

В.О. Сергієнко, Г.І. Суслик, А.М. Урбанович, О.О. Сергієнко

Н-ТЕРМІНАЛЬНИЙ НАТРІЙУРЕТИЧНИЙ МОЗКОВИЙ ПЕПТИД, ПАРАМЕТРИ ІНСУЛІНОВОЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ ТА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів

ВСТУП

Цукровий діабет (ЦД) вважається еквівалентом ішемічної хвороби серця (ІХС), водночас рівень смертності від ІХС складає 65-80% серед пацієнтів із ЦД, проте практичне значення скринінгу безсимптомних форм коронарного атеросклерозу та "німої" ішемії міокарда за ЦД залишається дискусійним [9, 12]. Відомо, що приєднання та/або прогресування атеросклеротичного ураження коронарних судин у хворих на ЦД 2-го типу є одними з провідних ланок патогенезу серцевої недостатності (СН) і причин високої смертності таких пацієнтів [9, 12, 11]. Крім традиційних чинників ризику розвитку атеросклерозу, для ЦД 2-го типу характерні й специфічні – гіперглікемія, гіперінсулінемія та інсулінова резистентність (ІР), ендотеліальна дисфункція, порушення коагуляційних властивостей крові тощо [1, 9]. Аналіз низки досліджень виявив, що верифікація діагнозу "ЦД 2-го типу" одночасно означає підвищення ризику приєднання та/або прогресування ІХС [4, 9, 13].

Відкриття родини натрійуретичних пептидів дало серйозний поштовх до зміни поглядів на фізіологію міокарда та патофізіологію низки серцево-судинних захворювань (ССЗ). Зокрема, вважається, що підвищення концентрації мозкового натрійуретичного пептиду (BNP) і/або неактивного N-термінального фрагмента BNP (NT-proBNP) у крові є специфічним і прогностичним біомаркером розвитку СН за багатьох клінічних станів [2]. Відомо, що NT-proBNP має натрійуретичні, діуретичні, гіпотензивні та судинорозширювальні властивості, пригнічує активність симпатичних волокон серця, є інгібітором ренін-ангіотензин-альдостеронової системи та справляє розслаблюючий вплив на міокард [9]. Зокрема, NT-proBNP через вплив на стан гуанілатциклазної системи сприяє дилатації коронарних артерій [7, 8]. Вважається, що транзиторна та/або тривала ішемія безпосередньо призводить до напруження стінки міокарда та розвитку

"біомеханічного" стресу, який, у свою чергу, індукує синтез і секрецію BNP із кардіоміоцитів [7-9, 15]. Натомість, незважаючи на сучасні досягнення в медицині, проблеми, пов'язані з ранньою діагностикою ІХС у хворих на ЦД 2-го типу, остаточно не вирішено. Оскільки основним патогенетичним підґрунтям розвитку ЦД 2-го типу є ІР, вивчення патофізіологічного взаємозв'язку між вмістом NT-proBNP і параметрами ІР є надто актуальним.

Мета дослідження: визначити концентрації NT-proBNP, параметри інсулінової резистентності в крові та їх кореляційний взаємозв'язок у хворих на ЦД 2-го типу з ІХС.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Обстежено 65 хворих на ЦД 2-го типу та ІХС (середній вік $56 \pm 8,4$ року, середня тривалість захворювання $9,2 \pm 5,5$ року); 30 хворих на ІХС із фізіологічним глюкозотолерантним тестом (ГТТ); 22 пацієнти з ЦД 2-го типу без верифікованої ІХС. Досліджувані групи були порівнянними за віком і тривалістю захворювання ($p > 0,05$). Контрольну групу склали 10 практично здорових людей.

Діагностику та визначення ступеня компенсації ЦД 2-го типу, верифікацію діагнозу ІХС проводили згідно з [16]. Концентрацію глюкози в крові визначали глюкозооксидазним методом; імунореактивного інсуліну (ІРІ) – за допомогою тест-наборів Immunotech Insulin IRMA (Чехія); NT-proBNP – за допомогою комерційних наборів фірми Biomedica (Австрія) з використанням методу твердофазного ензимозв'язаного аналізу (ELISA). Індекс гомеостатичної моделі оцінки ІР (Homeostasis model assessment, HOMA-IP) розраховували за формулою: $G_0 \times \text{Ins}_0 / 22,5$, де G_0 – рівень глюкози в крові натще (ммоль/л), Ins_0 – вміст ІРІ у крові натще. HOMA-індекс функції бета-клітин (HOMA-ФБК) розраховували за формулою: $\text{Ins}_0 \times 20 / (G_0 - 3,5)$, де G_0 – рівень глюкози в крові натще (ммоль/л), Ins_0 – вміст ІРІ у

крові натще. Статистичний аналіз проводили за допомогою програми "Статистика 6" [6]. Обстеження хворих проводили відповідно до вимог Гельсінської декларації (2004).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

У результаті проведених досліджень встановлено, що у хворих на ІХС із фізіологічним ГТТ рівень ІРІ статистично не відрізнявся від показників контрольної групи (табл. 1).

Вміст ІРІ у пацієнтів із ЦД 2-го типу без верифікованої ІХС перевищував рівень ІРІ у 1-й групі в 1,8 разу, а найбільш виражена гіперінсулінемія спостерігалась у хворих на ЦД 2-го типу з верифікованою ІХС (концентрація ІРІ підвищена у 2,5 разу). Зміни концентрації ІРІ супроводжувались аналогічними зсувами індексів НОМА-ІР і НОМА-ФБК. Опрацювавши дані показників, що характеризують параметри ІР, ми виявили, що у хворих на ЦД 2-го типу з ІХС показник НОМА-ІР був найвищим, а показник НОМА-ФБК – найнижчим. Аналіз вмісту NT-proBNP у крові об-

стежених виявив, що найнижчі рівні фрагменту BNP спостерігались у хворих на ЦД 2-го типу без верифікованої ІХС. У пацієнтів з ІХС і з фізіологічним ГТТ рівень NT-proBNP був підвищеним в 1,2 разу порівняно з показником у 2-й групі (пацієнти з ЦД 2-го типу без ознак ССЗ). Вірогідне збільшення вмісту NT-proBNP відзначено в 3-й групі (пацієнти з ЦД 2-го типу та діагностованою ІХС).

Кореляційний аналіз виявив у хворих на ЦД 2-го типу з ІХС середньої сили позитивний кореляційний зв'язок між показниками НОМА-ІР і NT-proBNP (табл. 2).

Отримані результати дослідження вмісту NT-proBNP у крові дозволяють висловити припущення, що тиск на стінку міокарда у хворих на ЦД 2-го типу з ІХС є значно більшим, ніж у пацієнтів з ІХС без ознак порушення вуглеводного обміну, що узгоджується зі свідченнями, що у таких пацієнтів спостерігається більш масивне атеросклеротичне ураження коронарних судин і більш виражена ішемія серця, яка при-

Таблиця 1

Рівні циркулюючого інсуліну, NT-proBNP, НОМА-ІР і НОМА-ФБК у досліджуваних групах (M±m)

| Показники | Контрольна група (n=10) | Хворі на ІХС із фізіологічним ГТТ (n=30) | Хворі на ЦД 2-го типу (n=87) | |
|---------------------|-------------------------|--|--|--|
| | | | без ІХС (n=22) | з ІХС (n=65) |
| Інсулін, мкМО/мл | 10,21±0,34 | 11,23±0,45 p>0,05 | 19,06±0,35 p<0,01 p ₁ <0,01 | 25,41±0,36 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,01 |
| NT-proBNP, фмоль/мл | 214,1±14,9 | 378,3±43,5 p<0,01 | 258,6±17,4 p<0,01 p ₁ <0,01 | 562,3±52,3 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,01 |
| НОМА-ІР | 2,31±0,14 | 2,42±0,12 p>0,05 | 9,18±0,23 p<0,01 p ₁ <0,01 | 12,42±0,21 p<0,01 p ₁ <0,01 p ₂ <0,05 |
| НОМА-ФБК | 2,4±0,1 | 2,2±0,2 p>0,05 | 1,3±0,3 p<0,01 p ₁ <0,01 | 0,8±0,2 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,01 |

Примітка: p – відносно контрольної групи, p₁ – відносно 1-ї групи, p₂ – відносно 2-ї групи.

Таблиця 2

Показники кореляції між НОМА-ІР і NT-proBNP у досліджуваних групах

| Показник кореляції | Хворі на ІХС із фізіологічним ГТТ (n=30) | Хворі на ЦД 2-го типу без ІХС (n=22) | Хворі на ЦД 2-го типу з ІХС (n=65) |
|--------------------|--|--------------------------------------|------------------------------------|
| r | 0,25 | 0,28 | 0,53 |

зводить до "біомеханічного" стресу міокарда [7, 9].

Крім того, збільшення вмісту NT-proBNP у хворих на ЦД 2-го типу та ІХС може опосередковано свідчити про ранній і прогресуючий розвиток патології серця, що призводить до СН [9, 14]. Отже, наявність дифузного атеросклерозу коронарних судин у хворих на ІХС, що розвинувся на тлі ЦД 2-го типу, супроводжується вираженим збільшенням концентрації в крові NT-proBNP – важливого маркера розвитку СН, який може слугувати також облігатним показником тяжкості ішемії у таких пацієнтів. На підставі аналізу проведених досліджень можна дійти висновку, що зміна показників концентрації NT-proBNP може бути не лише маркером для діагностики СН у хворих на ЦД 2-го типу з ІХС, але й показником поширеності ішемії, що полегшить можливість прогнозувати віддалений розвиток тяжких "коронарних станів", що узгоджується з даними низки авторів [3, 5, 8, 10].

Отже, можна припустити, що рівень у крові NT-proBNP може бути маркером прогресування інсулінової резистентності.

ВИСНОВКИ

1. У хворих на ЦД 2-го типу та ІХС спостерігається виражене підвищення концентрації циркулюючого ІРІ в крові.

2. У хворих на ЦД 2-го типу та ІХС виявлено вірогідно високий вміст NT-proBNP у крові.

3. Між показниками концентрації NT-proBNP у крові та параметрами НОМА-ІР існує середньої сили позитивний кореляційний зв'язок.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Атрощенко Е.Г.* Сердечная недостаточность у больных сахарным диабетом 2 типа: проблемы и решения / Е.Г. Атрощенко // *Сердечная недостаточность*. – 2009. – Т. 9, №6. – С. 300-303.
2. *Барабаш О.Л.* Возможность использования N-терминального фрагмента BNP как маркера мультифокального атеросклероза у больных ишемической болезнью сердца / О.Л. Барабаш // *Российский кардиол. ж.* – 2012. – №3. – С. 103-107.
3. *Воронков Л.Г.* Хронічна серцева недостатність / Л.Г. Воронков // *Настанова з кардіології*. – К.: Моріон, 2009. – 1300 с.
4. *Гуревич М.А.* Особенности патогенеза и лечения ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности и артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом / М.А. Гуревич // *Клин. мед.* – 2005. – №1. – С. 4-9.
5. *Зуева Н.А.* Натрийуретический пептид – независимый предиктор сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом / Н.А. Зуева, А.С. Ефимов // *Лікарська справа*. – 2006. – №3. – С. 25-27.
6. *Лапач С.Н.* Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, АВ. Чубенко, П.Н. Бабиц. – К.: Морион, 2000. – 320 с.
7. *Леженко Г.О.* Рівень мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) в сироватці крові дітей, хворих на цукровий діабет, залежно від тривалості перебігу хвороби / Г.О. Леженко // *Клин. педиатрия*. – 2008. – №6(15). – С. 48-54.
8. *Нагорная В.Г.* Клініко-інструментальні і біохімічні маркери розвитку хронічної серцевої недостатності у хворих з ішемічною хворобою серця та цукровим діабетом 2-го типу / В.Г. Нагорная // *Експер. клін. мед.* – 2011. – №3(52). – С. 75-78.
9. *Сергієнко В.О.* Ранняя диагностика функционально-структурных нарушений сердечно-сосудистой системы у хворих на цукровий діабет 2 типу (огляд літератури та власних досліджень / В.О. Сергієнко, О.О. Сергієнко, А.С. Єфімов // *Журн. АМН України*. – 2010. – Т. 16, №4. – С. 630-650.
10. *Скворцов А.А.* Система натрийуретических пептидов. Патофизиологическое и клиническое значение при хронической сердечной недостаточности / А.А. Скворцов // *Кардиология*. – 2003. – Т. 43, №8. – С. 83-90.
11. *Соколов Е.І.* Пошкодження міокарду і судин при цукровому діабеті / Е.І. Соколов // *Тер. арх.* – 2005. – №12. – С. 9-13.
12. *Prediction of mortality using measures of cardiac autonomic dysfunction in the diabetic and nondiabetic population: the MONICA/KORA Augsburg Cohort study / D. Ziegler, C.P. Zental, S. Perz [et al.] // Diabetes Care*. – 2008. – Vol. 31, №3. – P. 556-561.
13. *Heeschen C.* NT-Pro-BNP levels for dynamic risk stratification of patients with ACS / C. Heeschen // *Circulation*. – 2004. – Vol. 110. – P. 3206-3212.
14. *D'Souza S.P.* BNP: a good omen in myocardial ischemia? / S.P. D'Souza // *Heart*. – 2008. – Vol. 89. – P. 707-709.
15. *Richards M.* Comparison of BNP for assessment of cardiac heart disease / M. Richards, M. Nicholls // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2009. – Vol. 47, №1. – P. 61-64.
16. *Ryden L.* Task force on diabetes and cardiovascular disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) / L. Ryden, E. Standl, M. Bartnik // *Eur. Heart J.* – 2008. – Vol. 28, №1. – P. 88-136.

РЕЗЮМЕ

N-терминальний натрийуретический пептид мозга, параметри інсулінової резистентності у больних сахарним діабетом 2-го типу і ішемічної болєзньє сердця
В.А. Сергиенко, Г.И. Суслик, А.М. Урбанович, А.А. Сергиенко

Целью исследования было изучение концентрации фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), параметров инсулиновой резистентности (ИР) у больнх СД 2-го типа с ИБС. Обследовано 65 больнх СД 2-го типа с ИБС, 22 пациента СД 2-го типа без верифицированной ИБС, 30 больнх с ИБС и физиологическим глюкозотолерантным тестом. Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту и продолжительности заболевания. В крови больнх определяли концентрацию иммунореактивного инсулина, NT-proBNP, показатели инсулиновой резистентности. Установлено, что у больнх СД 2-го типа и ИБС наблюдается повышение уровня циркулирующего инсулина в крови; выявлена наиболее высокая концентрация NT-proBNP в крови, что может быть косвенным показателем распространенности ишемии миокарда и служить маркером отдаленного прогноза развития кардиальных катастроф. Между показателями ИР и концентрацией NT-proBNP существует средней силы положительная корреляционная связь.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, ишеміческая болєзньє сердця, NT-proBNP, інсулінової резистентність.

SUMMARY

N-terminal brain natriuretic peptide, parameters of insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary heart disease
V. Serhiyenko, G. Suslik, A. Urbanovich, A. Serhiyenko

The aim was to study the concentration of the fragment of brain natriuretic peptide (NT-proBNP), parameters of insulin resistance (IR) in patients with type 2 diabetes and CAD. A total of 65 patients with type 2 diabetes mellitus and CHD, 22 patients with type 2 diabetes mellitus without verified coronary artery disease, 30 patients with coronary artery disease and a physiological glucose tolerance test. Study groups were matched for age and duration of illness. Levels of immunoreactive insulin, NT-proBNP, indices of insulin resistance in the blood of patients were observed. It was established, that patients with type 2 diabetes mellitus with CHD experienced higher circulating levels of insulin in the blood, revealed timber Most high NT-proBNP concentration in the blood, which may be an indirect indicator of the prevalence of myocardial ischemia and a marker of long-term prognosis of cardiac accidents. Between indices of insulin resistance and the concentration of NT-proBNP exists medium strength positive correlation.

Key words: type 2 diabetes mellitus, coronary heart disease, NT-proBNP, insulin resistance.

Дата надходження до редакції 21.08.2012 р.