і 63,04%. Значення ЛПДНЩ у дослідній групі на 24,29% ($P6-3=0,02$) перевищували середні значення групи порівняння та на 72,14% ($P6-0<0,01$) - значення осіб групи контролю. Рівень ЛПНЩ в осіб дослідної групи достовірно ($P6-0=0,000001$) перевищував рівень ЛПНЩ контрольної групи, на відміну від осіб групи порівняння ($P3-0=0,08$). Значення ЛПВЩ у дослідній групі на 13,79% були нижчими, ніж у групі порівняння та на 43,68% - ніж у контрольній групі ($P6-0=0,000006$).

Обговорення. У пацієнтів з ВХС та декомпенсованим ЦД 2-го типу на ґрунті МС достовірно вищі середні значення кортизолу, пролактину (у жінок), порівнянно з хворими на ЦД 2-го типу на ґрунті МС без ВХС. ТТГ при цьому не перевищує показники контрольних величин. Оскільки інсулін регулює секрецію кортикотропін-релізінг-гормону, адренкортикотропного гормону та пролактину, за принципом зворотного зв'язку [8], наявність у наших пацієнтів обох груп декомпенсації ЦД 2-го типу супроводжується вираженою гіперглікемією, яка діє як стимулятор секреції пролактину і викликає функціональні транзиторні зміни цього гормону для корекції і нормалізації метаболічних змін, що виникають при цьому, як захист у відповідь [9, 10]. Декомпенсація ЦД у хворих на ВХС на ґрунті МС супроводжується зниженням до нормальних значень рівня інсуліну, у відповідь супроводжується нормалізацією рівня ТТГ і підтверджує тісний взаємозв'язок між досліджуваними гормонами. Підвищення рівня кортизолу в пацієнтів із ЦД 2-го типу на ґрунті МС можна обґрунтувати як відповідь на декомпенсацію ЦД 2-го типу, а нормальні величини ТТГ підтверджують взаємозалежність між даними гормонами при цьому. Порушення ліпідного спектра неспецифічні, зростають при наявності ВХС та ЦД 2-го типу на ґрунті МС: рівні загального холестеролу, тригліцеридів та ХС ЛПДНЩ дослідної групи перевищували показники групи порівняння, що свідчить про взаємозумовленість проатеросклеротичних факторів.

Висновок. Таким чином, метаболічний синдром є прикладом розвитку синтропічної патології і патогенетично та клінічно пов'язаний з ЦД 2-го типу як і ВХС, так і без неї, і це є основою його лікування та профілактики.

PATHOGENETIC AND CLINICAL RATIONALE FOR SYNTROPIC PATHOLOGY BASED ON METABOLIC SYNDROME, CORONARY HEART DISEASE AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS

N. Chmyr, R. Dutka, Kh. Abrahamovych, Kh. Abrahamovych, O. Didenko, M. Fedechko, N. Drobins'ka, Z. Leont'yeva

Key words: hormones, blood lipid spectrum, metabolic syndrome, coronary heart disease, type 2 diabetes.

Bukovinian Medical Herald.

Resume. Topicality. Metabolic syndrome (MS), type 2 diabetes mellitus (DM), and coronary artery disease (CAD) are global health problems. Cardiovascular diseases (CVD) are found in 34.8% of people with type 2 diabetes and MS. According to a meta-analysis of 102 prospective studies, it was found that the presence of diabetes mellitus doubles the risk of cardiovascular events against the background of metabolic syndrome [1].

According to WHO data, 39% of the population over 18 years of age is overweight

Оригінальні дослідження

2023. V. 27, № 4 (108). P. 78-86.

or obese, which causes the recognition of this condition as a pandemic, which is directly associated with CAD and type 2 diabetes mellitus. In our opinion, the priority direction is the study of the relationship of the pathogenetic links of the investigated nosologies, which, in this case, is the basis of this syntropic pathology. In order to confirm their pathogenetic relationship, we studied the peculiarities of the lipid spectrum and hormonal metabolism in patients with CAD and type 2 diabetes mellitus on the basis of MS.

The aim of the study: to investigate the pathogenetic and clinical features of the development of syntropic pathology on the example of such complications of metabolic syndrome as coronary heart disease (CHD) and type 2 diabetes.

Material and methods. 110 patients (81 women, 29 men) with type 2 diabetes mellitus on the basis of metabolic syndrome with and without coronary artery disease were studied and divided into two groups (experimental and comparison group), comparable in age and gender. The control group included 20 healthy persons of appropriate age and gender. The research group ($n = 75$) included patients with type 2 diabetes mellitus on the basis of metabolic syndrome with coronary artery disease (women – 51 (68%), men – 24 (32%)). The comparison group included 35 patients with type 2 diabetes mellitus on the basis of MS without coronary artery disease (women – 30 (85.71%), men – 5 (14.29%)).

Research design. At the first stage of the study, patients underwent a general clinical examination with verification of type 2 diabetes mellitus on the basis of metabolic syndrome and their distribution, depending on the presence or absence of coronary artery disease, into the defined 2 main clinical groups: experimental and comparison groups. Comprehensive examination included: collection of complaints and anamnesis, clinical examination, determination of anthropometric parameters, measurement of blood pressure; determination of the level of blood glucose, glycosylated hemoglobin in the blood serum. In addition, studies of the lipid spectrum, determination of the level of thyroid-stimulating hormone, prolactin, cortisol and free thyroxine were carried out. The obtained research results were compared with the corresponding data of the control group. To find out the state of lipid metabolism, indicators of total cholesterol (TCH), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-CH), very low-density lipoprotein cholesterol (VLDL-CH), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-CH), triglycerides (TG), atherogenicity coefficient were determined. The content of cortisol, prolactin, free thyroxine, thyroid-stimulating hormone was studied in all patients. Statistical processing of research results was carried out after creating a database in Microsoft Excel. Shapiro-Wilk and Kolmogorov-Smirnov criteria were used to determine the normality of the distribution of indicators. When the distribution did not conform to the law of normality (it turned out to be non-Gaussian), the statistical characteristics are presented in the form of "median [lower; upper quartile]". The differences between indicators were significant at $p < 0.05$.

Research results. In patients of both groups the average values of cortisol exceeded the values of the control group by 52.47% and 38.79% ($p_1 = P_{6-0} = 0.000001$, $p_2 = P_{3-0} = 0.0001$), while - in the comparison group - by 14.28% less than in the experimental group ($p = 0.03$). The women of the experimental group had a significantly higher, by 31.64%, level of prolactin than the patients of the comparison group, however, in women of both groups, the level of prolactin was 58.8% and 39.71% reliably ($P_{6-0} = 0.008$, $P_{3-0} = 0.04$) higher than the control group (in contrast to the prolactin level in men). The concentration of TSH in patients of the experimental group did not significantly exceed the corresponding value in patients of the comparison group and individuals of the control group ($p > 0.05$). The level of total cholesterol in the experimental group exceeded the indicator of the comparison group by 13.79% ($P_{6-3} = 0.0005$) and by 23.93% ($P_{6-0} = 0.000000002$) of the control group, and, the level of total cholesterol in the comparison group was 11.76% ($P_{3-0} = 0.001$) higher than the level of the control group. The values of triglycerides in the experimental group exceeded, by 26.28%, the average values of triglycerides in individuals of the comparison group ($P_{6-3} = 0.003$), at the same time, the values of triglycerides of both groups were reliable ($P_{3-0} = 0.000095$ and $P_{6-0} < 0.01$) exceeded the level of triglycerides in the control group - by 72.76% and 63.04%. The values of VLDL in the experimental group exceeded the average values

of the comparison group by 24.29% ($P6-3=0.02$) and the values of the control group by 72.14% ($P6-0<0.01$). The level of LDL in subjects of the experimental group was significantly higher ($P6-0=0.000001$) than the level of LDL in the control group, in contrast to the subjects of the comparison group ($P3-0=0.08$). HDL values in the experimental group were 13.79% lower than in the comparison group and 43.68% lower than in the control group ($P6-0=0.000006$).

Discussion. Patients with coronary artery disease and decompensated type 2 diabetes mellitus on the basis of metabolic syndrome have significantly higher average values of cortisol and prolactin (in women) compared to patients with type 2 diabetes mellitus on the basis of MS without coronary artery disease. At the same time, TSH does not exceed the indicators of control values. Since insulin regulates the secretion of corticotropin-releasing hormone, adrenocorticotropic hormone and prolactin according to the feedback principle, the presence of both groups of decompensated type 2 diabetes mellitus in our patients is accompanied by pronounced hyperglycemia, which acts as a stimulator of prolactin secretion and causes transient functional changes of this hormone for correction and normalization of metabolic changes that occur at the same time, as protection in response. Decompensation of type 2 diabetes mellitus in patients with coronary artery disease due to metabolic syndrome is accompanied by a decrease in the level of insulin to normal values, which in turn is accompanied by a normalization of the level of TSH and confirms the close relationship between the studied hormones. An increase in the level of cortisol in patients with type 2 diabetes mellitus on the basis of metabolic syndrome can be justified as a response to the decompensation of type 2 diabetes mellitus, and normal values of TSH confirm the interdependence between these hormones. Violations of the lipid spectrum are nonspecific, with an increase in the presence of CAD and type 2 diabetes mellitus on the basis of metabolic syndrome: the levels of total cholesterol, triglycerides, and VLDL-CH in the experimental group exceeded the indicators of the comparison group, which indicates the interdependence of pro-atherosclerotic factors.

Conclusion. Thus, the metabolic syndrome is an example of the development of syntropic pathology and is pathogenetically and clinically related to type 2 diabetes mellitus both with and without CAD, and this is the basis of its treatment and prevention.

Вступ. У літературі переважають висновки щодо заперечення спільності деяких патогенетичних ланок у розвитку і взаємозалежності досліджуваних патологій і тим самим це вказує на коморбідність [13,14,15]. На нашу думку, ці твердження є помилковими. Правдоподібно в даному випадку має місце спільний патогенез у розвитку досліджуваних нозологій, що підтверджується клінічною симптоматикою. Різниця між коморбідним станом і синтропією полягає в тому, що в першому випадку ці зв'язки неспецифічні, у другому – специфічні, які і характеризують спільний патогенез [16,17]. Таким чином, на певних етапах розвитку даної патології формується конкретна нозологія, яка є наслідком попередніх змін і лежить в основі синтропії. Вплив на ці процеси в клініці може запобігати розвитку наступної патології, і лежить в основі лікувального та профілактичного процесу на різних етапах синтропії.

Мета дослідження - вивчити та обґрунтувати патогенетичні та клінічні особливості розвитку синтропічної патології на прикладі таких ускладнень метаболічного синдрому, як вінцева хвороба серця (ВХС) та цукровий діабет 2-го типу.

Для реалізації цієї мети поставлені наступні задачі:

1. Клінічно верифікувати у пацієнтів наявність

вищеназваних нозологій.

2. Поділити дані особи на групи залежно від конкретної патології.

3. У цих групах вивчити ліпідний спектр і гормональний статус.

4. Пов'язати ці результати із загальноклінічними проявами конкретного захворювання.

5. На цій основі виробити специфічний медикаментозний вплив на патогенетичні та клінічні прояви на всіх етапах розвитку синтропії з відповідними рекомендаціями.

Матеріал і методи. Після отримання письмової згоди на проведення обстеження, згідно з принципами Гельсінської декларації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину й відповідних законів України, у рандомізований спосіб із попередньою стратифікацією за наявності ЦД 2-го типу на ґрунті МС залежно від наявності чи відсутності ВХС, проведено комплексне обстеження 110 хворих (81 жінка, 29 чоловіків), зрістаних за віком та статтю.

Пацієнтів розподілено на групи, залежно від наявності ВХС. До першої групи ($n=75$) увійшли хворі з декомпенсованим ЦД 2-го типу на ґрунті МС із ВХС (дослідна група (ДГ): жінок – 51(68%), чоловіків – 24(32%)). Групу порівняння (ГП) склали 35 осіб із декомпенсованим ЦД 2-го типу на ґрунті МС без ВХС

Оригінальні дослідження

(жінок – 30(85,71%), чоловіків – 5(14,29%)). До контрольної групи увійшли 20 практично здорових осіб відповідного віку і статі.

Набір матеріалу здійснювали на базі Львівського обласного державного клінічного лікувально-діагностичного ендокринологічного центру та КНП «Львівське територіальне медичне об'єднання «Клінічна лікарня планового лікування, реабілітації та паліативної допомоги», КНП «5-та міська клінічна лікарня м. Львова».

Карта досліджень та формуляр інформованої згоди пацієнта схвалені комісією з питань біомедичної етики ЛНМУ імені Данила Галицького, протокол №5 від 22.05.2019 року.

Критерії включення пацієнтів у дослідження: верифікований МС, а також ЦД 2-го типу з та без ВХС; інформована згода хворого взяти участь у дослідженні; відсутність критеріїв виключення.

Критерії виключення до дослідження: наявність гострої та хронічної патології в стадії субкомпенсації і декомпенсації; відсутність інформованої згоди на участь у дослідженні; вагітність; поганий комплайєнс.

МС встановлено згідно з діагностичними критеріями IDF (International Diabetes Federation).

Діагноз ВХС(ІХС) встановлено на основі клінічних даних, відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів (ESC), а також Американської асоціації серця (АНА).

Включені у дослідження пацієнти мали стабільну стенокардію I-II ФК та серцеву недостатність I-II ФК, за наявності позитивних результатів раніше проведених інструментальних обстежень, які були підтверджені наявністю відповідної документації.

Діагноз ЦД 2-го типу встановлювали відповідно до рекомендацій American Diabetes Association (ADA) та Європейської Асоціації з вивчення ЦД (EASD).

Дизайн дослідження. На першому етапі дослідження пацієнтам проводили загальноклінічне обстеження з верифікацією цукрового діабету 2-го типу на ґрунті метаболічного синдрому та їх розподіл залежно від наявності чи відсутності ВХС до визначених двох основних клінічних груп: дослідної та групи порівняння.

Клінічне обстеження пацієнтів базувалось на детальному розпитуванні хворих, вивченні скарг, анамнезу хвороби, анамнезу життя; об'єктивному обстеженні відповідно до стандартних алгоритмів. На основі вищевказаних даних, верифікації хвороби виявляли критерії включення і виключення та приналежність пацієнта до тієї чи іншої досліджуваної групи.

Додатково проведено дослідження ліпідного спектра та визначено рівні тиреотропного гормону, пролактину, кортизолу та вільного тироксину.

Отримані результати порівнювали між досліджуваними групами та групою контролю.

Рівень тригліцеридів (ТГ) визначено за допомогою набору реагентів «Тригліцериди «СпЛ» in Vitro» колориметричним методом.

Рівень загального холестеролу (ЗХС) визначено

колориметричним методом набором реагентів «Холестерин «СпЛ».

Рівень холестеролу ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) визначали з допомогою набору «Cholesterol liquicolor». Концентрацію ХС ЛПВЩ визначали спектрофотометрично ферментативним методом, використовуючи осаджування хіломікронів фосфорномолібденовою кислотою і хлоридом магнію з подальшим центрифугуванням і визначенням кількості ХС ЛПВЩ реагентами «Cholesterol liquicolor».

Рівень холестеролу ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) розраховували за формулою: $ТГ/2,2$.

Рівень холестеролу ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) розраховано за формулою W.T. Friedewald (1972): $ХС ЛПНЩ = ЗХС - (ХС ЛПВЩ + ТГ/2,2)$ у ммоль/л.

Коефіцієнт атерогенності (КА) розраховували за формулою: $КА = (ЗХС - ХС ЛПВЩ) / ХС ЛПВЩ$ (Клімов А.Н. 1984 рік)

Кортизол визначали методом імуноферментного аналізу (ІФА) за допомогою набору реактивів «ДС-ІФА-Стероїд-Кортизол» із застосуванням моноклональних антитіл.

Рівні ТТГ визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу із застосуванням набору реактивів «ДС-ІФА-Тироїд-ТТГ».

Рівні вільного тироксину визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу з набором реактивів «ДС-ІФА-Тироїд-ТТГ».

Пролактин визначали набором реагентів «ДСУ-ІФА-Пролактин» методом ІФА.

Статистичну обробку результатів дослідження проведено після створення бази даних у Microsoft Excel (2003). Показники кожного параметра об'єднували у варіаційні ряди. Кожен ряд перевіряли на нормальність розподілу. З метою визначення нормальності розподілу показників використано критерії Шапіро-Уїлка та Колмогорова-Смірнова. Оскільки розподіл не відповідав закону нормальності (виявився негаусівським), статистичні характеристики подано у вигляді «медіана [нижній; верхній квартилі]». При порівнянні параметрів у двох незалежних групах використано U-критерій Манн-Уїтні. Рівень значимості приймали за умови $p < 0,05$.

Результати дослідження. Гормональні показники у досліджуваних груп пацієнтів представлені в таблиці 1.

Серединний рівень кортизолу в дослідній групі становив 304,32[252,275;346,77] ммоль/л, у групі порівняння – 260,87[198,6275;291,01] ммоль/л і був достовірно ($p=0,03$) меншим - на 14,28% від відповідного у дослідній групі.

У хворих обох груп рівень кортизолу був достовірно ($p_1 = P_6 - 0 = 0,000001$, $p_2 = P_3 - 0 = 0,0001$) більшим – на 52,47% і 38,79%, ніж в осіб контрольної групи - 159,68[115,32; 188,51] ммоль/л.

У жінок дослідної групи спостерігався достовірно ($p=0,049$) вищий, на 31,64%, серединний рівень

пролактину, ніж у пацієнок групи порівняння (26,45[16,4;33,93] та 18,08[11,2;19,62] ммоль/л відповідно). У жінок обох груп рівень пролактину був достовірно (P6-0=0,008, P3-0=0,04) більшим (на 58,8% і 39,71%) від значень цього показника в осіб контрольної групи - 10,9[7,7;15,4] ммоль/л.

Достовірних розбіжностей між показниками рівня пролактину в чоловіків дослідної групи і групи порівняння не виявлено (p>0,05). Концентрація пролактину в чоловіків дослідної групи

(9,80[5,90;12,20] нг/мл мала тенденцію до підвищення (p > 0,05), порівняно з показником групи практично здорових осіб.

Концентрація ТТГ у хворих дослідної групи достовірно не перевищувала відповідне значення у пацієнтів групи порівняння та осіб контрольної групи (p > 0,05).

У таблиці 2 наведено результати дослідження ліпідного спектра у досліджуваних групах.

Рівень загального холестеролу був найвищим у

Таблиця 1

Показники гормонів у досліджуваних групах пацієнтів

	Практично здорові особи	Дослідна група	Група порівняння	
Кортизол, ммоль/л	159,68[115,32;188,51] p 6-0 p 3-0	304,32[252,275;346,77] p 6-3 p 6-0	260,87[198,6275;291,01] p 6-3 p 3-0	P6-3=0,03 P3-0=0,0001 P6-0=0,000001
Пролактин(ж), нг/мл	10,9[7,7;15,4] p 6-0 p 3-0	26,45[16,4; 33,93] p 6-3	18,08[11,2;19,62] p 3-0	p6-3=0,049 P3-0=0,04 P6-0=0,008
Пролактин (ч), нг/мл	7,15[6,70;9,50]	9,80[5,90;12,20]	8,2[7,0;10,7]	P>0,05
ТТГ, ммоль/л	1,91[0,97; 2,94]	2,42[1,39;4,59]	2,2[1,5;4,28]	P>0,05

Примітки:

p 6-0 – достовірність відмінностей між показниками дослідної групи та групи контролю (p<0,05);

p 3-0 - достовірність відмінностей між показниками групи порівняння та групи контролю (p<0,05);

p 6-3 - достовірність відмінностей між показниками дослідної групи порівняно та групи порівняння (p<0,05).

Таблиця 2

Показники ліпідного спектра крові у досліджуваних групах пацієнтів

Показник	Практично здорові особи	Дослідна група	Група порівняння	Достовірність відмінностей
Загальний холестерол, ммоль/л	4,8[3,89;5,19] P3-0 P6-0	6,31[5,63;7,27] P6-3 P6-0	5,44[4,9775;6,0275] P6-3 P3-0	P6-3=0,0005 P6-0<0,0001 P3-0=0,001
Тригліцериди, ммоль/л	0,85[0,69;0,94] P3-0 P6-0	3,12[2,44;5,19] P6-3 P6-0	2,3[1,99;3,23] P6-3 P3-0	P6-3=0,003 P60=0,0000000001 P3-0=0,000095
ЛПНЩ, ммоль/л	3,24[1,87;3,54] P6-0	4,08[3,7125;4,975] P6-3 P6-0	3,42[3,05;3,67] P6-3	P6-3=0,000002 P6-0=0,000001
ЛПВЩ, ммоль/л	1,25[1,03; 1,54] P6-0 P3-0	0,87[0,8;0,94] P6-3 P6-0	0,99[0,87;1,1] P3-0 P6-3	P6-3=0,006 P6-0=0,000006 P3-0=0,003
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,39[0,31; 0,43] P3-0	1,40[1,085;2,265] P6-3 P6-0	1,06[0,8975;1,6] P6-3 P3-0	P6-3=0,02 P6-0=0,000000000085 P3-0=0,000000007(6,9e-10)

Примітки:

p 6-0 – достовірність відмінностей між показниками дослідної групи та групи контролю (p<0,05);

p 3-0 - достовірність відмінностей між показниками групи порівняння та групи контролю (p<0,05);

p 6-3 - достовірність відмінностей між показниками дослідної групи та групи порівняння (p<0,05).

Оригінальні дослідження

дослідній групі – 6,31[5,634;7,27] ммоль/л: його значення на 13,79% (P 6-3=0,0005) перевищувало відповідне в осіб групи порівняння (5,44[4,9775;6,0275] ммоль/л) і на 23,93% (P 6-0=0,000000002) – в осіб контрольної групи (4,8[3,89;5,19] ммоль/л). Рівень загального холестеролу в осіб групи порівняння (5,44[4,9775;6,0275] ммоль/л) на 11,76% (P 3-0=0,001) перевищував рівень загального холестеролу в осіб контрольної групи (4,8[3,89;5,19] ммоль/л).

Середні значення тригліцеридів у дослідній групі (3,12[2,44;5,19] ммоль/л) достовірно (P6-3=0,003) перевищували, на 26,28%, середні значення тригліцеридів в осіб групи порівняння (2,3[1,99;3,23] ммоль/л). Середні значення тригліцеридів у дослідній групі, а також у групі порівняння достовірно (P3-0=0,000095 і P6-0<0,01 відповідно) перевищували рівень тригліцеридів в осіб контрольної групи (0,85[0,69;0,94] ммоль/л) – на 72,76% і 63,04%, відповідно.

Аналогічні зміни виявлені при дослідженні вмісту ЛПДНЩ у сироватці крові. Середні значення ЛПДНЩ у дослідній групі становили 1,40[1,085;2,265] ммоль/л і на 24,29% (P6-3=0,02) перевищували середні значення групи порівняння (1,06[0,8975;1,6] ммоль/л) та на 72,14% (P6-0<0,01) – середні значення в осіб контрольної групи (0,39[0,31; 0,43] ммоль/л).

Рівень ЛПНЩ в осіб дослідної групи (4,08[3,7125;4,975] ммоль/л) достовірно (P6-0=0,000001) перевищував рівень ЛПНЩ контрольної групи 3,24[1,87;3,54] ммоль/л, тоді як рівень ЛПНЩ в осіб групи порівняння (3,42[3,05;3,67] ммоль/л) достовірно не відрізнявся від значень групи контролю (P3-0=0,08).

Середні значення ЛПВЩ у дослідній групі (0,87[0,8;0,94] ммоль/л) на 13,79% (P6-3=0,006) були нижчими, ніж у групі порівняння (0,99[0,87;1,1] ммоль/л) та на 43,68% - ніж у контрольній групі (1,25[1,03; 1,54] ммоль/л (P6-0=0,000006)).

У хворих обох груп (ДГ та ГП) середні значення кортизолу та пролактину (у жінок) перевищували значення контрольної групи. Особливостями дослідної групи були достовірно більші середні значення рівня кортизолу, пролактину (у жінок) порівняно з групою порівняння та групою контролю. Середні значення рівня ТТГ достовірно не змінювались.

Обговорення. У хворих на декомпенсований ЦД 2-го типу на ґрунті МС, як за наявності ВХС, так і без, достовірно підвищений вміст ЗХС, тригліцеридів, ЛПДНЩ і знижений – ЛПВЩ, порівняно з практично здоровими особами. При цьому в пацієнтів із МС за наявності ВХС ці показники достовірно значніші, порівняно з пацієнтами без ВХС.

Лише за наявності ВХС у пацієнтів з декомпенсованим ЦД 2-го типу на ґрунті МС достовірно зростає вміст у крові ЛПНЩ – порівняно як із практично здоровими особами, так і з особами без наявності ВХС, що може вказувати на атерогенез [18].

Підтвердженням синдрому патології в даному випадку є прямо пропорційне збільшення

проатерогенних фракцій показників жирового обміну.

Прикладом цього є вплив кортизолу, що здійснюється за рахунок його регуляції ліпідного метаболізму через підвищення активності ферменту 11 β -HSD1, що стимулює перетворення неактивної форми кортизолу в активну [19, 20], зумовлює поглиблення атерогенних змін, оскільки підвищення його рівня стимулює ліпогенез.

У даному випадку спостерігається патогенетична взаємозалежність показників гормонального спектра, його регуляторний вплив на різні ланки обмінних зрушень. Підтвердженням цього є відсутність активації інсуліну при МС, ускладненому як ВХС із ЦД 2-го типу, так і з ЦД без ВХС, що вказує на спільність патогенетичних ланок. Спорідненість таких показників гормонального обміну, а саме збільшення кортизолу та пролактину в групах ЦД як зі ВХС, так і без ВХС.

Також стабільний рівень ТТГ зумовлений антагоністичним різнонаправленим впливом на нього, з одного боку, кортизолу, з іншого – пригніченням його активності інсуліном [21].

Вивчена нами діагностична схема відповідає специфічному патогенетичному процесу в розвитку даної синдромної патології, першими клінічними проявами якого є МС без ускладнень з наступним розвитком ЦД 2-го типу як ВХС, так і без ВХС.

Висновок

Таким чином, метаболічний синдром є прикладом розвитку синдромної патології і патогенетично та клінічно пов'язаний із ЦД 2-го типу як із вінцевою хворобою серця, так і без неї, і це є основою його лікування та профілактики.

Конфлікт інтересів.

Гонорар: не задекларовано.

Дослідження є частиною науково-дослідної роботи кафедри пропедевтики внутрішньої медицини ЛНМУ імені Данила Галицького: «Особливості клінічного перебігу хронічної патології з врахуванням коморбідності».

Список літератури

1. Sarwar N, Gao P, Kondapally Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: A collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010;375(9733):2215-22. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60484-9.
2. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143(8):254-43. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000950.
3. Gromnatska N, Lemishko B, Kulya O, Pasichna I, Beliusova V, Petrushchak I. Gender related peculiarities of metabolic syndrome in children. *Georgian Med News*. 2022;324:78-86.
4. Gromnatska NM, Sklyarova OY, Kulya OO. Insulin resistance: metabolic and somatic changes in children. *International Journal of Endocrinology*. 2022;18(4):219-25.
5. Karaca Z, Grossman A, Kelestimur F. Investigation of the Hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) axis: a contemporary synthesis. 2021;22(2):179-204. doi: 10.1007/s11154-020-09611-

3.

6. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-88. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455.

7. Shams-Alizadeh N, Mehrbizadeh Honarmand M, Hashemi SE, Davoudi I. The latency period between type 2 diabetes and development of Coronary Artery Disease based on psychological factors. *Clin Epidemiol Glob Heal*. 2020 Mar;8(1):257-64.

8. Almeida C, Monteiro C, Silvestre S. Inhibitors of 11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1 as Potential Drugs for Type 2 Diabetes Mellitus - A Systematic Review of Clinical and In Vivo Preclinical Studies. *Sci Pharm*. 2021 Jan 5;89(1):5.

9. Jin Y, Wei D, Liu P, Chen F, Li R, Zhang J, et al. Serum Cortisol, 25 (OH)D, and Cardiovascular Risk Factors in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Endocrinol*. 2022 Jun 18;2022:5680170. DOI: 10.1155/2022/5680170.

10. Lopez-Vicchi F, De Winne C, Brie B, Soriano E, Ladyman SR, Becu-Villalobos D. Metabolic functions of prolactin: Physiological and pathological aspects. *J Neuroendocrinol*. 2020;32(11):12888. DOI: 10.1111/jne.12888.

11. Ponce AJ, Galván-Salas T, Lerma-Alvarado RM, Ruiz-Herrera X, Hernández-Cortés T, Valencia-Jiménez R, et al. Low prolactin levels are associated with visceral adipocyte hypertrophy and insulin resistance in humans. *Endocrine*. 2020;67(2):331-43. DOI: 10.1007/s12020-019-02170-x.

12. de Vries TI, Kappelle LJ, van der Graaf Y, de Valk HW, de Borst GJ, Nathoe HM, et al. Thyroid-stimulating hormone levels in the normal range and incident type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol*. 2019;56(4):431-40. DOI: 10.1007/s00592-018-1231-y.

13. Macotela Y, Triebel J, Clapp C. Time for a New

Perspective on Prolactin in Metabolism. *Trends Endocrinol Metab*. 2020;31(4):276-86. DOI: 10.1016/j.tem.2020.01.004.

14. Teixeira PFDS, Dos Santos PB, Pazos-Moura CC. The role of thyroid hormone in metabolism and metabolic syndrome. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2020;11:2042018820917869. DOI: 10.1177/2042018820917869.

15. Pilz S, Theiler-Schwetz V, Trummer C, Keppel MH, Grübler MR, Verheyen N, et al. Associations of Serum Cortisol with Cardiovascular Risk and Mortality in Patients Referred to Coronary Angiography. *J Endocr Soc*. 2021;5(5):1-9.

16. Duran EK, Aday AW, Cook NR, Buring JE, Ridker PM, Pradhan AD. Triglyceride-Rich Lipoprotein Cholesterol, Small Dense LDL Cholesterol, and Incident Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(17):2122-35. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.02.059.

17. Boren J, Chapman MJ, Krauss RM, Packard CJ, Bentzon JF, Binder CJ, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2020;41(24):2313-30.

18. Malakar AK, Choudhury D, Halder B, Paul P, Uddin A, Chakraborty S. A review on coronary artery disease, its risk factors, and therapeutics. *J Cell Physiol*. 2019;234(10):16812-23. DOI: 10.1002/jcp.28350.

19. Fotakis P, Kothari V, Thomas DG, Westerterp M, Molusky MM, Altin E, et al. Anti-Inflammatory Effects of HDL (High-Density Lipoprotein) in Macrophages Predominate Over Proinflammatory Effects in Atherosclerotic Plaques. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019 Dec;39(12):253-72. DOI: 10.1161/ATVBAHA.119.313253.

20. Ben-Aicha S, Badimon L, Vilahur G. Advances in HDL: Much more than lipid transporters. *Int J Mol Sci*. 2020;21(3):732. DOI: 10.3390/ijms21030732.

Відомості про авторів

Чмир Наталія Василівна – асистент кафедри пропедевтики внутрішньої медицини, доктор філософії, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна. <https://orcid.org/0000-0001-8208-7303>.

Дутка Роман Ярославович – д-р мед.наук, професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна.

Дроник Ірина Степанівна – канд. мед. наук, доц. кафедри пропедевтики внутрішньої медицини, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна. <http://orcid.org/0000-0002-2274-4022>.

Абрагамович Христина Ярославівна – канд. мед. наук, доц. кафедри пропедевтики внутрішньої медицини, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна. <https://orcid.org/0000-0002-0557-0227>.

Діденко Оксана Зеновіївна – канд. мед. наук, асистент кафедри пропедевтики внутрішньої медицини Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна. <https://orcid.org/0000-0002-5690-5429>.

Федечко Мар'яна Йосипівна – канд.мед.наук, доц. кафедри сімейної медицини ФПДО, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна.

Дробінська Наталія Вікторівна – асистентка кафедри, доктор філософії, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна. <https://orcid.org/0000-0002-4714-3688>.

Леонтєва Зоряна Романівна – канд.мед.наук, доцент кафедри фізичного виховання і спортивної медицини, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна. <https://orcid.org/0000000340419749>.

Information about the authors

Chmyr Nataliya – PhD in Medical Science, Assistant Professor at Department of Propaedeutic of Internal Medicine, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine. <https://orcid.org/0000-0001-8208-7303>.

Dutka Roman – Professor, MD, PhD in Medical Science, Honored Doctor of Ukraine, Head of Department of Propaedeutic of Internal Medicine, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine.

Оригінальні дослідження

Dronyk Iryna – PhD in Medical Science, Associate Professor at the Department of Propedeutics of Internal medicine, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine. <http://orcid.org/0000-0002-2274-4022>.

Abrahamovych Khrystyna – MD, PhD in Medical Science, Associate Professor at the Department of Propaedeutic of Internal Medicine, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine. <https://orcid.org/0000-0002-0557-0227>.

Didenko Oksana - PhD in Medical Science, Assistant Professor at the Department of Propedeutics of Internal medicine, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine. <https://orcid.org/0000-0002-5690-5429>.

Fedechko Mar'iana - PhD in Medical Science, Associate Professor at the Department of Family Medicine, Faculty of Postgraduate Education Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine.

Drobins'ka Nataliia – PhD, Assistant Professor, Department of Internal Medicine N 1, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine. <https://orcid.org/0000-0002-4714-3688>.

Leont'yeva Zoryana - PhD in Medical Science, Associate professor, Department of Physical Education and Sports Medicine, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine. <https://orcid.org/0000000340419749>.

Надійшла до редакції 15.11.23

Рецензент – проф. Федів О.І.

*© Р.Я. Дутка, Н.В. Чмир, І.С. Дроник, О.З. Діденко, Х.Я. Абрагамович,
З.Р. Леонт'єва, М.І. Федечко, Н.В. Дробінська, 2023*