МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО

Кваліфікаційна наукова праця

на правах рукопису

ЧМИР НАТАЛІЯ ВАСИЛІВНА

УДК: 616.12 – 005.4 + 616.379 – 008.65 + 616 – 056.5) - 07

ДИСЕРТАЦІЯ

ІШЕМІЧНА ХВОРОБА СЕРЦЯ ТА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ НА ГРУНТІ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ: ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ, КЛІНІЧНІ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКИ, ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ

222 – медицина

22 – охорона здоров'я

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____Н.В.Чмир

Науковий керівник

Дутка Роман Ярославович,

доктор медичних наук, професор

АНОТАЦІЯ

Чмир Н.В. Ішемічна хвороба серця та цукровий діабет 2 типу на грунті метаболічного синдрому: патогенетичні механізми, клінічні взаємозв'язки, оптимізація лікування. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина (22 – Охорона здоров'я) – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, Львів, 2023.

Мета дослідження - оптимізувати діагностику та ефективність лікування хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) і цукровий діабет (ЦД) 2 типу за наявності метаболічного синдрому (МС) на основі вивчення клінічних проявів синтропічної патології, показників вуглеводного обміну та ліпідного спектру крові, вмісту у крові кортизолу, пролактину, тиреотропного гормону (ТТГ), вільного тироксину (вТ4) та змін ехокардіографічних показників.

Завдання дослідження:

1. З'ясувати особливості загальноклінічних показників, параметрів вуглеводного, ліпідного обміну та гормонального спектру, ультрасонографічних показників серця у пацієнтів з метаболічним синдромом.
2. Встановити особливості клінічних проявів, змін параметрів вуглеводного, ліпідного, гормонального обміну, ультрасонографічних показників серця у пацієнтів з ішемічною хворобою серця на грунті метаболічного синдрому та вивчити їх взаємозалежність.
3. З'ясувати особливості загальноклінічних симптомів, величин вуглеводного та ліпідного обміну, гормональних показників та змін ультрасонографічних параметрів у пацієнтів з ЦД 2 типу (компенсованим, декомпенсованим) на грунті МС як синтропічної патології.
4. Оцінити стан клінічних проявів, зміни параметрів вуглеводного та ліпідного метаболізму, гормонального статусу, ультрасонографічних параметрів у

пацієнтів з ІХС та ЦД 2 типу (компенсованим, декомпенсованим) на грунті МС та встановити їх взаємозв'язки як синтропічної патології.

5. Оцінити вплив телмісартану на клінічні прояви, зміни показників вуглеводного та ліпідного обмінів, характер гормонального статусу у пацієнтів з ІХС та компенсованим ЦД 2 типу на грунті МС з визначенням критеріїв його ефективності.

При виконанні роботи застосовано наступні методи дослідження: загальноклінічні (скарги, анамнез, об'єктивне обстеження), лабораторні (ліпідний спектр крові, показники вуглеводного обміну, гормонального статусу – з визначенням вмісту у крові кортизолу, пролактину, вільного тироксину та ТТГ гіпофізу), інструментальні (ехокардіографія (ЕхоКГ)), статистичні – з використанням програм Microsoft Office Excel 2013 та «Statistica 10.0».

Відповідно до поставлених завдань обстежено 319 осіб з МС, які розподілено у 6 клінічних груп, в залежності від наявності чи відсутності у них ІХС та ЦД 2 типу: першу групу склали 82 пацієнти з МС, другу – 39 хворих з компенсованим ЦД 2 типу на грунті МС, третю – 35 осіб з декомпенсованим ЦД 2 типу на грунті МС, четверту – 44 пацієнти з ІХС, що виникла на грунті МС, п'яту – 44 хворі з ІХС та компенсованим ЦД 2 типу на грунті МС, шосту – 75 пацієнтів з ІХС та декомпенсованим ЦД 2 типу на грунті МС. До контрольної групи увійшли 40 практично здорових осіб. Серед включених у дослідження пацієнтів 30,1% (96 із 319) склали чоловіки і 69,9 % (223 із 319) – жінки, віком від 29 до 60 років.

На першому етапі дисертаційної роботи усім пацієнтам проведені наступні дослідження: загальноклінічне; лабораторні (ліпідний спектр – вміст у крові загального холестеролу (ЗХС), холестеролу ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), холестеролу ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ), холестеролу ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), тригліцеридів (ТГ), коефіцієнт атерогенності (КА); показники вуглеводного обміну - рівень глюкози капілярної крові натще, інсуліну, глікозильованого гемоглобіну (HbAlc), індекс

HOMA; гормональний статус); ЕхоКГ; статистичну обробку отриманих результатів.

Для верифікації МС використано критерії Міжнародної федерації діабету (International Diabetes Federation, IDF), з обов'язковою наявністю в пацієнта абдомінального ожиріння (з окружністю талії (ОТ) ≥ 94 см для чоловіків та ОТ ≥ 80 см для жінок) та двох і більше факторів ризику: рівень ТГ > 1,7 ммоль/л і ХС ЛПВЩ < 1,03 ммоль/л у чоловіків та < 1,25 ммоль/л у жінок або застосування антиліпідемічної терапії; рівень артеріального тиску (АТ) > 130/85 мм рт. ст. або наявна антигіпертензивна терапія; глікемія натще > 5,6 ммоль/л.

ІХС діагностували згідно клінічних даних відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів (ESC) і Американської асоціації серця (AHA). У пацієнтів з ІХС були стабільна стенокардія (що підтверджено результатами велоергометрії) I-II ФК (згідно класифікації Канадської асоціації кардіологів) та серцева недостатність I-II ФК (згідно класифікації NYHA), про що свідчили результати проведених раніше обстежень (згідно рекомендацій Європейського товариства кардіологів), наявні у відповідній документації.

ЦД 2 типу діагностовано у відповідності до рекомендацій Американської діабетичної асоціації (ADA) та Європейської асоціації з вивчення цукрового діабету (EASD), за наявності одного з діагностичних критеріїв ЦД: глікемія натще ≥ 7,0 ммоль/л; або рівень глюкози крові через 2 години після навантаження ≥ 11,1 ммоль/л (за результатами перорального тесту толерантності до глюкози); або наявні симптоми гіперглікемії і випадково діагностоване підвищеного рівня глюкози капілярної крові ≥ 11,1 ммоль/л; або рівень HbAlc > 6,5%. Критерієм діагностики декомпенсованого ЦД 2 типу було значення HbAlc ≥ 7,5 %, згідно рекомендацій IDF.

Виявлено, що за наявності лише МС, поряд із зростанням маси тіла, індексу маси тіла (ІМТ), ОТ, АТ (наявність артеріальної гіпертензії (АГ) I ступеня) та підвищенням концентрації у крові глюкози ($p<0,05$), спостерігається статистично

значиме підвищення щодо осіб контрольної групи вмісту у крові інсуліну, HbAlc, а також індексу HOMA. Зростають також, у порівнянні з практично здоровими особами, рівні ТГ, ХС ЛПДНЩ та КА ($p<0,05$); підвищується вміст у крові пролактину у жінок ($p<0,05$), ТТГ (статистично значимо лише у жінок), кортизолу ($p<0,05$), що асоціюється з нормальними величинами вТ4 (у чоловіків і жінок) та структурними змінами міокарда (збільшенням розмірів лівого передсердя (ЛП) і товщини міжшлуночкової перегородки (МШП), $p<0,05$) і, очевидно, є передумовою для виникнення ІХС та ЦД. Наявний прямий середньої сили кореляційний зв'язок між кортизолом і пролактином у жінок ($r=0,30$, $p<0,05$) та між кортизолом і ТТГ у чоловіків ($r=0,33$, $p<0,05$).

У пацієнтів з ІХС на грунті МС достовірно вищі, у порівнянні з контролем, рівні глюкози крові натще, HbAlc, інсуліну та індексу HOMA-IR. У цих хворих достовірно вищі щодо практично здорових осіб не лише значення ТГ та ХС ЛПДНЩ, а й рівні ЗХС і ХС ЛПНЩ, а також нижчий (найнижчий серед усіх досліджуваних груп) вміст у крові ХС ЛПВЩ ($p<0,05$). Наявні також зміни гормонального спектру: у чоловіків підвищений вміст у крові ТТГ (щодо контролю і щодо осіб з МС, $p<0,05$), нормальні значення пролактину та вТ4 і підвищений (у 2,2 рази, $p<0,05$) рівень кортизолу; у жінок рівні кортизолу та пролактину не перевищують значень здорових осіб, однак достовірно зростає рівень ТТГ ($p<0,05$). В осіб цієї групи збільшені, у порівнянні з контролем ($p<0,05$), не лише товщина МШП і розмір ЛП, а й ТЗС ЛШ та КДР ЛШ. Наявний прямий кореляційний зв'язок між ТТГ і ХС ЛПДНЩ ($r=0,36$), між ТТГ і ТГ ($r=0,35$), зворотний – між кортизолом і ХС ЛПВЩ ($r=-0,3$), $p<0,05$.

У пацієнтів з ЦД 2 типу на грунті МС, у порівнянні з контролем, незалежно від ступеня компенсації, достовірно більші маса тіла, ІМТ, ОТ, підвищені рівні САТ і ДАТ ($p < 0,05$), а також зростає вміст у крові ЗХС, ТГ та ЛПДНЩ ($p < 0,05$). Однак наявні достовірні відмінності між показниками вуглеводного обміну, гормонального спектру та даними ЕхоКГ, залежно від ступеня компенсації ЦД. Декомпенсованому ЦД 2 типу на грунті МС властиве більш виражене підвищення рівня глюкози крові натще, HbAlc та індексу HOMA ($p<0,05$), тоді як лише за

наявності компенсованого ЦД спостерігається достовірне збільшення рівня інсуліну (щодо декомпенсованого ЦД та щодо контролю). Виявлено зміни гормонального спектру: зростання (щодо групи контролю) вмісту у крові ТТГ ($p=0,02$), поряд з нормальними значеннями кортизолу, спостерігали за наявності компенсованого ЦД 2 типу, тоді як підвищений рівень кортизолу ($p=0,0002$) і вміст у крові ТТГ в межах референтних значень – в осіб з декомпенсованим ЦД. Рівень пролактину у жінок достовірно підвищений щодо рівня здорових осіб, незалежно від ступеня компенсації ЦД ($p<0,05$). Структурно-функціональні зміни міокарда при компенсованому ЦД 2 типу характеризувались збільшенням розміру (щодо групи контролю) ЛП ($p=0,002$) і товщини МШП ($p<0,05$), а при декомпенсованому, поряд із збільшенням вищевказаних параметрів, зростали ТЗС ЛШ та КДР ЛШ ($p<0,05$). Встановлено прямий середньої сили кореляційний зв'язок між пролактином та кортизолом ($r=0,57$) за наявності компенсованого ЦД і прямий середньої сили між пролактином і ТТГ ($r=0,47$) та обернений між кортизолом і ТТГ ($r=-0,33$) – за наявності декомпенсованого ЦД ($p<0,05$).

Наявність ІХС у пацієнтів з ЦД 2 типу на грунті МС, незалежно від ступеня компенсації ЦД, асоціюється з вираженими змінами антропометричних параметрів, властивих ожирінню ІІІ ступеня, підвищенням рівнів САТ і ДАТ, що відповідає АГ 2 ступеня, та ремоделюванням міокарда, при збереженій ФВ ЛШ.

За умови декомпенсації ЦД 2 типу зміни вуглеводного обміну суттєвіші: вищі значення глюкози крові натще та HbAlc ($p<0,05$), при відсутності зростання рівня інсуліну щодо здорових осіб. Значення індексу HOMA достовірно нижчі у порівнянні з компенсованим ЦД, однак на 57,89% вищі щодо значень здорових осіб ($p<0,05$). Суттєвіші в таких пацієнтів зміни ліпідного спектру крові: достовірно вищі рівні ЗХС (щодо компенсованого ЦД 2 типу та щодо контрольної групи, ТГ (на 19,26% щодо компенсованого ЦД та у 3,02 рази щодо контрольних величин), ХС ЛПНЩ (на 12,35% щодо параметрів здорових осіб), ХС ЛПДНЩ (у 2,87 рази щодо контролю). В той же час, значення ХС ЛПВЩ однаково знижені щодо контролю в усіх пацієнтів з ЦД ($p<0,05$).

При ІХС у поєднанні з компенсованим ЦД 2 типу на грунті МС, у порівнянні з контролем, спостерігали підвищення рівня ТТГ ($p<0,05$) та нормальні значення кортизолу, тоді як за наявності декомпенсованого ЦД відмічали нормальний рівень ТТГ та збільшення вмісту у крові кортизолу і пролактину в жінок ($p<0,05$). Незалежно від компенсації ЦД, значення вТ4 не перевищували параметрів контрольної групи. Наявний прямий середньої сили кореляційний зв'язок між ТТГ і ХС ЛПДНЩ ($r=0,61$), кортизолом і ХС ЛПНЩ ($r=0,68$), пролактином у жінок і ТГ ($r=0,64$) та від'ємний між кортизолом і ХС ЛПВЩ ($r=-0,48$) ($p<0,05$) за наявності компенсованого ЦД та слабкі кореляційні зв'язки між досліджуваними параметрами – у випадку декомпенсованого.

Згідно з результатами логістичної регресії, такі чинники як пролактин (у жінок) та ХС ЛПВЩ мають превентивну дію щодо виникнення ІХС – при їхньому збільшенні ризик появи ІХС зменшується. В той же час такі чинники як ЦД, вік, кортизол, ТТГ, ТГ, КА, ІМТ, HbAlc мають провокуючу дію – при їхньому зростанні зростає й ризик ІХС у пацієнтів з наявністю в анамнезі МС (точність моделі складає 79,4%, специфічність – 77,3%, чутливість – 81,9%).

На другому етапі дослідження 27 пацієнтам з ІХС та компенсованим ЦД 2 типу на грунті МС (14 жінок, 13 чоловіків) у складі комплексного лікування (амлодипін, розувастатин, ацетилсаліцилова кислота, метформін) упродовж 1 міс призначали телмісартан, 80 мг 1 раз на добу (дослідна група). Групу порівняння склали 24 хворих (12 жінок, 12 чоловіків), які в складі комплексного лікування отримували раміприл в дозі 5 мг на добу. Застосування телмісартану в складі комплексного лікування сприяло, поряд з ефективною корекцією АТ, зниженню вмісту у крові ТТГ ($p=0,04$) та зростанню вТ4 ($p=0,02$); зниженню рівня кортизолу ($p=0,82$) та підвищенню (в межах референтних значень) пролактину у жінок ($p=0,007$); достовірному зниженню ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ, глюкози, індексу HOMA та інсуліну, що свідчить про покращення функціонального стану щитоподібної залози, усунення порушень метаболізму, зменшення проявів атерогенезу та інсулінорезистентності. У разі застосування раміприлу в складі стандартної

терапії спостерігали достовірне зниження параметрів АТ, однак позитивна динаміка показників вуглеводного та ліпідного обмінів була достовірно меншою, у порівнянні з такою в осіб дослідної групи, а зміни гормонального спектру були представлені лише тенденцією до зниження вмісту в крові кортизолу.

Наукова новизна дослідження. Вперше з'ясовано патогенетичні і клінічні взаємозв'язки між МС, ІХС та ЦД 2 типу та запропоновано маркери синтропічної патології: показники вуглеводного обміну (індекс HOMA, вміст у крові глюкози та інсуліну, HbAlc) та ліпідного спектру крові (ЗХС, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, ХС ЛПВЩ, ТГ, КА); значення кортизолу, пролактину, вТ4 та ТТГ. Доповнено наукові дані щодо клінічних проявів МС, з появою атерогенної дисліпідемії, інсулінорезистентності, субклінічного гіпотиреозу, а також достовірним підвищенням АТ в межах 1 ступеня АГ. Відмічено прогресування зазначених обмінних порушень за наявності ІХС та ЦД на грунті МС. Вперше встановлено, що в таких пацієнтів антропометричні параметри відповідають ожирінню ІІІ ступеня, рівні АТ - АГ 2 ступеня.

Вперше з'ясовано, що за умов декомпенсації ЦД глибші порушення ліпідного обміну, достовірно вищі значення кортизолу, а у жінок – пролактину, що вказує на кращі компенсаторні можливості щодо відновлення порушень метаболізму в осіб жіночої статі. Вперше встановлено, що вміст у крові інсуліну достовірно зростає лише при компенсованому ЦД, що свідчить про збереження адаптивних механізмів у таких пацієнтів. Доповнено наукові дані щодо ефективності терапії телмісартаном у пацієнтів з ІХС та компенсованим ЦД 2 типу на грунті МС. Вперше встановлено, що такі чинники як пролактин (у жінок) та ХС ЛПВЩ мають превентивну дію щодо виникнення ІХС, тоді як ЦД, вік, кортизол, ТТГ, ТГ, КА, ІМТ, HbAlc мають провокуючу дію.

Результати дослідження мають практичне значення: запропоновано критерії оцінки перебігу ІХС та ЦД 2 типу на грунті МС та прогностичну модель ризику

виникнення ІХС у пацієнтів з МС; обґрунтовано доцільність застосування телмісартану в складі комплексного лікування синтропічної патології.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, цукровий діабет 2 типу, метаболічний синдром, ліпідний спектр крові, функція щитоподібної залози, пролактин, кортизол, телмісартан.

SUMMARY

Chmyr N.V. Coronary Artery Disease and type 2 Diabetes Mellitus complicated by metabolic syndrome: pathogenetic mechanisms, clinical interconnections, and treatment optimisation. –Manuscript.

The thesis is for obtaining the Doctor of Philosophy degree in the field of knowledge 22 Health Care, specialty 222 Medicine – Danylo Halytsky Lviv National Medical University, the Ministry of Health of Ukraine, Lviv, 2023.

The research aim is to optimize both the diagnosis and treatment efficacy in patients with Coronary Artery Disease (CAD) and type 2 Diabetes Mellitus (DM) complicated by metabolic syndrome (MS) on the basis of the clinical manifestations' study of syntropic pathology, carbohydrate metabolism and blood lipid spectrum indicators, cortisol, prolactin, thyroid-stimulating hormone (TSH), free thyroxine (fT4) levels in blood, and changes in echocardiographic indicators.

Research objectives:

6. Define the characteristic features of general clinical indicators, carbohydrate and lipid metabolism as well as hormonal spectrum parameters, and cardiac ultrasonography indicators in patients with metabolic syndrome.
7. Determine the features of clinical manifestations, changes in carbohydrate, lipid, hormone metabolism parameters, and cardiac ultrasonographic parameters in

patients with Coronary Artery Disease complicated by metabolic syndrome (MS) and study their interdependence.

8. Identify the features of general clinical symptoms, values of carbohydrate and lipid metabolism, hormone level indicators and changes in ultrasonographic parameters in patients with both compensated and decompensated type 2 Diabetes Mellitus (DM) complicated by MS which appears as a syntropic pathology.
9. Scrutinize clinical manifestations, changes in carbohydrate and lipid metabolism parameters, hormonal status, and ultrasonographic parameters in patients with Coronary Artery Disease and type 2 Diabetes Mellitus (both compensated and decompensated) complicated by MS and discover their interconnections as those, characteristic of syntropic pathology.
10. Assess the Telmisartan impact on clinical manifestations, changes in carbohydrate and lipid metabolism indicators, and the nature of the hormonal status in patients with CAD and compensated type 2 DM complicated by MS with its effectiveness criteria assessment.

The following research methods were used while conducting the study: general clinical (complaints, medical history, objective examination), laboratory (blood lipid spectrum, indicators of carbohydrate metabolism, hormonal status, measurement of cortisol, prolactin, free thyroxine and thyroid-stimulating hormone (released by the pituitary gland) levels in blood, instrumental (echocardiography (echo)), statistical (Microsoft Office Excel 2013 and "Statistica 10.0" software).

According to the set objectives, 319 people with MS were examined and divided into 6 clinical groups, depending on the presence or absence of CAD and type 2 DM. The first group consisted of 82 patients with MS, the second - 39 patients with compensated type 2 DM complicated by MS, the third - 35 people with decompensated type 2 DM complicated by MS, the fourth - 44 patients with CAD which appeared against the background of MS, the fifth - 44 patients with CAD and compensated type 2

DM complicated by MS, the sixth - 75 patients with CAD and decompensated type 2 DM complicated by MS. The control group consisted of 40 relatively healthy people.

Among the patients involved in the study, 30.1% (96 out of 319) were males and 69.9% (223 out of 319) were females, aged 29 to 60 years.

Firstly, all patients underwent the following examinations within the scope of the thesis completion: general clinical; laboratory (lipid spectrum – the content of total cholesterol (TCH), low-density lipoprotein (LDL) cholesterol, very low-density lipoprotein (VLDL) cholesterol, high-density lipoprotein (HDL) cholesterol, triglycerides (TG), atherogenic coefficient (AC) in blood; indicators of carbohydrate metabolism - fasting capillary blood glucose level, insulin, glycosylated hemoglobin (HbAlc), HOMA-IR index (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance); hormonal status); echocardiography; statistical processing of the obtained results.

The International Diabetes Federation (IDF) criteria were used to confirm MS. The patient had to exhibit abdominal obesity (waist circumference (WC) ≥ 94 cm for men and WC ≥ 80 cm for women) as well as two or more risk factors diagnosed: TG level > 1.7 mmol/l and HDL cholesterol < 1.03 mmol/l in men and < 1.25 mmol/l in women or the use of antihyperlipidemic therapy; blood pressure > 130/85 mm Hg or ongoing antihypertensive therapy; fasting plasma glucose > 5.6 mmol/l.

CAD was diagnosed according to the clinical data, following the recommendations of the European Society of Cardiology (ESC) and the American Heart Association (AHA). Patients with CAD suffered from I-II FC (according to the classification of the Canadian Cardiovascular Society) stable angina pectoris (confirmed by the results of a cardiac stress test) and I-II FC (according to the NYHA classification) heart failure, supported by the results of the preceding examinations (performed according to the recommendations of the European Society of Cardiology), which could be found in the corresponding documentation.

Type 2 DM was diagnosed according to the recommendations of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes

(EASD) if one of the diagnostic criteria for DM was met: fasting plasma glucose ≥ 7.0 mmol/l; or blood glucose level 2 hours after glucose intake ≥ 11.1 mmol/L (according to the results of an oral glucose tolerance test); or existing symptoms of hyperglycemia and accidentally diagnosed elevated capillary blood glucose level ≥ 11.1 mmol/l; or HbAlc level > 6.5%. The criterion for decompensated type 2 DM diagnosis was HbAlc ≥ 7.5% in accordance with IDF recommendations.

It was revealed that in the presence of MS solely, along with increase in the indices of body weight, rise in body mass index (BMI), an enhancement in waist circumference (WC), a blood pressure (BP) rise, which confirmed stage 1 arterial hypertension (AH), and increase in the blood glucose concentration($p<0.05$), there was a statistically significant enhancement in the level of insulin in blood, compared to the values typical of the control group individuals, and increase in HbAlc. There was a rise in the HOMA index, increased TG, VLDL cholesterol and AC levels ($p<0.05$), a enhancement in blood prolactin level in women ($p=0.0016$) and TSH (statistically significant only in women) ($p < 0.05$). Also, there was a rise in the cortisol level regardless of gender ($p < 0.05$), which was associated with normal values of fT4 (in both men and women) and structural myocardial changes (an increase in the size of the left atrium (LA). The thickness of the interventricular septum (IVS) was measured. The above-mentioned factors contributed to the appearance of CAD and DM.

In the MS group, the correlation between the values of the hormonal spectrum was established. There was a direct correlation of average strength between cortisol and prolactin ($r=0.30$, $p<0.05$) in women. In male patients, a direct correlation between cortisol and TSH ($r = 0.33$, $p<0.05$) was found.

The levels of fasting plasma glucose, HbAlc, insulin, and the HOMA-IR index were significantly higher in the group of patients suffering from CAD complicated by MS in comparison with the control values ($p < 0.05$).

In the patients with MS, CAD was characterized by TG values that were higher than in the control group and higher levels of VLDL cholesterol. Moreover, there was a significant increase in the total cholesterol values, LDL cholesterol, and reduced HDL

cholesterol. Along with the increase in the thickness of IVS and size of the LV, the condition was accompanied by the increase in the Left Ventricular Rear Wall Thickness, Left Ventricular End-diastolic Diameter, and changes in the hormonal spectrum. In men, there was increased TSH (compared to the control values and MS patients) $p < 0.05$). However, there were standard values of prolactin and fT4 whereas the level of cortisol was higher, $p < 0.05$. In women suffering from CAD complicated by MS, the level of cortisol and prolactin ($p > 0.05$) did not exceed the values typical of healthy individuals ($p>0.05$), while only TSH values were increased, $p < 0.05$.

A significant ($p < 0.05$) direct correlation was observed between TSH and VLDL cholesterol ($r = 0.36$), TSH and TG ($r = 0.35$), as well as an inverse correlation between prolactin and HDL cholesterol ($r = -0.33$, $p < 0.05$), cortisol and HDL cholesterol ($r = -0.3$, $p < 0.05$) was studied.

Patients with type 2 DM complicated by MS, regardless of the compensation degree, had a significant increase in body weight, BMI, which indicated class III obesity), and WC. Increased SBP and DBP were observed ($p < 0.05$). Also, there were changes in the blood lipid spectrum characterized by an increase in blood TCH levels, TG and VLDL. However, there were significant differences among the indicators of carbohydrate metabolism, hormonal spectrum, and echocardiography data, depending on the compensation degree of type 2 DM. Decompensated type 2 DM complicated by MS was characterized by the pronounced increase in fasting plasma glucose, HbAlc, and the HOMA index. In addition, there was a significant increase in the insulin level typical solely of compensated DM.

Hormonal spectrum changes were detected, depending on the compensation degree of type 2 DM: increased (compared to the control group, $p < 0.05$) levels of TSH in blood ($p=0.02$) along with normal cortisol values were observed in patients with compensated type 2 DM. Additionally, cortisol values were increased ($p=0.0002$), while the TSH level was within reference values in patients with decompensated DM. The prolactin level in women was significantly increased if compared to the level, typical of healthy individuals, regardless of the DM compensation degree. In

compensated type 2 DM, structural and functional myocardial changes were characterized by an increase in the size of the left ventricle (LV) and thickness of IVS. In decompensated DM, there was an increase in the Left Ventricular Rear Wall Thickness and the Left Ventricular End-diastolic Diameter accompanied by the elevation of the above-mentioned parameters.

In the group suffering from compensated type 2 DM, a direct correlation characterized by average strength was established between prolactin and cortisol ($r = 0.57$, $p<0.05$). Meanwhile, a direct correlation characterized by average strength between prolactin and TSH ($r = 0.47$, $p<0.05$) and an inverse correlation between cortisol and TSH ($r = -0.33$, $p<0.05$) were observed in the group with decompensated type 2 DM complicated by MS.

The pronounced changes in anthropometric parameters typical of class III obesity, an increase in the levels of SBP and DBP pertaining to stage 2 hypertension, and myocardial alteration (characteristic of CAD) with preserved Left Ventricle Ejection Fraction (LVEF) were associated with the presence of CAD in patients with type 2 DM complicated by MS, regardless of the compensation degree of DM.

Under the existing conditions associated with decompensated type 2 DM, there were more significant changes in carbohydrate metabolism (higher values of fasting blood glucose as well as alterations in HbAlc. Furthermore, there were changes in the insulin reference values: the HOMA index values in CAD and decompensated type 2 DM were significantly lower than in CAD and compensated type 2 DM, although increased if compared to healthy individuals, $p<0.05$. There were far more important changes in the blood lipid spectrum (significantly higher levels of TCH, $p < 0.05$). Also, the alterations in TG, LDL cholesterol, VLDL cholesterol were observed. Meanwhile, the values of HDL cholesterol were equally decreased in all patients with DM.

Depending on the compensation degree of type 2 DM, an increase in the TSH level was observed, whereas the levels of cortisol and prolactin were within normal ranges in cases of CAD accompanied by compensated type 2 DM complicated by MS. Although, a normal TSH level was observed in cases of decompensated type 2 DM, there were

increased levels of cortisol in blood and prolactin (in women). Regardless of the compensation type, the values of fT4 did not exceed the parameters of the control group, $p > 0.05$.

Therefore, decompensation of DM in patients with CAD complicated by MS is manifested by considerable changes in the lipid spectrum complicated by elevated levels of cortisol and prolactin (in women) and normal values of TSH, fT4, and insulin.

Thus, it is well-worth noting that the atherogenic nature of the blood lipid spectrum typical of MS progressively intensifies with the onset of DM. In particular, it intensifies with CAD complicated by MS. The intensification of the atherogenic nature of the blood lipid spectrum is even more pronounced with the appearance of DM decompensation. CAD in patients with decompensated type 2 DM complicated by MS is accompanied by major disturbances in metabolic processes, which is confirmed by an increase in blood levels of prolactin (significant in women) as well as cortisol, which requires a differential approach to the management of such patients.

We studied the correlations between hormones and lipids in patients with CAD and compensated type 2 DM complicated by MS. There was a direct correlation of medium strength between TSH and TCH ($r = 0.36$, $p < 0.05$), TSH and TG ($r = 0.607$, $p < 0.05$), as well as between TSH and VLDL cholesterol ($r = 0.61$, $p < 0.05$), cortisol and LDL cholesterol ($r = 0.68$, $p < 0.05$), between cortisol and TCH ($r = 0.69$, $p < 0.05$) and an inverse correlation between cortisol and HDL cholesterol ($r = -0.48$ $p < 0.05$). Prolactin in women was characterized by a direct correlation of the average strength exhibiting the following values: TG ($r = 0.64$, $p < 0.05$), VLDL cholesterol ($r = 0.64$, $p < 0.05$), TCH ($r = 0.69$, $p < 0.05$), LDL cholesterol ($r = 0.67$ $p < 0.05$). However, weak correlations among all studied hormones and lipid spectrum parameters characterized the CAD group with decompensated type 2 DM complicated by MS, which illustrated the difference among the groups based on the DM compensation type.

We performed a regression analysis. According to the logistic regression results (the model accuracy - 79.4%, specificity – 77.3%, sensitivity – 81.9%), such factors as

prolactin (in women) and HDL cholesterol might prevent the appearance of CAD. When the levels of prolactin and HDL cholesterol increased, the risk of CAD decreased. Meanwhile, there were such contributing factors as diabetes, age, cortisol, TSH, TG, AC, BMI, and HbAlc. As they increased, so did the risk of CAD in patients with a history of MS.

The second stage of research involved the use of angiotensin 2 receptor blocker Telmisartan, as part of the complex treatment of patients with CAD and compensated type 2 DM complicated by MS.

51 patients (26 females and 25 males) were examined. According to the prescribed treatment, they were divided into two groups: an experimental group and a comparison group.

The experimental group consisted of 27 patients with CAD and compensated type 2 DM complicated by MS (14 females, 13 males), who were prescribed Telmisartan 80 mg/day as a part of standard therapy. The comparison group consisted of 24 patients with CAD and compensated type 2 DM complicated by MS (12 women, 12 men) who received solely standard therapy.

Telmisartan as a medication acting on pathogenetic mechanisms (taking into account the features of the clinical manifestations and the pathogenesis of the investigated syntropic pathology) was used (80 mg/day) as a part of standard therapy, which included: calcium channel blocker Amlodipine (5 mg/day), both lipid-lowering (Rosuvastatin , 10 mg/day) and antiplatelet (acetylsalicylic acid, 75 mg/day) therapies, nitrates (nitroglycerin) if needed, as well as biguanides (Metformin, 1000 mg twice a day).

Within a month after the administration of complex treatment, the changes in blood pressure, the parameters of carbohydrate (fasting capillary blood glucose level, glycosylated hemoglobin, insulin, HOMA index) and lipid (TCH, LDL cholesterol, VLDL cholesterol, HDL cholesterol, TG) metabolism, as well as hormonal status (the levels of prolactin, cortisol, fT4 and TSH in blood) were revealed.

Hypertension management in patients with CAD and compensated type 2 diabetes complicated by MS with the help of Telmisartan 80 mg/day as part of standard therapy lasting for 1 month contributed to decreased blood pressure.

Changes in the hormonal spectrum were manifested by a decrease in TSH in blood ($p=0.04$) and increase in fT4 ($p=0.02$), which indicated an improvement in the thyroid gland functional state. A decrease in cortisol level ($p > 0.05$) ($p =0.82$) helped to reduce the manifestations of the asthenic syndrome. Increase in prolactin level (in women) ($p=0.007$) indicated a recovery process, which was required due to metabolic disorders.

The parameters of the blood lipid spectrum in the course of complex treatment were characterized by a significant decrease in TCH, reduction in TG, decline in LDL cholesterol, and reduction in VLDL cholesterol, which indicated a decrease in atherogenesis manifestations. Decrease in glucose level, a reduction in the HOMA index, and decline in the insulin levels represented the changes in carbohydrate metabolism and enabled to indicate the reduction of insulin resistance manifestations.

A significant decrease in blood pressure parameters was observed in the case of standard therapy only. However, the carbohydrate and lipid metabolism indicators were significantly reduced, compared to individuals of the experimental group, and the changes in the hormonal spectrum were represented solely by the falling cortisol levels in the peripheral blood.

Therefore, Telmisartan use as part of the complex treatment in patients with CAD and compensated type 2 diabetes complicated by MS contributed (along with effective blood pressure management) to the reduction of insulin resistance manifestations and atherogenic dyslipidemia (AD). It also improved thyroid function. Thus, Telmisartan use is pathogenetically justified in the cases of syntropic pathology.

The scientific novelty of the study lies in the firstly established pathogenetic and clinical interconnections among MS, CAD and type 2 DM defined as syntropic pathology.

Markers of syntropic pathology are suggested, namely: indicators of carbohydrate metabolism (HOMA index, fasting plasma glucose and insulin, glycosylated hemoglobin) and blood lipid spectrum (TCH, LDL cholesterol, VLDL cholesterol, HDL cholesterol, TG, AC); cortisol, prolactin, fT4, and TSH values.

Academic databases on the clinical manifestations of MS, accompanied by the appearance of atherogenic dyslipidemia, insulin resistance, subclinical hypothyroidism, and a significant increase in BP within stage 1 arterial hypertension (AH), are updated. The above-mentioned metabolic disorders progress if they are accompanied by CAD and DM complicated by MS. This progress is tracked. It is first introduced that the anthropometric parameters in such patients correspond to class III obesity and stage 2 arterial hypertension (AH).

It is found that under the conditions of DM decompensation, there are serious disorders in lipid metabolism, significantly increased cortisol values as well as prolactin levels in women. These findings provide better compensatory opportunities for restoring metabolic disorders in females. It is revealed that the content of insulin in blood significantly increases only in cases of compensated DM, which may indicate the compensatory nature of such changes. Added scientific data on the effectiveness of telmisartan therapy in patients with CAD and compensated DM on the basis of MS.

According to the results of logistic regression, it is revealed that such factors as prolactin (in women) and HDL cholesterol have a preventive effect on the appearance of CAD, while such factors as DM, age, cortisol, TSH, TG, AC, BMI, HbAlc have a triggering effect.

The results of the study are of practical importance: criteria for assessing the course of CHD and DM on the basis of MS and a prognostic model of the risk of CAD in patients with MS are proposed; the expediency of using Telmisartan as part of the complex treatment of syntropic pathology is substantiated.

Key words: Coronary Artery Disease, type 2 Diabetes Mellitus, Metabolic Syndrome, blood lipid spectrum, thyroid gland function, prolactin, cortisol, Telmisartan.

Список публікацій здобувача за темою дисертації.

Наукові праці, в яких опубліковано основні наукові результати дисертації:

1. Dutka R, Chmyr N, Svitlyk H, Leontieva Z. Prolactin, cortisol, free thyroxine and thyroid-stimulating hormone-markers of staging of metabolic syndrome as a risk factor of coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus. Georgian medical news. 2019;(12):80-83.

2. Dutka RYa, Chmyr NV. Differential diagnostic features of Metabolic Syndrome with obesity in the presence or absence of chronic coronary artery disease considering gender differences. Acta Medica Leopoliensia=Львівський медичний часопис. 2017;23(3):10-15.DOI: 10.25040/aml2017.03.010

3. Чмир НВ, Дутка РЯ. Патогенетичні та клінічні особливості метаболічного синдрому, пов'язаного з ожирінням та їх прогностичне значення. Буковинський медичний вісник. 2017;21(2 ч. 1):127-130. DOI: https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXI.2.82.1.2017.28

4. Чмир НВ, Дутка РЯ. Патогенетичний взаємозв'язок та диференціально-діагностичні критерії метаболічного синдрому при ожирінні та хронічній ішемічній хворобі серця. Галицький лікарський вісник. 2017;24(2):57-60.

5. Дутка РЯ, Вендзилович ЮМ, Чмир, НВ, Сандурська СЮ, Коноварт ОВ. Патоґенетичні та клінічні особливості метаболічного синдрому ускладненого хронічною вінцевою (ішемічною) хворобою серця та цукровим діабетом II типу. Acta Medica Leopoliensia=Львівський медичний часопис. 2018;24(2):10-15.DOI: https://doi.org/10.25040/aml2018.02.010

6. Дутка РЯ, Чмир НВ. Діагностична цінність та кореляційна взаємозалежність показників ендокринного та ліпідного обміну при метаболічному синдромі, ускладненому хронічною ішемічною хворобою серця і цукровим діабетом 2-го типу. Буковинський медичний вісник. 2018;22(4):27-34.DOI: 10.24061/2413-0737.XXII.4.88.2018.83

7. Дутка РЯ, Чмир НВ. Патогенетична та клінічна спорідненість перебігу цукрового діабету 2-го типу з метаболічним синдромом та хронічною ішемічною хворобою серця. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2018;14(7):655-660.DOI: 10.22141/2224-0721.14.7.2018.14877

8. Чмир НВ. Роль щитоподібної залози при метаболічному синдромі та в поєднанні з хронічною ішемічною хворобою серця та цукровим діабетом 2-го типу. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2018;14(8):740-743.DOI: 10.22141/2224-0721.14.8.2018.154853

9. Чмир Н. Прогнозування розвитку хронічної ішемічної (вінцевої) хвороби серця у пацієнтів з метаболічним синдромом при ожирінні з врахуванням вікових і гендерних особливостей = Prediction of the development of chronic coronary heart disease in patients with metabolic syndrome at obesity considered age and gender features. Праці Наукового товариства ім. Шевченка. Медичні науки. 2018;52(1):96-107.DOI: 10.25040/ntsh2018.01.09

10. Дутка РЯ, Чмир НВ, Леонт'єва ЗР, Федечко ЙМ. Діагностична та прогностична цінність гормональних показників, ліпідного спектра та ультрасонографічних параметрів міокарда при метаболічномусиндромі, ускладненому хронічною ішемічною хворобою серця і цукровим діабетом 2-го типу. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2021;17(2):127-135. DOI: 10.22141/2224-0721.17.2.2021.230567

11. Chmyr NV. Dynamics of endocrine and metabolic changes among patients with coronary artery disease, type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome while treating with telmisartan. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2022;18(1):22-35. DOI: 10.22141/2224-0721.18.1.2022.1142

12.Дутка РЯ, Чмир НВ, Леонт'єва ЗР, винахідники; Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, патентовласник. Спосіб прогнозування ризику розвитку хронічної форми ішемічної хвороби серця при метаболічному синдромі. Патент України № 128988. 2018 Жовт 10.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

1. « XVII Конгрес СФУЛТ.»:Матер. міжнар. наук. конгр., 20-22 вересня 2018р.: тези доп. –Тернопіль, 2018. - С. 163-164. Оцінка клінічного стану щитоподібної залози при метаболічному синдромі ускладненому хронічною ішемічною хворобою серця. Чмир Н.В.

2. Р.Я. Дутка, Н.В.Чмир, З.Р. Леонт'єва Тези. Тернопіль. 14 червня 2017 року. Підсумкова LX науково-практична конференція «Здобутки клінічної та експериментальної медицини.»(присвячена 60-річчю ТДМУ).14.06.2017р. Гормональні критерії метаболічного синдрому з ожирінням та ішемічної хвороби серця з метаболічним синдромом на фоні ожиріння з врахуванням гендерних особливостей.

3. Р.Я. Дутка, Н.В.Чмир, З.Р. Леонт'єва. Тези. Дніпро. 7-8 квітня 2017р.Збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції»Фармацевтичні та медичні науки: актуальні питання.» Показники ультрасонографії серця як прогностичні тести метаболічного синдрому з ожирінням як фактора ризику ішемічної (вінцевої) хвороби серця.

4.Чмир Н.В. Тези. Львів. 21-22 квітня 2017року. Збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції «Медична наука та практика в умовах сучасних трансформаційних процесів.»Патогенетична і клінічна взаємозалежність ліпідного обміну і деяких гормонів при хронічній ішемічній хворобі серця з метаболічним синдромом та ожирінням.

5. Чмир Н.В., Дутка Р.Я., Світлик Г.В. Особливості гормонального статусу у пацієнтів з ІХС та ЦД 2 типу на грунті МС при застосуванні телмісартану у складі комплексної терапії. 2022. (Матеріали XIX Конґресу Світової Федерації Українських Лікарських Товариств (СФУЛТ) (27-29 жовтня 2022 року м. Ужгород)

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА СКОРОЧЕНЬ..... 24

ВСТУП..... 25

РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПЕРЕБІГ ІХС В ОСІБ З МС ТА ЦД 2 ТИПУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)..... 32

1.1. ІХС: патогенетичні механізми виникнення, особливості клінічного перебігу, фактори ризику..... 32

1.2. Метаболічний синдром та цукровий діабет 2 типу як фактори ризику виникнення та предиктори несприятливого перебігу ішемічної хвороби серця..... 35

1.3. Особливості гормонального статусу (вмісту у периферичній крові кортизолу, пролактину, тиреотропного гормону(ТТГ), вільного тироксину) та ліпідного спектру крові в осіб з ІХС за наявністю МС та ЦД 2 типу..... 45

1.4. Особливості ліпідного спектру в осіб з ІХС при наявності МС та ЦД 2 типу..... 60

1.5. Місце блокаторів рецепторів ангіотензину 2 в лікуванні хворих на ІХС за наявності МС та ЦД 2 типу; переваги застосування телмісартану..... 61

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ..... 65

РОЗДІЛ 3. ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНИХ ПРОЯВІВ, ВУГЛЕВОДНОГО ТА ЛІПІДНОГО ОБМІНУ, ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСУ У ПАЦІЄНТІВ З МС, ІХС НА ГРУНТІ МС ТА ЦД 2 ТИПУ НА ГРУНТІ МС..... 85

3.1 Особливості клінічно-інструментальних та лабораторних показників у пацієнтів з МС..... 85

3.2 Особливості клінічних проявів, вуглеводного та ліпідного обміну, гормонального статусу у пацієнтів з ІХС на грунті МС..... 97

3.3Особливості клінічних проявів, антропометричних показників. параметрів вуглеводного, ліпідного обміну та гормонального спектру у пацієнтів з ЦД 2 типу на грунті МС 112

РОЗДІЛ 4. ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНИХ ПРОЯВІВ, ВУГЛЕВОДНОГО ТА ЛІПІДНОГО ОБМІНУ, ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСУ У ПАЦІЄНТІВ З ІХС ТА ЦД 2 ТИПУ НА ГРУНТІ МС 136

4.1 Особливості клінічних проявів, вуглеводного та ліпідного обміну, гормонального статусу у пацієнтів з ІХС та ЦД 2 типу на грунті МС 136

4.2 Особливості антропометричних параметрів, величин вуглеводного та ліпідного метаболізму, гормонального статусу, даних ультрасонографії серця у досліджуваних груп пацієнтів: порівняльний аналіз отриманих результатів . 164

4.3 Вірогідність розвитку ІХС у пацієнтів з наявністю в анамнезі МС: прогностична модель на основі результатів логістичної регресії 182

РОЗДІЛ 5. ЗАСТОСУВАННЯ ТЕЛМІСАРТАНУ В СКЛАДІ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З ІХС ТА ЦД 2 ТИПУ НА ГРУНТІ МС: ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНИХ ПРОЯВІВ, ЗМІНИ ПОКАЗНИКІВ ВУГЛЕВОДНОГО ТА ЛІПІДНОГО ОБМІНІВ, ХАРАКТЕР ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСУ 186

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ 207

ВИСНОВКИ 233

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ 237

ДОДАТКИ 238

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ІХС – ішемічна хвороба серця

ЦД – цукровий діабет

МС - метаболічний синдром

ТГ - тригліцериди

ЗХС - загальний холестерол

ХС ЛПВЩ - холестерол ліпопротеїдів високої щільності

ХС ЛПНЩ - холестерол ліпопротеїдів низької щільності

ХС ЛПДНЩ - холестерол ліпопротеїдів дуже низької щільності

ІФА - імуноферментний аналіз.

ЕХОКГ – ехокардіографія

ЛП – ліве передсердя

ТМШП – товщина міжшлуночкової перегородки

ТЗСТ ЛШ – товщина задньої стінки лівого шлуночка

КДР ЛШ – кінцево-діастолічний розмір лівого шлуночка

ФВ – фракція викиду

ПШ - правий шлуночок

ТТГ – тиреотропний гормон гіпофізу

вТ4 – вільний тироксин

HbAlc – глікований гемоглобін.

ВСТУП

Актуальність теми. Метаболічний синдром (МС), а також ішемічна хвороба серця (ІХС) та цукровий діабет (ЦД) 2 типу, що виникають на його грунті, належать до найактуальніших проблем сьогодення[1][2]. У Європі МС діагностується у 41% чоловіків та 38% жінок [3]. МС вважають кластером факторів ризику, що у 5 разів підвищує ризик розвитку цукрового діабету 2 типу[4][3]. У свою чергу, як відомо на сьогодні, ЦД удвічі збільшує ризик появи ішемічної хвороби серця, інсульту та раптової серцевої смерті[5]. У 34,8% осіб з ЦД 2 типу виявляють серцево-судинні захворювання (ССЗ), які щорічно є причиною смерті близько 2,2 млн жінок і 1,9 млн чоловіків у Європі[6].

Незважаючи на незначне зниження поширеності, у країнах Європи налічується близько 34,9 млн осіб з ІХС (чоловіків – 18,7 млн, жінок – 16,2 млн)[7]. В той же час, поширеність ЦД становить близько 60 млн осіб в країнах Європи та 422 млн – у світі і стрімко зростає в останні роки[4][8]. Смерть пацієнтів з ЦД 2 типу у 60% випадків спричинена наявністю ІХС[9][8]. В той же час, статистичні показники смертності, пов’язані з ІХС, становлять 43% серед усіх смертей від ССЗ[10][7]. Актуальність багатогранного дослідження МС та синтропічної патології – ІХС і ЦД 2 типу, що виникають на його грунті, не викликає жодних сумнівів. Серед пацієнтів з ЦД 2 типу близько 90% мають ожиріння (один із компонентів МС), що пов’язане з наявністю споріднених патогенетичних проявів гормонального статусу та метаболічних змін[6]. За наявності МС у пацієнтів з ІХС відмічено погіршення перебігу ІХС з підвищенням частоти появи гострого коронарного синдрому (ГКС)[11] і його ускладнень[12]; переважання множинного ураження коронарних артерій та збільшення частоти уражень периферичних артерій[12]; частіше виникнення діастолічної дисфункції та дилатації лівого шлуночка[13], схильність до важчого перебігу хронічного коронарного синдрому (ХКС)[14], а також серцевої недостатності, що асоціюється з вираженими змінами функціонального стану гіпоталамо-пролактинової[15],гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової,

тиреоїдної[16] та ренін-ангіотензинові систем, зростанням активності системного запалення, порушеннями гемостазу та функції ендотелію тощо[3].

Важливим є комплексний підхід до лікування хворих із вказаною синтропічною патологією, оскільки встановлено зв'язок між проявами МС, одним із яких є АГ, і важкістю перебігу ІХС, ЦД 2 типу та виникненням серцево-судинних подій[3][17]. Терапія таких пацієнтів потребує перегляду з врахуванням спільних патогенетичних механізмів. Численні дослідження розкривають позитивний вплив телмісартану, блокатора рецепторів ангіотензину 2, на зниження проявів інсулінорезистентності [18]та дисліпідемії у пацієнтів з МС та ЦД 2 типу, поряд із ефективним контролем АГ, нейро- та ренопротекцією[19][20].

Однак, незважаючи на велику кількість робіт щодо вивчення МС, ЦД 2 типу та ІХС, особливості синтропічної патології та патогенетичні взаємозв'язки, в залежності від компенсації ЦД, наявності чи відсутності ІХС, до кінця не з'ясовані. Недостатньо вивчено особливості вуглеводного та ліпідного метаболізму за наявності синтропічної патології, функціональний стан гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової та тиреоїдної систем, зокрема за умов декомпенсації ЦД.

Недостатньо досліджений вплив телмісартану на вищевказаний комплекс чинників, зокрема, не з'ясовані позитивні зміни показників гормонального статусу, а також вуглеводного та ліпідного обміну як критерії оцінки ефективності терапії телмісартаном.

Вищезазначене вказує на необхідність проведення подальших досліджень, направлених на з'ясування особливостей перебігу ІХС та ЦД 2 типу на грунті МС, а також ефективності корекції наявних порушень телмісартаном у складі комплексної терапії. Отже, виконання дослідження за обраною темою є доцільним та актуальним.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційне дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри пропедевтики внутрішньої медицини Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Особливості клінічного перебігу хронічної патології з

врахуванням коморбідності» (№ державної реєстрації 0120U105733), співвиконавцем якої є здобувач.

Мета дослідження. Оптимізувати діагностику та ефективність лікування хворих на ішемічну хворобу серця і цукровий діабету 2 типу за наявності метаболічного синдрому на основі вивчення клінічних проявів синтропічної патології, показників вуглеводного обміну та ліпідного спектру крові, вмісту у крові кортизолу, пролактину, тиреотропного гормону, вільного тироксину та змін ехокардіографічних показників.

Завдання дослідження:

1. З'ясувати особливості загальноклінічних показників, параметрів вуглеводного, ліпідного обміну та гормонального спектру, ультрасонографічних показників серця у пацієнтів з метаболічним синдромом.
2. Встановити особливості клінічних проявів, змін параметрів вуглеводного, ліпідного, гормонального обміну, ультрасонографічних показників серця у пацієнтів з ішемічною хворобою серця на грунті метаболічного синдрому та вивчити їх взаємозалежність.
3. З'ясувати особливості загальноклінічних симптомів, величин вуглеводного та ліпідного обміну, гормональних показників та змін ультрасонографічних параметрів у пацієнтів з ЦД 2 типу (компенсованим, декомпенсованим) на грунті МС як синтропічної патології.
4. Оцінити стан клінічних проявів, зміни параметрів вуглеводного та ліпідного метаболізму, гормонального статусу, ультрасонографічних параметрів у пацієнтів з ІХС та ЦД 2 типу (компенсованим, декомпенсованим) на грунті МС та встановити їх взаємозв'язки як синтропічної патології.
5. Оцінити вплив телмісартану на клінічні прояви, зміни показників вуглеводного та ліпідного обмінів, характер гормонального статусу у пацієнтів з ІХС та компенсованим ЦД 2 типу на грунті МС з визначенням критеріїв його ефективності.

Об'єкт дослідження: метаболічний синдром, ішемічна хвороба серця, цукровий діабет 2 типу (компенсована та декомпенсована форми).

Предмет дослідження – дані загальноклінічного обстеження; показники вуглеводного обміну та ліпідного спектру крові; вміст у крові кортизолу, пролактину, тиреотропного гормону, вільного тироксину; дані ультрасонографії серця.

Методи дослідження: загальноклінічне обстеження (вивчення скарг, анамнезу хвороби та життя, медичної документації пацієнтів; об'єктивне обстеження); лабораторні (показники ліпідного спектру крові: загальний холестерол (ЗХС), холестерол ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), холестерол ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) холестерол ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), тригліцериди (ТГ), коефіцієнт атерогенності (КА); показники вуглеводного обміну: вміст у крові глюкози (натще) та інсуліну, HbAlc, індекс HOMA; параметри гормонального спектру: вміст у крові кортизолу, пролактину, вільного тироксину (вТ4), тиреотропного гормону (ТТГ); інструментальні (електрокардіографія, ехокардіографія); статистичний аналіз.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше з'ясовано патогенетичні і клінічні взаємозв'язки між ІХС, ЦД 2 типу та МС як синтропічною патологією. Запропоновано діагностичні маркери важкості перебігу синтропічної патології, а саме: показники вуглеводного обміну (індекс HOMA, вміст у крові глюкози натще та інсуліну, глікозильований гемоглобін) та ліпідного спектру крові (ЗХС, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, ХС ЛПВЩ, ТГ, КА); значення кортизолу, пролактину, вТ4 та ТТГ.

Доповнено наукові дані щодо клінічних проявів МС, з появою атерогенної дисліпідемії, інсулінорезистентності, субклінічного гіпотиреозу, а також достовірним підвищенням АТ в межах 1 ступеня АГ. Відмічено прогресування зазначених обмінних порушень за наявності ІХС та ЦД на грунті МС. Вперше встановлено, що в таких пацієнтів антропометричні параметри відповідають ожирінню ІІІ ступеня, рівні АТ - АГ 2 ступеня.

Вперше з'ясовано, що за умов декомпенсації ЦД глибші порушення ліпідного обміну, достовірно вищі значення кортизолу, а у жінок – пролактину, що вказує на кращі компенсаторні можливості щодо відновлення порушень

метаболізму в осіб жіночої статі. Вперше встановлено, що вміст у крові інсуліну достовірно зростає лише при компенсованому ЦД, що свідчить про збереження адаптивних механізмів у таких пацієнтів.

Вперше розроблено прогностичну модель ризику виникнення ІХС у пацієнтів з МС. Вперше встановлено (згідно з результатами логістичної регресії), що такі чинники як пролактин (у жінок) та ХС ЛПВЩ мають превентивну дію щодо виникнення ІХС, тоді як такі чинники як ЦД, вік, кортизол, ТТГ, ТГ, КА, ІМТ, HbAlc мають провокуючу дію (точність моделі складає 79,4%, специфічність – 77,3%, чутливість – 81,9%).

Доповнено наукові дані щодо ефективності терапії телмісартаном впродовж 1 місяця його застосування у пацієнтів з ІХС та компенсованим ЦД 2 типу на грунті МС: продемонстровано позитивні зміни клінічних показників, параметрів вуглеводного та ліпідного обміну, гормонального спектру та запропоновано використовувати зміни цих показників як критерії оцінки ефективності лікування синтропічної патології за участі телмісартану.

Практичне значення одержаних результатів. У роботі обґрунтовано необхідність визначення параметрів ліпідного спектру крові, вуглеводного обміну, рівнів пролактину, кортизолу, ТТГ, вТ4, показників структурно-функціонального стану міокарда як складової комплексного обстеження пацієнтів з ІХС та ЦД 2 типу на грунті МС – з метою оптимізації діагностично-лікувальної тактики та визначення ризику декомпенсації ЦД і клінічної маніфестації субклінічного гіпотиреозу, притаманного досліджуваній синтропічній патології.

Пацієнтам з МС запропоновано розраховувати індивідуальний ризик виникнення ІХС, згідно прогностичної моделі вірогідності, визначеної методом логістичної регресії.

Проведено корекцію порушень, притаманних досліджуваній синтропічній патології, представником блокаторів рецепторів ангіотензину 2 – телмісартаном та встановлено доцільність його застосування в складі комплексного лікування пацієнтів із вказаною синтропічною патологією з метою нормалізації

вуглеводного та ліпідного метаболізму і покращення гормонального статусу пацієнтів.

Впровадження в практику результатів дослідження. Основні результати дисертаційного дослідження впроваджені у практичну роботу 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-а міська клінічна лікарня м. Львова». Теоретичні положення дослідження використовуються в навчальному процесі на кафедрі пропедевтики внутрішньої медицини Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійною науковою працею. Авторка особисто проаналізувала сучасну літературу за темою дисертації, здійснила патентно-інформаційний пошук. Спільно з науковим керівником визначила мету та сформулювала завдання дослідження. Безпосередньо брала участь у клінічному обстеженні та проспективному спостереженні за пацієнтами досліджуваних груп, створила електронну базу даних, провела статистичний аналіз результатів дослідження; самостійно написала усі розділи дисертації, забезпечила впровадження отриманих результатів у лікарську практику та навчальний процес, підготувала усі наукові публікації. Запозичень, ідей та розробок співавторів у публікаціях не було, конфлікти інтересів відсутні.

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертаційної роботи були представлені на науково-практичних конференціях та конгресах: XVII Конгресі Світової Федерації Українських Лікарських Товариств (м. Львів, 20-22 вересня 2018 р.); підсумковій LX науково-практичній конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини», присвяченій 60-річчю ТДМУ (м. Тернопіль, 14 червня 2017 р.); міжнародній науково-практичній конференції «Фармацевтичні та медичні науки: актуальні питання» (м. Дніпро, 7-8 квітня 2017 р.; міжнародній науково-практичній конференції «Медична наука та практика в умовах сучасних

трансформаційних процесів» (м. Львів, 21-22 квітня 2017 р.); XIX Конґресі Світової Федерації Українських Лікарських Товариств (м. Ужгород, 27-29 жовтня 2022 р.).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 17 друкованих праць, з них 10 статей у фахових виданнях України, 1 стаття у закордонному періодичному виданні, внесеному до наукометричної бази даних Scopus, 5 тез у матеріалах конгресів та конференцій, 1 патент. Результати проведеного дослідження повністю відображено у публікаціях авторки.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота складається з анотації, вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, розділу з аналізом та узагальненням результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, додатків. Дисертація викладена на 285 сторінках, основний текст займає 160 сторінок, ілюстрований 49 таблицями та 17 рисунками. Список використаних джерел налічує 242 посилань.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПЕРЕБІГ ІХС В ОСІБ З МС ТА ЦД 2 ТИПУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 ІХС: патогенетичні механізми виникнення, особливості клінічного перебігу, фактори ризику.

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) – найпоширеніша причина смерті близько 2,2 млн. жінок і 1,9 млн. чоловіків щорічно (47% і 39% всіх смертей відповідно) у країнах Європи[14]. На частку ІХС припадає 38% (у жінок) і 44% (у чоловіків) серед смертей, спричинених ССЗ в Європі[7].

Ішемічна хвороба серця є найчастішою причиною смерті у світі. Близько 43% усіх смертей від ССЗ, за даними Global Burden of Disease (GBD), пов'язані саме з ІХС[21] [21]. З віком ризик смерті від ІХС зростає [22]. Найбільша кількість випадків серцево-судинних подій у світі спостерігається в Латинській Америці та на Близькому Сході, що пояснюється особливостями способу життя та високою поширеністю МС. Смертність від ІХС протягом останніх десятиліть зменшилась, що пов’язують з покращенням її профілактики та лікування. Особи, що пережили інфаркт міокарда, є групою високого ризику щодо повторного інфаркту і у 5-6 разів мають вищу річну смертність в порівнянні з особами без ІХС [2].

Дані NHANES (2015 – 2018 рр.) свідчать, що поширеність ССЗ серед осіб, старших 20 років, становить 49,2% і збільшується з віком, а 20,1 млн американців віком ≥20 років мають ІХС.[23] Дослідження 1585 осіб виявило вищу поширеність субклінічного атеросклерозу та кальцинозу коронарних артерій у пацієнтів з ожирінням, навіть без наявності МС [5].

Поширеність ІХС серед чоловіків, старших 60 років, є вищою, у порівнянні з жінками того ж віку. Загальна поширеність ІХС серед жителів США віком ≥20 років становить 7,2% (8,3% серед чоловіків і 6,2% - жінок)[24]. Поширеність ІМ при цьому становить 3,1% і вища в чоловіків (4,3%) у порівнянні з жінками (2,1%); поширеність стенокардії – 4,1% і збільшується з віком[5].

Дослідження REACH виявило, що у 52% пацієнтів із діагностованою хронічною ІХС наявна стабільна стенокардія[25][25]

За даними дослідження REACH[26], у 38% пацієнтів з атеросклеротичною хворобою виявлено ЦД 2 типу, при цьому морфологічно атероми мають більший розмір некротичного ядра та запального інфільтрату.

ІХС – основна причина виникнення СН. Майже у 2/3 пацієнтів з СН діагностовано ІХС[27].

Дані статистики 54 країн ЄС за 2017 рік зафіксували 34,9 млн осіб, хворих на ІХС (чоловіків – 18,7 млн, жінок – 16,2 млн). Поширеність ІХС була вищою у країнах Східної Європи. У країнах з середнім рівнем доходу поширеність ІХС була вищою в порівнянні з країнами з високим рівнем. Спостерігається незначне зниження поширеності ІХС впродовж 1990 – 2017 років (з 2482/100000 до 2270/100000) [7].

За даними ВООЗ, близько 60 млн осіб з цукровим діабетом налічується в країнах Європи та 422 млн – у світі. Згідно цих же даних, одна із п’яти осіб європейських країн мають ожиріння, поширеність якого при цьому складає 22,8% серед жінок і 22,3% - серед чоловіків [7].

Ішемічна хвороба серця характеризується накопиченням атеросклеротичних бляшок в коронарних артеріях. Початкові прояви ІХС, що клінічно представлені симптомами хронічної стабільної ішемічної хвороби серця, зумовлені обструкцією однієї коронарної артерії, що зумовлене невідповідністю між потребою міокарда в кисні та його надходженням [28]. Згідно класифікації ВООЗ (1979р.), ІХС включає раптову коронарну смерть, стенокардію, інфаркт міокарда, післяінфарктний кардіосклероз, порушення ритму і провідності серця та серцеву недостатність. В залежності від клінічних проявів, класифікують гострі та хронічні коронарні синдроми. Перебіг хронічних коронарних синдромів має різні клінічні форми, в залежності від еволюційної фази ІХС: підозра на ІХС і «стабільні» симптоми стенокардії і/або задишка; пацієнти з появою СН або з

дисфункцією ЛШ і підозрою на ІХС; безсимптомні та симптомні пацієнти, у яких стабілізація симптомів наступила до року після ГКС, або пацієнти, яким недавно проведено реваскуляризацію; безсимптомні та симптомні пацієнти, у яких стабілізація симптомів наступила через рік і більше після первинного діагнозу або реваскуляризації; пацієнти зі стенокардією, що мають підозру на вазоспастичне або мікросудинне захворювання; безсимптомні пацієнти з виявленою ІХС під час скринінгу[14] Оцінку стенокардії здійснюють згідно класифікації Канадської асоціації кардіологів (1974 р.), а саме: за наявності І ФК біль стенокардитичного характеру виникає при важкому фізичному навантаженні, ІІ – при ходьбі на віддаль 300-400 м, ІІІ – при ходьбі на віддаль 100-200 м, ІV – в побутових умовах без фізичних навантажень

Нестабільною вважають стенокардію спокою, стенокардію, що виникла вперше (впродовж 2 місяці від початку), і стенокардію «crescendo».

Мікроваскулярна стенокардія, пов’язана з фізичним навантаженням, характеризується ознаками ішемії, діагностованими неінвазивними інструментальними методами. Діагностують мікроваскулярну стенокардію за наявності ішемії міокарда, після виключення обструктивного стенозу[29] Термін «стабільна ішемічна хвороба серця» дещо неоднозначний: це неоднорідні групи пацієнтів, окремі з яких мають прихований підвищений ризик несприятливих серцево-судинних подій; хвороба може непередбачувано прогресувати, з утворенням тромбу в коронарній артерії [30]

У 2019 році Європейським товариством кардіологів термін «стабільна ішемічна хвороба серця» змінено на «хронічний коронарний синдром» [14]

За результатами аналізу 57 досліджень, що включали 4549481 осіб з ЦД 2 типу тривалістю 10,4 ± 3,7 років, ожиріння мали 47,0% пацієнтів, у 32,2% пацієнтів з ЦД 2 типу діагностовано ССЗ, 29,1% - атеросклероз, 21,2% - ІХС, 14,9% - СН, 14,6% - стенокардію, 10,0% - інфаркт міокарда та 7,6% - інсульт. ССЗ серед осіб з ЦД 2 типу були причиною смерті у 50,3% випадків смерті від усіх причин[31].

Серед пацієнтів з ЦД 2 типу 9,9% помирає від ССЗ[32] За даними дослідження INTERHEART,[33] до факторів ризику ІХС належать: куріння, обтяжений анамнез, психоемоційні чинники, артеріальна гіпертензія, абдомінальне ожиріння, гіподинамія, співвідношення Аро В/Апо А, цукровий діабет, МС, гіпоестрогенемія, нераціональне харчування, а також СРБ, гомоцистеїн, ліпопротеїн (а), мікроальбумінурія, сечова кислота, фібриноген, фактор некрозу пухлин, інтерлейкін-6, субклінічний атеросклероз. Дані мета-аналізу свідчать, що зниження систолічного АТ навіть на 10 мм рт. ст. знижує ризик виникнення ІХС на 17%[2]. Досліджено, що у жінок з гострим коронарним синдромом (ГКС), в порівнянні з чоловіками, частіше виявляють ЦД, ожиріння та артеріальну гіпертензію[34]

ІХС, що виникла на фоні МС, характеризується частішою появою ГКС, множинним ураженням коронарних артерій, виникненням діастолічної дисфункції ЛШ, важчим перебігом СН [35].

Причиною смерті 75% пацієнтів з ЦД 2 типу є серцево-судинні ускладнення. Для пацієнтів з ІХС та ЦД 2 типу характерне дифузне, багатосудинне коронарне ураження [32].

Згідно даних метааналізу 102 проспективних досліджень (The Emerging Risk Factor Collaboration), ЦД загалом дає удвічі більший ризик судинних ускладнень (ІХС, ішемічний інсульт та смерть, спричиненена судинними захворюваннями)[36]

1.2 Метаболічний синдром та цукровий діабет 2 типу як фактори ризику виникнення та предиктори несприятливого перебігу ішемічної хвороби серця

Поширеність метаболічного синдрому, кластера факторів ризику виникнення цукрового діабету та ішемічної хвороби серця (ІХС), щорічно зростає [37]. Згідно результатів досліджень Національного обстеження здоров'я та харчування (National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), 2007-2014 рр.), поширеність МС серед населення США становила 34,3% (серед

чоловіків – 35,3%, жінок – 33,3%) і зростала з віком: серед осіб у віці 20-39 років - 19,3%, 40-59 років – 37,7%, ≥ 60 років – 54,9% [38]. Згідно даних цих же досліджень упродовж 2011-2016 років поширеність МС серед населення США становила 34,7%. Достовірної різниці при цьому щодо статі виявлено не було: поширеність серед чоловіків складала 35,1%, серед жінок – 34,3%[39].

Поширеність МС серед молодих осіб віком 18-30 років, згідно даних метааналізу 34 досліджень, складає від 4,8% до 7,0%, залежно від врахування тих чи інших критеріїв визначення МС[40] Нижча поширеність МС серед населення Франції (14,6%), в порівнянні з іншими країнами. Серед жителів Мексики у віці > 65 років поширеність МС складає 72,9%[41]

Метаболічний синдром пов'язаний із зростанням практично у 2 рази ризику виникнення серцево-судинних ускладнень і збільшенням у півтора рази смертності від усіх причин[39].

Хронологія визначень МС. Існує багато суперечливих поглядів щодо визначення МС, провідних ланок патогенезу, критеріїв, з огляду на етнічні, статеві і расові особливості. Підходи до визначення МС, зокрема його критеріїв, неодноразово змінювались. У 1920 році шведський лікар Kylin описав синдром поєднання гіпертензії, гіперглікемії та подагри, у 1947 році Vague описав андроїдне ожиріння з метаболічними порушеннями, асоційоване з ЦД 2 типу та ССЗ. Gerald M. Reaven у 1988 році дав визначення так званого «синдрому Х»[42][43] [44].

У 1998 році Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) визначено термін «метаболічний синдром» і встановлено критерії його діагностики, що включали: цукровий діабет 2 типу або порушення толерантності до глюкози, або глікемія натще та/або інсулінорезистентність, що поєднується з двома та більше критеріями: підвищення артеріального тиску (АТ), зростання рівня тригліцеридів (ТГ) та/або низький рівень холестерину ліпопротеїдів високої густини (ХС ЛПВГ), абдомінальне ожиріння та/або індекс маси тіла (ІМТ) > 30 кг/м², мікроальбумінурія[45][46].

Європейською групою з вивчення інсулінорезистентності (EGIR - European Group for the Study of Insulin Resistance) у 1999 році визначено критерії «синдрому інсулінорезистентності», ключовим патогенетичним чинником якого вважали інсулінорезистентність або гіперінсулінізм[44][45].

У 2001 році експертами третього звіту Національної програми освіти з холестерину, Панель лікування дорослих III (National Cholesterol Education Program-Third Adult Treatment Panel (NCEP ATP III)) запропоновано 5 однаково важливих критеріїв МС, таких як: абдомінальне ожиріння, гіпертригліцеридемія, зниження рівня ЛПВЩ, артеріальний тиск ≥130/85 мм рт. ст., підвищення рівня глюкози натще ≥110 мг/дл (≥5,6ммоль/л)[47].

У 2005 році Міжнародною федерацією діабету (IDF) встановлено критерії МС[43], зазначивши, що головним критерієм є абдомінальне ожиріння з ОТ≥94 см для чоловіків європеоїдної раси та ≥90 см – монголоїдної(азіатської); для жінок більше 80 см – для представниць обох рас. Для встановлення МС за критеріями IDF обов'язковим є наявність двох і більше факторів ризику, таких як: рівень ТГ >1,7 ммоль/л;рівень ХС ЛПВГ <1,03 ммоль/л у чоловіків та <1,25 ммоль/л у жінок або наявність антиліпідемічної терапії; АТ>130/85 мм.рт.ст. або наявність антигіпертензивної терапії; глікемія капілярної крові натще >5,6 ммоль/л[48].

У 2005 році експерти Американської асоціації серця (AHA) та Національного інституту серця, легенів та крові (NHLBI) розширили визначення NCEP -ATP III, що передбачало коригування в окремих етнічних групах показника окружності талії, а також визначення показника глікемії натще на рівні 100 мг/дл, тоді як при попередніх значеннях цього показника-110 мг/дл.

На сьогоднішній день наявні декілька чинних визначень МС (IDF, NHLBI, AHA, WHO). Спільна проміжна заява Joint Interim Statement (JIS), спільноти експертів кількох організацій (Міжнародної діабетичної федерації; Національного інституту серця, легенів та крові; Американської асоціації серця; Всесвітньої федерації серця; Міжнародного товариства атеросклерозу; Міжнародної асоціації з вивчення ожиріння) у 2009 році визначила «гармонізовані» критерії МС [49]. Загальноприйнятим вважають гармонізоване визначення МС, що базується на

наявності будь яких 3 з 5 факторів ризику: рівень глюкози натще ≥ 5,6 ммоль/л чи лікування препаратами для зниження глікемії; рівень ЛПВЩ < 1,0 ммоль/л (для чоловіків) та < 1,3 ммоль/л (для жінок) чи гіполіпідемічна терапія; рівень тригліцеридів ≥ 1,7 ммоль/л чи гіполіпідемічна терапія; ОТ ≥ 90 см в чоловіків чи ≥ 80 см в жінок (враховуються інші специфічні норми ОТ для окремих етнічних груп); систолічний АТ ≥ 130 мм рт. ст. чи діастолічний АТ ≥ 85 мм рт. ст. або медикаментозне лікування гіпертензії чи антигіпертензивне медикаментозне лікування у пацієнтів з артеріальною гіпертензією в анамнезі[44]. Ізольованим МС вважають при наявності ≥ 3 компонентів, без гіпертензії та ЦД 2 типу. Асоційованими з МС вважають НАЖХП, загальний протромботичний та прозапальний стан тощо[46].

МС та серцево-судинний ризик. Наявність МС вдвічі збільшує ризик виникнення серцево-судинних захворювань, у 5 разів – ЦД 2 типу. Так, зокрема, метааналіз 87 досліджень, що включали 951083 осіб, підтвердив зростання ризику серцево-судинних хвороб за наявності МС[50].

Дослідження INTERHEART за участю 52 країн показало, що МС асоційований з підвищеним ризиком ІМ і при збільшенні кількості компонентів МС ризик зростає[51].

Дані метааналізу досліджень впливу МС на ризик ІХС виявили значний кореляційний зв'язок між МС та його компонентами з високим ризиком ІХС[52]. Доведено, що компоненти МС корелюють з важкістю ІХС. Наявність МС впливає на зниження коронарної колатералізації при хронічній тотальній оклюзії[1]. Найбільший серцево-судинний ризик пов’язаний з трьома компонентами МС: ожирінням, АГ та гіперглікемією[4]. В пацієнтів з МС спостерігаються ознаки субклінічного атеросклерозу[53]. Поширеність кальцифікації грудної аорти, за даними дослідження MESA, у хворих з МС становить 33%, з ЦД - 38%, в осіб без МС та ЦД - 24%[54].

У хворих з МС виражені мікро- та макроваскулярна дисфункція, ендотеліальна дисфункція[53]. Наявність МС зумовлює гальмування надходження іонів Ca2+ та механізм вивільнення кальцію у гладких м’язах коронарних

артерій[55]. Дослідження структурно-функціонального стану міокарда у пацієнтів з МС виявляють зміни у вигляді діастолічної дисфункції лівого шлуночка та його диссинхронії, субклінічної дисфункції правого шлуночка[56]. У пацієнтів з МС зростають товщина інтима-медіа сонних артерій, діаметр висхідної аорти[57].

Встановлено, що поширеність МС (згідно критеріїв NCEP/ATP III) серед хворих зі стабільною ІХС становить 47,3%, при цьому вищий відсоток серед осіб з МС становлять жінки (61,3%), в порівнянні з чоловіками, поширеність МС серед яких становить 44,8%[58].

Досліджено вплив наявності МС на кількість уражених коронарних судин при стабільній ІХС[41]. Виявлено, що пацієнти з ІХС на тлі МС мали на 84% вищу ймовірність ураження двох чи трьох судин, а за наявності 4 чи 5 компонентів МС ймовірність такого ураження зростала вдвічі. Тобто, зі збільшенням кількості складових метаболічного синдрому зростає складність ураження коронарного кровоплину[4]. Хворі з ІХС, за наявності МС, мають підвищений ризик ускладнень після стентування коронарних артерій. Відмічено, що пацієнти з важчим перебігом ІХС мали вищий рівень інсуліну[17].

Велику увагу приділяють дослідники з'ясуванню перебігу коронарної хвороби у жінок з МС [59]. Встановлено (на основі критеріїв NCEP ATP III), що жінки з виникненням ІХС в більш молодому віці (до 45 років) мають вищу поширеність МС – до 73%, в порівнянні з чоловіками (31%) і більшу кількість компонентів МС[60]. Ризик виникнення атеросклеротичних серцево-судинних захворювань за наявності МС подвоюється, зокрема і тому, що хворі з МС є групою дуже високого ризику появи ЦД 2 типу[61].

МС та ризик виникнення ІХС. Дані метааналізу, що включав 9327 пацієнтів, щодо дослідження зв'язку окремих компонентів МС з ризиком виникнення ІХС, виявили, що підвищена окружність талії (ОТ) та рівень глікемії натще мають відносно вищу асоціацію з ІХС в порівнянні з підвищенням рівня тригліцеридів та артеріального тиску, тоді як підвищення глюкози натще повязане з важкістю ІХС[62]. МС асоціюється з кальцифікацією коронарних артерій, а у жінок в період постменопаузи – з більшою поширеністю ІХС, ніж у жінок в період пременопаузи

та чоловіків[59]. Суперечливими є дані щодо «метаболічно здорового ожиріння»[63]. Хоча ризик ІХС в таких пацієнтів нижчий в порівнянні з пацієнтами з «метаболічно нездоровим», все ж «метаболічно здорове ожиріння» дає проміжний серцево-судинний ризик і не є доброякісним станом [64].

Відомо, що втрата еластичності артерій призводить до серцево-судинних ускладнень, жорсткість судинної стінки підвищує ризик ІХС.[65]

Виявлено сильну асоціацію між МС та жорсткістю великих артерій[66]. З'ясовано, що у пацієнтів без ЦД 2 типу загальний холестерин та систолічний артеріальний тиск є предикторами серцево-судинного ризику. Важливе значення щодо впливу на серцево-судинний ризик, незалежно від ступеня порушення вуглеводного обміну, має підвищення артеріального тиску[67].

МС та виникнення ЦД 2 типу. За результатами дослідження ARIC та JHS наявність МС достовірно збільшувала 10 річний ризик ЦД[68]. Існує так звана «кардіометаболічна пам'ять», яка полягає в майбутньому зниженні 10-річного ризику ЦД у пацієнтів з МС навіть після короткотривалого лікування[69].

Серед усіх компонентів МС найбільшим чинником ризику виникнення ЦД 2 типу є порушення глікемії натще. Дані досліджень свідчать, що патогенетична роль у появі ЦД належить підвищеному рівню тригліцеридів[70], які розглядаються як біомаркер прогнозування ЦД 2 типу[62]. Захворюваність на ЦД 2 типу вища в пацієнтів з підвищеним артеріальним тиском, абдомінальним ожирінням[71]. Асоційований з ЦД 2 типу низький рівень холестерину ЛПВЩ [72]. В той же час, результати інших досліджень стверджують, що МС, як фактор ризику виникнення ЦД 2 типу, клінічно незалежний від ЦД 2 типу[73].

Цукровий діабет 2 типу – пандемія, що охоплює близько 451 млн осіб віком від 18 до 99 років у всьому світі[6].

Цукровий діабет 2 типу встановлюється за наявності глікемії натще (рівень глюкози в плазмі венозної крові натще ≥ 7,0 ммоль/л (126 мг/дл)), або за результатами перорального тесту толерантності до глюкози (рівень глюкози крові через 2 години після навантаження ≥ 11,1 ммоль/л (200 мг/дл)), або за наявності симптомів гіперглікемії і випадково з'ясованого підвищеного рівня глюкози

капілярної крові ≥ 11,1 ммоль/л (200 мг/дл), або коли глікований гемоглобін (HbA1c) ≥ 6,5%. Класифікація ЦД та прediабету базується на рекомендаціях ВООЗ та ADA (2021) [74]

«Прediабет» встановлюється при наявності глікемії натще (рівень глюкози в плазмі венозної крові натще 5,6–6,9 ммоль/л), або за результатами перорального тесту толерантності до глюкози (рівень глюкози крові через 2 години після навантаження 7,8–11,1 ммоль/л), або коли рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c) – 5,7-6,4% (ADA, 2019). [75]

ЦД 2 типу та МС: дискусійні питання. ВООЗ розцінює ЦД 2 типу як один з критеріїв МС. Думки дослідників на сьогоднішній день неоднозначні. ЦД 2 типу вважають асоційованим з МС, проте окремим клінічним діагнозом, при цьому зазначають, що значна частина пацієнтів з ЦД 2 типу може мати МС[5]. Наявність МС сприяє високому ризику виникнення ЦД 2 типу, однак МС, як фактор ризику розвитку ЦД 2 типу, є клінічно незалежним від ЦД 2 типу. Асоціацію між МС та ЦД 2 типу пов'язують з порушенням рівня глюкози натще або порушенням толерантності до глюкози, за даними Американської діабетичної асоціації та Європейської асоціації з вивчення діабету[76][61].

Поширеність ЦД. У світі налічується 237,9 мільйонів осіб чоловічої статі та 222,0 мільйони осіб жіночої статі, хворих на цукровий діабет, при цьому 90-95% з них мають ЦД 2 типу, 5-10% - ЦД 1 типу. За даними Атласу IDF, поширеність цукрового діабету у світі у 2015 році становила 415 млн осіб (8,8%), у 2017 - 451 млн (для дорослих у віці від 18 до 99 років) і прогнозується, що до 2045 року вона зросте до 693 мільйонів[61]

Згідно даних дослідження NHANES (2013-2016 роки), у США близько 26 млн (9,8%) осіб мали діагностований цукровий діабет, 9,4 млн (3,7%) – недіагностований і 91,8 млн (37,6%) – прediабет[77].

ЦД та ризик виникнення несприятливих подій. Метааналіз 102 проспективних досліджень показав, що наявність ЦД удвічі збільшує ризик серцево-судинних подій (ІХС, ішемічний інсульт, раптова серцева смерть)[36]. Підвищений ризик ішемічного інсульту і смерті мали пацієнти з ЦД 2 типу без

ІХС в порівнянні з загальною популяцією. Згідно даних метааналізу 68 проспективних досліджень, ЦД пов'язаний зі смертністю від усіх причин[78]

ЦД асоційований з підвищеним ризиком цереброваскулярної смертності, кардіоваскулярної смертності, як в чоловіків, так і в жінок[79].

ЦД та ІХС. Ураження серця при цукровому діабеті може бути обумовленим діабетичною мікроангіопатією, міокардіодистрофією, вегетативною діабетичною нейропатією[80], а також атеросклерозом коронарних судин та ішемічною хворобою серця[81]. Наявність цукрового діабету у пацієнтів з ішемічною хворобою серця зумовлює вищий ризик несприятливих серцево-судинних подій [82][83]

Згідно результатів досліджень, у кожного третього дорослого з ЦД 2 типу наявне ССЗ [Mosenzon, O., Alguwaihes, A., 2021]. У 60% випадків смерті пацієнтів з ЦД 2 типу причиною є ІХС[84] [31]. Встановлено, що ЦД 2 типу на третину сильніше пов'язаний з летальним ІМ, за рахунок важчих форм ураження судин при цьому[73].

Згідно результатів дослідження CAPTURE (9823 хворих із 13 країн), поширеність ССЗ серед дорослих з ЦД 2 типу становила 34,8%, зокрема ССЗ атеросклеротичного генезу – 31,8%[85] ЦД 2 типу здатний впливати на коронарні колатералі, шляхом наявності ендотеліальної дисфункції, гіпоксії та інших клітинних механізмів. Досліджено поширеність коронарних бляшок високого ризику у пацієнтів з ЦД 2 типу в осіб з безсимптомною ІХС: такі бляшки виявлено у 37% пацієнтів, при цьому незалежними предикторами їх виникнення були чоловіча стать, тютюнопаління та глікований гемоглобін[86]

Дослідження PROCEED вивчало залежність важкості коронарного стенозу від тривалості ЦД 2 типу та систолічного артеріального тиску. Доведено пряму залежність виникнення ІХС від тривалості ЦД 2 типу: тривалість цукрового діабету > 10,5 років передбачала виникнення ІХС. Рекомендовано проводити скринінг ІХС у пацієнтів з ЦД 2 типу тривалістю >10,5 років та рівнем систолічного тиску > 140 мм рт. ст. Аналіз ретроспективних досліджень

встановив високу поширеність атеросклеротичних бляшок серед пацієнтів з ЦД 2 типу та безсимптомною ІХС [84].

Наявність ЦД впливає на підвищення серцево-судинного ризику у пацієнтів з необструктивною ІХС. Гендерними особливостями необструктивної ІХС є асоціація з коронарною мікросудинною дисфункцією, яка частіше виникає у жінок з ЦД 2 типу і збільшує ризик серцево-судинних подій[87].

При асимптомному цукровому діабеті збільшення маси міокарда лівого шлуночка, діастолічна дисфункція асоційовані з гіршим прогнозом. Поширеність «тихої» ішемії міокарда при цьому становить 22%. Окрім цього, за наявності ЦД вища поширеність кальцинозу коронарних артерій[88].

Цукровий діабет, за даними досліджень, є фактором ризику розвитку серцевої недостатності, що розцінюється як наслідок наявності ІХС, підвищення артеріального тиску та впливу гіперглікемії на міокард. Встановлено, що 36% пацієнтів зі стабільною СН мають ЦД і близько у 50% хворих з гострою СН теж наявний ЦД[34].

Пацієнти з ЦД мають діастолічну дисфункцію лівого шлуночка, для них притаманна передчасна, важка, «тиха» ІХС, з підвищеним ризиком ГКС[1]. Наявність ЦД 2 типу впливає на ризик серцево-судинних захворювань – як за рахунок як ІХС, так і діабетичної кардіопатії, а також кардіоваскулярної нейропатії.[13] Кардіоваскулярна автономна нейропатія в 5 разів підвищує ризик серцево-судинної смертності. [89] Характерними її проявами є синусова тахікардія, подовження інтервалу Q-T, ортостатична гіпотензія (ОГ), порушення регуляції артеріального тиску (АТ), синкопальні стани, інтраопераційна серцево-судинна нестабільність, безсимптомна ішемія міокарда та «тихий» інфаркт міокарда. [90] При цьому основними патогенетичними чинниками нейропатії є гіперглікемія, яка зумовлює порушення мікроциркуляції, та окисний стрес, що призводить до дегенерації аксонів [91]

Дослідження показали, що пацієнти з кардіоваскулярною автономною нейропатією в 1,55-2,14 рази частіше помирали в порівнянні з пацієнтами без даної патології. Окрім цього, подовження інтервалу Q-T, що також супроводжує

кардіоваскулярну нейропатію, є незалежним предиктором загальної смертності та смертності від серцево-судинних хвороб[13].

Інсулінорезистентність.

При ожирінні, що є однією із складових МС, підвищується кількість адипоцитів, що супроводжується їх посиленим руйнуванням - ліполізом. Одночасно в адипоцитах зменшується кількість ядерного рецептора PPAR-γ, що контролює кількість вільних жирних кислот (ВЖК) і гени регуляції обміну глюкози. Як результат, ВЖК утворюються у великій кількості, знижується їх вплив на PPAR-γ рецептори, що призводить до порушення чутливості тканин до інсуліну. ВЖК надходять через кровотік (ворітну вену) у печінку, де відбувається глюконеогенез, внаслідок чого збільшується кількість глюкози[92]. Для забезпечення гомеостазу інсулін пригнічує ліполіз адипоцитів і утворення ВЖК, цей механізм при інсулінорезистентності порушується. Підвищений вміст ВЖК впливає одночасно на кілька ланок патогенезу. ВЖК впливають на функцію інсулінових рецепторів, що викликає інсулінорезистентність. Інсулінорезистентність вважають ключовою ланкою патогенезу МС[3]. Стимуляція бета-клітин підшлункової залози підвищеним вмістом глюкози веде до компенсаторної гіперінсулінемії. Тривала стимуляція бета-клітин підшлункової залози глюкозою та ВЖК (глюко- і ліпотоксичні ефекти) зумовлює їх виснаження і зниження секреції інсуліну. Дія інсуліну відбувається через сигнальні шляхи PI-3K і МАРК, рівновага між якими забезпечує гомеостаз[93]. Оскільки інсулін пригнічує ферменти глікогенолізу і глюконеогенезу та посилює ферменти глікогенезу в печінці через активацію антиатерогенного PI-3K-сигнального шляху, то недостатня його секреція веде до порушення передачі сигналів через PI-3K-сигнальний шлях а також до підвищення утворення глюкози і зниження утворення глікогену в печінці. При цьому також одночасно знижується проникність мембран до глюкози, яка забезпечується GLUT4[94].

Оскільки жирова тканина має ендокринну функцію за рахунок продукції лептину, адипонектину та резистину, її зміни при ожирінні призводять до гіперлептинемії та лептинорезистентності й ряду інших метаболічних зрушень[8].

Лептин, маючи центральну дію, пригнічує апетит. Виникнення лептинорезистентності зумовлює підвищення апетиту і, як наслідок, посилює ожиріння[95].

1.3 Особливості гормонального статусу (вмісту у периферичній крові кортизолу, пролактину, тиреотропного гормону(ТТГ), вільного тироксину) та ліпідного спектру крові в осіб з ІХС за наявністю МС та ЦД 2 типу.

Роль кортизолу в патогенезі МС.

Роль кортизолу в патогенезі МС беззаперечна. Численні дослідження вказують на гіперфункцію гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи, яка представлена функціональним гіперкортицизмом, особливостями якого є незначне підвищення рівня кортизолу, в порівнянні з синдромом Іценка-Кушинга[96][97]. Підтвердженням цього є наявність багатьох спільних ланок патогенезу, притаманних як МС, так і синдрому Іценка-Кушинга[96].

Хронічний стрес призводить до дисрегуляції гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи, в гіпоталамусі виділяється кортикотропін рилізинг гормон, який стимулює виділення адренокортикотропного гормону (АКТГ), що в свою чергу стимулює секрецію кортизолу наднирниками з подальшим негативним зворотним зв’язком через глюкокортикоїдні рецептори, локалізовані в гіпофізі, що веде до розвитку ожиріння та МС [[98]]. Адипоцитарна тканина секретує ряд адипокінів, роль яких доведена науковцями і в патогенезі синдрому Іценка-Кушинга, оскільки кортизол регулює рівень адипонектину та лептину[99]. Досліджено наявність інгібуючої дії лептину на гіпоталамус, зокрема на АКТГ [95]. Гіперкортицизм при МС зумовлює зниження рівня адипонектину [100]

Взаємодія кількох ланок патогенезу, включаючи функціональний гіперкортицизм, поєднаний з підвищеним рівнем інсуліну та катехоламінів, на фоні зниження рівня гормону росту, дисрегуляції андрогенів та пролактину створюють умови для розвитку МС [101].

У пацієнтів з абдомінальним ожирінням наявне порушення центральної регуляції гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової вісі. При цьому ключова роль належить первинним нейроендокринним дисрегуляторним механізмам, генетичній схильності, хронічній дезадаптації до факторів стресу та способу життя. Дисрегуляція гіпоталамо-гіпофіз-наднирникової вісі як патогенетична ланка МС підтверджується також наявністю асоціації між зниженою масою тіла при народженні та рівнем кортизолу[102].

Встановлено наявність кореляційних зв’язків між кортизолом та чутливістю до інсуліну, незалежно від ожиріння, кореляцію високих рівнів кортизолу та інсулінорезистентності. Виявлено зміну чутливості до інсуліну навіть при незначних змінах рівня кортизолу в межах його фізіологічного діапазону у здорових осіб[103]. Досліджено кореляційний зв'язок між рівнем глюкози натще і рівнем кортизолу[104]. Кортизол стимулює глюконеогенез, активуючи глюкозо-6 фосфатазу, стимулює ліполіз, його надлишок гальмує транслокацію транспортерів глюкози GLUT4 до плазматичної мембрани у відповідь на інсулін, гальмує поглинання глюкози тканинами, індукує диференціювання адипоцитів жирової тканини[96][105] Досліджено взаємозв’язок між високим рівнем кортизолу та центральним ожирінням[99].

Підвищення рівня кортизолу призводить до дисбалансу пресорних і депресорних систем, сприяючи появі артеріальної гіпертензії. Встановлено кореляційний взаємозв’язок між рівнем кортизолу та рівнями систолічного та діастолічного АТ[106]. Патогенетичним механізмом підвищення АТ при цьому виступає стрес, активація гіпоталамо-гіпофіз-наднирникової системи і симпатичної нервової системи. Важливу роль у розвитку АГ при МС відіграє вплив кортизолу на активність вазоконстрикторів та пригнічення продукції вазодилятаторів[102].

Порушення коагуляційного гомеостазу та підвищений рівень сечової кислоти при МС притаманні синдрому Іценка-Кушинга[107]. Гіперфібриногенемія і гомоцистеїнемія, характерні для МС, є незалежними серцево-судинними факторами ризику. Ключова відмінність між МС та синдромом Іценка-Кушинга

полягає в тому, що пацієнти з МС мають нормальну або підвищену кількість периферичної жирової тканини, а в пацієнти з синдромом Іценка-Кушинга зазвичай спостерігають її зменшення[108].

Встановлена асоціація між низькою вагою при народженні та підвищеною частотою МС у дорослому віці, що підтверджує важливу роль гормональної ланки в патогенезі МС [100]

Встановлено порушення активності двох ферментних систем, що відповідають за метаболізм кортизолу: зниження активності 11-гідроксистероїддегідрогенази 1 типу (11β-HSD1) та посилення - 5-л редуктази[109]

Дослідження застосування інгібіторів 11β-HSD1 в лікуванні ЦД 2 типу підтверджує його патогенетичну роль у перебігу цієї патології[109]. 11β-HSD1 регулює дію кортизолу у тканинах за рахунок стимуляції перетворення його неактивної форми в активну. Підвищення активності даного ферменту сприяє підвищенню внутрішньоклітинного рівня кортизолу і зумовлює метаболічні зміни у вигляді інсулінорезистентності та дисліпідемії[110]. Виявлено асоціацію між підвищеною активністю 11β-HSD1 і наявністю НАЖХП, а також рівнями ЗХС та ТГ[109]

Доведено взаємозв’язок між системним запаленням та активністю 11β-HSD1. TNF-α і IL-1β стимулюють транскрипцію гена 11β-HSD1, що асоціюється з ожирінням, ІР, підвищенням рівня лептину, резистину, TNF-α, та IL-6[111]. Лікування ЦД агоністами (PPAR)-γ інгібує активність 11β-HSD1 і знижує рівень кортизолу[111].

Ключовою ланкою патогенезу МС є ендотеліальна дисфункція (як і при синдромі Іценка-Кушинга), що призводить до зростання ризику ССЗ[112]. Доведено активацію системи ендотеліну, зокрема підвищення рівня ендотеліну-1, що призводить до раннього атеросклерозу й ураження нирок, яке в свою чергу запускає каскад реакцій артеріальної гіпертензії. Окрім цього, гіперінсулінемія теж підвищує рівень ендотеліну-1[111].

Встановлено, що навіть наявність субклінічного гіперкортицизму сприяє виникненню атеросклерозу сонних артерій[113]

Інсулін та глюкокортикоїди відіграють важливу роль у підтримці метаболізму в клітинах шляхом активації або дезактивації ключових ферментів, що беруть участь у різних анаболічних та катаболічних процесах. В нормі ферменти, які беруть участь у ліпідному обміні, регулюються глюкокортикоїдами; підвищення рівня глюкокортикоїдів призводить до порушення цієї регуляції [99]

Глюкокортикоїди стимулюють секрецію ЛПДНЩ та сприяють посиленню синтезу тригліцеридів. Підвищений рівень кортизолу зумовлює зростання рівня ЛПНЩ та посилює етерифікацію холестерину у макрофагах, що є свідченням його участі в процесах атерогенезу[114].

Встановлено кореляцію між кортизолом та тригліцеридами[115]. Виявлено негативний зв'язок між кортизолом і тестостероном та ЛПВЩ. Гіпертригліцеридемія і знижений рівень ЛПВЩ наявні як при МС, так і при синдромі Іценка-Кушинга; зростання рівня кортизолу асоційоване з підвищенням рівня тригліцеридів і зниженням – ЛПВЩ[116].

Дослідження стану гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи за умов абдомінального ожиріння та МС потребує комплексного підходу, з визначенням тих показників, які найоптимальніше відображають появу специфічних змін, характерних для цієї патології.

Пролактин.

Пролактин – гормон передньої долі гіпофіза, що секретується лактотрофами та інгібується дофаміном і туберо-інфундибулярною системою. Пролактин також секретується жировою тканиною, а його рецептори експресовані у жировій тканині[117]

Наявність рецепторів пролактину у багатьох органах і клітинах пояснює широкий спектр його функцій: імунну, ендокринну, метаболічну, вплив на поведінку, ріст і розвиток, осморегуляцію регуляцію функції адипонектину, інтерлейкіну-6, лептину [118]. Пролактин має функції адипоцитокіну, модулюючи ефекти ожиріння[119]. Регуляція секреції пролактину високо специфічна і

залежить, головним чином, від стану гіпоталамо-гіпофізарної системи. Секреція пролактину стимулюється стресом, естрогенами, ТТГ, тестостероном, пригнічується дофаміном[120]. Системне запалення і гіперглікемія при МС також стимулюють секрецію пролактину [83]

Дані наукових досліджень щодо дії пролактину дискусійні. Дослідження свідчать про роль пролактину як предиктора виникнення ЦД 2 типу[121][122]. Встановлено зв'язок між рівнем пролактину та поширеністю МС і ЦД 2 типу. Клінічні дослідження показують асоціацію низьких рівнів пролактину з метаболічними порушеннями і ЦД 2 типу. Досліджено, що високий фізіологічний рівень пролактину (15-35 мкг/л) пов'язаний з меншим ризиком виникнення ЦД 2 типу [123].

Аналогічні результати підтверджено при дослідженні пролактину в межах його найвищого квартиля З’ясовано зв'язок між рівнем пролактину та поширеністю МС і ЦД 2 типу[124]. Виявлено зв'язок фізіологічно високих рівнів пролактину у жінок з меншим ризиком ЦД 2 типу, за рахунок більш вираженої активності пролактину щодо регуляції вуглеводного обміну [125].

Пролактин відіграє роль медіатора в патогенезі ЦД 2 типу. Виявлено зворотний зв'язок між низькими концентраціями пролактину і зростанням ризику ЦД 2 у чоловіків і жінок [126][127]. Гіперпролактинемія в чоловіків асоційована з ЦД 2 типу через пригнічення пролактином секс-гормон зв'язуючого глобуліну (SHBG), низький рівень якого асоційований з ЦД [125][128].

Пролактин потрібно розглядати з точки зору не його негативного чи позитивного впливу на організм, а як маркер метаболічних та ендокринних змін. Наявність широкого діапазону нормальних значень пролактину (1 - 25 мкг/л) пояснює суперечливі оцінки цього гормону. Симптоматична гіперпролактинемія клінічно проявляється при рівні пролактину ≥ 100 мкг/л – вона наявна при багатьох ендокринних та онкологічних захворюваннях, зумовлює порушення ліпідного обміну[129][130]].

Існує діапазон рівня пролактину (в межах 25-100 мкг/л), що включає функціональні транзиторні зміни цього гормону, які підтримують метаболічний гомеостаз, є реакцією на стрес, інтенсивні фізичні навантаження, гіпоглікемію, збудження [124]. Поява стресу, гіпоглікемії, зміна циркадних ритмів тимчасово зумовлюють підвищення рівня пролактину дещо вище референтних значень, до 90 мкг/л. Пролактин регулює і підтримує метаболічний гомеостаз[117]. Існує думка, що рівень пролактину в межах «hyperprolactinemic threshold (25 μg/l)» (дещо вище і нижче) діє як регулятор метаболічного гомеостазу при ЦД 2 типу та ожирінні.[131]

Експериментальні дослідження засвідчують меншу поширеність ЦД та ожиріння при перебування значень пролактину в нормально-високому діапазоні (25 - 40 мг/л)[132]. Отже, «HomeoFIT-PRL» - це гомеостатичне функціональне транзиторне підвищення рівня пролактину, тобто фізіологічна реакція на метаболічні зміни[133]. Збереження метаболічного гомеостазу можливе за наявності рівнів пролактину в межах нормально-високих значень – в зоні «HomeoFIT-PRL»(між референтними значеннями та симптоматичною гіперпролактинемією)[119]. Тому інтерпретація змін пролактину досить дискутабельна [134][126]і різновекторна[135].

Отже, дисфункція гіпоталамо-гіпофізарної системи є причиною змін рівня пролактину у відповідь на метаболічні зміни[132]]. Позитивний метаболічний ефект пролактину виникає при його верхньо-нормальних рівнях, тоді як негативний – за наявності нижньо-нормальних[117]. У хворих з рівнем пролактину в межах 12-35 мкг/л було менше серцево-судинних подій[119], виявлено асоціацію між рівнем пролактину в межах 25-40 мг/л та низькою поширеністю метаболічних порушень[132]. Численні дослідження лікарських засобів, зокрема левосульпіриду, які підвищують рівень пролактину, базуються на їх патогенетичній дії. Вищі рівні пролактину стимулюють перетворення левосульпіриду у вазоінгібін, який має здатність пригнічувати ангіогенез та зменшувати проникність судин, що позитивно впливає на судини сітківки, зокрема на стан діабетичної ретинопатії [136].

Протилежним методом лікування є використання агоніста рецепторів дофаміну бромокриптину, що має антидіабетичну дію і знижує рівень пролактину. Лікування бромкриптином водночас покращує метаболічні показники. Проте сам бромкриптин сприятливо коригує метаболічні зрушення не лише за участю пролактину, а й через інші механізми [137] [138]. Його антидіабетичний ефект є незалежним від впливу на пролактин та реалізується шляхом пригнічення активності симпатичної НС. Вміст бромкриптину знижений при ожирінні та ЦД 2 типу [132]. Пролактин стимулює секрецію бромкриптину. Думки відносно впливу пролактину на бромкриптин суперечливі: як щодо стимуляції його протективної дії, так і блокування окремих функцій бромкриптину [132] [139].

Фізіологічне підвищення рівня пролактину і його патологічно високі рівні при пролактиномах мають різний вплив на вуглеводний обмін. Патологічна гіперпролактинемія асоційована з ожирінням та інсулінорезистентністю. Гіперпролактинемія при досягненні рівня пролактину до 200 мкг/л виникає при пролактиномі і асоційована з ожирінням. Експериментальні дослідження підтверджують погіршення чутливості до інсуліну при патологічній хронічній гіперпролактинемії за наявності дуже високих (до 205 мг/л) рівнів пролактину[117].

Встановлено, що з метаболічними зрушеннями пов’язані також і низькі рівні пролактину [140]. Доведено поєднання низького рівня пролактину зі статевою чоловічою дисфункцією та МС [141]]. Роль пролактину у чоловіків є предметом численних дискусій. Ретроспективне когортне дослідження 3633 осіб, проведене в Данії, встановило, що гіперпролактинемія у чоловіків (але не у жінок) асоційована із загальною смертністю і смертністю від серцево-судинних захворювань[142] [143]

Виявлено, що при ожирінні спостерігається зниження дофамінергічної функції гіпоталамусу, що мало би підвищувати пролактин у відповідь. Проте дисрегуляція гіпоталамо-гіпофізарної системи призводить до порушення реагування пролактину на стимули, і його рівень залишається низьким.

Знижується реакція пролактину на стимулювання серотоніном та тиреотропін-рилізинг-гормоном. Отже, дисфункція гіпоталамо-гіпофізарної системи є причиною змін рівня пролактину у відповідь на метаболічні зміни. Пролактин є під контролем гіпоталамусу, який чинить як гальмуючий, так і стимулюючий вплив[144].

Центральна дія пролактину опосередкована його впливом на гіпоталамус, підвищенням рівня агоніста рецепторів дофаміну та впливом на лептин і чутливість до інсуліну. Інсулінорезистентність призводить до дії інсуліну на гіпоталамус, внаслідок чого посилюється секреція кортикотропін-рилізинг-гормону, адренокортикотропного гормону і пролактину в гіпофізі та знижується – соматотропного і тиреотропного гормонів[117].

Дослідження жінок у постменопаузі з'ясувало, що пролактин незалежно асоціювався з систолічним і діастолічним АТ та новою появою гіпертензії[145]. У жінок, молодших 55 років, пролактин був незалежним предиктором змін жорсткості аорти[143]. Високі нормальні рівні пролактину є предиктором гемодинамічних змін та поглиблення ендотеліальної дисфункції у жінок в постменопаузі [143]. Пролактин є предиктором артеріальної жорсткості у жінок в постменопаузі, має хронотропний та вазоконстрикторний ефекти, що пояснює його асоціацію з гіпертензією[143].

Проспективне дослідження 2377 пацієнтів віком старше 40 років показало, що жінки з рівнем пролактину у найвищому квартилі мали найнижчий ризик ЦД в порівнянні з найнижчим квартилем пролактину. Такої асоціації в чоловіків не виявлено. Отже, пролактин є медіатором патогенетичних механізмів ЦД 2 типу у жінок [[21]].

Виявлено асоціацію пролактину з вищою серцево-судинною смертністю та смертністю від усіх причин упродовж 10 років[146].

Фремінгемське дослідження, що вивчало асоціацію пролактину в його фізіологічних межах з серцево-судинними факторами ризику, не встановило суттєвих зв'язків між змінами рівня пролактину (в межах референтних значень) і факторами серцево-судинного ризику, хоча підвищення рівня пролактину в його

нормальних межах на 5 мг/дл асоціювалось зі зміною систолічного АТ та появою ЦД у чоловіків, тоді як у жінок такої асоціації з факторами ризику серцево-судинних захворювань не виявлено, що ускладнює прогнозування кардіо-метаболічного ризику. [147]Слід зазначити, що підвищення рівня пролактину в його референтних межах на 5 мг/дл у жінок асоціювалось зі зниженням ЛПВЩ[148] [149].

Підвищений рівень пролактину може бути вторинним[139], тобто маркером інших гормональних змін[143], які супроводжуються негативним впливом на серцево-судинну систему[150][146]. Асоціацію між пролактином та артеріальною гіпертензією і зниженням ЛПВЩ можна пояснити тим, що гіперпролактинемія може супроводжувати гіпотиреоз, який призводить до змін ліпідного обміну[151].

Можливою причиною гіперпролактинемії вважають тиреотропін-рилізинг гормон, рівень якого зростає при гіпотиреозі. З’ясовано, що підвищення тиретропін-рилізинг-гормону призводить до гіперпролактинемії. Встановлено кореляційний звязок між ТТГ і пролактином[152].

Пролактин – модулятор ліпідного метаболізму у печінці, регулятор обміну жирів у жировій тканині (діє через рецептори, локалізовані в цій тканині)[153]. Пролактин регулює чутливість тканин до інсуліну та метаболізм глюкози, чинить пригнічуючу дію на ліпопротеїнліпазу та синтез жирних кислот[154].

Пролактин впливає на чутливість до інсуліну через регуляцію рівня адипонектину, який індукує експресію гена ліпопротеїнліпази. Експериментальні дослідження з фармакологічно індукованою гострою гіперпролактинемією свідчать, що пролактин in vitro знижує секрецію адипонектину в жировій тканині[119]. Хронічне підвищення пролактину, згідно результатів експериментальних досліджень, виступає в ролі компенсаторного механізму щодо зниження підвищеного рівня адипонектину[124].

Високий рівень пролактину у жінок, за механізмом зворотного зв’язку, стимулює апетит та появу ожиріння, через зв'язок з лептином і гіпоталамічний вплив[123]. Пролактин і гормон росту регулюють рівень адипонектину за рахунок впливу на експресію мРНК рецепторів адипонектину AdipoR1 та AdipoR2,

розташованих у жировій тканині. Пролактин розглядається як модулюючий фактор атеросклерозу[155]: з'ясована наявність пролактинових рецепторів у коронарних атеросклеротичних бляшках, пролактин також може секретуватись компонентами бляшки і шляхом аутокринної дії впливати на її стан[156].

Виявлено зв'язок між підвищеним рівнем пролактину і посиленою експресією Р-селектину на тромбоцитах у хворих з ГКС, в той же час у пацієнтів зі стабільною ІХС рівень пролактину перебував у межах референтних значень. У пацієнтів з ГКС пролактин виступав у ролі стимулятора активації тромбоцитів[157].

Особливості тиреоїдного статусу в осіб з ІХС за наявності МС та ЦД 2 типу.

Основними гормонами щитоподібної залози є Т3 (3,5,3´-трийодтиронін) та Т4 (3,5,3´,5´-тетрайодтиронін-тироксин).

Т3 знижує системний судинний опір, розширюючи периферичні артеріоли, сприяє розширенню гладком'язових клітин судин, збільшує об'єм крові та переднавантаження, що посилює серцевий викид[158].

Дія тиреоїдних гормонів на міокард здійснюється через активацію експресії генів, що відповідають за транспортування натрію/калію-АТФ-ази, міозину-α, через вплив на синтез білків саркоплазматичного ретикулуму, Са2+АТФ-азу і регуляцію транскрипції міозину-β і фосфоламбану. Транспорт кальцію у саркоплазматичний ретикулум з допомогою Са2+АТФ-ази регулюється фосфоламбаном, тому зміни цих білків ведуть до порушення діастолічної функції[159].

Добре відомий взаємозв'язок тиреоїдних гормонів з ренін-ангіотензиновою системою. Т3 бере участь у каскаді реакцій синтезу реніну в печінці і активує ренін-ангіотензин-альдостеронову систему, що призводить до підвищення реабсорбції натрію в нирках і збільшення об'єму плазми[151].

Тиреоїдні гормони впливають на функції ендотелію за рахунок наявності рецепторів THR-α1, активація яких збільшує коронарний кровоплин, вироблення

оксиду азоту в ендотелії та гладких мязах судин, та рецепторів THR-β, активація яких індукує ангіогенез[160].

Гормони щитоподібної залози мають пряму інотропну дію через регуляцію експресії генів β1-адренорецепторів. Хронотропний ефект пояснює тахікардію при гіпертиреозі та брадикардію при гіпотиреозі[158].

Синдром низького Т3 або синдром нетиреоїдних захворювань спостерігають 30% госпіталізованих хворих і близько 60% госпіталізованих пацієнтів з важким перебігом, наявність якого передбачає несприятливий прогноз[161]. Асоціацію між низьким Т3 і збільшенням смертності виявлено у пацієнтів із ССЗ. Виявлено, що знижений рівень Т3 асоційований з гіршим прогнозом після кардіологічних оперативних втручань. Порушення метаболізму гормонів щитоподібної залози в периферичних тканинах при гострих станах веде до зміни їх концентрації[162]. Гостра адаптація тиреоїдного метаболізму чинить допоміжну дію в організмі.

Наявність ГКС впливає на зниження конверсії Т4 до Т3, що призводить до погіршення скорочення міокарда та його ремоделювання[163].

У 10% пацієнтів з ГКС виявляють субклінічний гіпотиреоз. Підвищення активності дейодинази 3 типу і зниження активності дейодинази 1 і 2 типів супроводжується зміною тиреоїдного стану після гострого ІМ як адаптаційним процесом з метою зменшення катаболізму. Досліджено зміну тиреоїдного гомеостазу (за рахунок підвищення ТТГ, Т4, Т3) під час фізичних тренувань і зниження їх після відпочинку[159].

Зміни тиреоїдного гомеостазу досліджені при багатьох гострих і хронічних станах: шоці, дихальній недостатності, пневмонії, СН, ХХН, автоімунних захворюваннях, онкологічній патології. Зниження Т3 супроводжує малокалорійну дієту, анорексію[163]. Синдром нетиреоїдної патології характеризується порушенням активності ферментів (дейодиназ, D), які перетворюють неактивний тироксин в активний трийодтиронін, що призводить до зниження рівня трийодтироніну. Зниження активності D1 може супроводжуватись підвищенням активності D2 чи D3, в залежності від ураженого органу. Пригнічення Т3-індукованої експресії дейодинази 1 типу, а також зниження активності

дейодинази 2 типу призводять до зниження рівня Т3[159]. Оскільки лише менш ніж 20% Т3 секретується щитоподібною залозою, основна маса Т3 метаболізується ферментами дейодинази 1, 2 і 3 типів в інших тканинах. Експериментально досліджено локальний гіпотиреоїдний стан, спричинений зниженням рівня Т3 в міокарді як наслідок підвищення активності дейодинази 3 типу в кардіоміоцитах; в той же час відомо, що гормони щитоподібної залози регулюють скоротливість і систолічну функцію міокарда[159].

Синдром нетиреоїдної патології характеризується зниженням концентрації тиреоїдних гормонів на фоні різних змін ТТГ. При МС відбувається порушення периферичної конверсії тиреоїдних гормонів, що проявляється зниженням рівня вільного Т3, зростанням вільного Т4, зниженням коефіцієнта вільний Т3/вільний Т4 та сумарного тиреоїдного індексу[164]. Зростання ІМТ веде до поглиблення змін показників тиреоїдного гомеостазу при МС. Рівень ТТГ зростає при МС, але значне збільшення ІМТ супроводжується його зниженням, що не підтверджує його ролі як самостійного маркера тиреоїдної функції на фоні МС[162].

Дослідження вказують на гіпотиреоз як ключову ланку патогенезу МС[159]. Поряд із цим, наявність МС, зокрема ожиріння, призводить до вторинних адаптаційних змін щитоподібної залози, спрямованих на досягнення гомеостазу. Відмічена зворотність гормональних змін після нормалізації маси тіла[162]. Збільшення маси тіла зумовлює підвищення ТТГ і загальної дейодинази. Лептин стимулює секрецію ТТГ, а за умови МС, коли спостерігається лептинорезистентність, відсутня стимуляція ТТГ, тому його рівень не підвищується, згідно даних досліджень[165].

Результати інших досліджень засвідчують, що при ожирінні, за відсутності симптомів гіпертиреозу, спостерігається підвищення вТ3[166].

Пацієнти з СН також мають знижений рівень Т3, що призводить до порушення функції міокарда[167]. Отже, гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдна система є динамічною системою адаптації, залежить від голодування, виснаження, гострих і хронічних захворювань.

Алостаз – процес досягнення гомеостазу шляхом фізіологічних змін з допомогою вегетативної нервової системи, гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи, гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної системи цитокінів, тощо. Ключовим патогенетичним фактором алостазу щитовидної залози є лептинорезистентність[168]; важливу роль відіграють також мітохондріальна дисфункція, системне запалення та інсулінорезистентність.

Стресова реакція щитоподібної залози характеризується двома типами реакцій алостазу: зниженням вироблення тиреоїдних гормонів при 1 типі реакцій та підвищенням – при 2 типі, що спостерігають при ожирінні, АГ, ЦД 2 типу та МС[169].

Субклінічний гіпотиреоз пов’язаний з підвищеним ризиком серцево-судинних захворювань[170]

Досліджено асоціацію субклінічного гіпотиреозу з високим ризиком серцево-судинних ускладнень, в тому числі і післяопераційних[164].

Досліджено взаємозв’язок між гіпотиреозом і загальною смертністю[171].

В той же час, інші дослідження виявили, що субклінічний гіпотиреоз асоційовався з кращою виживаністю в порівнянні з еутиреозом[159]. Проте ці висновки не підтвердились даними метааналізу, що включав 2500 осіб, старших 80 років, який виявив підвищений ризик ІХС і смерті в осіб з підвищеним рівнем ТТГ вище 10 мМО/л[164]. ТТГ в межах вищевказаного рівня також асоційовався з підвищеним ризиком виникнення СН[172]. Субклінічний гіпотиреоз уражає близько 10% дорослого населення у світі, тоді як виражений гіпотиреоз - від 4 до 10%[164].

Субклінічний гіпотиреоз частіше спостерігається серед жінок, зокрема старших 65 років, однак близько 10% жінок, старших 55 років, теж мають субклінічний гіпотиреоз, а 1–2% - субклінічний гіпертиреоз[173].

Згідно результатів метааналізу 19 досліджень, що включали 79727 пацієнтів, виявлено асоціацію між субклінічним гіпотиреозом та підвищеним ризиком МС, зокрема з його чотирма компонентами (ожирінням, гіпертензією, гіпертригліцеридемією та зниженням ЛПВЩ)[174].

Субклінічний гіпотиреоз пов'язаний з 1,28 кратним підвищенням ризику МС, причому ймовірність виникнення МС вища в дорослих, у порівнянні з дітьми. Відмічена висока поширеність МС серед жителів країн Азії, у яких наявний субклінічний гіпотиреоз[174]. Наявність гіпотиреозу асоційована з інсулінорезистентністю, внаслідок порушення регуляції транспортерів глюкози, впливу на секрецію інсуліну.

Відомо, що гормони щитоподібної залози здатні впливати на серцево-судинну систему через наявність рецепторів гормонів в ендотелії та міокарді[159].

При гіпотиреозі спостерігається зниження експресії Ca2+-АТФази саркоплазматичного ретикулуму та інгібування АТФази внаслідок посилення експресії фосфоламбану[175].

Виявлено зв'язок між гіпотиреозом та зниженням серцевого викиду, який пов’язують з порушенням релаксації гладких мязів судин, що призводить до посилення артеріальної жорсткості та підвищення системного судинного опору[176]. Порушена ендотеліальна функція покращується при лікуванні левотироксином. Найважливішими симптомами гіпотиреозу є брадикардія, зниження пульсового тиску, підвищений рівень ЗХС та креатинкінази (ММ-форми), перикардіальний випіт, набряки (мікседема), а також зниження скоротливості міокарда та серцевого викиду. Гормональна корекція сприяє не тільки зменшенню серцево-судинних факторів ризику, але й, що доведено експериментально, покращує міокардіальну функцію після ГІМ[177].

Виявлено асоціацію між гіпотиреозом і НАЖХП[174].

Встановлено наявність діастолічної гіпертензії у 10-25% пацієнтів з гіпотиреозом, окремі дослідження виявляють підвищення як систолічного, так і діастолічного тиску. Виявлено кореляцію між підвищеним рівнем ТТГ та рівнем артеріального тиску[176]. Підвищення діастолічного артеріального тиску у пацієнтів із субклінічним гіпотиреозом пов’язане з підвищенням системного судинного опору, ендотеліальною дисфункцією, підвищенням жорсткості артерій, зниженням рівня реніну при зниженні вазодилатаційної функції Т3[178].

Порушення ендотелій-залежної вазодилятації та підвищення жорсткості артерій підтверджують роль гіпотиреозу в патогенезі ендотеліальної дисфункції, що супроводжується ознаками систолічної та діастолічної дисфункції лівого шлуночка[179][178].

Дослідження, що включали пацієнтів віком молодше 60 років, визначили, що особи з гіпотиреозом мають порушення діастолічної функції лівого шлуночка[179]. Навіть при наявності субклінічного гіпотиреозу у пацієнтів спостерігається підвищення системного судинного опору та порушення релаксації.

Механізмом виникнення лівошлуночкової діастолічної дисфункції при гіпотиреозі вважають пригнічення регуляції генів, що призводить до зниження зворотного захоплення кальцію під час діастоли і, відповідно, порушення релаксації шлуночків та погіршення наповнення лівого шлуночка під час діастоли[178]. Дані ехокардіографії показують порушення релаксації, що проявляється подовженням часу ізометричної релаксації та впливає на зниження співвідношення E/A, що є ознаками діастолічної дисфункції[180].

Подовження інтервалу QT, АВ-блокади також спостерігаються при гіпотиреозі. Підвищення ризику появи СН доведено навіть при субклінічному гіпотиреозі[176].

Тиреоїдні порушення призводять до виникнення СН, а наявність СН веде до змін тиреоїдного статусу у вигляді синдрому нетиреоїдної патології[177].

У жінок із субклінічним гіпотиреозом виявлено порушення коагуляції у вигляді підвищення активності фактора VII і співвідношення активності фактора VII до антигену фактора VII, зниження активності антитромбіну III і підвищення рівня фібриногену та інгібітора активатора плазміногену, що сприяє виникненню тромботичних подій[178][181].

Виявлено зв'язок гіпотиреозу з атеросклерозом. Підвищення артеріальної жорсткості, властиве пацієнтам з гіпотиреозом, призводить до збільшення постнавантаження серця і є предиктором загальної смертності, а також чинником

атеросклерозу. Гормональна корекція сприяє покращенню стану артеріального русла[159].

Результати досліджень свідчать, що поширеність кальцифікації аорти вища в жінок з субклінічним гіпотиреозом, в порівнянні з жінками з еутиреозом[182].

Виявлено взаємозв'язок між субклінічним гіпотиреозом та гіпертригліцеридемією і зниженням ЛПВЩ[183]. Дефіцит тиреоїдних гормонів сприяє зниженню транскрипції гена рецептора ЛПНЩ і пригніченню активності ферменту, що бере участь у метаболізмі ліпідів. При гіпотиреозі знижується експресія печінкових рецепторів ЛПНЩ та активність холестерол-α-монооксигенази, що розщеплює холестерол, зростає рівень ЗХС, ХС ЛПНЩ та аполіпопротеїну В[184].

Гіпертиреоз зумовлює зростання частоти серцевих скорочень, внаслідок дії тиреоїдних гормонів на b-адренорецептори. Гіперфункція щитоподібної залози зумовлює зниження системного судинного опору, зниження ниркової перфузії і, як наслідок, підвищення реніну та альдостерону. Це призводить до збільшення об'єму плазми і зростання переднавантаження та серцевого викиду[180].

При субклінічному гіпертиреозі ендотеліальна дисфункція представлена підвищенням товщини інтима-медіа сонних артерій та підвищення маси міокарда лівого шлуночка[185].

Підвищений титр антитіл при аутоімунних захворюваннях щитоподібної залози відіграє патогенетичну роль у виникненні ендотеліальної дисфункції, яку значно погіршує наявне при цьому зростання активності системного запалення[175].

Дисліпідемія та високий титр антитіл знижують експресію ендотеліальної синтази оксиду азоту, погіршуючи здатність до вазодилятації. В той же час наявні дані, що ризик ІХС у хворих із субклінічним гіпотиреозом не залежав від концентрації антитіл до тиреопероксидази[186].

1.4.Особливості ліпідного спектру в осіб з ІХС при наявності МС та ЦД 2 типу.

Інсулінорезистентність призводить до збільшення синтезу тригліцеридів у печінці, в результаті чого зменшується рівень ЛПВЩ і збільшується рівень ЛПНЩ[92]. При гіпертригліцеридемії зниження вмісту ЛПВЩ відбувається внаслідок зменшення вмісту холестерилового ефіру в ядрі ліпопротеїдів[187]. Зміна складу ліпопротеїнів призводить також до посиленого виведення ЛПВЩ[53]. У фізіологічних умовах інсулін інгібує секрецію ЛПДНЩ. Із збільшенням надходження вільних жирних кислот до печінки збільшується вироблення багатих на тригліцериди ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ)[188]. Діабетична дисліпідемія передує цукровому діабету 2 типу, що підтверджує подібність ліпідних порушень в осіб з інсулінорезистентністю, як з ЦД 2 типу, так і без нього[189]. Діабетична дисліпідемія характеризується ліпідною тріадою, що включає високий рівень тригліцеридів, низький рівень ЛПВЩ та підвищений рівень ЛПДНЩ, пов'язаний з їх надмірною продукцією печінкою[72].

1.5 Місце блокаторів рецепторів ангіотензину 2 в лікуванні хворих на ІХС за наявності МС та ЦД 2 типу; переваги застосування телмісартану

1.5.1 Роль ренін-ангіотензинової системи в патогенезі ЦД 2 типу та ІХС

Ренін-ангіотензинова система (РААС) як регулятор гомеостазу є об’єктом численних наукових досліджень[190]. Системна дія РААС зумовлена наявністю у багатьох органах рецепторів до ангіотензину. «Центральна» та «периферичні» РААС, локалізовані у судинах, жировій тканині, підшлунковій залозі, корі надниркових, продукують ангіотензин ІІ[191]. Гомеостаз підтримується за рахунок балансу між протилежними механізмами регуляції, при цьому вазоконстрикторний, антинатрійуретичний і прозапальний ефекти реалізуються через рецептори 1 типу, а вазодилятаторний, з нормалізацією артеріального тиску, натрійуретичний і протизапальний – через рецептори 2 типу [191]. Переважання активації рецепторів 1 типу викликає серцево-судинні та автоімунні

захворювання, також відбувається активація гормонів гіпоталамо-гіпофіз-наднирникової системи і регулюються стресові та запальні реакції[192]. Гіперактивність рецепторів ангіотензину II 1 типу асоційована з АГ, патологічними реакціями на стрес, порушеннями вегетативної та гормональної систем і запаленням. Гіперактивація РААС ЦНС зумовлює порушення регуляції гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи і виникнення депресії у хворих з ЦД 2 типу[193].

Дисбаланс між функцією РААС судин, нирок та серця є ланкою патогенезу серцево-судинних ускладнень[193]. Зв'язок РААС з ожирінням відбувається за рахунок синтезу адипоцитами ангіотензиногену, що є джерелом ангіотензину II і веде до артеріальної гіпертензії[56].

Досліджено взаємозв’язок РААС та гіпоталамо-гіпофізарної системи, зокрема стимуляцію гормону росту та АКТГ за рахунок регуляції секреції гіпофізу[191][192]. Блокада рецепторів ангіотензину II 1типу знижує гіперреактивність гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи. Відомо, що ангіотензин II бере участь у регуляції секреції пролактину. Виявлено патогенетичні зв’язки між «місцевими» РААС міокарда та лептином[56].

1.5.2 Роль блокатора рецепторів ангіотензину 2 телмісартану у лікуванні коморбідної патології

Телмісартан є селективним блокатором рецепторів 1 типу ангіотензину II. Механізм регуляції судинного тонусу полягає у блокуванні рецепторів ангіотензину, без впливу на рівень простацикліну і брадикініну. Телмісартан впливає на експресію генів-мішеней PPAR-γ[194]. Ядерний рецептор PPAR-γ підвищує чутливість до інсуліну, рівень ліпопротеїдів високої щільності та зменшує системне запалення, симптоми окислювального стресу, рівень жирних кислот та тригліцеридів[195]. Покращення метаболізму тригліцеридів виявлено при лікуванні телмісартаном у пацієнтів з ЦД 2 типу[18].

Дані метааналізу свідчать, що телмісартан покращує чутливість до інсуліну, знижує рівень глюкози, інсуліну, HOMA-IR індекс, а також підвищує рівень адипонектину[196]. Навіть його короткотривалий прийом покращує метаболізм

глюкози, впливає на показники системного запалення та підвищує рівні адипонектину [197]. Агоністична активність телмісартану щодо рецепторів активації проліферації пероксисом (PPARγ) адипоцитів, що посилює експресію гена адипонектину, пояснює сприятливий вплив на метаболічний статус, зокрема на вуглеводний обмін[198].

Досліджено «центральну» протизапальну дію телмісартану на рівні гіпоталамусу, що також знижує лептинорезистентність і масу тіла[199]. Протизапальна дія БРА II 1-го типу (телмісартан, ірбесартан) відбувається за рахунок модуляції ними запальних та апоптотичних реакцій шляхом впливу на інтерлейкін 1β та бактеріальний ендотоксин у нейронах, астроцитах, мікрогліальних та ендотеліальних клітинах судин головного мозку[19].

Блокатори рецепторів ангіотензину II мають нейропротекторну дію, зменшують запалення ЦНС, нейрональне ураження. Експериментальними дослідженнями засвідчено вплив телмісартану на амілоїдогенез-гіперглікемічну вісь, астрогліоз та оксидонітрозативний стрес з покращенням пам'яті та когнітивних функцій[192].

Експериментальні дослідження з використанням метформіну та телмісартану, що вивчали нейропротекторні та антидепресивні ефекти, засвідчили зниження депресії, тривоги, покращення функції гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи, зниження рівня кортизолу, IL-6 та IL-1β у пацієнтів з ЦД 2 типу[200].

З’ясовано, що телмісартан впливає на стеатоз печінки через вплив на протеїнкіназу [20]. Виявлено вплив телмісартану на апоптоз клітин. Телмісартан покращує секрецію інсуліну, пригнічує оксидативний стрес [198], протидіючи впливу вільних радикалів, покращує метаболізм ліпідів, регулює обмін глюкози.

Досліджена кардіопротекторна дія телмісартану. Експериментально доведено, що телмісартан покращує ремоделювання міокарда, інгібуючи активність та фосфорилювання лептину, індуковану ангіотензином II, через активацію PPAR-γ [194].

Дані 7 рандомізованих контрольованих досліджень свідчать, що блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА) запобігають рецидивам ФП у пацієнтів з АГ [[201].

Телмісартан покращує функцію клітин ендотелію, створює захист від окислювального стресу, маючи подібну до піоглітазону дію[197].

Дослідження хворих з ІХС та ЦД 2 типу, що приймали телмісартан, виявило через 4 тижні лікування зниження глюкози натще, індексу HOMA-IR, фактора некрозу пухлин -α (TNF-α), інтерлейкіну-6, С-реактивного білка, ендотеліну. Встановлено збільшення діаметру плечової артерії після прийому даного препарату[194].

Отже, наявність спільних ланок патогенезу і регулюючих чинників змушує шукати нові методи патогенетичного лікування, які б мали комплексну дію на коморбідну патологію, представником яких є телмісартан.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Клінічна характеристика обстежених хворих

Робота виконана на кафедрі пропедевтики внутрішньої медицини ЛНМУ імені Данила Галицького як відкрите проспективне обсерваційне дослідження.

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-а міська клінічна лікарня м. Львова» впродовж 2017 – 2020 рр.

Після отримання письмової згоди на проведення обстеження згідно з принципами загальноприйнятих світових та вітчизняних нормативно-правових документів: основних стандартів GCP (Good Clinical Practice, Належна клінічна практика, 1966), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення науково-медичних досліджень із поправками (2008), Універсальної декларації з біоетики та прав людини (1997), Конвенції Ради Європи з прав людини та біомедицини (1997) й відповідних законів України у рандомізований спосіб із попередньою стратифікацією за наявністю МС та в залежності від наявності чи відсутності ІХС та ЦД 2 типу (з врахуванням ступеня компенсації ЦД) проведено комплексне обстеження 319 осіб, співставних за віком та статтю.

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

У процесі дослідження відбір пацієнтів було здійснено до 6 груп (рис. 1). Першу групу склали 82 пацієнти з МС (чоловіків – 23 (28,05%), жінок - 59 (71,95%)) віком 35,5 [29;42] років; другу групу – 39 осіб з компенсованим ЦД 2 типу на грунті МС (12 чоловіків (30,77%) і 27 жінок(69,23%)) віком 45 [35;50] років; третю групу – 35 осіб з декомпенсованим ЦД 2 типу на грунті МС (з них 5 чоловіків(14,29%) і 30 жінок(85,71%)) віком 45 [36;50] років; четверту групу - 44 особи з ІХС на грунті МС (чоловіків – 17 (38,64%), жінок – 27 (61,36 %)) віком 49 [43;55] років; п'яту групу – 44 хворі з ІХС та компенсованим ЦД 2 типу на грунті МС (15 чоловіків (34,09%) і 29 жінок (65,91%)) віком 54 [51;58] років; шосту групу – 75 пацієнтів з ІХС та декомпенсованим ЦД 2 типу на грунті МС, з яких 24 чоловіки (32%) і 51 жінка (68%) віком 54 [50;60] років. В контрольну групу увійшло 40 практично здорових осіб (чоловіків – 17 (42,5%), жінок – 23(57,5%)), працівників КНП «Львівське територіальне медичне об'єднання «Клінічна лікарня планового лікування, реабілітації та паліативної допомоги», КНП «5-а міська клінічна лікарня м. Львова».

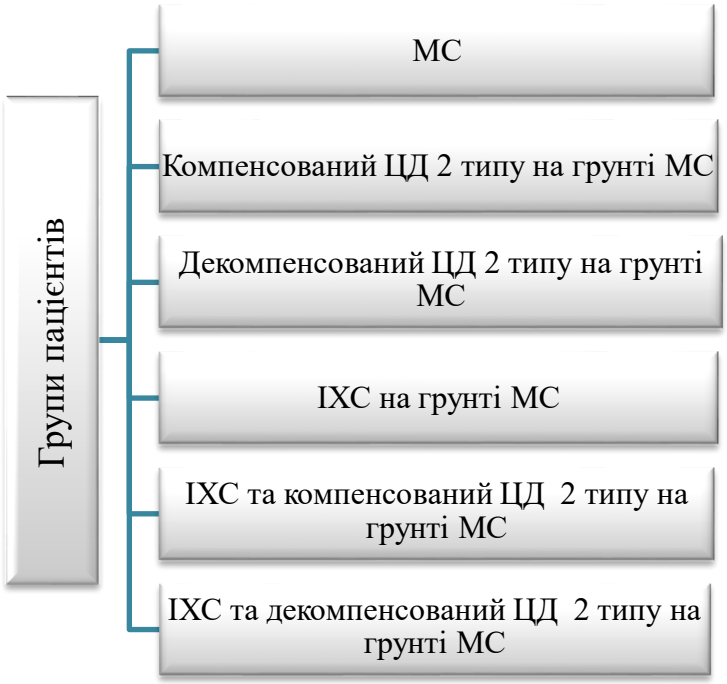

Рисунок 2.1 – Розподіл пацієнтів на групи спостереження

Характеристика груп пацієнтів в залежності від статі наведена у таблиці 2.1.

Таблиця 2.1. – Гендерний розподіл пацієнтів (у %)

	чоловіки		Жінки	
	n	%	n	%
МС	23	28,05	59	71,95
Компенсований ЦД 2 типу на грунті МС	12	30,77	27	69,23
Декомпенсований ЦД 2 типу на грунті МС	5	14,29	30	85,71
ІХС на грунті МС	17	38,64	27	61,36
ІХС та компенсований ЦД 2 типу на грунті МС	15	34,09	29	65,91
ІХС та декомпенсований ЦД 2 типу на грунті МС	24	32	51	68

Наведені дані відображають перевагу осіб жіночої статі серед досліджуваних пацієнтів усіх груп.

Критеріями включення пацієнтів у дослідження слугували:

1) верифіковані МС (з наявністю ожиріння, артеріальної гіпертензії, дисліпідемії, порушенням толерантності до вуглеводів), а також ІХС та ЦД 2 типу, що виникли на тлі МС

2) інформована згода хворого приймати участь у дослідженні

3) відсутність критеріїв виключення

У якості критеріїв невключення до дослідження розглядали:

1) наявність у пацієнтів гострої та хронічної патології в стадії субкомпенсації і декомпенсації

2) відсутність інформованої згоди на участь у дослідженні

3) вагітність

4) поганий комплайєнс

Діагноз МС встановлювали згідно діагностичних критеріїв IDF (International Diabetes Federation, 2005), згідно яких головним критерієм є абдомінальне ожиріння з ОТ≥94 см для чоловіків європеоїдної раси та ≥90 см – монголоїдної (азіатської); для жінок – більше 80 см для представниць обох рас. Також обов'язковим є наявність двох і більше факторів ризику, таких як: вміст у крові ТГ >1,7 ммоль/л і ХС ЛПВГ <1,03 ммоль/л у чоловіків та <1,25 ммоль/л у жінок або наявність антиліпідемічної терапії; АТ>130/85 мм рт. ст. або наявність антигіпертензивної терапії; глікемія капілярної крові натще >5,6 ммоль/л. На сьогоднішній день наявні декілька чинних визначень МС (IDF, NHLBI, AHA, WHO а також Joint Interim Statement (JIS); наявні також «гармонізовані» критерії МС від 2009 р. [Alberti et al. 2009].

Верифікацію ожиріння проводили згідно рекомендацій European Association for the Study of Obesity (EASO) та рекомендацій ВООЗ за розрахунком ІМТ.

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

Включені у дослідження пацієнти мали стабільну (згідно результатів проби з фізичним навантаженням - велоергометрії) стенокардію I-II ФК (за класифікацією Канадської асоціації кардіологів) та серцеву недостатність I-II ФК (згідно NYHA) за наявності позитивних результатів раніше проведених інструментальних обстежень (зазначених у рекомендаціях Європейського товариства кардіологів), які були підтверджені наявністю відповідної документації.

Діагноз ЦД 2 типу встановлювали у відповідності до сумісних рекомендацій American Diabetes Association (ADA) та Європейської Асоціації з вивчення ЦД (EASD). Критерієм диференціації ЦД на компенсований та декомпенсований був рівень глікозильованого гемоглобіну (≥ 7,5%, що вказував на стан декомпенсації), згідно рекомендацій IDF (International Diabetes Federation).

У таблиці 2.2 представлена характеристика клінічних груп дослідження за ступенем АГ, у таблиці 2.3 – за стадією АГ (наявність якої входить до критеріїв метаболічного синдрому). Діагноз АГ встановлювали на підставі клінічних рекомендацій з артеріальної гіпертензії Європейського товариства гіпертензії (ESH) та Європейського товариства кардіологів (ESC) (2018), настанов МОЗ на засадах доказової медицини (Настанова 00069. Гіпертензія: обстеження та стартове лікування, 2017). Визначення серцево-судинного ризику (ССР) здійснювали згідно протоколу та рекомендацій ESH (2018) з урахуванням рівнів САТ та ДАТ, а також наявності факторів ризику та ураження органів-мішеней.

У таблиці 2.2 зображено розподіл пацієнтів досліджуваних груп за ступенем АГ.

Таблиця 2.2 – Розподіл пацієнтів за ступенем АГ (%)

Ступінь АГ	I ступінь, %	II ступінь, %	III ступінь, %
МС	56,86	35,29	7,84
Компенсований ЦД 2 типу на грунті МС	30,77	56,41	12,82
Декомпенсований ЦД 2 типу на грунті МС	28,57	57,14	14,29
ІХС на грунті МС	-	75	25
ІХС та компенсований ЦД 2 типу на грунті МС	-	84,44	15,56
ІХС та декомпенсований ЦД 2 типу на грунті МС	6,67	80	13,33

Аналізуючи результати розподілу хворих за ступенем АГ, спостерігали перевагу II ступеня АГ в усіх групах, крім групи МС, пацієнти якої найчастіше мали I ступінь АГ.

У таблиці 2.3 зображено розподіл пацієнтів за стадіями АГ.

Таблиця 2.3 – Розподіл пацієнтів за стадіями АГ (%)

Стадія АГ	I, %	II, %	III, %
МС	56,86	43,14	-
Компенсований ЦД 2 типу на грунті МС	30,77	61,54	7,69
Декомпенсований ЦД 2 типу на грунті МС	28,57	65,71	5,71
ІХС на грунті МС	-	91,67	8,33

ІХС та компенсований ЦД 2 типу на грунті МС	-	86,67	13,33
ІХС та декомпенсований ЦД 2 типу на грунті МС	4	85,33	10,67

При аналізі розподілу пацієнтів за стадіями АГ виявлено, що в усіх досліджуваних групах наявна артеріальна гіпертензія ІІ стадії, за винятком групи МС, де переважає АГ І стадії.

Нами проведено оцінку пацієнтів за ступенем ожиріння (як одного з компонентів МС). У таблиці 2.4 зображено характеристику пацієнтів усіх досліджуваних груп за ступенем ожиріння.

Таблиця 2.4 – Розподіл пацієнтів за ступенем ожиріння (%)

Ступінь ожиріння	І ступінь, %	ІІ ступінь, %	ІІІ ступінь, %
МС	12,75	32,35	54,9
Компенсований ЦД 2 типу на грунті МС	15,38	33,33	51,28
Декомпенсований ЦД 2 типу на грунті МС	14,29	28,57	57,14
ІХС на грунті МС	4,17	12,5	83,33
ІХС та компенсований ЦД 2 типу на грунті МС	2,22	31,11	66,67
ІХС та декомпенсований ЦД 2 типу на грунті МС	21,33	48	30,67

За даними таблиці 2.4, у пацієнтів усіх груп найчастіше спостерігалось ожиріння III та II ступеня.

У таблиці 2.5 зображено характеристику пацієнтів усіх досліджуваних груп за типом гіперліпідемій за класифікацією D. Fredricson.

Таблиця 2.5 – Розподіл пацієнтів за типом гіперліпідемій за класифікацією D. Fredricson (1970)

Частка	IIa, %	IIb, %	IV, %
Разом	22,61	40,43	36,96
МС	27,59	24,14	48,28
Компенсований ЦД 2 типу на грунті МС	29,63	33,33	37,04
Декомпенсований ЦД 2 типу на грунті МС	16,67	36,67	46,67
ІХС на грунті МС	42,11	26,32	31,58
ІХС та компенсований ЦД 2 типу на грунті МС	13,33	50	36,67
ІХС та декомпенсований ЦД 2 типу на грунті МС	16,67	59,09	24,24

Аналізуючи результати розподілу хворих за типом гіперліпідемій спостерігали перевагу IIb типу дисліпідемії (40,43 %), тоді як IV тип був наявний у 36,96 % осіб, IIa – у 22,61 %.

Слід зазначити, що IV тип дисліпідемії переважав у групах пацієнтів з МС без ІХС (за наявності МС; компенсованого ЦД 2 типу на грунті МС;

декомпенсованого ЦД 2 типу на грунті МС); IIb тип переважав у пацієнтів з ІХС та ЦД 2 типу (ІХС та компенсований ЦД 2 типу на грунті МС; ІХС та декомпенсований ЦД 2 типу на грунті МС); IIa тип дисліпідемії спостерігався серед осіб з ІХС на грунті МС.

2.2 Дизайн дослідження

На першому етапі дослідження пацієнтам проводили загально-клінічне обстеження з верифікацією метаболічного синдрому та їх розподіл в залежності від наявності чи відсутності ІХС та ЦД 2 типу, що виникли на грунті МС, до визначених 6 основних клінічних груп.

Комплексне обстеження включало:

- збір скарг та анамнезу, клінічний огляд, визначення маси тіла, зросту, окружності талії, індексу маси тіла, вимірювання артеріального тиску;

- лабораторне обстеження (визначення в сироватці крові рівня глюкози крові, глікозильованого гемоглобіну, інсуліну, індексу HOMA, дослідження ліпідного спектру); додатково визначали рівень тиреотропного гормону гіпофізу, пролактину, кортизолу, вільного тироксину.

- ехокардіографічне обстеження.

Отримані дані досліджуваних груп порівнювали з відповідними даними групи контролю, до якої увійшло 40 практично здорових осіб серед працівників КНП «Львівське територіальне медичне об'єднання «Клінічна лікарня планового лікування, реабілітації та паліативної допомоги», КНП «5-а міська клінічна лікарня м. Львова».

Другий етап дослідження передбачав застосування блокатора рецепторів ангіотензину II - телмісартану 80 мг/добу у складі комплексного лікування пацієнтів з ІХС та компенсованим ЦД 2 типу на грунті МС. З цією метою обстежено 51 пацієнта (26 жінок та 25 чоловіків); хворих поділено на дві групи – дослідну та групу порівняння, в залежності від призначеного лікування.

Дослідна група включала 27 пацієнтів з ІХС та компенсованим ЦД 2 типу на грунті МС (жінок – 14, чоловіків – 13), яким призначено телмісартан (блокатор

рецепторів ангіотензину II) у дозуванні 80 мг/добу в складі стандартного лікування.

Стандартна терапія включала: блокатор кальцієвих каналів амлодипін (5 мг 1 раз на добу), гіполіпідемічну (розувастатин, 10 мг 1 раз на добу) та антитромбоцитарну (ацетилсаліцилова кислота, 75 мг 1 раз на добу) терапію, нітрати (нітрогліцерин) при потребі, а також бігуаніди (метформін у дозі 1000 мг двічі на добу).

Групу порівняння склали 24 хворих на ІХС та компенсований ЦД 2 типу на грунті МС (жінок – 12, чоловіків – 12), які приймали стандартну терапію (в складі якої замість телмісартану призначали раміприл).

До контрольної ґрупи увійшли 40 практично здорових осіб (чоловіків – 17 (42,5%), жінок – 23 (57,5%)).

До початку лікування та через 1 міс з моменту його призначення проаналізовано динаміку АТ, зміни параметрів вуглеводного обміну (глюкози крові натще, глікозильованого гемоглобіну, інсуліну та індексу HOMA); особливості гормонального статусу (зміни рівня пролактину, кортизолу, вільного тироксину та тиреотропного гормону) та ліпідного спектру крові (ЗХС, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, ХС ЛПВЩ, ТГ).

До початку лікування з пацієнтами проводилися бесіди щодо дотримання рекомендацій та дозування лікарських засобів. Усі пацієнти були співставними за схемами стандартного лікування.

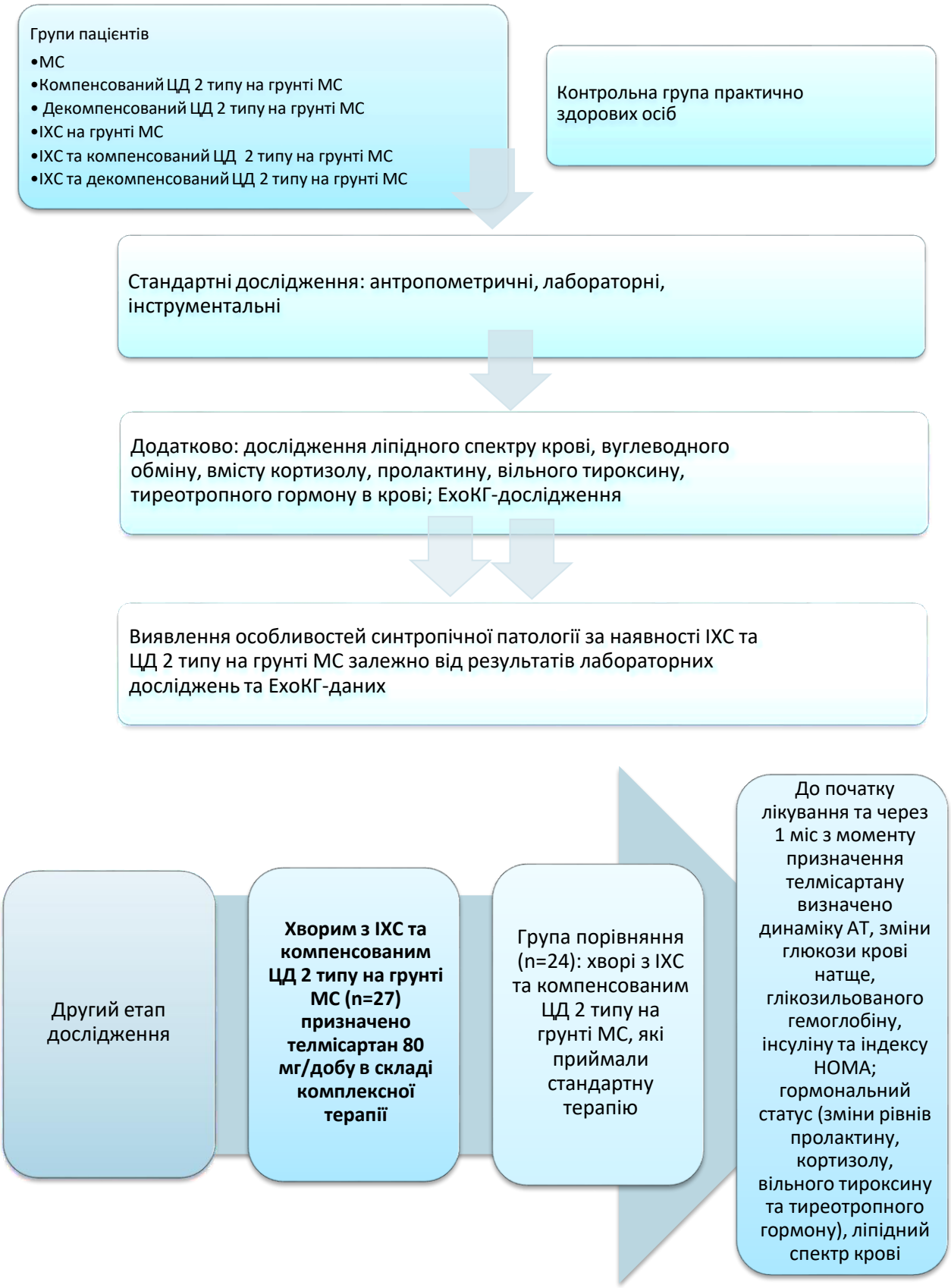

Рисунок 2.2 – Дизайн дослідження

2.3 Характеристика методів дослідження

2.3.1 Загальноклінічне обстеження

Клінічне обстеження пацієнтів базувалось на детальному розпитуванні хворих, вивченні скарг, анамнезу хвороби (з'ясування тривалості МС, ЦД 2 типу, і терміну появи ІХС; вивчення медичної документації пацієнта), анамнезу життя (з врахуванням паління і своєчасності виконання призначень лікаря); об'єктивному обстеженні відповідно стандартних алгоритмів (особливо увагу приділяли аускультації серця і судин, вимірюванню АТ та антропометричних параметрів). На основі вищевказаних даних, верифікації хвороби виявляли критерії включення і виключення та приналежність пацієнта до тієї чи іншої досліджуваної групи.

Вимірювання антропометричних параметрів включало розрахунок зросту, маси тіла, окружності талії та визначення індексу маси тіла.

Окружність талії вимірювали на рівні пупка сантиметровою стрічкою (нормальні величини, згідно рекомендації Асоціації кардіологів України, для чоловіків становлять < 102 см, для жінок < 88 см).

Індекс маси тіла (ІМТ) вираховували для встановлення наявності та ступеня ожиріння, відповідно до рекомендацій ВООЗ (1997), за формулою Кетле: ІМТ=маса тіла (кг)/зріст(м2).

Для оцінки маси тіла використовували класифікацію ВООЗ (1997), представлену в таблиці 2.6

Таблиця 2.6 – Оцінка маси тіла

Оцінка маси тіла	ІМТ
нормальна маса тіла	19 - 24,9

надмірна маса тіла	25 - 29,9
ожиріння I ступеня	30 - 34,9
ожиріння II ступеня	35 - 39,9
ожиріння III ступеня	40 і більше

Артеріальний тиск вимірювали згідно вимог ВООЗ, Рекомендацій Європейського товариства кардіологів (2018р.) та Рекомендацій Українського товариства кардіологів (2018р.) Вимірювання АТ здійснювалось у спокої, після 5-хвилинного відпочинку, в сидячому положенні пацієнта, на обох руках, двічі, з інтервалом 1-2 хвилини, за допомогою сфігмоманометра (Microlife).

2.4 Лабораторні методи дослідження

2.4.1 Дослідження показників ліпідного спектру крові

Для з’ясування особливостей стану ліпідного обміну 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.

Показники ліпідного спектру оцінювалися згідно рекомендацій Європейського товариства кардіологів (European Society of Cardiology (ESC, 2019 р.)) та Європейського товариства атеросклерозу (European Atherosclerosis Society (EAS, 2019 р.)).

Рівень тригліцеридів (ТГ) визначено за допомогою набору реагентів «Тригліцериди «СпЛ» in Vitro» колориметричним методом. ТГ досліджено за допомогою реакції їх під дією ліпази: у результаті утворюється гліцерин та жирні кислоти. За присутності гліцеролкінази гліцерин взаємодіє з АТФ з утворенням гліцерол-3-фосфату та АДФ. Згодом під впливом гліцерол-3-фосфатоксидази

відбувається окислення гліцерол-3-фосфату, утворюється фосфат дигідроацетону і перекис водню, який за допомогою пероксидази взаємодіє з 4-аміноантипірином та 4-хлофенолом; утворюється хінонімін, соляна кислота та H2O. З'являється червоне забарвлення розчину. Концентрація ТГ визначається інтенсивністю забарвлення розчину.

Рівень загального холестеролу (ЗХС) визначено колориметричним методом набором реагентів «Холестерин «СпЛ». Принцип методу полягає в тому, що вільний і етерифікований холестерол зразка утворює в результаті реакцій кольоровий комплекс, який вимірюється спектрофотометрично. Під впливом холінестерази ефіри холестерину реагують з H_2O, в результаті утворюється холестерин та жирні кислоти. Окиснення холестерину за допомогою холіноксидази веде до утворення холестенону та перекису водню. Перекис водню, 4-аміноантипірин, фенол, за присутності пероксидази, утворюють індикаторну речовину – хінонімін, при допомозі якого визначається холестерол. У результаті розчин змінює забарвлення в червоний колір. Концентрацію холестеролу при цьому визначають за інтенсивністю червоного кольору.

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)

2.4.2 Дослідження гормональних показників

У всіх груп пацієнтів досліджували вміст кортизолу, пролактину, fT4, ТТГ. Кортизол визначали методом імуноферментного аналізу (ІФА) за допомогою набору реактивів «ДС-ІФА-Стероїд-Кортизол» із застосуванням моноклональних антитіл. Норма: 50-250 нг/мл. Метод базується на твердофазному конкурентному імуноферментному аналізі з використанням моноклональних антитіл, при додаванні зразка і кон'югату кортизол-пероксидаза; відбувається конкурентне зв'язування кортизолу сироватки і кортизолу, кон'югованого пероксидазою, з моноклональними антитілами до кортизолу, імобілізованими на внутрішній поверхні лунок планшету. При видаленні вмісту з лунок відбувається розділення вільного і зв'язаного антитілами кон'югату кортизол-пероксидаза. Під час інкубації з ТМБ - субстратним розчином проходить забарвлення розчину в лунках. Ступінь забарвлення прямо пропорційний кількості зв'язаного антитілами кон'югату кортизол-пероксидаза. Після вимірювання оптичної щільності розчину в лунках на основі калібрувального графіку розраховується концентрація кортизолу в досліджуваних зразках.

Рівні ТТГ визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу із застосуванням набору реактивів «ДС-ІФА-Тироїд-ТТГ». Принцип методу полягає в тому, що у тест-системі використовується принцип двосайтового імуноферментного аналізу (сандвіч-метод). У лунку планшета з іммобілізованим антигеном (специфічні анти-ТТГ-антитіла) вносять досліджуваний зразок і кон'югат (другі анти-ТТГ-антитіла, мічені пероксидазою). ТТГ із зразка зв'язується з антигеном на поверхні лунки та кон'югатом. Незв'язаний матеріал видаляється відмивкою. Після відмивки активність ферменту, зв'язаного на поверхні лунки планшету, проявляється додаванням субстрату та вимірюється при довжині хвилі 450 нм. Інтенсивність кольорової реакції прямо пропорційна кількості ТТГ у зразку. Норма ТТГ: 0,5-5,0 мкОд/дл.

Рівні вільного тироксину визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу з набором реактивів «ДС-ІФА-Тироїд-ТТГ». Норма fT4: 0,85-2,0 нг/дг. Принцип методу визначення вільного тироксину в сироватці крові полягає в тому, що у тест-системі використовується принцип конкурентного імуноферментного аналізу. У лунку планшета з іммобілізованим антигеном (специфічні анти-Т4-антитіла) вносять досліджуваний зразок та кон'югат (Т4, мічений пероксидазою). Т4 вільний із зразка конкурує з кон'югатом за зв'язок з антигеном на поверхні лунки. Після відмивки активність ферменту, зв'язаного на поверхні лунки планшету, проявляється додаванням субстрату та вимірюється при довжині хвилі 450 нм. Інтенсивність кольорової реакції зворотньо пропорційна кількості Т4 вільного в зразку.

Пролактин визначали набором реагентів «ДСУ–ІФА–Пролактин» методом ІФА. Норма: 1,2-15,5 нг/мл (жін.), 1,1-12,5 (жін., постменопауза) нг/мл, 1,5-12,0 (чол.) нг/мл. У наборі «ДСУ–ІФА–Пролактин» застосований «сендвіч» - варіант твердофазного ІФА. Для реалізації його використані два моноклональних антитіла з різною специфічністю до двох доменів молекули пролактину: перші антитіла іммобілізовані на твердій фазі, другі (мічені пероксидазою хрону) входять до складу кон'югату. У лунках, при додаванні досліджуваного зразка і кон'югату анти-пролактин-пероксидаза, під час інкубації одночасно відбувається іммобілізація пролактину, що міститься в досліджуваному зразку, і зв'язування його з кон'югатом. Кількість зв'язаного кон'югату прямо пропорційна кількості пролактину в досліджуваному зразку. Під час інкубації з ТМБ відбувається фарбування розчину в лунках. Ступінь забарвлення прямо пропорційна концентрації пов'язаного кон'югату анти-пролактин-пероксидаза. Після вимірювання оптичної густини розчину в лунках на підставі каліброваного графіка розраховується концентрація пролактину в досліджуваних пробах.

2.4.3 Дослідження показників вуглеводного обміну

Рівень глюкози крові натще встановлювали за допомогою набору реагентів «Глюкоза «СпЛ» in vitro» колориметричним методом. Принцип методу полягає в тому, що глюкозооксидаза каталізує окислення глюкози до глюконової кислоти. Утворюється пероксид водню, який реагує з фенолом та 4-амінофеназоном в присутності пероксидази і утворює хіноновий комплекс червоного кольору. Інтенсивність забарвлення комплексу пропорційна концентрації глюкози.

Рівень інсуліну досліджували методом імуноферментного аналізу з використанням набору реактивів DRG (USA). В основі лежить принцип сандвіча, утворення ферментного комплексу біотин-анти-інсулін антитіл, що при додаванні розчину субстрату змінює колір, інтенсивність якого пропорційна концентрації інсуліну. Норма інсуліну: 2,6-24,9 МОд/мл.

HbAlc (%) визначали хроматографічним методом за допомогою тест-системи компанії «BIO-RAD» (США) (згідно методу, сертифікованого відповідно до National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP)). Спочатку проводиться рідинна хроматографія високого розділення з визначенням глікозильованих і неглікозильованих N-кінцевих гексапептидів (співвідношення яких у відсотках використовують для вираховування HbA1c), потім проводять спектрометрію або електрофорез.

Визначення інсулінорезистентності (IP) проводили за розрахунком індексу HOMA (Homeostasis Model Assessment) HOMA-IR – Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance (оцінка моделі гомеостазу для інсулінорезистентності) за формулою:

HOMA-IR = інсулін сироватки крові натщесерце (МОд/мл) × глюкоза плазми натщесерце (ммоль/л) / 22,5 (у. о.). Верхня межа норми цього показника становить 2,77 у. о.

Лабораторні дослідження проводилися в лабораторіях 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-а міська клінічна лікарня м. Львова», з якими було укладено угоду про співпрацю,

стандартними методами з використанням обладнання, реактивів та діагностичних тест-систем, зареєстрованих в Україні.

2.4.4 Дослідження структурно-функціонального стану міокарда

З метою оцінки структурно-функціонального стану міокарда (розмірів камер серця, фракції викиду ЛШ) пацієнтам усіх груп проводили ехокардіографію (ЕхоКГ), яку проводили у В- і М-режимі на ультразвуковому апараті «Acusson Cypres» у відповідності з рекомендаціями робочої групи ВООЗ зі стандартизації ехокардіографічних вимірювань та згідно рекомендацій Американського ехокардіографічного товариства. Визначали кінцево-діастолічний розмір лівого шлуночка (КДР ЛШ) (норма – 3,5 – 5,7 см), розміри висхідної аорти на рівні її клапанів (норма – 2,0 - 3,7 см), передньо-задній розмір лівого передсердя (ЛП) (норма – 1,9 - 4,0 см), передньо-задній розмір правого шлуночка (ПШ) (норма – 0,9 - 2,6 см), товщину міжшлуночкової перегородки (ТМШП) (норма – 0,6 - 1,1 см), товщину задньої стінки лівого шлуночка (ТЗС ЛШ) у кінці діастоли (норма – 0,6 - 1,1 см), фракцію викиду лівого шлуночка (ФВ) (норма – понад 55%), наявність змін клапанів, зон нормо-, гіпо- чи акінезу.

2.5 Статистичні методи дослідження

Статистичну обробку результатів дослідження проведено після створення бази даних в Microsoft Excel (2003). Показники кожного параметру об’єднували у варіаційні ряди. Кожен ряд перевіряли на нормальність розподілу. З метою визначення нормальності розподілу показників використано критерії Шапіро-Уілка та Колмогорова-Смірнова. Коли 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-Вітні. Рівень значимості приймали за умови $p < 0,05$.

За наявності нормального розподілу варіант показники представлені середнім арифметичним та стандартною похибкою (M ± m, де M – середнє арифметичне, m – середня похибка). Для дослідження відмінності між середніми значеннями використано Т-критерій Стьюдента. Відмінності між показниками були достовірними при $p < 0,05$.

Силу зв'язку між змінними визначали за коефіцієнтом кореляції Пірсона (r). За наявності значення r = 0,01-0,3 сила зв'язку слабка, при r = 0,31-0,7 – помірна, при r = 0,71-1,00 – сильна. Позитивне значення коефіцієнта кореляції Пірсона вказує на пряму залежність між показниками, негативне – на обернену.

При побудові прогностичної моделі вірогідності розвитку ІХС у пацієнтів з МС нами використано метод логістичної регресії з покроковим включенням достовірних ознак. Цей метод дозволяє встановити залежність досліджуваної ознаки (ІХС) від значень декількох інших ознак, а також робити персоніфікований прогноз вірогідності розвитку ІХС в залежності від індивідуальних значень ознак, які були включені у регресійну модель.

Імовірність виникнення ІХС (М) залежно від встановлених факторів обчислювалась за формулою 1:

$$M = \frac{1}{1+e^{-c}} * 100\% \quad (2.1)$$

де $\boldsymbol{e} = 2,718...$ – основа натуральних логарифмів,

$\boldsymbol{C}$ – величина, обчислена за формулою 2:

$$\boldsymbol{C = K + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \ldots \beta_n x_n,} \quad (2.2)$$

де $\boldsymbol{K}$ - константа,

β_i - коефіцієнти при кожному факторі,

$\boldsymbol{x_i}$ - значення факторів.

Теоретично ***M*** може приймати значення від 0% (неможлива подія) до 100% (подія відбувається завжди). Межею, вище якої ймовірність виникнення ІХС вважалась високою, прийнято 50,0%.

Достовірність обчислених коефіцієнтів перевірялась за допомогою методу Вальда, а цілої моделі – за допомогою ксі-квадрату (Chi-square). Для визначення тої частки дисперсії, яку можна пояснити за допомогою включених у регресійну модель чинників, нами аналізувався R-квадрат Надельркеркеса (R Square Nadelkerkes).

Розрахунки проводились із використанням програмного забезпечення RStudio v. 1.1.442 та R Commander v.2.4-4.

РОЗДІЛ 3

Особливості клінічних проявів, вуглеводного та ліпідного обміну, гормонального статусу у пацієнтів з ІХС та ЦД 2 типу на грунті МС

Для виявлення характерних ознак синтропічної патології нами попередньо з'ясовано особливості клінічних проявів МС.

3.1 Особливості клінічно-інструментальних та лабораторних показників у пацієнтів з МС

Обстежено 82 пацієнти з МС, з визначенням, зокрема, показників вуглеводного та ліпідного обміну, гормонального статусу (вміст у крові кортизолу, пролактину, ТТГ, вТ4); отримані результати порівняно з групою практично здорових осіб.

3.1.1 Клінічна характеристика пацієнтів

Дослідну групу (ДГ) склали 82 пацієнти: 23 чоловіки і 59 жінок (28,05 % і 71,95 %) віком 35,15 ± 0,95 років, контрольну (КГ) – 40 практично здорових осіб віком 27,55 ± 1,28 років (чоловіків – 17 (42,5%), жінок – 23 (57,5%)).

Серед пацієнтів з МС ожиріння I ступеня виявлено у 12,75% осіб, II ступеня - 32,35%, III ступеня - 54,9% осіб відповідно.

У переважної більшості хворих дослідної групи діагностовано I ступінь артеріальної гіпертензії (АГ) – у 56,86% випадків, тоді як II ступінь АГ - у 35,29% хворих, а III ступінь АГ – у 7,84%. I стадія АГ спостерігалась у 56,86% пацієнтів II стадія АГ – у 43,14% пацієнтів.

Серед пацієнтів з МС дисліпідемія IV типу спостерігалась у 48,28% хворих, 2а типу - 27,59%, 2б типу - 24,14%. Еутиреоз, в залежності від функції щитоподібної залози, був наявний у 75,49 % осіб, гіпотиреоз – у 24,51%.

Проведено порівняльну характеристику пацієнтів з МС із практично здоровими особами на підставі дослідження їх антропометричних параметрів,

вимірювання АТ, лабораторних показників (вуглеводного та ліпідного обміну, гормонального спектру) та результатів ЕхоКГ.

Дослідження гормонального спектру включало 2 етапи:

перший: визначення рівнів кортизолу, ТТГ, вТ4 незалежно від статі, за винятком пролактину (референтні значення якого, на відміну від кортизолу, ТТГ і вТ4, різні у чоловіків і жінок);

другий: порівняння гормональних величин, з врахуванням залежності від статі.

Результати вимірювання антропометричних параметрів представлено у таблиці 3.1.

Таблиця 3.1 - Антропометричні показники в досліджуваних осіб

Показники	КГ (n=40)	ДГ (n=82)	p
Маса тіла, кг	62,6[58; 66] *	106,6[90,5;121] *	p<0,05
Зріст, см	165[160;166]	162[158;166]	p>0,05
Індекс маси тіла, кг/м²	23[22,5; 24] *	40,7 [36,2;43,8] *	p<0,05
Окружність талії, (ч), см	86[85;88] *	106[105;107] *	p<0,05
Окружність талії, (ж), см	71[69;73] *	97[96,5;98] *	p<0,05

Примітка. * - відмінність, у порівнянні з групою контролю, достовірна (p<0,05).

Як видно з таблиці 3.1.1, дослідна група пацієнтів з МС характеризується достовірними змінами антропометричних параметрів у порівнянні з контролем. Так, середні показники маси тіла осіб з МС (106,6 [90,5;121] кг) перевищували контрольні величини (62,6[58; 66] кг) на 70,29% ($p<0,05$), хоча достовірної відмінності між дослідною і контрольною групами щодо зросту (162[158;166] см і 165[160;166] см відповідно) відмічено не було ($p>0,05$).

Медіани індексу маси тіла пацієнтів з МС (40,7 [36,2;43,8] кг/м²) були на 76,96% вищими у порівнянні з групою здорових осіб (23[22,5; 24] кг/м²) ($p<0,05$). Оцінка величини ІМТ дозволила охарактеризувати пацієнтів дослідної групи як переважно осіб з ІІІ ступенем ожиріння.

Як у чоловіків, так і у жінок дослідної групи спостерігалось достовірне збільшення (на 23,26% і 36,62%) окружності талії щодо контролю (106[105;107] см і 97[96,5;98] см проти 86[85;88] см і 71[69;73] см) ($p<0,05$).

Отже, пацієнти дослідної групи (з МС) характеризувались достовірно вищими показниками маси тіла, окружності талії та індексу маси тіла, що відповідає ІІІ ступеню ожиріння.

Результати вимірювання артеріального тиску осіб дослідної та контрольної груп наведено у таблиці 3.2.

Таблиця 3.2 – Рівень артеріального тиску в досліджуваних осіб

Показники	Контрольна група (n=40)	Дослідна група МС (n=82)	p
Систолічний АТ, мм рт. ст.	109[108;111] #	149[147;150] #	p<0,05
Діастолічний АТ, мм рт. ст	68[67;69] #	94[93;95] #	p<0,05

Примітка. # - відмінність, у порівнянні з групою контролю, достовірна ($p<0,05$).

Як видно з таблиці 3.2, медіани показників систолічного АТ у пацієнтів дослідної групи (149[147;150] мм рт. ст.) перевищували параметри контрольної групи (109[108;111]мм рт. ст.) на 36,7 %, діастолічного – на 38,24 % (94[93;95]мм рт. ст. проти 68[67;69] мм рт. ст.) ($p<0,05$), що відповідало артеріальній гіпертензії I ступеня.

3.1.2. Дослідження вуглеводного обміну

Проведено дослідження показників вуглеводного обміну: глюкози крові натще, глікозильованого гемоглобіну, інсуліну; обчислено індекс HOMA. Результати зображено у таблиці 3.3.

Таблиця 3.3 - Параметри вуглеводного обміну в досліджуваних осіб

Показники	КГ (n=40)	ДГ (n=82)	p
Глюкоза крові натще, ммоль/л	4,55[3,8;4,75] #	6,35[5,83;6,73] #	p<0,05
Індекс HOMA, у.о.	2,09[1,22; 2,69] #	4,04[2,5; 4,96] #	p<0,05
інсулін, МОд/мл	10,03[5,87; 12,91] #	16,05[9,95; 19,68] #	p<0,05
HbAlc, %	4,57[4,05 ;5,21] #	5,6 [5,41;6,1] #	p=0,00001

Примітки:

- відмінність, у порівнянні з групою контролю, достовірна ($p<0,05$);

Вміст глюкози в крові осіб з МС (6,35[5,83;6,73] ммоль/л) перевищував відповідний показник контрольної групи на 39,56% (4,55[3,8;4,75] ммоль/л) ($p <$

0,05), а величина HbAlc (5,6[5,41;6,1]% та 4,57[4,05;5,21]% відповідно) – на 22,5% (p=0,00001). Рівень інсуліну в пацієнтів дослідної групи (16,05[9,95; 19,68] МОд/мл) був на 60% вищим, ніж в осіб контрольної групи (10,03[5,87; 12,91] МОд/мл) (p < 0,05), а індекс HOMA – на 93,3 % (4,04[2,5; 4,96] у. о. та 2,09[1,22; 2,69] у. о., p < 0,05).

Аналіз показників вуглеводного обміну продемонстрував, що у пацієнтів з МС, у порівнянні із групою здорових осіб, достовірно вищі вміст глюкози в крові, значення HbAlc, інсуліну та індексу HOMA (p < 0,05).

3.1.3 Показники ліпідного спектру крові

Досліджено ліпідний спектр крові осіб з МС. Результати наведено у таблиці 3.4.

Таблиця 3.4 – Параметри ліпідного спектру крові в осіб з МС

Показники	КГ (n=40)	ДГ (n=82)	p
ЗХС, ммоль/л	4,8[3,89; 5,19]	5,04 [4,43;5,5]	p>0,05
ТГ, ммоль/л	0,85[0,69; 0,94]	1,9 [1,73;2,21] #	p=0,00001
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,39[0,31; 0,43]	0,86 [0,79;1,0] #	p=0,00001
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,24[1,87; 3,54]	3,0 [2,54;3,29]	p>0,05
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,25[1,03; 1,54]	1,20 [0,98;1,39]	p>0,05
КА	2,3[1,41; 3,42]	3,3 [3,01;3,3] #	p=0,02

Примітка. # - відмінність, у порівнянні з групою контролю, достовірна (p<0,05).

Згідно даних таблиці 3.4, встановлено порушення ліпідного спектру крові в осіб з МС.

Рівень ЗХС у пацієнтів дослідної групи становив 5,04 [4,43;5,5] ммоль/л, достовірної різниці у порівнянні з показниками контрольної групи - 4,8[3,89; 5,19] ммоль/л не відмічено (p>0,05).

Рівень ТГ дослідної групи (1,9 [1,73;2,21] ммоль/л) перевищував показники групи здорових осіб (0,85[0,69; 0,94] ммоль/л) на 123,5% (p=0,00001).

Підвищеним на 120,5% щодо значень здорових осіб був рівень ХС ЛПДНЩ (0,86 [0,79;1,0] ммоль/л проти 0,39[0,31;0,43]ммоль/л, p=0,00001).

Значення ХС ЛПНЩ пацієнтів з МС (3,0 [2,54;3,29] ммоль/л) достовірно не перевищували контрольні величини (3,24[1,87; 3,54] ммоль/л, p>0,05).

Достовірної різниці щодо величин ХС ЛПВЩ у пацієнтів дослідної групи (1,20 [0,98;1,39] ммоль/л), у порівнянні з параметрами контрольної групи (1,25[1,03; 1,54] ммоль/л), не виявлено (p>0,05).

КА дослідної групи перевищував відповідний показник групи здорових осіб на 43,5% (2,3[1,41; 3,42]. (3,3 [3,01;3,3] проти 2,3[1,41; 3,42], p=0,02).

Таким чином, порушення ліпідного спектру крові у пацієнтів з МС характеризуються статистично значимим суттєвим підвищенням рівня ТГ, ХС ЛПДНЩ та коефіцієнта атерогенності порівняно з показниками практично здорових осіб, поряд із незначним підвищенням рівня ЗХС і ХС ЛПНЩ та зниженням – ХС ЛПВЩ (p > 0,05).

3.1.4 Гормональний статус у пацієнтів з МС

Визначено рівні кортизолу, пролактину, тиреотропного гормону (ТТГ) та вільного тироксину (вТ4) у досліджуваних пацієнтів. Результати зображені у таблиці 3.5.

Таблиця 3.5 – Показники гормонального спектру у пацієнтів з МС

Показники	КГ (n=40)	ДГ (n=82)	p

Кортизол, нг/мл	159,68[115,32;188,51]	226,95 [154,98;292,56] #	p=0,0016
ТТГ, мкОд/дл	1,91 [0,97; 2,94]	2,55[1,425;6,05] #	p=0,045
вТ4, нг/дг	1.38 [1.20;1.50]	1,35 [1,075;1,64]	p>0,05
Пролактин (ж), нг/мл	10,9[7,7; 15,4]	18,03 [12,26;30,7] #	p=0,0016
Пролактин (ч), нг/мл	7,15[6,7;9,55]	12,485[9,14;16,1]	p>0,05

Примітка. # - відмінність, у порівнянні з групою контролю, достовірна (p<0,05).

Згідно даних таблиці 3.5, виявлено наступні особливості гормонального статусу у хворих дослідної групи.

Рівень кортизолу осіб з МС (226,95 [154,98; 292,56] нг/мл) достовірно, на 42,13 %, перевищував показники практично здорових осіб (159,68[115,32;188,51] нг/мл) (p=0,0016).

Значення пролактину у жінок (18,03[12,26;30,7] нг/мл) були достовірно, на 65,41%, більшими від показників групи контролю (10,9[7,7; 15,4] нг/мл), (p=0,0016), тоді як рівень пролактину у чоловіків достовірно не перевищував відповідний осіб контрольної групи (p>0,05).

Достовірно вищими щодо рівня ТТГ практично здорових осіб (1,91[0,97; 2,94] мкОд/дл) були значення ТТГ пацієнтів з МС (2,55[1,425;6,05] мкОд/дл) (p=0,045).

Рівні вТ4 осіб дослідної групи (1,35[1,075;1,64] нг/дг) практично не відрізнялись від відповідних контрольних показників (1,38[1,20;1,50] нг/дг) (p>0,05).

Отже, пацієнти з МС характеризуються достовірно вищими, у порівнянні з контрольною групою, рівнями кортизолу (p<0,05), пролактину (у жінок) (p=0,0016), на відміну від рівня пролактину у чоловіків (p>0,05). Функція щитоподібної залози характеризувалась підвищеним щодо контролю рівнем ТТГ (p=0,045) при нормальному рівні вТ4.

Проведено порівняння значень кортизолу, ТТГ, вТ4 і пролактину в залежності від статі. Результати дослідження зображено у таблиці 3.6.

Таблиця 3.6 – Гендерні особливості показників гормонального спектру у пацієнтів з МС

Показники	КГ (n=40)	ДГ (n=82)	P
Кортизол (ж), нг/мл	156,62[114,57;188,05] #	235,37[154,98; 308] #	p<0,05
Кортизол (ч), нг/мл	111,5 [47; 179] #	196,6[158,64; 279,85] #	p<0,05
ТТГ (ж), мкОд/дл	1,84[0,98; 2,84] #	5,14[2,26;7,43] #	p<0,05
ТТГ (ч), мкОд/дл	2,2 [2,0;2,73]	1,56[0,98;2,49]	p > 0,05
вТ4 (ж), нг/дг	1,38[1,31;1,4]	1,38[1,21;1,64]	p > 0,05
вТ4 (ч), нг/дг	1,38[1,35;1,62]	1,47[1,3;1,53]	p > 0,05
Пролактин (ж), нг/мл	10,9 [7,7; 15,4] #	18,03 [12,26; 30,7] #	p=0,0016
Пролактин (ч), нг/мл	7,15 [6,70; 9,50]	12,49 [9,14; 16,1]	p > 0,05

Примітка. # - відмінність, у порівнянні з групою контролю, достовірна (p < 0,05).

За даними таблиці 3.6, рівень ТТГ у жінок з МС (5,14[2,26;7,43] мкОд/дл) був у 2,79 рази вищим, ніж у практично здорових осіб (1,84[0,98; 2,84] мкОд/дл) (p < 0,05). Натомість показник ТТГ у чоловіків з МС (1,56[0,98;2,49] мкОд/дл)

достовірно не змінювався (p > 0,05) щодо значень осіб контрольної групи (2,2 [2,0;2,73] мкОд/дл).

Величини вТ4, як у жінок, так і у чоловіків (1,38[1,21;1,64] нг/дг і 1,47[1,3;1,53] нг/дг відповідно) достовірно не відрізнялися від відповідних практично здорових осіб (1,38[1,31;1,4] нг/дг і 1,38[1,35;1,62] нг/дг відповідно) (p > 0,05).

Рівень кортизолу у жінок з МС (235,37[154,98; 308] нг/мл) на 50,28 % перевищував відповідний осіб контрольної групи (156,62[114,57;188,05] нг/мл) (p < 0,05). Рівень кортизолу у чоловіків з МС (196,6[158,64; 279,85] нг/мл) також достовірно перевищував (на 76,32%) величини контрольної групи (111,5 [47; 179] нг/мл) (p < 0,05).

Гендерні особливості значень пролактину в пацієнтів з МС, описані вище, представлені достовірним підвищенням його рівня у жінок (18,03[12,26;30,7] нг/мл) щодо значень пролактину групи практично здорових осіб (10,9 [7,7; 15,4] нг/мл), p=0,0016. В той же час, збільшення рівня пролактину у чоловіків з МС (12,49 [9,14; 16,1] нг/мл), у порівнянні з відповідним значенням осіб контрольної групи (7,15 [6,70; 9,50] нг/мл), було статистично незначимим (p>0,05)**.**

Отже, за наявності МС рівень пролактину зростає – достовірно у жінок, однак статистично незначимо у чоловіків. Аналогічні зміни спостерігали і з боку ТТГ: його значення в пацієнтів з МС теж підвищені, у порівнянні з відповідними в практично здорових осіб, однак достовірно – лише в жінок. В той же час, як у жінок, так і у чоловіків з МС спостерігали достовірне (щодо контролю) зростання вмісту у крові кортизолу, поряд з рівнем вТ4 в межах референтних значень.

Досліджувані гормональні показники у пацієнтів з МС пов’язані між собою кореляційними зв’язками у залежності від статі, результати наведено у таблиці 3.7.

Таблиця 3.7 – Кореляційні зв’язки між кортизолом, пролактином і ТТГ у пацієнтів з МС в залежності від статі

Показник	Дослідна група (МС) Жінки (n=59)	Дослідна група (МС) Чоловіки (n=23)
Кортизол/пролактин	r = 0,30 (p<0,05)	r = - 0,36 (p<0,05)
Пролактин/ТТГ	r = - 0,16 (p<0,05)	r = - 0,30 (p<0,05)
Кортизол/ТТГ	r = - 0,07 (p<0,05)	r = 0,33 (p<0,05)

Примітка. r - коефіцієнт кореляції Пірсона.

Як показано у таблиці 3.7, виявлено гендерні особливості кореляційних зв'язків між досліджуваними гормонами.

У жінок дослідної групи виявлено прямий зв'язок середньої сили між рівнем кортизолу та пролактину (r=0,30, p<0,05), тоді як зворотний слабкий кореляційний зв'язок відзначено між рівнями пролактину та ТТГ (r = - 0,16, p<0,05), а також між рівнями кортизолу і ТТГ (r = - 0,07, p<0,05).

У чоловіків дослідної групи встановлено наявність прямого середньої сили кореляційного зв'язку між рівнем кортизолу і ТТГ (r = 0,33, p<0,05), а також зворотні середньої сили кореляційні зв'язки між кортизолом і пролактином (r = - 0,36, p<0,05) та між пролактином і ТТГ (r = - 0,30, p<0,05).

Отже, у жінок з МС наявний прямий кореляційний зв'язок середньої сили між рівнями кортизолу і пролактину, у чоловіків – такий же кореляційний зв'язок між рівнями кортизолу і ТТГ. Поряд з цим, для чоловіків з МС характерним є зворотний кореляційний зв'язок середньої сили між пролактином і кортизолом та між пролактином і ТТГ.

3.1.5. Ехокардіографічні параметри у пацієнтів з МС

З метою з'ясування розмірів камер серця, скоротливості міокарда та інших характеристик серця в пацієнтів з МС проведено ЕхоКГ-дослідження цих

пацієнтів. Результати порівняно з відповідними параметрами контрольної групи, що наведено у таблиці 3.8.

Таблиця 3.8 – Показники структурно-функціонального стану міокарда у пацієнтів з МС

Показники	КГ (n=40)	ДГ (n=82)	P
Діаметр висхідної аорти, (dA) См	2,8[2,45; 3,15]	3,0 [2,6;3,25]	p>0,05
Товщина міжшлуночкової перегородки,см	0,9[0,9 ;1,0] #	1,1 [0,85;1,2] #	p=0,045
Товщина задньої стінки ЛШ, см	0,9[0,9; 1,0]	1,0 [0,8;1,15]	p>0,05
Кінцево-дастолічний розмір ЛШ, см	4,7[4,35; 4,95]	4,4 [4,15;4,75]	p>0,05
Фракція викиду ЛШ, %	62[60; 65]	64,5 [61,0;66,5]	p>0,05
Передньо-задній розмір лівого передсердя,см	3,1[2,9; 3,4] #	3,75 [3,4;4,1] #	p=0,001
Передньо-задній розмір правого шлуночка, см	2,0[1,8 ; 2,2]	2,2[1,8 ; 2,3]	p>0,05

Примітка. # - відмінність, у порівнянні з групою контролю, достовірна (p<0,05).

Встановлено (табл. 3.8), що товщина міжшлуночкової перегородки у пацієнтів з МС (1,1 [0,85;1,2] см) достовірно, на 22,22%, більша у порівнянні з такою ж практично здорових осіб (0,9[0,9 ;1,0] см) (p=0,045). Товщина задньої стінки ЛШ (1,0 [0,8;1,15] см) на 11,11% більша від контрольних значень (0,9[0,9; 1,0] см), проте достовірної різниці не виявлено (p>0,05).

Передньо-задній розмір лівого передсердя (3,75 [3,4;4,1] см) на 20,97% перевищував показники групи контролю (3,1[2,9; 3,4] см) (p=0,001), в той же час суттєвих змін передньо-заднього розміру правого шлуночка (2,2[1,8; 2,3] см проти

2,0[1,8 ; 2,2] см) та кінцево-дастолічного розміру лівого шлуночка (4,4 [4,15;4,75] см проти 4,7[4,35; 4,95] см) не виявлено (p>0,05).

Діаметр висхідної аорти у дослідній групі (3,0 [2,6;3,25] см) достовірно не відрізнявся від значень групи практично здорових осіб (2,8[2,45; 3,15] см), (p>0,05).

Фракція викиду лівого шлуночка (64,5 [61,0;66,5] %) у пацієнтів з МС була збережена, показники її практично відповідали параметрам ГК (62[60; 65] %) (p>0,05).

Отже, особливостями структурно-функціонального стану міокарда пацієнтів з МС, згідно результатів ехокардіографічного обстеження, були достовірно більші, у порівнянні з групою практично здорових осіб, значення товщини МШП та передньо-заднього розміру лівого передсердя, що, на нашу думку, обумовлено наявністю артеріальної гіпертензії як одного з компонентів МС.

Резюме.

Пацієнтам з МС притаманні певні особливості змін клінічно-інструментальних та лабораторних показників, у порівнянні з практично здоровими особами. Так, згідно результатів антропометричних вимірювань, за наявності МС статистично значимо зростають маса тіла, окружність талії та індекс маси тіла, що відповідає ІІІ ступеню ожиріння.

Достовірно підвищені показники систолічного та діастолічного АТ свідчать про наявність у таких пацієнтів артеріальної гіпертензії І ступеня.

В осіб з МС, у порівнянні з контрольною групою, достовірно вищі рівень глюкози крові натще, значення HbAlc, індексу HOMA та вміст інсуліну в крові, що вказує на появу гіперглікемії на грунті інсулінорезистентності.

Зміни ліпідного спектру крові за наявності МС (достовірне збільшення рівня ТГ, ХС ЛПДНЩ та зростання значень коефіцієнта атерогенності) свідчать

про ініціацію процесів атерогенезу.

Структурно-функціональні зміни міокарда в досліджуваних пацієнтів з МС характеризувались достовірним збільшенням (щодо значень практично здорових осіб) товщини МШП і передньо-заднього розміру лівого передсердя, що, очевидно, є наслідком артеріальної гіпертензії.

За наявності МС зростає рівень ТТГ (статистично значимо – у жінок), з одночасним перебуванням вмісту вТ4 в межах референтних значень, що можна розцінювати як прояв субклінічного гіпотиреозу в таких пацієнтів.

У пацієнтів з МС зростає (у порівнянні з контрольними значеннями) вміст у крові кортизолу – статистично значимо як у жінок, так і в чоловіків, а також пролактину (в межах референтних значень), однак достовірно лише у жінок. Такі зміни, на нашу думку, свідчать про активацію захисних реакцій організму у відповідь на порушення обмінних процесів, притаманні метаболічному синдрому. Заслуговує уваги в цьому випадку наявність прямого середньої сили кореляційного зв’язку між рівнем кортизолу і ТТГ ($p<0,05$), а також між рівнем кортизолу та пролактину в жінок ($p<0,05$).

3.2.Особливості клінічних проявів, вуглеводного та ліпідного обміну, гормонального статусу у пацієнтів з ІХС на грунті МС

Дослідження метаболічного синдрому (МС) - фактора ризику ішемічної хвороби серця (ІХС), є актуальним, оскільки неоднозначними є погляди щодо клінічних особливостей перебігу ІХС на його грунті.

Завданням даного підрозділу було з’ясувати особливості клінічних даних, результатів лабораторних та інструментальних обстежень у пацієнтів з ІХС на грунті МС. Для виконання поставленого завдання проведено порівняння досліджуваних показників у хворих з ІХС на грунті МС з особами з МС без ІХС та з групою практично здорових осіб.

3.2.1. Клінічна характеристика груп пацієнтів.

Обстежено групу хворих з ІХС на грунті МС (група І), яка включала 44 особи (17 чоловіків і 27 жінок); результати дослідження порівнювались з відповідними групи пацієнтів з МС (група ІІ), що налічувала 82 особи (23 чоловіки і 59 жінок). Контрольну групу склали 40 практично здорових осіб (17 чоловіків і 23 жінки).

Серед хворих групи І (ІХС на грунті МС) 38,64 % становили чоловіки і 61,36 % - жінки, середній вік 49,54 ± 1,47 років. Група ІІ (МС) включала 28,05 % чоловіків і 71,95 % жінок віком 35,15 ± 0,95 років. В контрольну групу входило 42,5 % чоловіків та 57,5 % жінок віком 27,55 ± 1,28 років.

Проведено антропометричні обстеження, вимірювання артеріального тиску (АТ), дослідження вуглеводного та ліпідного обміну, гормонального спектру та структурно-функціонального стану міокарда.

Результати антропометричних обстежень представлено у таблиці 3.1.

Таблиця 3.9 – Порівняння антропометричних показників у пацієнтів досліджуваних груп

Показники, одиниці виміру	Група І ІХС на грунті МС (n=44)	Група ІІ МС (n=82)	Контрольна група (n=40)
Маса тіла, кг	122,4[108;149] #^	106,6[90,5;121] *#	62,6[58; 66] *^
Зріст, см	165[162;167]	162[158;166]	165[160;166]
Індекс маси тіла, кг/м²	45,0[41,3;53,53] #^	40,7 [36,2;43,8] *#	23[22,5; 24] *^
Окружність талії (ч), см	116[115; 117] #^	106[105; 107] *#	86[85; 88] *^

Окружність талії (ж), см	113[112; 114] #^	97[96,5; 98] *#	71[69; 73] *^

Примітки:

^ - різниця значуща між показниками групи контролю та групи I (ІХС на грунті МС) ($p < 0,05$);

* - різниця значуща між показниками групи контролю та групи II (МС) ($p < 0,05$);

- різниця значуща між показниками групи I та групи II ($p < 0,05$).

Дослідження антропометричних показників досліджуваних груп виявило певні особливості. У пацієнтів з ІХС на грунті МС маса тіла (122,4[108;149] кг) на 14,82% перевищує показники групи з МС (106,6[90,5;121] кг) та на 95,53% контрольні показники (62,6[58; 66] кг) ($p<0,05$). Показники індексу маси тіла у хворих групи I (45,0[41,3;53,53] були вищими від осіб контрольної групи (23[22,5; 24] на 95,65%, від осіб групи II (40,7 [36,2;43,8] на 10,57 % ($p<0,05$).

Показники окружності талії також найвищими були у групі I, як у чоловіків, так і у жінок (116[115;117]см і 113[112;114]см), у порівнянні з групою II (106[105; 107] см і 97[96,5; 98]см) і групою контролю (86[85; 88]см і 71[69; 73] см) ($p<0,05$). Натомість показники зросту у досліджуваних групах (165[162;167] см і 162[158;166] см) достовірно не відрізнялись від контрольних значень 165[160;166] см ($p > 0,05$).

Отже, при порівнянні антропометричних параметрів виявлено, що у пацієнтів з ІХС на грунті МС достовірно вищими ($p<0,05$) були маса тіла, ІМТ та окружність талії (ОТ), у порівнянні з відповідними показниками групи з МС, а значення цих показників у пацієнтів як групи I, так і групи II статистично значимо перевищували відповідні в осіб контрольної групи.

Особам всіх груп проведено вимірювання АТ на верхніх кінцівках, результати якого наведено у таблиці 3.10

Таблиця 3.10 – Показники артеріального тиску у досліджуваних групах

Показники, одиниці виміру	Група I ІХС на грунті МС (n=44)	Група II МС (n=82)	Контрольна група (n=40)
Систолічний АТ, мм рт. ст.	160[157;162] #^	149[147;150] *#	109[108;111] *^
Діастолічний АТ, мм рт. ст.	101[99;103] #^	94[93;95] *#	68[67;69] *^

Примітки:

^ - різниця значуща між показниками групи контролю та групи I ($p < 0,05$);

* - різниця значуща між показниками групи контролю та групи II ($p < 0,05$);

- різниця значуща між показниками групи I та групи II ($p < 0,05$).

Проведено порівняння показників артеріального тиску у хворих з ІХС на грунті МС з показниками осіб з МС та у здорових осіб. Середній рівень систолічного артеріального тиску у пацієнтів з ІХС на грунті МС становив 160[157;162] мм рт. ст. і був на 6,71% достовірно вищим ($p < 0,05$), ніж у пацієнтів з МС без ІХС (149[147;150]мм.рт.ст.) та на 45,87% перевищував показники контрольної групи (109[108;111]мм рт. ст. ($p < 0,05$).

Середній рівень діастолічного артеріального тиску (ДАТ) у хворих з ІХС на грунті МС (101[99;103] мм рт. ст. достовірно перевищував на 7,45% рівень ДАТ у пацієнтів з МС (94[93;95]мм рт. ст.) і на 48,53% перевищував показники осіб контрольної групи (68[67;69] мм рт. ст.) ($p < 0,05$).

Отже, значення як систолічного, так і діастолічного артеріального тиску в осіб з ІХС на грунті МС статистично достовірно вищі від показників в осіб з МС та контрольної групи. Поряд з цим, середні рівні артеріального тиску групи I відповідають показникам артеріальної гіпертензії 2 ступеня, групи II – 1 ступеня.

3.2 Дослідження вуглеводного обміну

У таблиці 3.11 наведені середні значення показників вуглеводного обміну у пацієнтів досліджуваних груп.

Таблиця 3.11 – Значення показників вуглеводного обміну у досліджуваних хворих

Показники, одиниці виміру	Група I ІХС на грунті МС (n=44)	Група II МС (n=82)	Контрольна група (n=40)
Глюкоза крові натще, ммоль/л	6,21[5,82;6,53] ^	6,35[5,83;6,73] *	4,55[3,8;4,75] *^
HbAlc, %	5,85 [5,5; 6,1] ^	5,6 [5,41; 6,1] *	4,57 [4,05; 5,21] *^
Індекс HOMA-IR, у. о.	4,28 [4,2; 4,92] #^	4,04[2,5; 4,96] *#	2,09[1,22; 2,69] *^
Інсулін, МОд/мл	17,2 [17,1; 19,75] ^	16,05[9,95; 19,68] *	10,03 [5,87; 12,91] *^

Примітки:

^ - різниця значуща між показниками групи контролю та групи I ($p < 0,05$);

* - різниця значуща між показниками групи контролю та групи II ($p < 0,05$);

- різниця значуща між показниками групи I та групи II ($p < 0,05$).

Рівень глюкози крові натще у пацієнтів з ІХС на грунті МС (6,21[5,82;6,53] ммоль/л), а також у пацієнтів групи з МС (6,35[5,83;6,73]ммоль/л) були достовірно вищі від значень групи здорових осіб (4,55[3,8;4,75]ммоль/л) ($p < 0,05$). Величини HbAlc, як у пацієнтів з ІХС на грунті МС (5,85 [5,5; 6,1] %), так і в осіб групи з МС (5,6 [5,41; 6,1] %) були достовірно вищими порівняно з

показниками групи здорових осіб (4,57 [4,05; 5,21] %) (p < 0,05). Достовірних відмінностей щодо значень цих показників у групах I і II не відмічено.

Рівень інсуліну у пацієнтів групи I (17,2 [17,1; 19,75] МОд/мл), поряд із групою II (16,05[9,95; 19,68] МОд/мл) перевищували значення групи контролю (10,03[5,87; 12,91] МОд/мл, p < 0,05). Достовірних відмінностей щодо значень цього показника у групах I і II не відмічено (p>0,05).

Індекс HOMA-IR у групі I (4,28 [4,2; 4,92] у.о.) на 5,94% достовірно перевищував показники групи II (4,04[2,5; 4,96] у.о.) та у 2,05 рази – параметри групи контролю (2,09 [1,22; 2,69] у.о.) (p < 0,05).

Отже, у пацієнтів груп як з ІХС на грунті МС, так і з МС достовірно вищі, у порівнянні з контролем (p < 0,05), рівні глюкози крові натще, HbAlc, інсуліну та індексу HOMA-IR.

Підвищення індексу HOMA-IR свідчить про інсулінорезистентність – як у пацієнтів групи I, так і в осіб групи II, достовірно значніше виражену за наявності ІХС на грунті МС.

3.3 Показники ліпідного спектру крові у пацієнтів досліджуваних груп

Проведено аналіз показників ліпідного обміну у хворих з ІХС на грунті МС та в осіб групи з МС. Результати дослідження наведено у таблиці 3.12

Таблиця 3.12 – Значення показників ліпідного спектру крові у пацієнтів досліджуваних груп

Показники, одиниці виміру	Група I ІХС на грунті МС (n=44)	Група II МС (n=82)	Контрольна група (n=40)
Загальний холестерол (ЗХС), ммоль/л	5,41[4,995;6,51]#^	5,04 [4,43; 5,5] #	4,8 [3,89; 5,19] ^
Тригліцериди (ТГ), ммоль/л	1,95[1,38; 2,48] ^	1,9 [1,73; 2,21] *	0,85 [0,69; 0,94]

			*^
Холестерол ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), ммоль/л	0,89 [0,8; 1,02] #^	1,20 [0,98; 1,39] #	1,25 [1,03; 1,54] ^
Холестерол ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), ммоль/л	3,9 [3,24; 4,56] #^	3,0 [2,54; 3,29] #	3,24 [1,87; 3,54] ^
Холестерол ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ), ммоль/л	0,89[0,63; 1,13] ^	0,86 [0,79; 1,0] *	0,39 [0,31; 0,43] *^
Коефіцієнт атерогенності (КА), ум. од.	5,11 [3,85; 6,78]#^	3,3 [3,01; 3,3] * #	2,3 [1,41; 3,42] *^

Примітки:

^ - різниця значуща між показниками групи контролю та групи I ($p < 0,05$);

* - різниця значуща між між показниками групи контролю та групи II ($p < 0,05$);

- різниця значуща між показниками груп I і II ($p < 0,05$).

Згідно з наведеними у таблиці 2.4 даними, у пацієнтів групи з ІХС на грунті МС виявились підвищеними щодо групи з МС та групи практично здорових осіб рівні ЗХС, ХС ЛПНЩ, КА та нижчим – рівень ХС ЛПВЩ. При цьому, у порівнянні з групою контролю, у групах I і II спостерігали достовірно вищий рівень ТГ та ХС ЛПДНЩ, без істотної різниці між групами.

Вміст ЗХС у сироватці крові хворих на ІХС на грунті МС (5,41 [4,995; 6,51] ммоль/л) був достовірно вищим на 7,34% у порівнянні з пацієнтами з МС (5,04

[4,43; 5,5] ммоль/л) та на 12,7% вищим у порівнянні зі здоровими особами (4,8 [3,89; 5,19] ммоль/л) ($p < 0,05$).

Рівень ТГ серед осіб з ІХС на грунті МС (1,95 [1,38; 2,48] ммоль/л) у 2,29 рази перевищував показники здорових осіб (0,85 [0,69; 0,94] ммоль/л, $p < 0,05$) та достовірно не відрізнявся від групи з МС (1,9 [1,73; 2,21] ммоль/л, $p > 0,05$).

Поміж хворих на ІХС на грунті МС вміст ХС ЛПВЩ (0,89 [0,8; 1,02] ммоль/л) був нижчим на 28,8%, ніж у здорових осіб (1,25 [1,03; 1,54] ммоль/л) та на 25,83% нижчим у порівнянні з рівнем ХС ЛПВЩ за наявності МС (група ІІ) (1,20 [0,98; 1,39] ммоль/л, $p<0,05$).

Рівень ХС ЛПНЩ у пацієнтів з ІХС на грунті МС (3,9 [3,24; 4,56] ммоль/л) достовірно перевищував показники серед осіб з МС (3,0 [2,54; 3,29] ммоль/л), на 30%, та показники здорових осіб (3,24 [1,87; 3,54] ммоль/л) – на 20,37% ($p < 0,05$).

ХС ЛПДНЩ при ІХС на грунті МС (0,89 [0,63; 1,13] ммоль/л) був у 2,28 вищим від групи здорових осіб (0,39 [0,31; 0,43] ммоль/л) та не перевищував рівень ХС ЛПДНЩ осіб з МС (0,86 [0,79; 1,0] ммоль/л).

Коефіцієнт атерогенності групи І (5,11 [3,85; 6,78] ммоль/л) достовірно перевищував КА як групи ІІ (3,3 [3,01; 3,3] ммоль/л), так і групи здорових осіб (2,3 [1,41; 3,42] ммоль/л) ($p < 0,05$).

Слід зазначити, група пацієнтів з МС (ІІ) характеризувалась достовірним підвищенням щодо контролю рівня ТГ - 1,9 [1,73; 2,21] ммоль/л, ХС ЛПДНЩ - 0,86 [0,79; 1,0] ммоль/л та КА - 3,3 [3,01; 3,3] ум. од. ($p < 0,05$).

Таким чином, порушення ліпідного обміну при МС у першу чергу характеризуються достовірним, у порівнянні з контролем, зростанням рівнів ТГ та ЛПДНЩ. В той же час, серед пацієнтів з ІХС на грунті МС достовірно зростають не лише значення ТГ та ХС ЛПДНЩ, а й рівні ЗХС та ХС ЛПНЩ і, поряд з цим, статистично значимо зменшуються значення ХС ЛПВЩ. Вищевказані зміни ліпідного обміну свідчать на атерогенні порушення вже за наявності МС і цей процес поглиблюється при виникненні ІХС на грунті МС.

3.4 Ультрасонографічні показники у хворих досліджуваних груп

Дослідження показників структурно-функціонального стану міокарда у пацієнтів з ІХС на грунті МС важливе для оцінки важкості патології та ризику виникнення ускладнень.

Проведено порівняння ехокардіографічних даних у пацієнтів з ІХС на грунті МС з показниками хворих на МС. Під час ультрасонографії серця оцінювали розміри камер серця, скоротливість міокарда, стан клапанів.

Результати дослідження показників структурно-функціонального стану міокарда наведені у таблиці 3.13

Таблиця 3.13 – Показники структурно-функціонального стану міокарда у досліджуваних пацієнтів

Показники, одиниці виміру	Група I ІХС на грунті МС (n=44)	Група II МС (n=82)	Контрольна група (n=40)
Правий шлуночок (ПШ), см	2,05 [1,7; 2,6]	2,2 [1,8; 2;3]	2,0 [1,8; 2,2]
Діаметр висхідної аорти (ВА), см	3,2 [3,1; 3,3]	3,0 [2,6; 3,25]	2,8 [2,45; 3,15]
Товщина міжшлуночкової перегородки (МШП) см	1,2 [1,1; 1,13] #^	1,1 [0,85; 1,2] *#	0,9 [0,9 ; 1,0] *^
Товщина задньої стінки лівого шлуночка (ТЗС ЛШ), см	1,2 [1,1; 1,3] #^	1,0 [0,8; 1,15] #	0,9 [0,9; 1,0] ^
Кінцево-діастолічний розмір лівого шлуночка (КДР ЛШ), см	4,95 [4,65; 5,1] #^	4,4 [4,15; 4,75] #	4,7 [4,35; 4,95] ^
Фракція викиду (ФВ), %	62,0 [60,0; 65,5]	64,5 [61,0; 66,5]	62 [60; 65]
Ліве передсердя (ЛП), см	4,15 [3,5; 4,35] ^	3,75 [3,4; 4,1] *	3,1 [2,9; 3,4] *^

Примітки:

^ - різниця значуща між показниками групи контролю та групи I ($p < 0,05$);

* - різниця значуща між показниками групи контролю та групи II ($p < 0,05$);

- різниця значуща між між показниками груп I і II ($p < 0,05$).

За даними ультрасонографії серця, представленими у таблиці 3.5, виявлено структурні зміни камер серця досліджуваних пацієнтів.

Товщина МШП у групах I і II статистично значимо переважала показники практично здорових осіб (0,9 [0,9; 1,0] см) ($p < 0,05$), при цьому її значення у групі пацієнтів з ІХС на грунті МС (1,2 [1,1; 1,13] см) достовірно перевищували відповідні хворих на МС (1,1 [0,85; 1,2] см) ($p < 0,05$).

В обох досліджуваних групах спостерігалось достовірне ($p < 0,05$) збільшення розміру ЛП (4,15 [3,5; 4,35] см – група I, 3,75 [3,4; 4,1] см – група II) в порівнянні із здоровими особами (3,1 [2,9; 3,4] см) ($p < 0,05$).

У пацієнтів з ІХС на грунті МС, у порівнянні з групою МС та групою здорових осіб, значно більшою була медіана кінцево-діастолічного розміру лівого шлуночка (4,95 [4,65; 5,1] см проти 4,4 [4,15; 4,75] см і 4,7 [4,35; 4,95] см, $p < 0,05$) та достовірно товстішою ($p < 0,05$) виявилась задня стінка лівого шлуночка (1,2 [1,1; 1,3] см проти 1,0 [0,8; 1,15] см і 0,9 [0,9; 1,0] см), що свідчить про ремоделювання камер серця в осіб з ІХС на грунті МС. Натомість розміри правого шлуночка досліджуваних груп достовірно не перевищували параметр групи здорових осіб ($p > 0,05$).

Величина ФВ ЛШ в обох досліджуваних групах (62,0 [60,0; 65,5] % та 64,5 [61,0; 66,5] %) теж достовірно не відрізнялась від значень здорових осіб (62 [60; 65] %) і становила понад 55% ($p > 0,05$).

Таким чином, нами доведено, що у пацієнтів з МС товщина МШП та розміри ЛП достовірно перевищують відповідні значення практично здорових осіб, за наявності збереженої ФВ ЛШ.

У пацієнтів з ІХС на грунті МС, за наявності теж збереженої ФВ ЛШ, спостерігаються значніші структурні зміни міокарда: товщина МШП достовірно вища, ніж в осіб з МС; ТЗС ЛШ та КДР ЛШ статистично значимо переважають

параметри як практично здорових осіб, так і значення осіб з МС; достовірно вищий, у порівнянні з контролем, розмір лівого передсердя. Отримані результати можуть свідчити про ремоделювання лівих камер серця гіпертензивного генезу, більш виражені за наявності ІХС на грунті МС.

3.5 Гормональний статус досліджуваних хворих

Для вивчення гормонального статусу хворих з ІХС на грунті МС, а також у пацієнтів з МС та здорових осіб нами досліджено рівні кортизолу, пролактину, тиреотропного гормону та вільного тироксину, що, на нашу думку, найбільш оптимально відображає метаболічні зміни при досліджуваних патологіях.

Показники гормонального спектру вивчали в залежності від статі. Результати дослідження представлені у таблиці 3.14

Таблиця 3.14 – Показники гормонального статусу досліджуваних осіб

Показники, одиниці виміру	Група I ІХС на грунті МС (n=44)	Група II МС (n=82)	Контрольна група (n=40)
Пролактин (ж), нг/мл	13,05 [8,95; 25,39] #	18,03 [12,26; 30,7] *#	10,9 [7,7; 15,4] *
Пролактин (ч), нг/мл	8,2 [6,60; 9,45]	12,49 [9,14; 16,1]	7,15 [6,70; 9,50]
ТТГ (ж), мкОд/дл	5,69[2,85;12,29] #^	5,14[2,26;7,43] *#	1,84[0,98; 2,84] *^
ТТГ (ч), мкОд/дл	8,87[4,75;13,42] #^	1,56[0,98;2,49] #	2,2 [2,0;2,73] ^

fT4 (ж), нг/дг	1,5[1,36;1,59]	1,38[1,21;1,64]	1,38[1,31;1,4]
fT4 (ч), нг/дг	1,39[1,35;1,64]	1,47[1,3;1,53]	1,38[1,35;1,62]
Кортизол (ж), нг/мл	141,6[121,78; 231] #	235,37[154,98; 308] *#	156,62[114,57;188,05] *
Кортизол (ч), нг/мл	247,89[136,91; 373,5] #^	196,6[158,64; 279,85] *#	111,5 [47; 179] *^

Примітки:

^ - різниця значуща між показниками групи контролю та групи I ($p < 0,05$);

* - різниця значуща між показниками групи контролю та групи II ($p < 0,05$);

- різниця значуща між між показниками груп I і II ($p < 0,05$).

Згідно результатів дослідження, представлених у таблиці 3.6, спостерігаються гендерні особливості значень гормонів.

Показники рівня пролактину у жінок групи ІХС на грунті МС становили 13,05 [8,95; 25,39] нг/мл, що на 27,62% достовірно ($p < 0,05$) нижче від показників групи МС (18,03 [12,26; 30,7] нг/мл), та достовірно не відрізнялись від значень практично здорових осіб - 10,9 [7,7; 15,4] нг/мл ($p > 0,05$). В той же час, значення пролактину у жінок з МС були достовірно вищими від нормальних значень, $p< 0,05$.

Вміст пролактину у чоловіків групи ІХС на грунті МС (8,2 [6,60; 9,45] нг/мл) мав тенденцію до зниження ($p > 0,05$) щодо показників групи МС (12,49 [9,14; 16,1] нг/мл) та достовірно не відрізнявся від значень здорових осіб - 7,15 [6,70; 9,50] нг/мл ($p > 0,05$).

Рівень ТТГ у жінок з ІХС на грунті МС становить 5,69[2,85;12,29] мкОд/дл, достовірно ($p < 0,05$) перевищує рівень ТТГ у жінок групи з МС (5,14[2,26;7,43] мкОд/дл) та вищий щодо групи здорових осіб (1,84[0,98; 2,84]мкОд/дл, $p < 0,05$).
У чоловіків з ІХС на грунті МС рівень ТТГ (8,87[4,75;13,42] мкОд/дл) достовірно вищий щодо рівня ТТГ чоловіків з МС (1,56[0,98;2,49] мкОд/дл) та достовірно перевищує значення групи здорових осіб (2,2 [2,0;2,73] мкОд/дл) ($p < 0,05$).
Отже, як у жінок, так і в чоловіків групи І значення ТТГ достовірно перевищували відповідні осіб групи ІІ ($p < 0,05$).

У пацієнтів з ІХС на грунті МС, як у жінок так і у чоловіків, рівень вТ4 (1,5[1,36;1,59] нг/дг і 1,39[1,35;1,64]нг/дг) достовірно не відрізнявся від рівня вТ4 групи з МС (1,38[1,21;1,64]нг/дг і 1,47[1,3;1,53]нг/дг) та від значень групи здорових осіб (1,38[1,31;1,4]нг/дг і 1,38[1,35;1,62]нг/дг, $p > 0,05$). Значення вТ4 в пацієнтів з МС теж не мали достовірних відмінностей щодо значень групи контролю, $p > 0,05$.

Рівень кортизолу у чоловіків групи ІХС на грунті МС (247,89[136,91; 373,5] нг/мл) в 1,26 рази, достовірно, вищий в порівнянні з групою МС (196,6[158,64; 279,85] нг/мл) та у 2,2 рази вищий від значень здорових осіб - 111,5 [47; 179] нг/мл ($p < 0,05$).

У жінок групи ІХС на грунті МС спостерігається на 39,84% достовірно нижчий ($p < 0,05$)(в межах референтних значень) рівень кортизолу - 141,6[121,78; 231] нг/мл, у порівнянні з групою МС - 235,37[154,98;308] нг/мл, який відповідає значенням здорових осіб - 156,62[114,57;188,05] нг/мл ($p > 0,05$). Значення ж кортизолу в жінок з МС достовірно вищі, у порівнянні з відповідними у практично здорових осіб.
Отже, у жінок з ІХС на грунті МС за наявності нормальних значень кортизолу, пролактину та вТ4 достовірно підвищений рівень ТТГ, як у порівнянні з групою практично здорових осіб, так і з пацієнтками з МС. У чоловіків з ІХС на грунті МС спостерігається підвищення рівнів ТТГ та кортизолу (щодо значень контролю та осіб з МС), за наявності нормальних значень пролактину та вТ4. Натомість у

жінок з МС спостерігається достовірне підвищення кортизолу, пролактину та ТТГ (щодо значень практично здорових осіб), поряд з нормальними значеннями вТ4. Чоловіки з МС мають нормальні рівні ТТГ, вТ4 та підвищений (у порівнянні зі здоровими особами) рівень кортизолу (у межах нормальних значень). Пролактин у чоловіків достовірно не відрізняється від контрольних значень, але має тенденцію до підвищення в межах нормальних значень, $p > 0,05$).

Отже, за наявності МС вміст пролактину у крові достовірно зростає у жінок, на відміну від чоловіків (який має лише тенденцію до збільшення, $p > 0,05$). Очевидно, це захисна реакція організму у відповідь на значні порушення обмінних процесів, притаманних метаболічному синдрому. При виникненні на грунті метаболічного синдрому ІХС значення пролактину достовірно менші у жінок та мають тенденцію до зменшення в чоловіків, у порівнянні з особами з МС. Можливо, саме недостатня кількість цього гормону і сприяє поглибленню порушень ліпідного обміну та маніфестації ІХС.

Щодо ТТГ, то його значення достовірно зростають у жінок за наявності МС(на відміну від чоловіків), а при виникненні ІХС продовжують достовірно зростати у жінок та підвищені у чоловіків. При цьому вміст у крові вТ4 перебуває в діапазоні нормальних значень. Описані зміни можна розцінювати як прояв субклінічного гіпотиреозу, більш вираженого у жінок, який притаманний МС і поглиблюється в міру появи ІХС.

Зростання рівня кортизолу при МС, як у жінок, так і в чоловіків, відображає стресову реакцію організму у відповідь на метаболічні розлади, яка при виникненні ІХС достовірно посилюється в чоловіків та достовірно послаблюється у жінок.

3.6 Кореляційний аналіз досліджуваних показників

Для з’ясування впливу гормонів на показники ліпідного спектру у досліджуваних пацієнтів проведено кореляційний аналіз, отримані результати наведено у таблиці 3.15

Таблиця 3.15 - Кореляційний аналіз показників гормонального статусу та ліпідного спектру крові в осіб з ІХС на грунті МС (r, за Пірсоном)

	ЗХС	ТГ	ХС ЛПВЩ	ХС ЛПНЩ	ХС ЛПДНЩ
ТТГ	0,03	0,35	-0,12	-0,17	0,36
кортизол	-0,16	0,13	-0,3	-0,09	0,13
пролактин	-0,03	-0,2	-0,33	0,1	-0,2

Примітка. r - коефіцієнт кореляції Пірсона.

При проведенні кореляційного аналізу між показниками групи ІХС на грунті МС, представленими у таблиці 3.7, встановлено достовірний ($p < 0,05$) прямий середньої сили кореляційний зв'язок між ТТГ і ХС ЛПДНЩ ($r = 0,36$ $p < 0,05$) та між ТТГ і ТГ ($r = 0,35$ $p < 0,05$).

Зворотний середньої сили кореляційний зв'язок виявлено між пролактином та ХС ЛПВЩ ($r = -0,33$, $p < 0,05$), а також між кортизолом та ХС ЛПВЩ ($r = -0,3$, $p < 0,05$). Можна вважати, що за наявності стресової реакції організму на розлади метаболізму явища атерогенезу прогресують.

Резюме. У пацієнтів з МС значення антропометричних показників (маса тіла, індекс маси тіла, окружність талії) достовірно переважають нормальні значення. За наявності ІХС на грунті МС рівні всіх зазначених показників достовірно зростають. Показники АТ у пацієнтів з МС притаманні 1 ступеню АГ, а в осіб з ІХС на грунті МС – 2 ступеню АГ.

Характерним для МС є достовірне зростання рівнів глюкози натще, HbAlc, інсуліну, індексу HOMA-IR. Інсулінорезистентність, згідно змін індексу HOMA-IR, достовірно значніша у пацієнтів з ІХС на грунті МС, у порівнянні з особами з наявністю МС**.**

МС характеризується достовірним зростанням рівнів ТГ та ЛПДНЩ. Порушення ліпідного обміну у пацієнтів з ІХС на грунті МС глибші – у таких осіб достовірно зростають не лише значення ТГ та ХС ЛПДНЩ, а й рівні ЗХС та ХС ЛПНЩ, а також зменшуються значення ХС ЛПВЩ. Отже, вже при МС наявні прояви атерогенезу і прогресують у пацієнтів з появою ІХС.

За наявності ІХС на грунті МС значнішими є прояви патологічного ремоделювання міокарда, очевидно, пов’язані з наявністю АГ. Так, якщо у

пацієнтів з МС достовірно збільшуються товщина МШП та розміри ЛП, то за наявності ІХС спостерігається прогресування структурних змін міокарда з достовірним зростанням товщини МШП та розмірів лівого передсердя, а також істотним збільшенням ТЗС ЛШ та КДР ЛШ.

Важливо відмітити, що вже при МС у пацієнтів наявні прояви субклінічного гіпотиреозу, які стають виразнішими в осіб з ІХС на грунті МС, зокрема у жіночої статі.

Слід відмітити також, що стресова реакція організму у відповідь на метаболічні розлади, притаманна пацієнтам з МС, посилюється(згідно динаміки рівня кортизолу) за наявності ІХС у чоловіків та стихає у жінок.

Важливими, з нашої точки зору, є особливості змін у крові вмісту пролактину: якщо за наявності МС він достовірно підвищений у жінок, на відміну від чоловіків (де спостерігається лише тенденція до підвищення, $p>0,05$), то при появі ІХС значення пролактину достовірно зменшуються у жінок та мають тенденцію до зменшення серед чоловіків.

Як відомо, вищий вміст цього гормону в крові сприяє корекції порушень метаболізму, тому, можливо, недостатня його кількість і сприяє прогресуванню атеросклеротичного процесу.

3.3 Особливості клінічних проявів, антропометричних показників, параметрів вуглеводного, ліпідного обміну та гормонального спектру у пацієнтів з ЦД 2 типу на грунті МС

Зв'язок МС з ЦД 2 типу є очевидним і патогенетично обґрунтованим. У даному підрозділі ми вивчали зміни клінічних параметрів, показників вуглеводного, ліпідного обмінів, гормонального стану при ЦД 2 типу на грунті МС в залежності від ступеня компенсації ЦД 2 типу, а також з’ясовували їх особливості, у порівнянні з пацієнтами з МС.

3.3.1 Клінічна характеристика пацієнтів

У підрозділі представлено результати досліджень 74 пацієнтів з МС та ЦД 2 типу за наявності компенсації (II група)(39 осіб: 12 чоловіків (30,77%) і 27 жінок(69,23%)) та декомпенсації ЦД 2 типу (III група)((35 осіб: з них – 5 чоловіків(14,29%) і 30 жінок(85,71%)), а також 82 пацієнтами з МС (I група) (чоловіків – 23 (28,05%), жінок - 59 (71,95%)) в порівнянні з 40 практично здоровими особами (17 чоловіків, 23 жінки).

Серед пацієнтів з компенсованим ЦД 2 типу на грунті МС ожиріння I ступеня виявлено у 15,38% осіб, II ступеня - 33,33%, III ступеня - 51,28% осіб. Серед пацієнтів з декомпенсованим ЦД 2 типу на грунті МС ожиріння I ступеня виявлено у 14,29% осіб, II ступеня - 28,57%, III ступеня - 57,14% осіб.

Таблиця 3.16 - Розподіл пацієнтів досліджуваних груп щодо ступенів ожиріння.

	Ожиріння 1ступеня	Ожиріння 2 ступеня	Ожиріння 3 ступеня
МС	12,75%	32,35%	54,9%
Компенсований ЦД 2 типу на грунті МС	15,38%	33,33%	51,28%
Декомпенсований ЦД 2 типу на грунті МС	14,29%	28,57%	57,14%

У переважної більшості хворих з компенсованим ЦД 2 типу на грунті МС діагностовано II ступінь АГ - 56,41%, тоді як I ступінь АГ – у 30,77%, а III ступінь АГ – у 12,82% осіб.

Серед хворих з декомпенсованим ЦД 2 типу на грунті МС II ступінь АГ діагностовано у 57,14%, I ступінь АГ - 28,57%, а III ступінь АГ - 14,29%.

Таблиця 3.17 - Ступені АГ серед пацієнтів досліджуваних груп

	I ступінь АГ	II ступінь АГ	III ступінь АГ
МС	56,86%	35,29%	7,84%
Компенсований ЦД 2 типу на грунті МС	30,77%	56,41%	12,82%
Декомпенсований ЦД 2 типу на грунті МС	28,57%	57,14%	14,29%

Відмічено, що в обох клінічних групах переважала II стадія АГ: серед пацієнтів з компенсованим ЦД 2 типу на грунті МС II стадія АГ була у 61,54%, I стадія АГ спостерігалась у 30,77% , III стадія – у 7,69% пацієнтів; серед хворих з декомпенсованим ЦД 2 типу на грунті МС II стадія АГ була відмічена у 65,71%, I стадія АГ спостерігалась у 28,57% , III – у 5,71% пацієнтів. Вказані дані наочно зображені у таблиці 3.18

Таблиця 3.18 - Стадії АГ серед пацієнтів досліджуваних груп.

	I стадія АГ	II стадія АГ	III стадія АГ
МС	56,86%	43,14%	-
Компенсований ЦД 2 типу на грунті МС	30,77%	61,54%	7,69%
Декомпенсований ЦД 2 типу на грунті МС	28,57%	65,71%	5,71%

Отже, в обох групах пацієнтів із ЦД 2 типу на грунті МС переважала кількість осіб із II ступенем АГ та II стадією АГ, на відміну від групи МС, де найчастіше спостерігалась АГ I ступеня і I стадії.

Порівнюючи групи щодо типу дисліпідемії, встановлено, що найчастіше у пацієнтів з компенсованим ЦД 2 типу на грунті МС спостерігалась дисліпідемія IV типу - 37,04%; 2б типу була наявна в 33,33%, 2а типу - 29,63%; у групі з декомпенсованим ЦД 2 типу на грунті МС також найчастіше спостерігалась дисліпідемія IV типу - 46,67%; 2б типу відмічена в 36,67%, 2а типу - 16,67% о сіб.

Таблиця3.19 - Типи дисліпідемій серед пацієнтів досліджуваних груп.

	IIа	IIб	IV
МС	27,59%	24,14%	48,28%

Компенсований ЦД 2 типу на грунті МС	29,63%	33,33%	37,04%
Декомпенсований ЦД 2 типу на грунті МС	16,67%	36,67%	46,67%

В усіх пацієнтів з ЦД 2 типу на грунті МС проведено порівняння функціонального стану щитоподібної залози. Результати зображено у таблиці…

Таблиця 3.20 - Функціональний стан щитоподібної залози у пацієнтів з ЦД 2 типу на грунті МС.

	Еутиреоз	Гіпотиреоз
МС	75,49%	24,51%
Компенсований ЦД 2 типу на грунті МС	76,92%	23,08%
Декомпенсований ЦД 2 типу на грунті МС	71,43%	28,57%

Результати аналізу функціонального стану щитоподібної залози продемонстрували, що у пацієнтів з компенсованим ЦД 2 типу на грунті МС еутиреоз виявлено у 76,92%, а гіпотиреоз – у 23,08%; у хворих з декомпенсованим ЦД 2 типу на грунті МС еутиреоз виявлено у 71,43%, а гіпотиреоз - у 28,57% відповідно.

3.3.2. Антропометричні параметри досліджуваних груп.

Проведено антропометричні обстеження пацієнтів (вимірювання маси тіла, зросту, ОТ, обчислення ІМТ), дані яких представлено у таблиці 3.21

Таблиця 3.21 - Антропометричні показники досліджуваних груп.

Показники, одиниці виміру	Контрольна група	МС (I група)	Компенсований ЦД 2 типу на грунті МС (II група)	Декомпенсований ЦД 2 типу на грунті МС (III група)
Маса тіла, кг	62,6[58; 66] *	106,6[90,5;121] *	116,6[100,4;135,8] *,**	113[90;137] *,**
Зріст, см	165[160;166]	162[158;166]	170 [165; 176]	165 [163,5;175]
ІМТ, кг/м²	23[22,5; 24] *	40,7 [36,2;43,8] *	40,33[36,9;43,8] *	41,6[33,77;44,7] *
ОТ(ч), см	86[85;88] *	106[105;107] *	119[116;122] *,**	122[118;124] *,**
ОТ(ж), см	71[69;73] *	97[96,5;98] *	117[113;120] *,**	115[112;118] *,**

Примітки:

* - відмінність, у порівнянні з групою контролю, достовірна ($p<0,05$);

** - відмінність, у порівнянні з групою МС, достовірна ($p<0,05$);

^ - відмінність між групою компенсованого ЦД 2 типу на грунті МС та декомпенсованого ЦД 2 типу на грунті МС, достовірна ($p<0,05$);

За результатами дослідження антропометричних показників, наведених у таблиці 3.3.1., виявлено особливості їх змін у пацієнтів досліджуваних груп.

Група з компенсованим ЦД 2 типу на грунті МС характеризувалась підвищенням величин маси тіла - 116,6[100,4;135,8] кг, ІМТ - 40,33[36,9;43,8] кг/м² та ОТ (119[116;122] см і 117[113;120] см) у порівнянні з контрольною групою та достовірним збільшенням маси тіла та ОТ щодо групи МС, $p < 0,05$.

Для групи з декомпенсованим ЦД 2 типу на грунті МС також характерними були зростання маси тіла - 113[90;137] кг, ІМТ - 41,6[33,77;44,7] кг/м² і ОТ (122[118;124] см, 115[112;118]см) у порівнянні з контролем ($p < 0,05$).

Показники маси тіла груп з ЦД 2 типу на грунті МС (116,6[100,4;135,8] кг та 113[90;137] кг) достовірно ($p < 0,05$) перевищували величини групи МС (на 9,38% та 6%) та здорових осіб (на 86,26% та 80,51% відповідно).

Величини ОТ у чоловіків груп дослідження (МС, компенсованого ЦД 2 типу на грунті МС та групи декомпенсованого ЦД 2 типу на грунті МС) (106[105;107] см, 119[116;122] см, 122[118;124] см) перевищували показники контрольних значень (на 23,26%, на 38,37% та на 41,86%), а показники ОТ у чоловіків з ЦД 2 типу на грунті МС перевищували величини групи МС (на 12,26% та на 15,09%), $p < 0,05$.

У жінок усіх груп з МС також, незалежно від наявності чи відсутності ЦД 2 типу, ОТ (97[96,5;98] см, 117[113;120] см, 115[112;118] см) зростала щодо групи здорових осіб (на 36,62%, 64,79% та 61,97% відповідно), а параметри ОТ (ж) груп ЦД 2 типу були вищими щодо групи МС (на 20,62% та 18,56%), $p < 0,05$.

Медіани ІМТ усіх досліджуваних груп(МС, компенсованого ЦД 2 типу на грунті МС та групи декомпенсованого ЦД 2 типу на грунті МС) (40,7 [36,2;43,8] кг/м²; 40,33[36,9;43,8] кг/м²; 41,6[33,77;44,7] кг/м²) перевищували контрольні значення на 76,96% (МС), на 75,35%(компенсований ЦД 2 типу на грунті МС) та на 80,87% відповідно (декомпенсований ЦД 2 типу на грунті МС), що відповідало ІІІ ступеню ожиріння.

Показники зросту у досліджуваних групах достовірно не відрізнялись від контролю та між собою ($p > 0,05$).

Отже, при порівнянні антропометричних параметрів між досліджуваними групами виявлено, що у пацієнтів з компенсованим ЦД 2 типу на грунті МС та з декомпенсованим ЦД 2 типу на грунті МС достовірно вищими були маса тіла,

ІМТ (що відповідало ІІІ ступеню ожиріння), та ОТ у порівнянні з показниками контролю та достовірно збільшена маса тіла і ОТ щодо групи з МС (p<0,05).

3.3.3. Рівні АТ у досліджуваних групах хворих.

Оскільки наявність підвищеного АТ є одним із компонентів МС, проведено вимірювання АТ у досліджуваних пацієнтів і порівняно їх показники. В обстежених хворих з компенсованим ЦД 2 типу на грунті МС рівень САТ становив 166[163;168] мм рт. ст., рівень ДАТ - 100[98;102] мм рт. ст. У пацієнтів групи декомпенсованого ЦД 2 типу рівень САТ становив 171[169;173] мм рт. ст. рівень ДАТ - 101[99;103] мм рт. ст. Дані вимірювання АТ наведено у таблиці 3.22

Таблиця 3.22 - Показники артеріального тиску у досліджуваних груп.

Показники, одиниці виміру	Контрольна група	МС	Компенсований ЦД 2 типу на грунті МС	Декомпенсований ЦД 2 типу на грунті МС
САТ, мм. рт. ст.	109[108;111] P1 P2 P3	149[147;150 P1	166[163;168] P2	171[169;173] P3
ДАТ, мм. рт. ст.	68[67;69] P1 P2 P3	94[93;95] P1	100[98;102] P2	101[99;103] P3

Примітки:

P1 - різниця значуща між контролем та групою МС (p < 0,05)

P2 - різниця значуща між компенсованим ЦД 2 типу на грунті МС та контролем (p < 0,05)

P3 - різниця значуща між декомпенсованим ЦД 2 типу на грунті МС та контролем (p < 0,05)

Р4 - різниця значуща між компенсованим ЦД 2 типу на грунті МС та декомпенсованим ЦД 2 типу на грунті МС ($p < 0,05$)

Згідно даних дослідження показників САТ і ДАТ, представлених у таблиці 3.3.2., виявлено підвищення показників обох груп у порівнянні як з групою МС, так і здоровими особами.

Найвищі рівні САТ і ДАТ спостерігались у групі з декомпенсованим ЦД 2 типу на грунті МС (171[169; 173]мм.рт. ст. та 101[99;103] мм. рт.ст.), які, поряд із показниками групи з компенсованим ЦД 2 типу грунті МС (166[163;168] мм. рт. ст. та 100[98; 102] мм. рт. ст.), достовірно перевищували показники групи МС (149[147; 150] мм.рт.ст. та 94[93; 95] мм.рт.ст.) та групи здорових осіб (109[108; 111] мм.рт.ст. і 68[67; 69] мм рт. ст., $p<0,05$).

Таким чином, рівні АТ у пацієнтів з ЦД 2 типу на грунті МС відповідають показникам АГ II ступеня, незалежно від компенсації ЦД.

3.3.4. Дослідження вуглеводного обміну.

З метою з'ясування особливостей вуглеводного обміну проведено порівняння показників досліджуваних груп та здорових осіб. У таблиці 3.23 наведені дані дослідження, які представлені значеннями глюкози крові натще, HbAlc, індексу HOMA-IR та інсуліну.

Таблиця 3.23 - Параметри вуглеводного обміну у хворих досліджуваних груп.

Показники, одиниці виміру	Контрольна група	МС (I група)	Компенсований ЦД 2 типу на грунті МС (II група)	Декомпенсований ЦД 2 типу на грунті МС (III група)
Глюкоза крові натще, ммоль/л	4,55[3,8;4,75] P1 P2 P3	6,35[5,83;6,73] P1	7,3[7,23;7,37] P2 P4	8,45[8,2;9,0] P3 P4
HbAlc, %	4,57 [4,05;5,21] P1 P2 P3	5,6 [5,41;6,1] P1	6,3 [6,1;6,7] P2 P4	10,4 [9,3;11,8] P3 P4

Індекс HOMA-IR, у.о.	2,09[1,22; 2,69] P1 P2 P3	4,04[2,5;4,96] P1	6,15[2,91; 12,34] P2	7,21 [5,14; 9,35] P3
інсулін, МОд/мл	10,03[5,87; 12,91] P2	16,05[9,95; 19,68]	20,25 [9,9;43,45] P2 P4	15,6 [12,9;23,9] P4

Примітки:

P1 - різниця значуща між контролем та групою МС ($p < 0,05$)

P2 - різниця значуща між компенсованим ЦД 2 типу на грунті МС та контролем ($p < 0,05$)

P3 - різниця значуща між декомпенсованим ЦД 2 типу на грунті МС та контролем ($p < 0,05$)

P4 - різниця значуща між компенсованим ЦД 2 типу на грунті МС та декомпенсованим ЦД 2 типу на грунті МС ($p < 0,05$)

Отримані результати параметрів вуглеводного обміну, представлених у таблиці 3.23 свідчать, що рівень глюкози крові натще найвищий у групі з декомпенсованим ЦД 2 типу на грунті МС - 8,45[8,2;9,0] ммоль/л і є достовірно вищим у порівнянні з групою компенсованого ЦД 2 типу на грунті МС - 7,3[7,23;7,37] ммоль/л, групою МС - 6,35[5,83;6,73]ммоль/л та групою здорових осіб - 4,55[3,8;4,75] ммоль/л ($p < 0,05$).

У пацієнтів з декомпенсованим ЦД 2 типу на грунті МС рівень HbAlc, як і рівень глюкози крові натще, найвищий - 10,4 [9,3;11,8]%, достовірно вищий щодо показника групи компенсованого ЦД 2 типу на грунті МС - 6,3 [6,1;6,7]% $p=0,0001$, щодо групи МС - 5,6 [5,41; 6,1] %, $p=0,0001$ та рівня HbAlc здорових осіб - 4,57 [4,05; 5,21]% ($p=0,00001$).

Рівень інсуліну групи компенсованого ЦД 2 типу на грунті МС - 20,25 [9,9;43,45] МОд/мл перевищував показники інсуліну групи декомпенсованого ЦД

2 типу на грунті МС - 15,6 [12,9;23,9] МОд/мл та показники групи здорових осіб - 10,03 [5,87; 12,91] МОд/мл ($p < 0,05$).

Величини індексу HOMA-IR як при декомпенсованому ЦД 2 типу на грунті МС - 7,21[5,14; 9,35] у. о., так і при компенсованому ЦД 2 типу на грунті МС - 6,15[2,91; 12,34] у. о. вищі щодо показника групи МС - 4,04[2,5; 4,96] у.о., ($p1-3 =0,016$, $p1-2 < 0,05$) і групи контролю - 2,09 [1,22; 2,69] у.о. ($p2-0 < 0,05$, $p3-0 < 0,05$).

Отже, з'ясовано особливості вуглеводного обміну у пацієнтів з МС, з компенсованим та декомпенсованим ЦД 2 типу на грунті МС, які вказують, що найбільш несприятливий перебіг притаманний декомпенсованому ЦД 2 типу на грунті МС.

Таким чином, результати дослідження вуглеводного обміну у пацієнтів з ЦД 2 типу на грунті МС свідчать, що при компенсованому ЦД 2 типу наявне достовірне підвищення рівня глюкози крові натще, HbAlc, інсуліну та індексу HOMA-IR, у порівнянні з групою МС та групою здорових осіб. У випадку декомпенсованого ЦД 2 типу значення глюкози крові натще та HbAlc достовірно вищі, у порівнянні з пацієнтами з компенсованим ЦД 2 типу, однак у цих осіб наявний нормальний рівень інсуліну. Індекс HOMA-IR в обох групах з ЦД 2 типу на грунті МС значимо вищий у порівнянні з групою МС та групою здорових осіб ($p<0,05$) і достовірно не відрізняється в залежності від компенсації ЦД між групами компенсованого та некомпенсованого ЦД 2 типу на грунті МС($p>0,05$).

3.3.5 Показники ліпідного спектру крові у пацієнтів досліджуваних груп

Проведено визначення і порівняння показників ліпідного обміну у хворих з ЦД 2 типу на грунті МС в залежності від ступеня компенсації, результати дослідження наведено у таблиці 3.24

Таблиця 3.24 - Параметри ліпідного спектру у пацієнтів досліджуваних груп.

Показники, одиниці виміру	Контрольна група	МС (Група I)	Компенсований ЦД 2 типу на грунті МС (Група II)	Декомпенсований ЦД 2 типу на грунті МС (Група III)
ЗХС, ммоль/л	4,8 [3,89; 5,19] #^ p0-2 =0,008 p0-3 =0,04	5,04 [4,43; 5,5]	5,3[4,67;5,83] # p0-2 =0,008	5,17 [4,45;5,98] ^ p0-3 =0,04
ТГ, ммоль/л	0,85 [0,69; 0,94] * #^ p0-1 =0,00001 p0-2 =0,00001 p0-3 =0,00001	1,9 [1,73; 2,21] *,^^ p3-1 =0,0039 p0-1 =0,00001	2,1[1,79;2,3] # p0-2 =0,00001	2,23[1,83;3,53] ^,^^ p3-1 =0,0039 p0-3 =0,00001
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,25 [1,03; 1,54]	1,20 [0,98; 1,39]	1,25[0,97;1,54]	1,1 [0,91;1,28]
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,24 [1,87; 3,54]	3,0 [2,54; 3,29]	3,35[2,74;3,71]	3,13 [2,32;3,65]
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,39 [0,31; 0,43] *#^ p0-1 =0,00001 p0-2 =0,00001 p0-3 =0,00001	0,86 [0,79; 1,0] *,^^ p1-3 =0,003 p0-1 =0,00001	0,95[0,81;1,05] # p0-2 =0,00001	1,01 [0,83;1,6] ^,^^ p1-3 =0,003 p0-3 =0,00001
КА, ум. од.	2,3 [1,41; 3,42] p0-1 =0,02 p0-2 =0,0006 p0-3 =0,001	3,3 [3,01;3,3] p1-2 =0,0001 p1-3 =0,0001 p0-1 =0,02	4,3 [3,26;4,48] p0-2 =0,0006	3,84 [3,31;4,89] p1-3 =0,0001 p0-3 =0,001

Примітки:

* - різниця значуща між групою МС та контролем ($p < 0,05$)

- різниця значуща між компенсованим ЦД 2 типу на грунті МС та контролем (p < 0,05)

^ - різниця значуща між декомпенсованим ЦД 2 типу на грунті МС та контролем (p < 0,05)

^^- різниця значуща між декомпенсованим ЦД 2 типу на грунті МС та групою МС (p < 0,05)

- різниця значуща між компенсованим ЦД 2 типу на грунті МС та декомпенсованим ЦД 2 типу на грунті МС

Як видно з таблиці 3.3.4, вміст ЗХС у хворих як групи з компенсованим ЦД 2 типу на грунті МС - 5,3[4,67; 5,83] ммоль/л, так і групи з декомпенсованим ЦД 2 типу на грунті МС - 5,17 [4,45; 5,98] ммоль/л був достовірно вищим (на 10,42% та 7,71% відповідно) у порівнянні з групою контролю - 4,8 [3,89; 5,19] ммоль/л (p0-2=0,008, p0-3=0,04). При цьому між рівенем ЗХС при компенсованому ЦД 2 на грунті МС та значеннями цього показника в пацієнтів групи з декомпенсованим ЦД 2 типу на грунті МС та групи з МС статистично значимих відмінностей виявлено не було (p > 0,05).

Рівень ТГ усіх груп (1,9[1,73;2,21] ммоль/л, 2,1[1,79;2,3] ммоль/л, 2,23[1,83;3,53] ммоль/л) перевищував показники (у 2,24; 2,47; 2,62 рази відповідно) практично здорових осіб – 0,85 [0,69; 0,94] ммоль/л (p0-1=0,00001, p0-2=0,00001, p0-3 =0,00001). При цьому рівень ТГ групи з декомпенсованим ЦД 2 типу на грунті МС - 2,23[1,83;3,53] ммоль/л достовірно перевищував на 17,37% показники групи МС - 1,9 [1,73; 2,21] ммоль/л (p3-1=0,0039).

Рівень ХС ЛПВЩ достовірно не відрізнявся між досліджуваними групами, але спостерігалось зниження ХС ЛПВЩ (статистично не значиме, p > 0,05) у групі з декомпенсованим ЦД 2 типу на грунті МС - 1,1 [0,91;1,28] ммоль/л щодо ХС ЛПВЩ групи з компенсованим ЦД 2 типу на грунті МС - 1,25[0,97;1,54] ммоль/л (p > 0,05).

Достовірно не змінювався щодо показника групи здорових осіб рівень ХС ЛПНЩ: як у пацієнтів з компенсованим ЦД 2 типу на грунті МС - 3,35[2,74;3,71] ммоль/л, так і у групі хворих з декомпенсованим ЦД 2 типу на грунті МС – 3,13 [2,32;3,65] ммоль/л, p > 0,05).

Рівень ХС ЛПДНЩ усіх досліджуваних груп (0,86[0,79;1,0] ммоль/л, 0,95[0,81;1,05] ммоль/л, 1,01 [0,83;1,6] ммоль/л відповідно) перевищував (у 2,2; 2,44; 2,59 разів відповідно) показники ХС ЛПДНЩ групи здорових осіб - 0,39[0,31; 0,43] ммоль/л (p0-1=0,00001, p0-2=0,00001, p0-3=0,00001). Вищим щодо ХС ЛПДНЩ групи МС - 0,86 [0,79; 1,0] ммоль/л виявився також рівень ХС ЛПДНЩ групи з декомпенсованим ЦД 2 типу на грунті МС - 1,01 [0,83;1,6] ммоль/л (p1-3=0,003).

У пацієнтів усіх досліджуваних груп КА (3,3 [3,01; 3,3] ум. од., 4,3[3,26; 4,48] ум. од., 3,84[3,31; 4,89] ум. од.) достовірно вищий у порівнянні з групою здорових осіб - 2,3 [1,41; 3,42] ум. од. (p0-1=0,02, p0-2=0,0006, p0-3=0,001). Окрім цього, КА обох груп з ЦД 2 типу на грунті МС перевищував значення КА в пацієнтів групи МС (p1-2 =0,0001, p1-3=0,0001).

Отже, група з МС характеризується підвищенням щодо контрольної групи рівня ТГ - 1,9[1,73;2,21] ммоль/л, (p0-1=0,00001), ХС ЛПДНЩ - 0,86 [0,79;1,0] ммоль/л (p0-1=0,00001) та КА (3,3 [3,01;3,3] ум.од., p0-1=0,02).

У пацієнтів групи з компенсованим ЦД 2 типу на грунті МС спостерігаються підвищені щодо групи здорових осіб: рівні ЗХС - 5,3[4,67;5,83] ммоль/л, (p0-2 =0,008), ТГ - 2,1[1,79;2,3] ммоль/л (p0-2=0,00001) та ХС ЛПДНЩ - 0,95[0,81;1,05] ммоль/л (p0-2=0,00001).

Група пацієнтів з декомпенсованим ЦД 2 типу на грунті МС характеризується підвищеним рівнем ЗХС - 5,17 [4,45;5,98] ммоль/л (p0-3=0,04), ТГ - 2,23[1,83;3,53] ммоль/л (p0-3=0,00001) та ХС ЛПДНЩ - 1,01[0,83;1,6]ммоль/л (p0-3=0,00001) щодо групи здорових осіб; рівень ТГ та ХС ЛПДНЩ підвищений також і щодо осіб з МС (p3-1=0,0039, p3-1=0,003).

Як видно з результатів досліджень ліпідного спектру, для компенсованого ЦД 2 типу на грунті МС характерне підвищення рівнів ТГ, ЗХС та ХС ЛПДНЩ. Аналогічний характер змін відмічений і при декомпенсованому ЦД 2 типу на грунті МС.

Отже, незалежно від компенсації ЦД, характерними особливостями змін ліпідного спектру у пацієнтів досліджуваних груп є достовірне, у порівнянні з контролем, підвищення рівня ТГ, ЗХС та ХС ЛПДНЩ.

3.3.6. Ультрасонографічні показники досліджуваних груп

Проведено аналіз ехокардіографічних даних у пацієнтів з ЦД 2 типу (компенсованим і декомпенсованим) на грунті МС. Оцінювали розміри камер серця, скоротливість міокарда, стан клапанів тощо. Результати дослідження показників ультрасонографії, що відображають структурно-функціональний стан міокарда, наведені у таблиці 3.25

Таблиця 3.25 - Показники структурно-функціонального стану міокарда.

Показники, одиниці виміру	Контрольна група	МС (I група)	Компенсований ЦД 2 типу на грунті МС (II група)	Декомпенсований ЦД 2 типу на грунті МС (III група)
ПШ, см	2,0 [1,8; 2,2]	2,2 [1,8; 2;3]	2,25 [1,75;2,4]	2,15 [1,85;2,6]
ВА, см	2,8[2,45;3,15]	3,0 [2,6; 3,25]	3,1 [2,9;3,4]	3,25 [2,9;3,6]
ТМШП, см	0,9 [0,9; 1,0] * 0-1 p=0,045 0-2 p=0,01 0-3 p=0,00001	1,1 [0,85; 1,2] *,**, 1-3 p=0,007 0-1 p=0,045	1,5 [0,95;1,2] ^,*,** 2-3 p=0,008 0-2 p=0,01	1,3 [1,25;1,35] *,**,^ 3-1p=0,007 3-2 p=0,008 0-3 p=0,00001
ТЗС ЛШ, см	0,9 [0,9; 1,0] * 0-3 p=0,0005	1,0 [0,8; 1,15] **, 1-3 p=0,005	1,1 [0,9;1,2] ^ 2-3 p=0,012	1,3 [1,2;1,4] *, **,^ 3-1 p=0,005 3-2 p=0,012 0-3 p=0,0005
КДР ЛШ, см	4,7[4,35;4,95]	4,4[4,15; 4,75] **, 1-3 p=0,015	4,6 [4,35;4,9]	5,0 [4,75;5,95] **, 1-3 p=0,015

ФВ, %	62 [60; 65]	64,5[61,0;66,5]	62,0 [60,0;66,0]	62,0 [54,0;64,5]
ЛП, см	3,1[2,9; 3,4] * 0-1 p=0,001 0-2 p=0,002 0-3 p=0,001	3,75[3,4; 4,1] * 0-1 p=0,001	3,85 [3,3;4,1] * 0-2 p=0,002	4,2 [3,55;4,3] * 0-3 p=0,001

Примітки:

* - відмінність, у порівнянні з групою контролю, достовірна (p<0,05);

** - відмінність, у порівнянні з групою МС, достовірна (p<0,05);

^ - відмінність між групою компенсованого ЦД 2 типу на грунті МС та декомпенсованого ЦД 2 типу на грунті МС, достовірна (p<0,05);

Виявлено особливості груп щодо змін структурно-функціональних показників міокарда.

У всіх досліджуваних групах спостерігалось збільшення товщини МШП (1,1 [0,85; 1,2] см, 1,5 [0,95;1,2] см, 1,3 [1,25;1,35] см) у порівнянні з групою здорових осіб - 0,9 [0,9; 1,0] см (p0-1=0,045, p0-2=0,01, p0-3=0,00001), а товщина МШП групи компенсованого ЦД 2 типу перевищувала відповідну групи декомпенсованого ЦД (1,5 [0,95;1,2] см проти 1,3 [1,25;1,35] см), 2-3 p=0,008.

Підвищеними щодо контрольних значень виявились також показники розмірів ЛП усіх груп (3,75[3,4; 4,1] см, 3,85 [3,3;4,1] см, 4,2 [3,55;4,3] см (0<1 p=0,001 0<2 p=0,002 0<3 p=0,001).

ТЗС ЛШ групи з декомпенсованим ЦД 2 типу на грунті МС - 1,3 [1,2;1,4] см перевищувала показники групи з компенсованим ЦД 2 типу на грунті МС - 1,1 [0,9;1,2] см, групи з МС - 1,0 [0,8; 1,15] см та групи здорових осіб - 0,9 [0,9; 1,0] см, (p3-2=0,012, p3-1=0,005, p0-3=0,0005).

КДРЛШ у групі з декомпенсованим ЦД 2 типу на грунті МС - 5,0 [4,75; 5,95] см достовірно вищий у порівнянні з показниками групи з МС - 4,4 [4,15; 4,75] см

(p1-3=0,015), проте не збільшений щодо показника групи з компенсованим ЦД 2 типу на грунті МС - 4,6 [4,35; 4,9] см та групи здорових осіб (p > 0,05).

Розмір правого шлуночка досліджуваних груп не відрізнявся від його розміру у групі здорових осіб (p > 0,05).

Величини ФВ ЛШ в усіх досліджуваних групах (64,5[61,0;66,5]%; 62,0 [60,0;66,0]%; 62,0 [54,0;64,5]%) були на рівні показників здорових осіб - 62 [60; 65]% (p > 0,05).

Отже, у пацієнтів з компенсованим ЦД 2 типу на грунті МС спостерігається збільшення товщини МШП - 1,5 [0,95; 1,2] см щодо групи з декомпенсованим ЦД 2 типу на грунті МС - 1,3 [1,25;1,35] см, групи МС - 1,1 [0,85; 1,2] см та групи здорових осіб - 0,9[0,9;1,0] см, (p2-3=0,008, p2-1<0,05, p0-2=0,01), а також зростання розмірів ЛП - 3,85[3,3; 4,1] см щодо здорових осіб - 3,1[2,9; 3,4] см (p0-2 =0,002).

Група з декомпенсованим ЦД 2 типу на грунті МС характеризується: збільшенням товщини МШП - 1,3 [1,25; 1,35] см щодо здорових осіб - 0,9[0,9;1,0] см і щодо групи з МС - 1,1 [0,85;1,2] см, (p0-3=0,00001, p3-1=0,007); збільшенням ТЗС ЛШ - 1,3 [1,2;1,4] см щодо контрольної групи - 0,9 [0,9; 1,0] см, осіб з МС -1,0 [0,8;1,15] см щодо хворих з компенсованим ЦД 2 типу на грунті МС - 1,1 [0,9;1,2] см (p0-3=0,0005, p3-1 =0,005, p3-2=0,012); збільшенням КДРЛШ - 5,0 [4,75;5,95] см щодо групи МС 4,4[4,15; 4,75] см (p1-3=0,015); та збільшенням розміру ЛП (4,2 [3,55;4,3] см) щодо групи здорових осіб - 3,1[2,9; 3,4] см, p0-3=0,001.

Спільними змінами в усіх досліджуваних групах виявились достовірно збільшені розміри ЛП та товщина МШП у порівнянні з групою практично здорових осіб.

Відмінностями між групами з компенсованим і декомпенсованим ЦД 2 типу на грунті МС щодо параметрів структурно-функіонального стану міокарда є

статистично значиме зростання ТЗС ЛШ за наявності декомпенсованого та ТМШП за наявності компенсованого ЦД.

Таким чином, характерним для компенсованого ЦД 2 типу на грунті МС є збільшення ТМШП (достовірно більше щодо групи декомпенсованого ЦД 2 типу та контролю) і розмірів ЛП (у порівнянні з контролем), тоді як при декомпенсованому ЦД 2 типу на грунті МС спостерігаються, крім збільшення ТМШП та ЛП (у порівнянні з контролем), також і збільшення ТЗС ЛШ (щодо компенсованого ЦД 2 типу і контрольної групи).

3.3.7. Гормональний статус досліджуваних хворих.

Для вивчення гормонального статусу пацієнтів з ЦД 2 типу на грунті МС досліджено рівні кортизолу, пролактину, ТТГ та вТ4, що, на нашу думку, відображає важливі регуляторні процеси при досліджуваній патології. Враховані гендерні особливості при вивченні пролактину у чоловіків та у жінок. Результати дослідження представлені у таблиці 3.26

Таблиця 3.26 - Показники гормонального спектру

Показники, одиниці виміру	Контрольна група	МС (I група)	Компенсований ЦД 2 типу на грунті МС (II група)	Декомпенсований ЦД 2 типу на грунті МС (III група)
Пролактин (ж), нг/мл	10,9 [7,7;15,4] * 0-1 p=0,0016 0-2 p=0,011 0-3 p=0,04	18,03[12,26;30,7] * 0-1 p=0,0016	19,61 [13,76;24,63] * 0-2 p=0,011	18,08 [11,2;19,62] * 0-3 p=0,04
Пролактин (ч), нг/мл	7,15[6,70;9,50]	12,49[9,14;16,1]	13,02[12,89;13,59]	8,2[7,0;10,7]
ТТГ, мкОд/дл	1,91[0,97; 2,94] * 0-1 p=0,045 0-2 p=0,02	2,55[1,425;6,05] * 0-1 p=0,045	2,99 [1,45;6,35] * 0-2 p=0,02	2,31 [1,49;6,02]
вТ4, нг/дг	1,38[1,20;1,50]	1,35[1,08;1,64]	1,2[1,01;1,29]	1,24[1,01; 1,7]
Кортизол, нг/мл	159,68[115,32;188,51] *	226,95 [154,98;292,56]	177,4 [143,88;290,56]	262,5 [195,62;299,17]

	p0-1=0,0016 p0-3=0,0002	* p0-1=0,0016	^	^ * p0-3=0,0002

Примітки:

* - відмінність, у порівнянні з групою контролю, достовірна (p<0,05);

** - відмінність, у порівнянні з групою МС, достовірна (p<0,05);

^ - відмінність між групою компенсованого ЦД 2 типу на грунті МС та декомпенсованого ЦД 2 типу на грунті МС, достовірна (p<0,05);

Згідно з результатами, наведеними в таблиці 3.3.6, виявлено характерні особливості змін показників у досліджуваних групах.

Група пацієнтів з МС характеризувалась підвищенням рівнів кортизолу (226,95 [154,98;292,56] нг/мл, p0-1=0,0016), ТТГ (2,55[1,425;6,05] мкОд/дл, p0-1=0,045) і пролактину у жінок (18,03 [12,26;30,7] нг/мл, p0-1=0,0016) щодо показників групи здорових осіб, а рівень пролактину у чоловіків (12,485[9,14;16,1] нг/мл) достовірно не змінювався, але мав тенденцію до підвищення щодо контрольних величин (7,15[6,70;9,50] нг/мл), p>0,05.

У пацієнтів групи з компенсованим ЦД 2 типу на грунті МС достовірно не відрізнявся від контролю рівень кортизолу (177,4[143,88; 290,56] нг/мл, p>0,05), тоді як значимо вищими щодо значень групи здорових осіб були рівень пролактину у жінок (19,61[13,76; 24,63] нг/мл, p0-2=0,011) та рівень ТТГ (2,99[1,45;6,35] мкОд/дл, p0-2=0,02). Рівень пролактину у чоловіків (13,02[12,89;13,59] нг/мл) достовірно не відрізнявся від групи здорових осіб, але мав тенденцію до підвищення щодо контрольних величин (7,15[6,70;9,50] нг/мл), p>0,05.

У пацієнтів з декомпенсованим ЦД 2 типу на грунті МС спостерігався підвищений рівень кортизолу (262,5 [195,62; 299,17] нг/мл, p=0,0002), пролактину у жінок (18,08[11,2; 19,62] нг/мл, p0-3=0,04) відносно групи здорових осіб, тоді як рівень ТТГ – 2,31[1,49;6,02] мкОд/дл та рівень пролактину у чоловіків -

8,2[7,0;10,7] нг/мл достовірно не змінювались щодо рівня контрольної групи (p>0,05).

Таким чином, зміни рівня кортизолу характеризувались його підвищенням у пацієнтів групи з МС (226,95 [154,98;292,56] нг/мл) та з декомпенсованим ЦД 2 типу на грунті МС (262,5 [195,62;299,17] нг/мл), поряд з нормальними значеннями у пацієнтів групи з компенсованим ЦД 2 типу на грунті МС (177,4 [143,88;290,56] нг/мл).

Рівень пролактину у жінок усіх досліджуваних груп (18,03[12,26;30,7] нг/мл; 19,61 [13,76;24,63] нг/мл; 18,08 [11,2;19,62] нг/мл) достовірно перевищував показники здорових осіб (10,9 [7,7;15,4] нг/мл), p0-1=0,0016, p0-2=0,011, p0-3=0,04. Рівень пролактину у чоловіків достовірно не змінювався щодо групи здорових осіб, але мав тенденцію до підвищення у групі компенсованого ЦД 2 типу на грунті МС (13,02[12,89;13,59] нг/мл, p>0,05.

Динаміка ТТГ характеризувалась його достовірним підвищенням щодо контрольної групи у всіх досліджуваних групах, крім групи декомпенсованого ЦД 2 типу на грунті МС.

Рівень вТ4 усіх досліджуваних груп достовірно не відрізнявся від показників групи здорових осіб (p>0,05).

Таким чином, при компенсованому ЦД 2 типу на грунті МС спостерігався достовірно підвищений вміст ТТГ, пролактину у жінок, з тенденцією до зростання його значень у чоловіків, за наявності нормального рівня кортизолу, тоді як декомпенсований ЦД 2 типу на грунті МС характеризувався, крім статистично значимого підвищення пролактину у жінок, достовірним зростанням рівня кортизолу і відсутністю змін з боку ТТГ, а також пролактину в чоловіків.

Отже, спільними змінами гормонального спектру при ЦД 2 типу на грунті МС, незалежно від компенсації, були рівень пролактину у жінок, достовірно підвищений щодо здорових осіб, та значення вТ4, не змінені щодо контролю.

Відмінності між групами: рівень кортизолу (достовірно підвищений при декомпенсованому ЦД у порівнянні з групою практично здорових осіб і групою з компенсованим ЦД 2 типу) та рівень ТТГ (достовірно підвищений щодо контрольних величин у групі компенсованого ЦД, на відміну від декомпенсованого ЦД). Рівень пролактину у чоловіків групи компенсованого ЦД 2 типу має тенденцію до збільшення щодо контрольної групи, на відміну від декомпенсованого ЦД 2 типу.

3.3.8 Кореляційний аналіз досліджуваних показників.

З метою вивчення наявності взаємозв'язку гормонів і показників ліпідного спектру у пацієнтів з ЦД 2 типу на грунті МС в залежності від компенсації вуглеводного обміну проведено кореляційний аналіз, результати якого наведені у таблицях.

Таблиця 3.27 - Кореляційний аналіз показників групи з компенсованим ЦД 2 типу на грунті МС (r, за Пірсоном)

	ЗХС	ТГ	ХС ЛПВЩ	ХС ЛПНЩ	ХС ЛПДНЩ
ТТГ	-0,04	-0,02	0,1	-0,01	-0,02
Кортизол	0,04	0,06	-0,55*	0,30*	0,06
Пролактин	-0,55*	-0,19	0,43*	-0,66*	-0,19

Примітки: r - коефіцієнт кореляції Пірсона; * - $p<0,05$.

Як показано у таблиці 3.3.7, у групі з компенсованим ЦД 2 типу на грунті МС встановлено кореляційні зв'язки між гормонами та параметрами ліпідного спектру.

Виявлено від'ємні середньої сили кореляційні зв'язки між пролактином і ЗХС (r = -0,55, p<0,05), між пролактином і ХС ЛПНЩ (r = -0,66, p<0,05), а також прямі середньої сили зв'язки між пролактином і ХС ЛПВЩ (r = 0,43, p<0,05).

Встановлено середньої сили кореляційні зв'язки між кортизолом і ХС ЛПВЩ (r = - 0,55, p<0,05) та між кортизолом і ХС ЛПНЩ (r = 0,3, p<0,05).

Проведено кореляційний аналіз між гормонами та показниками ліпідного спектру у пацієнтів з ЦД 2 типу на грунті МС, отримані результати зображено у таблиці 3.28

Таблиця 3.28 - Кореляційний аналіз показників в осіб з декомпенсованим ЦД 2 типу на грунті МС (r, за Пірсоном)

	ЗХС	ТГ	ХС ЛПВЩ	ХС ЛПНЩ	ХС ЛПДНЩ
ТТГ	0,16	0,05	-0,04	0,22	0,05
Кортизол	0,06	0,13	-0,09	0,31*	0,13
Пролактин	-0,07	-0,42*	0,17	0,19	-0,41*

Примітка. r - коефіцієнт кореляції Пірсона; * - p<0,05.

У групі з декомпенсованим ЦД 2 типу на грунті МС встановлено обернений середньої сили кореляційний зв'язок між пролактином і ТТГ (r = -0,42, p<0,05) та між пролактином і ХС ЛПДНЩ (r = -0,41, p<0,05). Виявлено прямий середньої сили кореляційний зв'язок між кортизолом і ХС ЛПНЩ (r = 0,31, p<0,05).

Проведено кореляційний аналіз між гормонами у досліджуваних групах, результати зображено у таблиці 3.29

Таблиця 3.29 - Кореляційний аналіз гормональних показників в осіб з ЦД 2 типу на грунті МС (r, за Пірсоном)

Показники	Компенсований ЦД 2 типу на грунті МС	Декомпенсований ЦД 2 типу на грунті МС

Пролактин/ТТГ	- 0,20*	0,47*
Пролактин/кортизол	0,57*	0,05*
Кортизол/ТТГ	0,03*	-0,33*

Примітка. r - коефіцієнт кореляції Пірсона; * - $p<0,05$.

Отже, у групі з компенсованим ЦД 2 типу встановлено прямий середньої сили кореляційний зв'язок між пролактином та кортизолом ($r =0,57$, $p<0,05$), слабкий прямий зв'язок між кортизолом і ТТГ ($r =0,03$, $p<0,05$) та слабкий обернений зв'язок між пролактином та ТТГ ($r = - 0,2$, $p<0,05$). В той же час, у групі декомпенсованого ЦД 2 типу на грунті МС спостерігається прямий середньої сили кореляційний зв'язок між пролактином та ТТГ ($r = 0,47$, $p<0,05$) та обернений між кортизолом і ТТГ ($r = -0,33$, $p<0,05$), за наявності прямого слабкого кореляційного зв’язку між пролактином і кортизолом ($r = 0,05$, $p<0,05$).

Висновок:

ЦД 2 типу на грунті МС характеризується певними особливостями в залежності від ступеня компенсації.

Характерним для компенсованого ЦД 2 типу на грунті МС є збільшення ІМТ, ОТ, підвищення АТ, зростання рівня глюкози натще, інсуліну та індексу HOMA-IR ($p<0,05$). Зміни ліпідного спектру характеризуються підвищеним щодо групи практично здорових осіб рівнем ТГ та ХС ЛПДНЩ, а також ЗХС ($p<0,05$). В осіб цієї групи достовірно підвищений рівень пролактину у жінок та ТТГ, за наявності нормального рівня кортизолу. Дані зміни супроводжуються збільшенням товщини МШП та розмірів ЛП щодо груп порівняння та контролю.

При декомпенсованому ЦД 2 типу на грунті МС підвищені антропометричні показники, рівень АТ, а також наявні зміни ліпідного спектру крові: зростають значення ЗХС, ТГ, ХС ЛПДНЩ (у порівнянні з групою практично здорових осіб), ТГ та ХС ЛПДНЩ (у порівнянні з контролем та осібами з МС). У цих пацієнтів

спостерігаються зміни структурно-функціональних параметрів міокарда: збільшення ТМШП, ТЗС ЛШ, КДРЛШ та розміру ЛП; збільшення ТЗС ЛШ більш виражене при декомпенсованому ЦД, а ТМШП – при компенсованому.

Отже, відмінностями груп ЦД 2 типу на грунті МС в залежності від ступеня компенсації, є: рівень глюкози крові натще та HbAlc (достовірно вищі за наявності декомпенсованого ЦД у порівнянні з компенсованим ЦД; показники обох груп перевищують контрольні значення); рівень інсуліну (достовірно вищий за наявності компенсованого ЦД у порівнянні з декомпенсованим та групою здорових осіб; товщина МШП (вища у групі компенсованого ЦД 2 типу у порівнянні з декомпенсованим; ТЗСЛШ (достовірно вища за наявності декомпенсації ЦД; рівень кортизолу (підвищений у групі декомпенсованого ЦД 2 типу в порівнянні з компенсованим та з групою здорових осіб, на відміну від компенсованого ЦД, де цей показник в нормі); рівень ТТГ (достовірно підвищений у групі компенсованого ЦД щодо контрольних величин, тоді як при декомпенсованому ЦД 2 типу перебуває в межах референтних значень).

Зростання рівня кортизолу у пацієнтів з ЦД 2 типу на грунті МС можна розцінювати як маркер декомпенсації ЦД, в той час як зростання величини ТТГ можна розглядати як маркер компенсації цієї патології.

Основні положення розділу викладені у результатах власних досліджень [[202][203][204]].

РОЗДІЛ 4.

Особливості клінічних проявів, вуглеводного та ліпідного обміну, гормонального статусу у пацієнтів з ІХС та ЦД 2 типу на грунті МС

4.1 Особливості клінічних проявів, вуглеводного та ліпідного обміну, гормонального статусу у пацієнтів з ІХС та ЦД 2 типу на грунті МС

4.1.1 Клінічна характеристика груп пацієнтів

Досліджено пацієнтів з ІХС та ЦД 2 типу на грунті МС. В залежності від компенсації вуглеводного обміну їх поділено на групи: група з ІХС та компенсованим ЦД 2 типу на грунті МС (група І) налічувала 44 особи (15 чоловіків і 29 жінок), група пацієнтів з ІХС та декомпенсованим ЦД 2 типу на грунті МС (група ІІ) склала 75 осіб (24 чоловіки і 51 жінка).

Результати дослідження порівнювались з відповідними групами пацієнтів: з групою хворих з ІХС на грунті МС (група ІІІ), яка включала 44 особи (17 чоловіків і 27 жінок); з групою з МС (група IV), що налічувала 82 пацієнти (23 чоловіки і 59 жінок) та з контрольною групою, що включала 40 практично здорових осіб (17 чоловіків і 23 жінки).

Серед пацієнтів групи І (з ІХС та компенсованим ЦД 2 типу на грунті МС) 34,09 % становили чоловіки і 65,91 % - жінки. Група ІІ (з ІХС та декомпенсованим ЦД 2 типу на грунті МС) включала 32 % чоловіків і 68 % жінок.

У групі ІІІ (ІХС на грунті МС) було 38,64 % чоловіків і 61,36 % жінок; група IV (МС) налічувала 28,05% чоловіків і 71,95% жінок. В контрольну групу включено 42,5% чоловіків та 57,5% жінок.

У всіх групах переважали хворі жіночої статі (І - 65,91 %, ІІ – 68,00 %, ІІІ - 61,36 %, IV - 71,95 %).

Серед пацієнтів з ІХС та компенсованим ЦД 2 типу на грунті МС (група І) ожиріння І ступеня виявлено у 2,22 % осіб, ІІ ступеня - 31,11 %, ІІІ ступеня - 66,67 % осіб

Серед пацієнтів з ІХС та декомпенсованим ЦД 2 типу на грунті МС (група ІІ) ожиріння І ступеня виявлено у 21,33% осіб, ІІ ступеня - 48%, ІІІ ступеня - 30,67% осіб.

У групі з ІХС на грунті МС (група ІІІ) ожиріння І ступеня виявлено у 4,17% осіб, ІІ ступеня - 12,5%, ІІІ ступеня - 83,33% осіб

У групі з МС (група IV) ожиріння І ступеня виявлено у 12,75% осіб, ІІ ступеня - 32,35%, ІІІ ступеня - 54,9% осіб

Отже, серед пацієнтів І, ІІІ і IV груп переважало ожиріння ІІІ ступеня, тоді як ІІ групи – ІІ ступеня.

У переважної більшості хворих групи ІХС та компенсованого ЦД 2 типу на грунті МС діагностовано ІІ ступінь АГ - у 84,44% хворих, тоді як ІІІ ступінь АГ – у 15,56 %; ІІ стадія АГ спостерігалась у 86,67% пацієнтів, ІІІ стадія АГ – у 13,33% пацієнтів.

У переважної більшості хворих групи ІХС та декомпенсованого ЦД 2 типу на грунті МС ІІ ступінь АГ діагностовано у 80% випадків, тоді як І ступінь - у 6,67% хворих, а ІІІ ступінь – у 13,33%; І стадія АГ спостерігалась у 4% пацієнтів, ІІ стадія – у 85,33% пацієнтів, ІІІ стадія – у 10,67% осіб.

У групі з ІХС на грунті МС (група ІІІ) ІІ ступінь АГ діагностовано у 75% хворих, тоді як ІІІ ступінь АГ – у 25%; ІІ стадія АГ спостерігалась у 91,67% пацієнтів, ІІІ стадія АГ – у 8,33% пацієнтів.

У групі з МС (група IV) І ступінь АГ діагностовано у 56,86% осіб, ІІ ступінь АГ - у 35,29% хворих, тоді як ІІІ ступінь АГ – у 7,84%; І стадія АГ діагностована у 56,86% осіб, ІІ стадія АГ - у 43,14% пацієнтів, ІІІ стадія АГ – не спостерігалась.

Отже, серед пацієнтів I, II та III груп переважала АГ II ступеня, II стадії, тоді як I ступінь, I стадія АГ переважали в осіб IV групи.

Серед пацієнтів з ІХС та компенсованим ЦД 2 типу на грунті МС дисліпідемія 6 типу спостерігалась у 36,67% хворих, 2а типу - 13,33%, 2б типу - 50%. Серед пацієнтів з ІХС та декомпенсованим ЦД2 типу на грунті МС дисліпідемія 6 типу спостерігалась у 24,24% хворих, 2а типу - 16,67%, 2б типу - 59,09%.

У групі з ІХС на грунті МС (група III) дисліпідемія 6 типу спостерігалась у 31,58% хворих, 2а типу - 42,11%, 2б типу - 26,32%. У групі з МС (група IV) дисліпідемія 6 типу спостерігалась у 48,28% хворих, 2а типу - 27,59%, 2б типу - 24,14%.

Отже, серед пацієнтів як I, так і II груп переважала наявність дисліпідемії 2б типу, тоді як у групі III - дисліпідемія 2а типу, групі IV - дисліпідемія 6 типу.

Серед пацієнтів з ІХС та компенсованим ЦД 2 типу на грунті МС еутиреоз був наявний у 73,33 % осіб, гіпотиреоз – у 26,67%. Серед пацієнтів з ІХС та декомпенсованим ЦД 2 типу на грунті МС еутиреоз був наявний у 81,33 % осіб, гіпотиреоз – у 18,67%.

У групі з ІХС на грунті МС (група III) еутиреоз був наявний у 54,17% осіб, гіпотиреоз – у 45,83%. У групі з МС (група IV) еутиреоз був наявний у 75,49% осіб, гіпотиреоз – у 24,51%.

Отже, у пацієнтів як I, так і II, III, IV груп переважала наявність еутиреозу.

4.1.2. Антропометричні параметри досліджуваних груп.

Проведено антропометричні обстеження: визначено зріст, масу тіла, ІМТ та ОТ. Результати наведено у таблиці 4.1.

Таблиця 4.1 – Порівняння антропометричних показників у пацієнтів досліджуваних груп

Показники, одиниці виміру	Група I n=44	Група II n=75	Група III n=44	Група IV n=82	Контрольна група (0) n=40
Маса тіла, кг	117 [102,5;126,7] p1-0	104,7 [97,8;120] p2-0	122,4[108;149] p3-0 p4-3	106,6[90,5;121] p4-0 p4-3	62,6 [58; 66] p4-0 p3-0 p1-0 p2-0
Зріст, см	167 [164;170,5]	168 [166,5;169,5]	165[162;167]	162[158;166]	165[160; 166]
ІМТ, кг/м²	42,0[38,1;43,75] p1-0	37,12 [35,3;41,8] p2-0	45,0[41,3;53,53] p3-0 p4-3	40,7 [36,2;43,8] p4-0 p4-3	23[22,5; 24] p4-0 p3-0 p1-0 p2-0
ОТ, (ч), см	118 [116; 123] p1-0	115 [113; 120] p2-0	116 [115; 117] p3-0 p4-3	106[105; 107] p4-0 p4-3	86 [85; 88] p4-0 p3-0 p1-0 p2-0
ОТ, (ж), см	117 [115; 122] p1-0	116 [113; 118] p2-0	113 [112; 114] p3-0 p4-3	97 [96,5; 98] p4-0 p4-3	71 [69; 73] p4-0 p3-0 p1-0 p2-0

Примітки:

p4-0 - різниця достовірна між групою IV та контрольною групою

p3-0 - різниця достовірна між групою III та контрольною групою

p1-0 - різниця достовірна між групою I та контрольною групою

p2-0 - різниця достовірна між групою II та контрольною групою

p4-3 - різниця достовірна між групами IV та III

p3-1- різниця достовірна між групами III та I

p2-3 - різниця достовірна між групами II та III

p1-2 - різниця достовірна між групами I та II

p2-4 - різниця достовірна між групами II та IV

Отже, група I характеризується змінами антропометричних показників у вигляді підвищення ІМТ (42,0[38,1;43,75] кг/м²), що відповідає ожирінню III ступеня, збільшення ОТ (118[116; 123] см (ч) і 117[115; 122] см (ж)) та маси тіла – 117[102,5;126,7] кг. Вказані показники достовірно вищі у порівнянні з показниками групи МС та контрольної групи ($p<0,05$).

Група II відзначається збільшенням ОТ (115[113; 120] см і 116[113; 118] см), підвищення ІМТ (37,12 [35,3;41,8]кг/м²), що підтверджує наявність ожиріння III ступеня, та маси тіла 104,7[97,8;120] кг, достовірно вищими у порівнянні з величинами групи IV (МС) та показниками групи здорових осіб ($p<0,05$).

Величини зросту у досліджуваних групах пацієнтів достовірно не відрізнялись від групи здорових осіб ($p > 0,05$).

При порівнянні антропометричних параметрів між досліджуваними групами, виявлено, що у пацієнтів як з ІХС та компенсованим ЦД2 типу на грунті МС, так і з ІХС та декомпенсованим ЦД2 типу на грунті МС достовірно вищими ($p<0,05$) були маса тіла, ІМТ та ОТ щодо показників контролю та групи з МС. Наявність ЦД 2 типу на грунті МС у пацієнтів з ІХС, незалежно від компенсації ЦД, супроводжується змінами антропометричних параметрів, достовірно вищими у порівнянні з групою МС та групою здорових осіб.

4.1.3. Рівні артеріального тиску у досліджуваних групах хворих.

Проведено вимірювання артеріального тиску у досліджуваних групах. Значення САТ і ДАТ представлено у таблиці 4.2

Таблиця 4.2 – Показники артеріального тиску у досліджуваних групах

Показники, одиниці виміру	Група I (n=44)	Група II (n=75)	Група III (n=44)	Група IV (n=82)	Контрольна група (n=40)

САТ, мм рт. ст.	170 [168;173] p1-0	174 [171;176] p2-0	160 [157;162] p3-0 p4-3	149 [147;150] p4-0 p4-3 p4-2 p4-1	109 [108;111] p4-0 p3-0 p1-0 p2-0
ДАТ, мм рт. ст.	101 [99;104] p1-0	102 [100;105] p2-0	101 [99;103] p3-0 p4-3	94 [93;95] p4-0 p4-3	68 [67;69] p4-0 p3-0 p1-0 p2-0

Примітки:

p4-0 - різниця достовірна між групою IV та контролем

p3-0 - різниця достовірна між групою III та контролем

p1-0 - різниця достовірна між групою I та контролем

p2-0 - різниця достовірна між групою II та контролем

p4-3 - різниця достовірна між групами IV та III

p3-1 - різниця достовірна між групами III та I

p2-3 - різниця достовірна між групами II та III

p1-2 - різниця достовірна між групами I та II

p2-4 - різниця достовірна між групами II та IV

Отже, групі I властиве збільшення параметрів САТ (170[168;173] мм рт. ст.) і ДАТ (101[99;104] мм рт. ст.), що відповідає АГ II ступеня.

Група II характеризується підвищеними показниками АТ (як САТ - 174[171;176] мм рт. ст, так і ДАТ - 102[100;105] мм рт. ст.), які відповідають АГ II ступеня.

Таким чином, найвищі показники АТ спостерігаються у ІІ групі (з ІХС та декомпенсованим ЦД 2 типу на грунті МС), достовірно вищі у порівнянні з групою МС та групою здорових осіб, але статистично незначимо вищі щодо групи ІХС та компенсованого ЦД 2 типу на грунті МС (p>0,05); значення АТ у пацієнтів групи ІІ відповідають АГ ІІ ступеня.

4.1.4. Дослідження вуглеводного обміну.

У пацієнтів досліджуваних груп проведено дослідження параметрів вуглеводного обміну. Отримані результати (рівень глюкози крові натще та інсуліну, HbAlc, індекс HOMA-IR) наведені в таблиці 4.3

Таблиця 4.3 – Значення показників вуглеводного обміну у досліджуваних хворих, медіана [нижній-верхній квартилі]

Показники, одиниці виміру	Група I (n=44)	Група II (n=75)	Група III (n=44)	Група IV (n=82)	Контрольна група (n=40)
Глюкоза крові натще, ммоль/л	7,25[7,2;7,38] p3-1 p1-4 p1-0 p1-2	8,25[7,84;8,9] p2-0 p2-3 p2-4	6,21[5,82;6,53] p3-1 p3-0	6,35[5,83;6,73] p1-4 p4-0	4,55[3,8;4,75] p1-0 p2-0 p3-0 p4-0
HbAlc, %	6,8 [6,45;7,2] p3-1 p1-4 p1-0 p1-2	9,95[8,9;11,11] p2-3 p2-4 p1-2 p2-0	5,85 [5,5; 6,1] p3-1 p2-3	5,6 [5,41; 6,1] p1-4 p2-4	4,57[4,05;5,21] p1-0, p2-0
Індекс HOMA-IR, у. о.	7,5[6,8;8,24] p3-1 p1-4 p1-0 p1-2	3,3[2,6;6,7] p2-0, p1-2	4,28[4,2;4,92] p3-1	4,04[2,5; 4,96] p1-4	2,09[1,22; 2,69] p1-0 p2-0
Інсулін, МОд/мл	22,79 [21,24;25,06] p3-1 p1-4 p1-0 p1-2	9,2 [7,9;12,7] p1-2	17,2[17,1;19,75] p3-1	16,05[9,95; 19,68] p1-4	10,03[5,87; 12,91] p1-0

Примітки:

p4-0 - різниця достовірна між групою IV та контролем

p3-0- різниця достовірна між групою III та контролем

p1-0 - різниця достовірна між групою I та контролем

p2-0 - різниця достовірна між групою II та контролем

p4-3 - різниця достовірна між групами IV та III

p3-1- різниця достовірна між групами III та I

p2-3 - різниця достовірна між групами II та III

p1-2 - різниця достовірна між групами I та II

p2-4 - різниця достовірна між групами II та IV

p1-4 - різниця достовірна між групами I та IV

Як видно з таблиці 3.4.3., рівень глюкози натще найвищий у групі II (8,25[7,84;8,9]ммоль/л), достовірно вищий на 13,79% щодо медіани групи I (7,25[7,2;7,38] ммоль/л), на 32,85% щодо групи III (6,21[5,82;6,53] ммоль/л), та на 29,92% щодо групи IV (6,35[5,83;6,73] ммоль/л), $p<0,05$.

HbAlc групи II (9,95[8,9;11,11] %) достовірно вищий щодо показників групи I (6,8 [6,45;7,2] %), III (5,85 [5,5; 6,1] %) та IV (5,6 [5,41; 6,1] %) $p<0,05$. HbAlc групи I достовірно нижчий щодо показника групи II (9,95[8,9;11,11] %), але перевищує значення групи III (5,85 [5,5; 6,1] %) та групи IV (5,6 [5,41; 6,1] %), $p<0,05$.

Індекс HOMA-IR найвищий у пацієнтів I групи: у 3,59 разів перевищує показники групи здорових осіб (7,5 [6,8;8,24] у. о. проти 2,09 [1,22; 2,69] у. о.), у 2,27 рази більший щодо показника групи II (7,5 [6,8;8,24] у. о. проти 3,3[2,6;6,7]

у.о.), на 75,23% вищий щодо медіани індексу HOMA- IR групи III (4,28[4,2;4,92] у.о.) та на 85,64% перевищує величини IV групи (4,04[2,5; 4,96] у.о.), $p<0,05$.

Індекс HOMA-IR групи II достовірно нижчий щодо групи I (3,3[2,6;6,7] у.о. проти 7,5[6,8;8,24] у.о.), $p<0,05$, проте на 57,89% перевищує показник групи здорових осіб (3,3[2,6;6,7] у.о. проти 2,09[1,22; 2,69] у.о.), $p<0,05$.

Рівень інсуліну групи I (22,79[21,24;25,06] МОд/мл) перевищує показники групи II (9,2 [7,9;12,7] МОд/мл) у 2,48 рази, групи III (17,2[17,1;19,75] МОд/мл) на 32,5%, групи IV(16,05[9,95;19,68]МОд/мл) на 41,99% та контрольної групи (10,03[5,87; 12,91] МОд/мл) у 2,27 разів.

Отже, група I характеризується підвищенням (у порівнянні з іншими групами та групою практично здорових осіб) індексу HOMA-IR та рівня інсуліну, а також глюкози натще (у порівнянні групою практично здорових осіб) та HbAlc (у порівнянні з групами III і IV та групою практично здорових осіб).

Група II представлена змінами вуглеводного обміну у вигляді підвищених показників HbAlc (у порівнянні з групами I, IV та групою практично здорових осіб), рівня глюкози натще (у порівнянні з іншими групами та групою практично здорових осіб) на фоні нормальних значень інсуліну. Індекс HOMA-IR при цьому вищий від групи здорових осіб, але не перевищує показники інших досліджуваних груп.

Отже, група ІХС з декомпенсованим ЦД 2 типу на грунті МС відрізняється від групи з ІХС та компенсованим ЦД 2 типу на грунті МС нормальними значеннями інсуліну, достовірно вищими значеннями рівня глюкози натще та глікозильованого гемоглобіну. При цьому індекс HOMA-IR підвищений щодо здорових осіб, але нижчий у порівнянні з групою ІХС та компенсованого ЦД 2 типу на грунті МС.

4.1.5. Показники ліпідного спектру крові у пацієнтів досліджуваних груп.

Проведено порівняння показників ліпідного спектру в осіб досліджуваних груп. Результати дослідження зображено у таблиці 4.4

Таблиця 4.4 - Значення показників ліпідного спектру крові у досліджуваних пацієнтів, медіана [нижній-верхній квартилі].

Показники, одиниці виміру	Група I (n=44)	Група II (n=75)	Група III (n=44)	Група IV (n=82)	Контрольна група (n=40)
ЗХС, ммоль/л	5,41 [4,21;6,02] p1-2 p1-0	5,755 [5,02;7,05] p1-2 p2-0	5,41[4,995;6,51] p4-3 p3-0	5,04 [4,43;5,5] p4-3	4,8[3,89;5,19] p2-0 p3-0 p1-0
ТГ, ммоль/л	2,155 [1,4;2,78] p1-2 p1-0	2,57 [1,86;3,62] p2-3 p1-2 p2-0	1,95[1,38; 2,48] p2-3 p3-0	1,9 [1,73; 2,21] p4-0	0,85[0,69;0,94] p4-0 p3-0 p1-0 p2-0
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,03 [0,94;1,17] p3-1 p1-0	1,07 [0,88;1,2] p2-0 p2-3	0,89 [0,8; 1,02] p3-0 p4-3 p3-1 p2-3	1,20 [0,98;1,3] p4-3	1,25[1,03;1,54] p3-0 p1-0 p2-0
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,02 [2,41;3,47] p3-1	3,64 [2,31;4,29] p2-0 p2-1	3,9 [3,24; 4,56] p3-0 p4-3 p3-1	3,0 [2,54; 3,29] p4-3	3,24[1,87; 3,54] p3-0 p2-0 p1-0
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,98 [0,64;1,26] p1-2 p1-0	1,12 [0,83;1,65] p2-3 p1-2 p2-0	0,89[0,63; 1,13] p3-0 p2-3	0,86 [0,79;1,0] p4-0	0,39[0,31; 0,43] p4-0 p3-0 p1-0 p2-0
КА, ум. од.	3,01 [2,44;4,16] p1-0 p1-2 p3-1	4,59 [3,43;5,8] p2-0 p1-2 p2-4	5,11 [3,85;6,78] p3-0 p3-1 p4-3	3,3 [3,01; 3,3] p4-0 p4-3 p2-4	2,3[1,41; 3,42] p4-0 p3-0 p1-0 p2-0

Примітки:

p4-0 - різниця достовірна між групою IV та контролем

p3-0 - різниця достовірна між групою III та контролем

p1-0 - різниця достовірна між групою I та контролем

p2-0 - різниця достовірна між групою II та контролем

p4-3 - різниця достовірна між групами IV та III

p3-1 - різниця достовірна між групами III та I

p2-3 - різниця достовірна між групами II та III

p1-2 - різниця достовірна між групами I та II

p2-4 - різниця достовірна між групами II та IV

Отже, як видно з таблиці, найвищий рівень ЗХС спостерігався у групі II (5,755 [5,02;7,05] ммоль/л) і був на 6,38% вищим від показників групи I (5,41 [4,21;6,02] ммоль/л) та на 19,9% - від контрольної групи (4,8[3,89; 5,19] ммоль/л). При цьому рівень ЗХС групи III - 5,41[4,995;6,51] ммоль/л також перевищував контрольні величини ($p < 0,05$).

Рівень ТГ усіх досліджуваних груп перевищував показники здорових осіб. Найвищими величини ТГ були у групі II (2,57 [1,86;3,62] ммоль/л) – на 19,26% достовірно вищі від I групи - 2,155 [1,4;2,78] ммоль/л, на 31,79% вищі від групи III - 1,95 [1,38; 2,48] ммоль/л та у 3,02 рази перевищували контрольні величини - 0,85 [0,69; 0,94] ммоль/л ($p < 0,05$). Рівень ТГ групи I у 2,54 рази перевищував величини здорових осіб ($p < 0,05$).

Рівень ХС ЛПВЩ був найнижчим у групі III, достовірно нижчий від груп I, II, IV та контролю ($p < 0,05$). Величини ХС ЛПВЩ як групи I - 1,03 [0,94;1,17] ммоль/л, так і групи II - 1,07 [0,88;1,24] ммоль/л були достовірно нижчими (на 17,6% та 14,4%) щодо групи здорових осіб - 1,25[1,03; 1,54] ммоль/л ($p < 0,05$).

Рівень ХС ЛПНЩ групи III - 3,9 [3,24; 4,56] ммоль/л був найвищим серед показників усіх груп, зокрема достовірно вищим від групи I - 3,02 [2,41;3,47] ммоль/л, групи IV - 3,0 [2,54; 3,29] ммоль/л та контрольної групи - 3,24[1,87; 3,54] ммоль/л ($p < 0,05$). При цьому рівень ХС ЛПНЩ групи II - 3,64[2,31;4,29] ммоль/л на 12,35% перевищував показники контролю ($p < 0,05$).

Величини ХС ЛПДНЩ в осіб II групи - 1,12 [0,83;1,65] ммоль/л достовірно вищі від показників усіх груп: на 14,29% від параметрів I групи - 0,98 [0,64;1,26] ммоль/л, на 25,84% від показників III групи (0,89[0,63; 1,13] ммоль/л), на 30,23% - IV групи (0,86 [0,79; 1,0] ммоль/л) та у 2,87 рази – щодо параметрів контролю (0,39[0,31; 0,43] ммоль/л), $p < 0,05$. При цьому рівень ХС ЛПДНЩ у пацієнтів групи I (0,98 [0,64;1,26] ммоль/л) достовірно вищий від параметрів контрольної групи - 0,39[0,31; 0,43] ммоль/л і нижчий у порівнянні з II групою – 1,12 [0,83;1,65] ммоль/л ($p < 0,05$).

Отже, група I характеризується підвищеними щодо контрольної групи величинами ЗХС - 5,41 [4,21; 6,02] ммоль/л, ТГ - 2,155 [1,4; 2,78] ммоль/л, ХС ЛПДНЩ - 0,98 [0,64; 1,26] ммоль/л, і зниженим рівнем ХС ЛПВЩ - 1,03 [0,94; 1,17] ммоль/л ($p < 0,05$).

Група II характеризується збільшенням щодо групи здорових осіб рівня ЗХС - 5,755 [5,02; 7,05] ммоль/л, ТГ - 2,57 [1,86; 3,62] ммоль/л, ХС ЛПНЩ - 3,64 [2,31; 4,29] ммоль/л, ХС ЛПДНЩ - 1,12 [0,83; 1,65] ммоль/л, КА… та зменшенням рівня ХС ЛПВЩ - 1,07 [0,88; 1,24] ммоль/л ($p < 0,05$).

Відмінностями між досліджуваними групами I і II є достовірно вищий рівень ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ та КА у групі II у порівнянні з групою I, тоді як ХС ЛПВЩ обох груп (I і II) перебуває на одному рівні, достовірно нижче від контролю.

Атерогенні «метаболічні» порушення ліпідного спектру, що з’являються при МС (група IV), стають більш вираженими при поєднаній патології (ІХС та ЦД 2 типу на грунті МС – I і II групи) і зростають при декомпенсації ЦД (II група).

Отже, у пацієнтів з ІХС та ЦД 2 типу на грунті МС при дослідженні ліпідного спектру виявлена залежність атерогенних змін ліпопротеїдів від наявності і важкості синтропічної патології: при МС без ІХС та без ЦД 2 типу спостерігається достовірне підвищення (у порівнянні з контролем) рівня ТГ та ЛПДНЩ, при ІХС на грунті МС – достовірно підвищені (у порівнянні з

контролем) рівні ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ та знижені ХС ЛПВЩ; до того ж за наявності ІХС значення ЗХС та ХС ЛПНЩ є достовірно вищими, а значення ХС ЛПВЩ – достовірно нижчими, у порівнянні з пацієнтами групи з МС. Найбільш виражені прояви атерогенної дисліпідемії при поєднанні ІХС з декомпенсованим ЦД 2 типу (підвищення рівнів ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ та зниження – ХС ЛПВЩ).

Таким чином, поява ІХС у пацієнтів з ЦД 2 типу супроводжується поглибленням порушень обміну ліпідів, з посиленням атерогенних проявів при розвитку декомпенсації діабету.

4.1.6. Ультрасонографічні показники досліджуваних груп.

Для з'ясування особливостей показників структурно-функціонального стану міокарда у хворих з ІХС та ЦД 2 типу на грунті МС досліджено результати ЕхоКГ. Результати дослідження параметрів структурно-функціонального стану міокарда представлені у таблиці 4.5

Таблиця 4.5 – Показники структурно-функціонального стану міокарда у досліджуваних груп, медіана [нижній-верхній квартилі]

Показники, одиниці виміру	Група I (n=44)	Група II (n=75)	Група III (n=44)	Група IV (n=82)	Контрольна група (n=40)
ПШ, см	2,4 [1,8;2,5] p1-0 p1-2	1,6 [1,4;2,3] p1-2	2,05[1,7;2,6]	2,2[1,8; 2;3]	2,0 [1,8; 2,2] p1-0
ВА, см	3,3 [3,2;3,4] p1-0	3,25 [3,2;3,5]	3,2 [3,1; 3,3]	3,0[2,6;3,25]	2,8 [2,45;3,15] p1-0
МШП, см	1,3 [1,2;1,4] p1-0	1,275 [1,2;1,3] p2-0	1,2[1,1; 1,13] p4-3 p3-0	1,1[0,85; 1,2] p4-0 p4-3	0,9 [0,9 ; 1,0] p4-0 p3-0 p1-0 p2-0
ТЗС ЛШ, см	1,3 [1,1;1,3] p1-0	1,2 [1,1;1,4] p2-0	1,2 [1,1; 1,3] p4-3 p3-0	1,0[0,8; 1,15] p4-3	0,9 [0,9; 1,0] p3-0 p1-0 p2-0
КДР ЛШ, см	5,0 [4,8;5,5] p1-0	5,2 [4,9;5,4] p2-0	4,95[4,65;5,1] p4-3 p3-0	4,4[4,15;4,75] p4-3	4,7[4,35;4,95] p3-0 p1-0 p2-0

ФВ, %	60,0[57,0;64,0] p1-0 p4-1	60,0[56,0;62,0] p3-2 p2-0	62,0[60,0;65,5] p3-2 p3-0	64,5[61,0;66,5]	62 [60; 65] p3-0 p1-0 p2-0
ЛП, см	4,1 [3,8;4,2] p1-0	4,2 [3,7;4,3] p2-0	4,15[3,5;4,35] p3-0	3,75[3,4; 4,1] p4-0	3,1[2,9;3,4] p4-0 p3-0 p1-0 p2-0

Примітки:

p4-0 - різниця достовірна між групою IV та контролем

p3-0 - різниця достовірна між групою III та контролем

p1-0 - різниця достовірна між групою I та контролем

p2-0 - різниця достовірна між групою II та контролем

p4-3 - різниця достовірна між групами IV та III

p3-2 - різниця достовірна між групами III та II

p1-2 - різниця достовірна між групами I та II

Згідно з даними таблиці 3.4.5., спостерігаються певні особливості змін структурно-функціонального стану міокарда.

Розміри ПШ групи I - 2,4 [1,8;2,5] см достовірно вищі у порівнянні з показниками групи II - 1,6 [1,4;2,3] см та контрольною групою - 2,0 [1,8; 2,2] см.

Діаметр ВА групи I - 3,3 [3,2;3,4] см достовірно перевищував показники контрольної групи - 2,8 [2,45; 3,15] см та знаходився на рівні показників II групи (3,25 [3,2;3,5] см).

Товщини МШП усіх досліджуваних груп (I - 1,3 [1,2;1,4] см, II - 1,275 [1,2;1,3] см, III -1,2 [1,1; 1,13] см, IV - 1,1 [0,85; 1,2] см) достовірно перевищують показники групи здорових осіб - 0,9 [0,9 ; 1,0] см. Найбільша товщина МШП

спостерігалась у І групі, статистично незначимо перевищуючи показник ІІ групи, а показник ІІІ групи достовірно перевищував показник ІV групи.

ТЗС ЛШ груп І - 1,3 [1,1;1,3] см, ІІ - 1,2 [1,1;1,4] см та ІІІ - 1,2 [1,1; 1,3] см достовірно вища у порівнянні з групою здорових осіб - 0,9 [0,9; 1,0] см, $p<0,05$. ТЗС ЛШ групи ІІІ - 1,2 [1,1; 1,3] см перевищує показники ІV групи - 1,0 [0,8; 1,15] см, $p<0,05$.

Параметри КДР ЛШ у групах І - 5,0 [4,8;5,5] см, ІІ - 5,2 [4,9;5,4] см і ІІІ - 4,95 [4,65; 5,1] см перевищують показники групи здорових осіб - 4,7 [4,35; 4,95] см, $p<0,05$.

ФВ у ІІ групі (60,0 [56,0;62,0] %) достовірно нижча (але в межах нормальних значень) у порівнянні з ІІІ групою (62,0 [60,0; 65,5] %) та групою контролю (62 [60; 65] %), $p<0,05$. Окрім цього, ФВ у І групі (60,0[57,0;64,0] %) достовірно нижча (але в межах референтних значень) у порівнянні з групою здорових осіб $p<0,05$.

Розміри ЛП хворих усіх досліджуваних груп (4,1 [3,8;4,2] см; 4,2 [3,7;4,3] см; 4,15 [3,5; 4,35] см; 3,75 [3,4; 4,1] см) перевищують величини групи контролю - 3,1 [2,9; 3,4] см, $p<0,05$, однак найвищим є показник розміру ЛП ІІ групи (4,2 [3,7;4,3] см), який статистично незначимо перевищує показники інших груп.

Отже, І група хворих характеризується збільшенням щодо групи здорових осіб розміру ПШ - 2,4 [1,8;2,5], діаметру ВА - 3,3 [3,2;3,4] см, товщини МШП - 1,3 [1,2;1,4] см, ТЗС ЛШ - 1,3 [1,1;1,3] см, КДР ЛШ - 5,0 [4,8;5,5] см, ЛП - 4,1 [3,8;4,2] см, при достовірно нижчій від контрольної групи, але збереженій ФВ ЛШ (>55%), $p<0,05$.

Для ІІ групи характерне збільшення щодо групи здорових осіб товщини МШП - 1,275 [1,2;1,3] см, ТЗС ЛШ - 1,2 [1,1;1,4] см, КДР ЛШ - 5,2 [4,9;5,4] см, ЛП - 4,2 [3,7;4,3] см; достовірно нижча від контрольної групи, але також збережена ФВ - 60,0 [56,0;62,0] %, $p<0,05$.

Отже, якщо у пацієнтів з МС (група IV) збільшуються, у порівнянні з контролем, товщина МШП та розміри ЛП ($p<0,05$), то при ІХС на грунті МС (група III) структурні зміни міокарда глибші; поряд зі зростанням, у порівнянні з контролем, товщини МШП та розмірів ЛП ($p<0,05$) спостерігається збільшення (у порівнянні з групою практично здорових осіб) ТЗС ЛШ та КДР ЛШ, при цьому товщина МШП та ЗС ЛШ достовірно більша від відповідних показників групи IV. Найбільш виражені структурно-функціональні зміни серця при поєднаній патології (ІХС з ЦД 2 типу на грунті МС), які проявляються збільшенням усіх вищевказаних показників, а також достовірним зростанням розміру ПШ та діаметру висхідної аорти щодо групи контролю, за наявності достовірно нижчої від групи III (але збереженої) ФВ ЛШ.

4.1.7 Гормональний статус досліджуваних хворих.

З метою вивчення гормонального статусу нами досліджено показники кортизолу, пролактину (у чоловіків та жінок), ТТГ та вТ4 в осіб з ІХС та ЦД 2 типу (компенсованим, декомпенсованим), що виник на грунті МС.

Результати дослідження наведено у таблиці 4.6

Таблиця 4.6 – Показники гормонального статусу досліджуваних пацієнтів

Показники, одиниці виміру	Група I (n=44)	Група II (n=75)	Група III (n=44)	Група IV (n=82)	Контрольна група (n=40)
Пролактин (ж), нг/мл	14,23[9,73;22,0]	18,4[13,44;33,41] p2-0	13,05[8,95;25,39]	18,03[12,26;30,7] p4-0	10,9[7,7;15,4] p2-0 p4-0
Пролактин (ч), нг/мл	8,04[7,2;10,97]	9,8[5,9;12,2]	8,2[6,6;9,45]	12,485[9,14;16,1]	7,15[6,70;9,50]
ТТГ, мкОд/дл	3,005[1,045;7,4] p1-0	2,42 [1,27;5,57]	2,85 [1,4;9,33] p3-0	2,55[1,425;6,05] p4-0	1,91[0,97; 2,94] p1-0 p3-0 p4-0

вТ4, нг/дг	1,23[1,05;1,61]	1,4[1,19;1,63]	1,355[1,13;1,59]	1,35[1,075;1,64]	1.38[1.20;1.50]
Кортизол, нг/мл	154,11[99,95;203] p1-2	294,63 [205,78;348,54] p2-0 p3-2 p1-2	156,59 [121,78;271,38] p3-2	226,95 [154,98;292,56] p4-0	159,68[115,32 ;188,51] p4-0 p2-0

Примітки:

p1-0 - різниця достовірна між групою I та контрольною групою ($p < 0,05$).

p2-0 - різниця достовірна між групою II та контрольною групою ($p < 0,05$).

p3-0 - різниця достовірна між групою III та контрольною групою ($p < 0,05$).

p4-0 - різниця достовірна між групою IV та контрольною групою ($p < 0,05$).

p3-4 - різниця достовірна між групами III та IV ($p < 0,05$).

p3-2 - різниця достовірна між групами III та II ($p < 0,05$).

p1-2 - різниця достовірна між групами I та II ($p < 0,05$).

Як видно з таблиці 3.4.6., рівень кортизолу був найвищим у II групі (294,63 [205,78;348,54] нг/мл) – на 91,18% достовірно вищим від показника групи I (154,11 [99,95;203] нг/мл), на 88,15% вищим щодо величин групи III (156,59[121,78;271,38] нг/мл) та на 84,51% вищим щодо групи здорових осіб (159,68[115,32;188,51] нг/мл) ($p<0,05$). Окрім цього, достовірно підвищеними щодо контрольних величин були показники кортизолу у групі IV - 226,95 [154,98;292,56] нг/мл. Величини групи I - 154,11 [99,95;203] нг/мл та III групи - 156,59[121,78;271,38] нг/мл не перевищували групу контролю - 159,68[115,32 ;188,51] нг/мл ($p > 0,05$).

Відмінності значень кортизолу досліджуваних груп зображено на рисунку 4.1

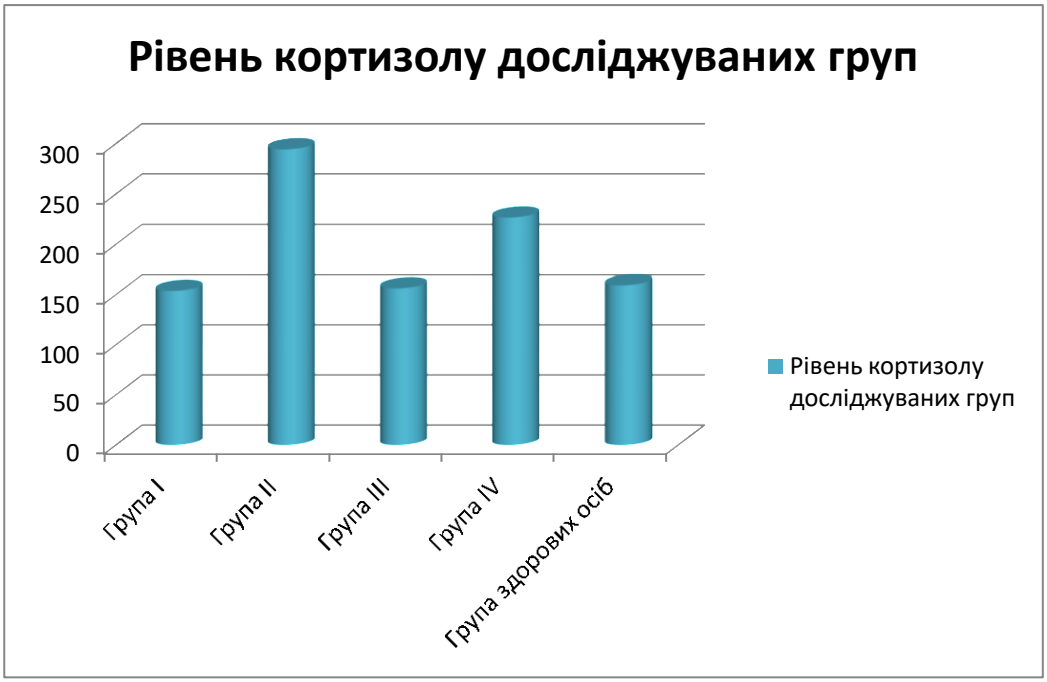

Рисунок 4.1- Рівень кортизолу досліджуваних груп.

Рівень пролактину був найвищим у жінок групи II - 18,4[13,44;33,41] нг/мл, (на 68,81% вищий щодо групи здорових осіб 10,9[7,7;15,4] нг/мл), а також групи IV - 18,03[12,26; 30,7] нг/мл (перевищував контрольні величини на 65,41%) ($p < 0,05$). Показники пролактину групи II на 29,3% достовірно перевищували параметри групи I (18,4[13,44;33,41] нг/мл проти 14,23[9,73;22,0] нг/мл відповідно), $p < 0,05$. В той же час пролактин групи I - 14,23[9,73;22,0] нг/мл та групи III - 13,05[8,95;25,39] нг/мл достовірно не відрізнялись від показників групи здорових осіб - 10,9[7,7;15,4] нг/мл ($p > 0,05$).

Відмінності груп щодо рівня пролактину у жінок наочно зображено на рисунку 4.2

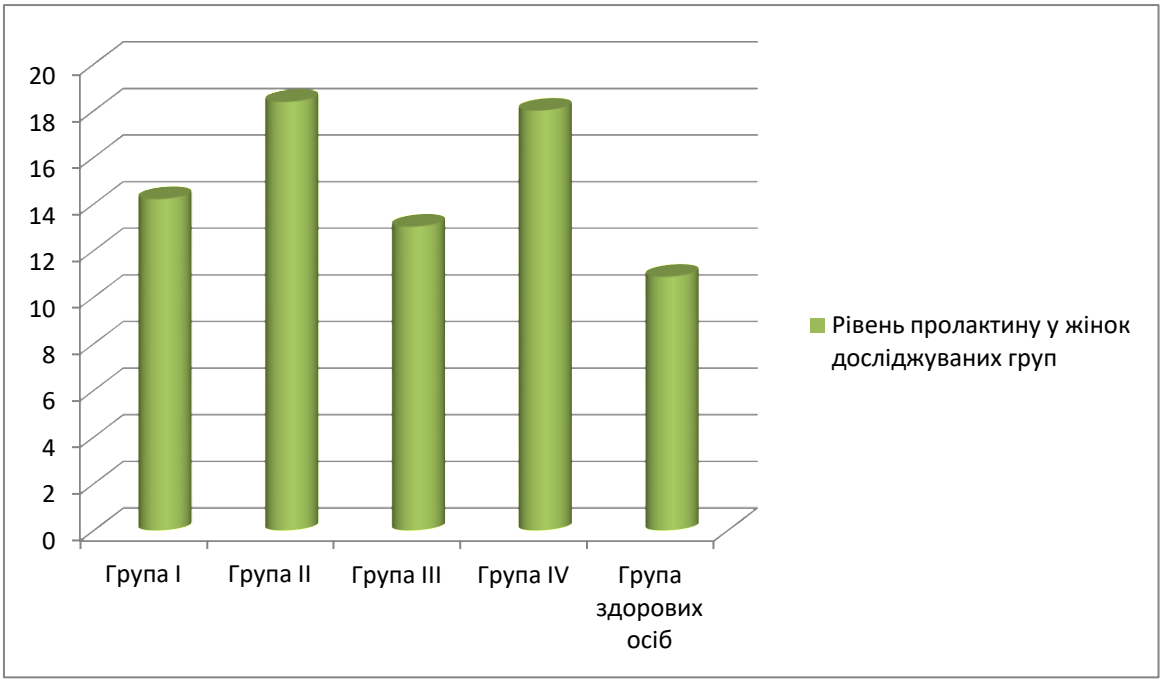

Рисунок 4.2 - Рівень пролактину у жінок досліджуваних груп.

Пролактин у чоловіків усіх груп (I - 8,04[7,2;10,97] нг/мл, II - 9,8[5,9;12,2] нг/мл, III - 8,2[6,6;9,45] нг/мл, IV - 12,485[9,14;16,1] нг/мл) достовірно не перевищував ($p > 0,05$) контрольних значень - 7,15[6,70;9,50] нг/мл, спостерігалась лише тенденція до його підвищення у IV групі, $p > 0,05$.

Характеристики груп щодо рівня пролактину у чоловіків зображено на рисунку4.3

Рисунок 4.3- Рівень пролактину у чоловіків досліджуваних груп.

Величини ТТГ у всіх групах (I -3,005[1,045;7,4] мкОд/дл, III - 2,85 [1,4;9,33] мкОд/дл, IV - 2,55[1,425;6,05] мкОд/дл), крім групи II - 2,42 [1,27;5,57] мкОд/дл, перевищували значення у здорових осіб - 1,91[0,97; 2,94] мкОд/дл (на 57,33%, 49,21%, 33,51% відповідно, $p < 0,05$) і найвищими були у групі I - 3,005[1,045;7,4] мкОд/дл, на 24,17% перевищуючи ($p > 0,05$) значення осіб групи II (2,42 [1,27;5,57] мкОд/дл).

Відмінності груп щодо рівня ТТГ зображено на рисунку 4.4

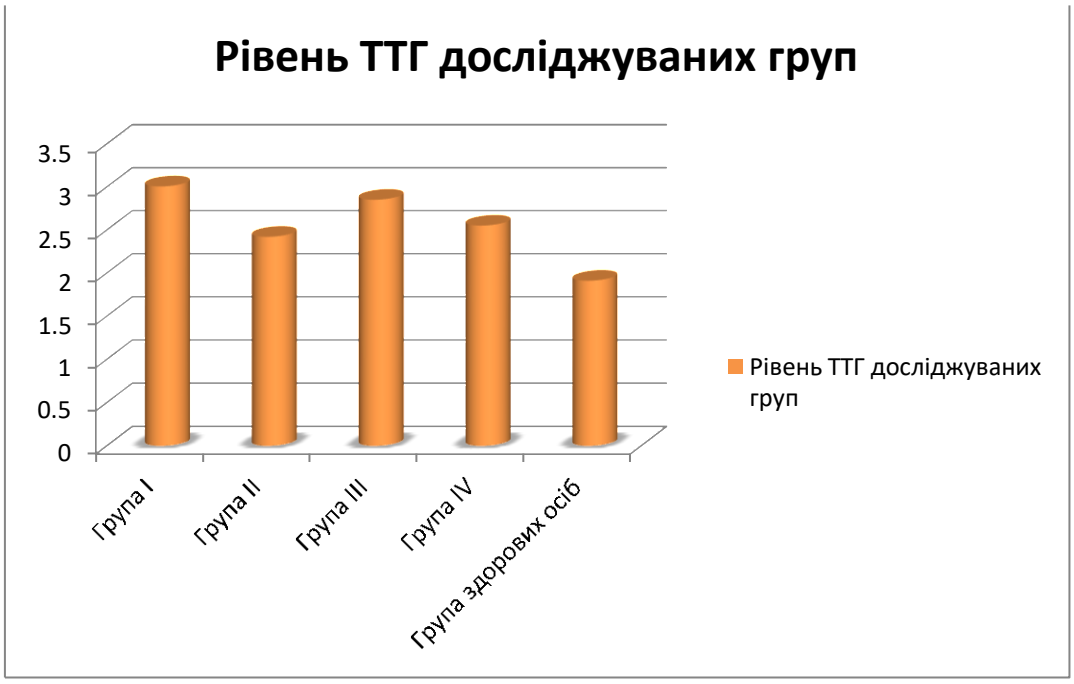

Рисунок 4.4 - Рівень ТТГ досліджуваних груп.

Рівень вТ4 усіх досліджуваних груп (I-1,23[1,05;1,61] нг/дг, II - 1,4[1,19;1,63] нг/дг, III - 1,355[1,13;1,59] нг/дг, IV-1,35[1,075;1,64] нг/дг не перевищував показників контрольної групи 1,38[1,20;1,50] нг/дг, ($p > 0,05$).

Отже, група I характеризується достовірно вищим щодо контрольних величин рівнем ТТГ на фоні нормальних значень пролактину та кортизолу.

ІІ група, на відміну від групи І, характеризувалась нормальними величинами ТТГ, вТ4, на фоні достовірно підвищених, у порівнянні з контрольною групою, а також групою І, значень пролактину (у жінок). Достовірно вищим щодо контрольних значень, а також значень груп І і ІІІ, був рівень кортизолу.

Рівні пролактину (у чоловіків) та вТ4 усіх досліджуваних груп достовірно не перевищували контрольні величини.

Показники групи ІІІ, аналогічно, як і групи І, характеризувались достовірним підвищенням щодо значень здорових осіб рівня ТТГ, тоді як рівні вТ4, кортизолу, пролактину (як у чоловіків, так і у жінок) не відрізнялись від контролю ($p > 0,05$).

Гормональний спектр групи ІV, як і групи ІІ, характеризується підвищеними щодо рівня контрольної групи величинами кортизолу та у жінок – пролактину, а також нормальними значеннями вТ4 і в чоловіків – пролактину (з тенденцією до підвищення). Однак рівень ТТГ у пацієнтів групи ІV був достовірно вищим від показників практично здорових осіб, в той час як значення ТТГ в осіб групи ІІ відповідали параметрам норми.

Отже, рівень кортизолу був підвищеним щодо здорових осіб у пацієнтів ІV групи (МС) та у хворих ІІ групи (ІХС та декомпенсований ЦД 2 типу на грунті МС), тоді як нормальними значення кортизолу були у групі І (ІХС та компенсований ЦД 2 типу на грунті МС) та у групі ІІІ (ІХС на грунті МС).

Рівень пролактину (у жінок), як і рівень кортизолу, зростав у пацієнтів групи ІV (МС) та групи ІІ (ІХС та декомпенсований ЦД 2 типу на грунті МС) і був на рівні здорових осіб у групі І (ІХС та компенсований ЦД 2 типу на грунті МС) та групі ІІІ (ІХС на грунті МС).

Величини пролактину у чоловіків усіх досліджуваних груп достовірно не змінювались щодо рівня контрольної групи, хоча незначне його підвищення спостерігалось серед чоловіків групи ІV ($p>0,05$).

Підвищеними щодо контрольних значень були величини ТТГ в усіх досліджуваних групах, крім групи II (ІХС та декомпенсований ЦД 2 типу на грунті МС). Рівень вТ4 у всіх досліджуваних групах відповідав контрольним значенням.

Отже, наявність синтропічної патології та важкість стану у пацієнтів з ІХС та ЦД 2 типу на грунті МС відображаються змінами гормонального спектру у вигляді зростання активності кортизолу і пролактину (достовірно – у жінок) у відповідь на «метаболічний стресовий» стан при МС, з нормалізацією їх в подальшому, та зростанням цих показників при декомпенсації ЦД. Одночасно, при МС та синтропічній патології на його грунті достовірно зростає рівень ТТГ, очевидно, як відповідь на прояви субклінічного гіпотиреозу, однак при виникненні декомпенсації ЦД така відповідь організму – у вигляді компенсаторного зростання значень ТТГ – відсутня.

4.1.8. Кореляційний аналіз досліджуваних показників.

Для визначення наявності взаємозв'язку між показниками гормонів та параметрами ліпідного спектру у пацієнтів з ІХС та ЦД 2 типу на грунті МС проведено кореляційний аналіз I і II груп (кореляційний аналіз III і IV груп наведено у попередніх підрозділах 3.1 і 3.2), отримані результати наведено у таблиці 4.7

Таблиця 4.7 - Кореляційний аналіз показників гормонального статусу та ліпідного спектру крові пацієнтів групи I (ІХС та компенсований ЦД 2 типу на грунті МС), (r, за Пірсоном)

	ЗХС	ТГ	ХС ЛПВЩ	ХС ЛПНЩ	ХС ЛПДНЩ
ТТГ	r =0,36	r =0,607	r =-0,08	r =0,28	r =0,61
Кортизол	r =0,69	r =0,28	r =-0,48	r =0,68	r =0,28
Пролактин	r =0,69	r =0,64	r =-0,16	r =0,67	r =0,64

Примітка. r - коефіцієнт кореляції Пірсона.

При аналізі взаємозв’язку між показниками гормонів та параметрами ліпідного спектру виявлено певні особливості кореляційних зв’язків.

У групі І відмічено прямий середньої сили кореляційний зв'язок між ТТГ та ЗХС (r = 0,36, p < 0,05), між ТТГ та ТГ (r = 0,607, p < 0,05) та між ТТГ і ХС ЛПДНЩ (r = 0,61, p < 0,05), тоді як між ТТГ і ХС ЛПНЩ виявлено прямий слабкий кореляційний зв’язок (r = 0,28, p < 0,05), а між ТТГ і ХС ЛПВЩ – від’ємний слабкий кореляційний зв’язок (r =-0,08, p < 0,05).

Натомість у цій же групі І взаємозв’язки між кортизолом і ліпідами характеризувались: прямою кореляційною залежністю середньої сили між кортизолом і ХС ЛПНЩ (r = 0,68, p < 0,05), між кортизолом і ЗХС (r = 0,69, p < 0,05) та від’ємним кореляційним зв’язком середньої сили між кортизолом і ХС ЛПВЩ (r =-0,48 p < 0,05). Слабкий кореляційний зв’язок виявлено між кортизолом і ТГ (r = 0,28 p < 0,05) та між кортизолом і ХС ЛПДНЩ (r = 0,28, p < 0,05).

Пролактин у жінок групи І, як і ТТГ, мав пряму кореляційну залежність середньої сили з ТГ (r = 0,64, p < 0,05), ХС ЛПДНЩ (r = 0,64 p < 0,05) і ЗХС (r = 0,69, p < 0,05) та слабкий від’ємний кореляційний зв'язок з ХС ЛПВЩ (r =- 0,16, p > 0,05). Окрім цього, виявлено прямий середньої сили кореляційний зв'язок між пролактином і ХС ЛПНЩ (r = 0,67 p < 0,05).

Отже, група І характеризується вираженими кореляційними взаємозв’язками між досліджуваними нами гормонами та показниками ліпідного спектру, які відображають складні механізми адаптації організму до виникнення стресових ситуацій та порушень метаболізму.

Кореляційні зв’язки вТ4 з показниками ліпідного спектру не визначали, оскільки його рівні в усіх досліджуваних групах пацієнтів перебували в межах референтних значень.

Проведено аналіз кореляційних взаємозв’язків між показниками II групи, дані наведено у таблиці 4.8

Таблиця 4.8 - Кореляційний аналіз показників гормонального статусу та ліпідного спектру крові пацієнтів групи II (ІХС та декомпенсований ЦД 2 типу на грунті МС), (r, за Пірсоном)

	ЗХС	ТГ	ХС ЛПВЩ	ХС ЛПНЩ	ХС ЛПДНЩ
ТТГ	r = 0,2	r = 0,19	r = -0,06	r = 0,11	r = 0,19
кортизол	r = - 0,13	r = - 0,16	r = -0,14	r = - 0,15	r = - 0,16
пролактин	r = - 0,19	r = - 0,15	r = -0,13	r = - 0,19	r = - 0,15

Примітка. r - коефіцієнт кореляції Пірсона.

Отже, згідно з даними таблиці 3.4.7.2, ТТГ у II групі має слабкі прямі кореляційні зв'язки з ЗХС (r = 0,2, p > 0,05), ТГ (r = 0,19, p > 0,05), ХС ЛПВЩ (r = - 0,06, p > 0,05), ХС ЛПНЩ (r = 0,11, p > 0,05), ХС ЛПДНЩ (r = 0,19, p > 0,05). У II групі виявлено слабкі обернені кореляційні зв’язки: між рівнями кортизолу та: ЗХС (r = - 0,13, p > 0,05), ТГ (r = - 0,16, p > 0,05), ХС ЛПВЩ r = - 0,14, p > 0,05), ХС ЛПНЩ (r = - 0,15, p > 0,05), ХС ЛПДНЩ (r = - 0,16, p > 0,05).

Аналогічно виявлено слабку кореляцію між рівнями пролактину та ліпідами: ЗХС (r = - 0,19, p > 0,05), ТГ (r = - 0,15, p > 0,05), ХС ЛПВЩ (r = - 0,13, p > 0,05), ХС ЛПНЩ (r = - 0,19, p > 0,05), ХС ЛПДНЩ (r = - 0,15, p > 0,05).

На основі вищевказаних даних можна стверджувати про слабкий кореляційний зв'язок між усіма досліджуваними гормонами та параметрами ліпідного спектру у групі II, коли синтропічна патологія характеризується декомпенсацією ЦД.

Особливості кореляційних зв’язків у групі III (ІХС на грунті МС) та групі IV (МС) описано у попередніх підрозділах.

Як і у групі I, у групі III наявні прямі середньої сили кореляційні зв'язки між ТТГ і ХС ЛПДНЩ (r = 0,36) та між ТТГ і ТГ (r = 0,35). У групі III встановлено зворотний середньої сили зв'язок між пролактином та ХС ЛПВЩ (r = -0,33, p < 0,05) і між кортизолом та ХС ЛПВЩ (r = -0,3, p < 0,05).

Отже, згідно з результатами порівняння кореляційних зв’язків між досліджуваними гормонами та ліпідним спектром у групах I та II, можна стверджувати, що існує виражена відмінність у цих взаємозв’язках. Наявність ираженних кореляційних зв’язків у групі I (ІХС та компенсований ЦД 2 типу на грунті МС), у порівнянні з II групою (ІХС та декомпенсований ЦД 2 типу на грунті МС), де виявлено лише слабкі кореляційні зв’язки між ліпідами і досліджуваними гормонами, свідчить про значне порушення компенсаторних механізмів щодо корекції метаболічних змін при декомпенсації ЦД.

Висновки.

Досліджено особливості клінічних, лабораторних та інструментальних показників в осіб з ІХС та ЦД 2 типу на грунті МС в залежності від наявності синтропічної патології та компенсації цукрового діабету.

Отже, група I (ІХС та ЦД 2 типу, що виник на грунті МС, в стадії компенсації,) характеризується змінами антропометричних показників (підвищення ІМТ, збільшення ОТ, p < 0,05; зростання величин САТ і ДАТ, p < 0,05, що відповідає АГ II ступеня), які супроводжуються порушеннями вуглеводного обміну у вигляді підвищеного індексу HOMA-IR, рівня інсуліну, HbAlc та глюкози крові натще (p < 0,05). Поряд із вищевказаними клінічно-лабораторними змінами виявлено атерогенні порушення ліпідного спектру крові у вигляді підвищення рівнів ЗХС, ТГ, ХС ЛПДНЩ і зниження рівня ХС ЛПВЩ (p < 0,05). При цьому спостерігається прогресування структурних змін міокарда у вигляді зростання товщини МШП, ТЗС ЛШ, КДР ЛШ, розміру ЛП (p < 0,05), при достовірно нижчій від контрольної групи, але збереженій ФВ (>55%), та збільшення, у порівнянні з контрольною групою, (але в межах референтних

значень) розмірів ПШ та діаметру ВА. У цих пацієнтів підвищений щодо контрольних величин рівень ТТГ та нормальні значення кортизолу, пролактину і вТ4.

Взаємозв'язок між гормонами та параметрами ліпідного спектру підтверджено наявністю між ними кореляційних зв'язків. При аналізі взаємозв'язку між показниками гормонів та параметрами ліпідного спектру у групі І виявлено прямі кореляційні зв'язки середньої сили між ТТГ та ЗХС, ТГ, ХС ЛПДНЩ; пряму кореляційну залежність середньої сили між кортизолом і ХС ЛПНЩ, а також ЗХС і зворотну залежність між кортизолом і ХС ЛПВЩ ($p < 0,05$). Пролактин, як і ТТГ, мав пряму кореляційну залежність середньої сили з ТГ, ХС ЛПДНЩ та ЗХС ($p < 0,05$). Окрім цього, виявлено прямий середньої сили кореляційний зв'язок між пролактином і ХС ЛПНЩ ($p < 0,05$).

Група ІІ (ІХС та декомпенсований ЦД 2 типу на грунті МС) представлена антропометричними змінами у вигляді достовірного збільшення ОТ, підвищення ІМТ, що підтверджує наявність ожиріння. Підвищені показники АТ у вищевказаній групі відповідають наявності АГ ІІ ступеня. Зміни ліпідного спектру ІІ групи характеризуються збільшенням щодо величин групи здорових осіб рівня ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ та зменшенням рівня ХС ЛПВЩ ($p < 0,05$), супроводжуються змінами структурно-функціонального стану міокарда за рахунок збільшення товщини МШП, ТЗС ЛШ, КДР ЛШ, ЛП ($p < 0,05$); нижчій від контрольної групи, але збереженій ФВ. У цих пацієнтів спостерігається підвищення значень кортизолу, а також пролактину в жінок ($p<0,05$) за наявності нормальних значень ТТГ, пролактину у чоловіків та вТ4 ($p > 0,05$).

При аналізі взаємозв'язку між показниками гормонів та параметрами ліпідного спектру у групі ІІ виявлено кореляційні зв'язки слабої сили між усіма параметрами.

Отже, характеризуючи досліджувані показники ліпідного обміну, варто відзначити поглиблення атерогенних ліпідних порушень з появою декомпенсації

ЦД у пацієнтів II групи, у порівнянні з хворими I групи, у вигляді достовірно вищого рівня ЗХС, ТГ та ХС ЛПДНЩ (у II групі щодо I групи). Окрім цього, II групі властиве достовірне підвищення щодо групи здорових осіб рівня ХС ЛПНЩ.

Атерогенні «метаболічні» порушення ліпідного спектру, що з'являються при МС (група IV), більш виражені при поєднаній патології – ІХС та ЦД 2 типу на грунті МС (I і II групи), поглиблюються при декомпенсації ЦД (II група) та супроводжуються появою достовірного зростання розміру ПШ і діаметру ВА (група I).

Гормональний статус за наявності ІХС та ЦД 2 типу на грунті МС змінюється в залежності від появи поєднаної патології та компенсації ЦД: підвищений рівень ТТГ ($p < 0,05$) супроводжується нормальними значеннями пролактину у жінок та чоловіків, кортизолу, вТ4 при ІХС та компенсованому ЦД 2 типу на грунті МС – на противагу ІХС та декомпенсованому ЦД 2 типу на грунті МС, де наявні підвищені рівні пролактину (у жінок) та кортизолу ($p < 0,05$) на фоні нормальних величин ТТГ та вТ4.

Рівні пролактину у чоловіків усіх досліджуваних груп достовірно не перевищували контрольні величини.

Показники групи III характеризувались підвищенням щодо значень здорових осіб рівня ТТГ, тоді як рівні кортизолу, пролактину (як у чоловіків, так і в жінок) відрізнялись від контролю статистично недостовірно ($p>0,05$).

Гормональний спектр IV групи (МС), як і групи II (ІХС та декомпенсований ЦД 2 типу на грунті МС) представлений підвищеними щодо рівня контрольної групи величинами кортизолу і пролактину у жінок ($p < 0,05$) на фоні нормальних значень вТ4 та незначного підвищення рівня пролактину у чоловіків IV групи ($p < 0,05$), при цьому рівні ТТГ були достовірно вищі, в порівнянні з контролем, у групі IV (МС) та нормальні - у групі II (ІХС та декомпенсований ЦД 2 типу на грунті МС).

Отже, рівень кортизолу був підвищеним щодо здорових осіб у пацієнтів IV групи (МС) та у хворих II групи (ІХС та декомпенсований ЦД 2 типу на грунті МС), тоді як нормальними значення кортизолу були у групі I (ІХС та компенсований ЦД 2 типу на грунті МС) та у групі III (ІХС на грунті МС).

Рівень пролактину у жінок, як і рівень кортизолу, зростав у пацієнтів груп IV (МС) та II (ІХС та декомпенсований ЦД 2 типу на грунті МС) ($p < 0,05$) і був на рівні здорових осіб у групі I (ІХС та компенсований ЦД 2 типу на грунті МС) та групі III (ІХС на грунті МС).

Підвищеними щодо контрольних значень були величини ТТГ в усіх досліджуваних групах, крім групи II (ІХС та декомпенсований ЦД 2 типу на грунті МС). Рівень вТ4 у всіх досліджуваних групах відповідав контрольним значенням.

Отже, наявність синтропічної патології та важкість стану у пацієнтів з ІХС та ЦД 2 типу на грунті МС відображаються змінами гормонального спектру у вигляді активації кортизолу і пролактину у відповідь на «метаболічний стресовий» стан при МС, з нормалізацією їх в подальшому і зростанням при декомпенсації ЦД.

Отже, спостерігаються динамічні зміни гормонального статусу у вигляді зростання кортизолу і пролактину (у жінок) за наявності лише МС (IV група), нормальних значень даних показників при ІХС на грунті МС (III група) і при ІХС з компенсованим ЦД 2 типу на грунті МС (I група) та подальшого зростання кортизолу і пролактину (у жінок) при ІХС з декомпенсованим ЦД 2 типу на грунті МС.

Зростання рівня кортизолу за наявності МС має компенсаторний характер, натомість у пацієнтів з ІХС та ЦД 2 типу на грунті МС свідчить про погіршення перебігу цукрового діабету з переходом у стадію декомпенсації.

Зростання величин пролактину у жінок при МС є адаптивною реакцією для захисту від метаболічних розладів, а в пацієнтів з ІХС та ЦД 2 типу на грунті МС є свідченням переходу ЦД у стадію декомпенсації.

Зростання рівня ТТГ у пацієнтів з МС без ускладнень та збереження його вищих значень за наявності ІХС та компенсованого ЦД 2 типу (при нормальних рівнях вільного тироксину) свідчить про наявність субклінічного гіпотиреозу в цих пацієнтів, натомість відсутність зростання рівня ТТГ при ІХС та ЦД 2 типу на грунті МС свідчить про появу декомпенсації ЦД.

Підвищення рівнів кортизолу і пролактину (у жінок) та відсутність зростання рівня ТТГ у пацієнтів з ІХС та ЦД 2 типу на грунті МС можуть слугувати маркерами декомпенсації цукрового діабету. Це підтверджують зміни гормонального статусу при ІХС та компенсованому ЦД 2 типу – у таких пацієнтів нормальні рівні кортизолу і пролактину та підвищений рівень ТТГ що, очевидно, свідчить про достатню в даному випадку відповідь організму на наявні порушення метаболізму.

Показником декомпенсації ЦД за наявності синтропічної патології може слугувати також зниження рівня інсуліну.

Основні положення розділу дисертації викладені в наукових статтях [205][206][207].

4.2 Особливості антропометричних параметрів, величин вуглеводного та ліпідного метаболізму, гормонального статусу, даних ультрасонографії серця у досліджуваних груп пацієнтів: порівняльний аналіз отриманих результатів

4.2.1 Особливості антропометричних, лабораторних, інструментальних параметрів досліджуваних груп хворих

Для з'ясування діагностичних маркерів синтропічної патології проведено порівняння антропометричних показників, параметрів вуглеводного обміну (індекс HOMA, вміст у крові глюкози натще та інсуліну, глікозильований гемоглобін) та ліпідного спектру крові (ЗХС, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, ХС ЛПВЩ, ТГ, КА); значень кортизолу, пролактину, вТ4 та ТТГ у всіх досліджуваних груп, в залежності від наявності чи відсутності ІХС та ЦД 2 типу.

Результати дослідження порівнювались між наступними групами пацієнтів: хворі з МС (група I) - 82 особи; з компенсованим ЦД 2 типу на грунті МС (група II) – 39 осіб; з декомпенсованим ЦД 2 типу на грунті МС (група III) – 35 осіб; з ІХС на грунті МС (група IV) – 44 особи; з ІХС та компенсованим ЦД 2 типу на грунті МС (група V) – 44 осіб; з ІХС та декомпенсованим ЦД 2 типу на грунті МС (група VI) – 75 осіб; контрольна група - 40 практично здорових осіб (табл. 4.9).

Таблиця 4.9 – Відмінності між значеннями показників у пацієнтів досліджуваних груп

Показники	Контрольна група (група 0, n=40)	МС (група I, n=82)	Компенсований ЦД 2 типу на грунті МС (група II, n=39)	Декомпенсований ЦД 2 типу на грунті МС (група III, n=35)	ІХС на грунті МС (група IV, n=44)	ІХС та компенсований ЦД 2 типу на грунті МС (група V, n=44)	ІХС та декомпенсований ЦД 2 типу на грунті МС (група VI, n=75)
Маса тіла, кг	62,6[58; 66] p0-1<0,05 p0-2<0,05 p0-3<0,05 p0-4<0,05 p0-5<0,05 p0-6<0,05	106,6[90,5; 121] p0-1<0,05 p4-1<0,05	116,6[100,4; 135,8] p0-2 <0,05	113[90;137] p0-3 <0,05	122,4[108;149] p0-4 <0,05 p4-1<0,05	117 [102,5; 126,7] p0-5 <0,05	104,7 [97,8;120] p0-6 <0,05
Зріст, см	165[160;166]	162[158;166]	170[165; 176]	165[163,5;175]	165[162;167]	167[164; 170,5]	168[166,5; 169,5]
ІМТ, кг/м²	23[22,5; 24] p0-1<0,05 p0-2<0,05 p0-3<0,05 p0-4<0,05 p0-5<0,05 p0-6<0,05	40,7[36,2; 43,8] p1-4=0,0011 p0-1<0,05	40,33[36,9; 43,8] p0-2 <0,05	41,6[33,77; 44,7] p0-3 <0,05	45,0[41,3; 53,53] p1-4 =0,0011 p4-5=0,012 p0-4 <0,05	42,0[38,1; 43,75] p4-5=0,012 p5-6=0,0001 p0-5 <0,05	37,12 [35,3;41,8] p5-6=0,0001 p6-4=0,0001 p0-6 <0,05
ОТ (ч), см	86[85; 88] p0-1<0,05 p0-2<0,05 p0-3<0,05 p0-4<0,05 p0-5<0,05 p0-6<0,05	106[105; 107] p0-1<0,05 p4-1<0,05 p1-2<0,05 p1-3<0,05 p1-5<0,05 p1-6<0,05	119[116;122] p0-2<0,05 p1-2<0,05	122[118;124] p0-3<0,05 p1-3<0,05	116[115; 117] p0-4<0,05 p4-1<0,05	118[116; 123] p0-5<0,05 p1-5<0,05	115[113; 120] p0-6<0,05 p1-6<0,05

ОТ (ж), см	71[69; 73] p0-1<0,05 p0-2<0,05 p0-3<0,05 p0-4<0,05 p0-5<0,05 p0-6<0,05	97[96,5; 98] p0-1<0,05 p4-1<0,05 p1-2<0,05 p1-3<0,05 p1-5<0,05 p1-6<0,05	117[113;120] p0-2<0,05 p1-2<0,05	115[112;118] p0-3<0,05 p1-3<0,05	113[112; 114] p0-4<0,05 p4-1<0,05	117[115; 122] p0-5<0,05 p1-5<0,05	116[113; 118] p0-6<0,05 p1-6<0,05
САТ, мм рт. ст.	109[108;111] p0-1<0,05 p0-2<0,05 p0-3<0,05 p0-4<0,05 p0-5<0,05 p0-6<0,05	149[147;150] p0-1<0,05 p4-1<0,05 p1-2<0,05 p1-3<0,05 p1-5<0,05 p1-6<0,05	166[163;168] p0-2<0,05 p1-2<0,05	171[169;173] p0-3<0,05 p1-3<0,05	160[157;162] p0-4 <0,05 p4-5<0,05 p4-6<0,05 p4-1<0,05	170[168;173] p0-5 <0,05 p4-5<0,05 p1-5<0,05	174[171;176] p0-6 <0,05 p4-6<0,05 p1-6<0,05
ДАТ, мм.рт. ст.	68[67;69] p0-1<0,05 p0-2<0,05 p0-3<0,05 p0-4<0,05 p0-5<0,05 p0-6<0,05	94[93;95] p0-1<0,05 p4-1<0,05 p1-2<0,05 p1-3<0,05 p1-5<0,05 p1-6<0,05	100[98;102] p0-2<0,05 p1-2<0,05	101[99;103] p0-3<0,05 p1-3<0,05	101[99;103] p0-4 <0,05 p4-1<0,05	101[99;104] p0-5 <0,05 p1-5<0,05	102[100;105] p0-6 <0,05 p1-6<0,05
Глюкоза крові натще, ммоль/л	4,55[3,8;4,75] p0-1<0,05 p0-2<0,05 p0-3<0,05 p0-4<0,05 p0-5<0,05 p0-6<0,05	6,35[5,83;6,73] p0-1 <0,05 p1-2<0,05 p1-6<0,05 p1-5<0,05	7,3[7,23;7,37] p0-2 <0,05 p1-2<0,05 p2-3<0,05	8,45[8,2;9,0] p0-3 <0,05 p2-3<0,05 p1-3<0,05	6,21[5,82;6,53]p 0-4 <0,05 p4-5<0,05 p4-6<0,05	7,25[7,2; 7,38] p0-5 <0,05 p4-5<0,05 p5-6<0,05 p1-5<0,05	8,25[7,84; 8,9] p0-6 <0,05 p5-6<0,05 p1-6<0,05 p4-6<0,05
HbAlc, %	4,57[4,05;5,21] p0-1=0,00001 p0-2=0,00001 p0-3=0,00001 p0-4 =0,0001 p0-5=0,0001 p0-6=0,00001	5,6 [5,41; 6,1] p0-1 =0,00001 p1-6=0,0001 p1-5=0,0001	6,3 [6,1;6,7] p1-2=0,0001 p2-3=0,0001 p0-2 =0,00001	10,4 [9,3;11,8] p1-3=0,0001 p2-3=0,0001 p0-3=0,00001	5,85 [5,5; 6,1] p0-4 =0,0001 p4-6=0,0001 p4-5=0,0001	6,8 [6,45;7,2] p0-5=0,0001 p4-5=0,0001 p5-6=0,0001 p1-5=0,0001	9,95[8,9;11,11] p0-6 =0,00001 p5-6=0,0001 p1-6=0,0001 p4-6=0,0001
Індекс HOMA-IR, у.о.	2,09[1,22; 2,69] p0-1 <0,05 p0-2 <0,05 p0-3 <0,05 p0-4 <0,05 p0-5 <0,05 p0-6 <0,05	4,04[2,5; 4,96] p0-1 <0,05 p1-5<0,05 p4-1<0,05 p1-2<0,05 p3-1=0,016 p1-5<0,05	6,15[2,91; 12,34] p0-2 <0,05 p1-2<0,05	7,21 [5,14; 9,35] p3-1=0,016 p3-6 <0,05 p0-3 <0,05	4,28[4,2;4,92] p0-4 <0,05 p4-5<0,05 p4-1<0,05	7,5[6,8;8,24] p0-5 <0,05 p4-5<0,05 p5-6<0,05 p1-5<0,05	3,3[2,6;6,7] p0-6 <0,05 p5-6<0,05 p3-6 <0,05
Інсулін, МОд/мл	10,03[5,87; 12,91] p0-1=0,05 p0-3=0,01 p0-4=0,01 p0-5=0,04	16,05[9,95; 19,68] p0-1=0,05 p1-5<0,05	20,25 [9,9;43,45]	15,6 [12,9;23,9] p0-3=0,01	17,2 [17,1; 19,75] p0-4=0,01 p4-5<0,05	22,79 [21,24;25,06] p0-5=0,04 p4-5<0,05 p5-6<0,05 p1-5<0,05	9,2 [7,9;12,7] p5-6<0,05
ЗХС, ммоль/л	4,8 [3,89; 5,19] p0-2=0,008 p0-3=0,04	5,04 [4,43; 5,5] p1-4=0,0086	5,3[4,67;5,83] p0-2=0,008	5,17 [4,45;5,98] p3-6=0,017 p0-3=0,04	5,41[4,995;6,51] p1-4=0,0086 p0-4=0,001	5,41 [4,21;6,02] p5-6=0,021 p0-5<0,05	5,755 [5,02;7,05] p6-3=0,017 p5-6=0,021 p0-6=0,0001

	p0-4=0,001 p0-5<0,05 p0-6=0,0001						
ТГ, ммоль/л	0,85 [0,69; 0,94] p0-1=0,00001 p0-2=0,00001 p0-3=0,00001 p0-4=0,00001 p0-5=0,00001 p0-6=0,00001	1,9 [1,73; 2,21] p1-3=0,0039 p0-1=0,00001	2,1[1,79;2,3] p0-2 =0,00001	2,23[1,83;3,53] p3-1=0,0039 p0-3=0,00001	1,95[1,38;2,48] p4-6=0,004 p0-4 =0,00001	2,155[1,4;2,78] p5-6=0,034 p0-5 =0,00001	2,57 [1,86;3,62] p4-6=0,004 p5-6=0,034 p0-6 =0,00001
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,25 [1,03; 1,54] p0-4=0,0009 p0-6=0,03 p0-5<0,05	1,20 [0,98; 1,39] p1-4=0,0001	1,25[0,97;1,54] p2-5=0,009	1,1 [0,91;1,28]	0,89[0,8;1,02] p1-4=0,0001 p4-5=0,001 p4-6=0,015 p0-4=0,0009	1,03[0,94;1,17] p0-5 <0,05 p2-5=0,009 p4-5=0,001 p6-5=0,023	1,07 [0,88;1,2] p4-6=0,015 p6-5=0,023 p0-6=0,03
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,24[1,87;3,54] p0-4=0,002 p0-6=0,04	3,0 [2,54; 3,29] p1-4=0,0003	3,35[2,74;3,71]	3,13 [2,32;3,65] p3-6=0,0399	3,9 [3,24;4,56] p4-1=0,0003 p4-5=0,003 p0-4=0,002	3,02[2,41;3,47] p4-5=0,003	3,64 [2,31;4,29] p3-6=0,0399 p0-6=0,04
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,39 [0,31; 0,43] p0-1=0,00001 p0-2=0,00001 p0-3=0,00001 p0-4=0,00001 p0-5=0,00001 p0-6=0,00001	0,86 [0,79; 1,0] p1-3=0,003 p0-1 =0,00001	0,95[0,81;1,05] p0-2 =0,00001	1,01 [0,83;1,6] p1-3=0,003 p0-3 =0,00001	0,89[0,63;1,13] p6-4=0,005 p0-4 =0,00001	0,98[0,64;1,26] p6-5=0,047 p0-5=0,00001	1,12 [0,83;1,65] p6-4=0,005 p6-5=0,047 p0-6 =0,00001
КА, ум. од.	2,3[1,41;3,42] p0-1 =0,02 p0-2 =0,0006 p0-3=0,001 p0-4=0,00001 p0-5=0,04 p0-6=0,00001	3,3 [3,01;3,3] p1-2=0,0001 p1-3=0,0001 p1-4=0,00001 p0-1 =0,02	4,3 [3,26;4,48] p2-5=0,0048 p0-2 =0,0006 p1-2=0,0001	3,84 [3,31;4,89] p3-6=0,042 p3-1=0,0001 p0-3 =0,001 p1-3=0,0001	5,11[3,85;6,78] p4-5=0,0001 p4-1=0,00001 p0-4 =0,00001	3,01[2,44;4,16] p5-4=0,0001 p5-6=0,001 p0-5=0,04 p2-5=0,0048	4,59 [3,43;5,8] p6-3=0,042 p6-5=0,001 p0-6 =0,00001
Пролактин (ж), нг/мл	10,9[7,7;15,4] p0-1=0,0016 p0-2=0,011 p0-3=0,04 p0-6=0,0081	18,03[12,26;30,7] p0-1=0,0016	19,61 [13,76;24,63] p0-2=0,011	18,08 [11,2;19,62] p0-3=0,04	13,05[8,95;25,39]	14,23[9,73;22,0]	18,4[13,44;33,41] p0-6=0,0081
Пролактин (ч), нг/мл	7,15[6,70;9,50]	12,485[9,14;16,1]	13,02[12,89;13,59]	8,2[7,0;10,7]	8,2[6,6;9,45]	8,04[7,2;10,97]	9,8[5,9;12,2]
ТТГ, мкОд/дл	1,91[0,97; 2,94] p0-1=0,045 p0-2=0,02 p0-4=0,02 p0-5<0,05	2,55[1,425;6,05] p0-1=0,045	2,99 [1,45;6,35] p0-2=0,02	2,31 [1,49;6,02]	2,85 [1,4;9,33] p0-4=0,02	3,005[1,045;7,4] p0-5<0,05	2,42 [1,27;5,57]
вТ4, нг/дг	1.38[1.20;1.50]	1,35[1,075;1,64]	1,2[1,01;1,29]	1,24[1,01; 1,7]	1,355[1,13;1,59]	1,23[1,05;1,61]	1,4[1,19;1,63]
Кортизол нг/мл	159,68[115,32;188,51] p0-1=0,0016 p0-3=0,0002 p0-6=0,00001	226,95 [154,98;292,56] p0-1=0,0016	177,4 [143,88;290,56] p2-3<0,05	262,5 [195,62;299,17] p0-3=0,0002 p2-3<0,05	156,59 [121,78;271,38] p4-6=0,024	154,11 [99,95;203] p5-6=0,0001	294,63 [205,78;348,54] p6-4=0,024 p6-5=0,0001 p0-6=0,00001
ПШ, см	2,0 [1,8; 2,2] p0-5=0,04	2,2[1,8; 2;3]	2,25[1,75;2,4]	2,15[1,85;2,6]	2,05[1,7;2,6]	2,4 [1,8;2,5] p5-6=0,012 p0-5=0,04	1,6 [1,4;2,3] p5-6=0,012
ВА, см	2,8[2,45;3,1] p0-5=0,04	3,0[2,6;3,25]	3,1 [2,9;3,4]	3,25 [2,9;3,6]	3,2[3,1; 3,3]	3,3[3,2;3,4] p0-5=0,04	3,25[3,2;3,5]
МШП, см	0,9 [0,9; 1,0] p0-1=0,045 p0-2=0,01 p0-3=0,00001 p0-4=0,0001 p0-5=0,00001	1,1[0,85;1,2] p1-3=0,007 p1-4=0,044 p0-1=0,045	1,5 [0,95;1,2] p2-3=0,008 p2-5=0,002 p0-2=0,01	1,3 [1,25;1,35] p1-3=0,007 p2-3=0,008 p0-3 =0,00001	1,2[1,1; 1,13] p1-4=0,044 p0-4 =0,0001	1,3 [1,2;1,4] p2-5=0,002 p0-5=0,00001	1,275 [1,2;1,3] p0-6 =0,00001

	p0-6=0,00001						
ТЗСЛШ	0,9 [0,9; 1,0] p0-3=0,0005 p0-4=0,0002 p0-5=0,00001 p0-6=0,00001	1,0[0,8; 1,15] p1-3=0,005 p1-4=0,0096	1,1 [0,9;1,2] p2-3=0,012 p2-5=0,0095	1,3 [1,2;1,4] p1-3=0,005 p2-3=0,012 p0-3=0,0005	1,2[1,1; 1,3] p1-4=0,0096 p0-4=0,0002	1,3[1,1;1,3] p2-5=0,0095 p0-5=0,00001	1,2 [1,1;1,4] p0-6=0,00001
КДРЛШ	4,7[4,35;4,95] p0-4=0,04 p0-5=0,006 p0-6=0,0002	4,4[4,15;4,75] p1-3=0,015 p1-4=0,0004	4,6 [4,35;4,9] p2-5=0,0117	5,0[4,75;5,95] p1-3=0,015	4,95[4,65;5,1] p1-4=0,0004 p0-4=0,04	5,0[4,8;5,5] p2-5=0,0117 p0-5=0,006	5,2 [4,9;5,4] p0-6=0,0002
ФВ, %	62 [60; 65] p0-4=0,04 p0-5=0,006 p0-6=0,00001	64,5[61,0;66,5]	62,0 [60,0;66,0]	62,0 [54,0;64,5]	62,0[60,0;65,5] p4-6=0,018 p0-4=0,04	60,0[57,0;64,0] p0-5=0,006	60,0 [56,0;62,0] p4-6=0,018 p0-6=0,00001
ЛП, см	3,1[2,9;3,4] p0-1=0,001 p0-2=0,002 p0-3=0,001 p0-4=0,0002 p0-5=0,00001 p0-6=0,00001	3,75[3,4; 4,1] p0-1 =0,001	3,85 [3,3;4,1] p0-2 =0,002	4,2 [3,55;4,3] p0-3 =0,001	4,15[3,5;4,35] p0-4 =0,0002	4,1 [3,8;4,2] p0-5=0,00001	4,2 [3,7;4,3] p0-6=0,00001

Примітки:

p0-6 - різниця достовірна між групою VI та контролем

p0-5 - різниця достовірна між групою V та контролем

p0-4 - різниця достовірна між групою IV та контролем

p0-3 - різниця достовірна між групою III та контролем

p0-2 - різниця достовірна між групою II та контролем

p0-1 - різниця достовірна між групою I та контролем

p4-3 - різниця достовірна між групами IV та III

p3-1- різниця достовірна між групами III та I

p2-3 - різниця достовірна між групами II та III

p1-2 - різниця достовірна між групами I та II

p2-4 - різниця достовірна між групами II та IV

p1-4 - різниця достовірна між групами I та IV

p2-5 - різниця достовірна між групами II та V

p3-6 - різниця достовірна між групами III та VI

p4-5 - різниця достовірна між групами IV та V

p4-6 - різниця достовірна між групами IV та VI

p5-6 - різниця достовірна між групами V та VI

Відмінності групи I (МС) щодо групи здорових осіб

При аналізі даних, зображених у таблиці 4.9, виявлено ряд відмінностей групи І (МС) щодо групи здорових осіб.

Відмінності антропометричних параметрів:

Величини маси тіла пацієнтів з МС (106,6 [90,5;121] кг) вищі щодо контрольних величин (62,6[58; 66] кг), $p<0,05$. ІМТ пацієнтів з МС (40,7 [36,2;43,8] кг/м²) вищий у порівнянні з групою здорових осіб (23[22,5;24] кг/м²), $p<0,05$, що відповідає ІІІ ступеню ожиріння. Більший ОТ пацієнтів з МС (106[105;107] см і 97[96,5;98] см проти 86[85;88] см і 71[69;73] см), $p<0,05$.

Відмінності показників АТ:

Показники САТ (149[147;150] мм рт. ст. проти 109[108;111]мм рт. ст.) та ДАТ пацієнтів з МС (94[93;95]мм рт. ст. проти 68[67;69] мм рт. ст.) перевищували параметри групи здорових осіб ($p<0,05$) та відповідали АГ І ступеня.

Відмінності параметрів вуглеводного обміну:

Рівень глюкози в крові натще осіб групи МС вищий щодо групи контролю (6,35[5,83;6,73] ммоль/л проти 4,55[3,8;4,75] ммоль/л), $p < 0,05$. Значення HbAlc групи І (5,6[5,41;6,1]% та 4,57[4,05;5,21]%) перевищували відповідні групи здорових осіб, $p=0,00001$. У пацієнтів групи МС підвищені щодо групи контролю рівень інсуліну (16,05[9,95; 19,68] МОд/мл проти 10,03[5,87; 12,91] МОд/мл), $p < 0,05$, а також індекс HOMA-IR (4,04[2,5; 4,96] у. о. проти 2,09[1,22; 2,69] у. о.), $p < 0,05$.

Відмінності параметрів ліпідного спектру:

Рівень ТГ групи МС перевищував параметри групи здорових осіб (1,9 [1,73;2,21] ммоль/л проти 0,85[0,69; 0,94] ммоль/л), $p=0,00001$. Спостерігали також підвищення рівня ХС ЛПДНЩ у групі МС щодо контролю (0,86 [0,79;1,0] ммоль/л проти 0,39[0,31;0,43]ммоль/л, $p=0,00001$) та КА групи І щодо групи здорових осіб (2,3[1,41; 3,42] (3,3 [3,01;3,3] проти 2,3[1,41; 3,42], $p=0,02$).

Зміни ЕХОКГ:

Товщина МШП групи МС (1,1 [0,85;1,2] см) перевищує параметри групи практично здорових осіб (0,9[0,9 ;1,0] см), p=0,045. Розмір ЛП (3,75 [3,4;4,1] см) перевищує показник групи контролю (3,1[2,9; 3,4] см) (p=0,001).

Відмінності гормонального спектру:

Рівень кортизолу підвищений у порівнянні з групою здорових осіб (226,95[154,98;292,56] нг/мл проти 159,68[115,32;188,51] нг/мл), p=0,0016. Пролактин у жінок з МС (18,03[12,26;30,7] нг/мл) перевищує показники групи контролю (10,9[7,7; 15,4] нг/мл), p=0,0016. Рівень ТТГ при МС достовірно вищий щодо рівня ТТГ групи здорових осіб (2,55[1,425;6,05] мкОд/дл проти 1,91[0,97; 2,94] мкОд/дл), p=0,045.

Отже, відмінностями між групою МС та контрольною групою є: маса тіла, ІМТ, ОТ, САТ, ДАТ, рівень глюкози крові натще, HbAlc, інсулін, індекс HOMA-IR, ТГ, ХС ЛПДНЩ, КА, кортизол, пролактин (у жінок), ТТГ, ТМШП, ЛП. Вказані параметри достовірно (p<0,05) перевищують величини групи здорових осіб.

Відмінності групи ІХС на грунті МС (IV) щодо групи МС (I)

При порівнянні даних груп (IV та I) виявлено ряд відмінностей.

Показники маси тіла обох досліджуваних груп (122,4[108;149] кг та 106,6[90,5;121] кг) достовірно вищі щодо величин групи контролю (62,6[58; 66] кг, p<0,05), проте у пацієнтів групи ІХС на грунті МС маса тіла достовірно вища щодо групи МС, p<0,05.

Показники ІМТ у хворих групи IV вищі від показників групи I (45,0[41,3;53,53] кг/м² проти 40,7[36,2;43,8] кг/м², p1-4=0,0011), а параметри обох досліджуваних груп перевищують контрольні значення (23[22,5;24] кг/м², p0-1<0,05, p0-4<0,05).

Показники ОТ у групі ІХС на грунті МС (ОТ (ч) 116[115; 117] см та ОТ (ж) 113[112; 114] см) вищі у порівнянні з групою МС (ОТ (ч)-106[105; 107] см та ОТ (ж) 97[96,5; 98]см), p<0,05; величини обох груп перевищують контрольні значення (ОТ (ч) – 86[85; 88] см та ОТ (ж) – 71[69; 73] см), p<0,05.

Рівень САТ у групі IV (160[157;162]мм. рт. ст.), достовірно вищий, ніж у пацієнтів групи I (149[147;150] мм рт. ст.), p < 0,05; величини обох груп вищі щодо параметрів контрольної групи (109[108;111] мм рт. ст.), p 0-1<0,05, p0-4<0,05.

Рівень ДАТ групи ІХС на грунті МС (101[99;103] мм рт. ст. достовірно перевищував рівень ДАТ у пацієнтів з МС (94[93;95] мм рт. ст.), p < 0,05, а показники обох груп перевищували значення здорових осіб (68[67;69] мм рт. ст.), p 0-1<0,05, p0-4<0,05. Отже, середні рівні АТ групи ІХС на грунті МС відповідали показникам АГ 2 ступеня, групи МС – 1 ступеня.

Відмінності параметрів вуглеводного обміну:

Індекс HOMA-IR у IV групі (4,28 [4,2; 4,92] у.о.) перевищував величини I групи (4,04[2,5; 4,96] у.о.), p <0,05); показники обох груп вищі щодо контрольних значень (2,09[1,22; 2,69] у.о.), p0-1<0,05, p0-4<0,05.

Відмінності параметрів ліпідного спектру:

Вміст ЗХС у хворих на ІХС на грунті МС (5,41 [4,995; 6,51] ммоль/л) був достовірно вищим щодо параметрів групи МС (5,04 [4,43; 5,5] ммоль/л), p1-4=0,0086) та щодо контрольних значень (4,8 [3,89; 5,19] ммоль/л), p0-4=0,001.

Вміст ХС ЛПВЩ (0,89 [0,8; 1,02] ммоль/л) у хворих на ІХС на грунті МС був нижчим у порівнянні з рівнем ХС ЛПВЩ за наявності МС (1,20 [0,98;1,39] ммоль/л, p1-4=0,0001) та нижчим щодо величин контрольної групи (1,25 [1,03; 1,54] ммоль/л, p0-4=0,0009 (на відміну від групи МС, значення якої не перевищували контрольні, p>0,05).

Рівень ХС ЛПНЩ у пацієнтів з ІХС на грунті МС (3,9 [3,24; 4,56] ммоль/л) перевищував показники осіб з МС (3,0 [2,54; 3,29] ммоль/л), p4-1=0,0003, та параметри групи здорових осіб (3,24[1,87;3,54] ммоль/л), p0-4=0,002 (на відміну від групи МС, p0-1>0,05).

КА групи ІХС на грунті МС (5,11[3,85;6,78] ммоль/л) перевищував КА групи МС (3,3[3,01;3,3] ммоль/л), p1-4=0,00001; показники обох груп вищі щодо контрольних значень (2,3[1,41;3,42] ммоль/л), p0-1 =0,02, p0-4=0,00001.

Відмінності параметрів ЕХОКГ:

Товщина МШП у групі пацієнтів з ІХС на грунті МС (1,2 [1,1; 1,13] см) достовірно перевищувала параметри у групі МС (1,1 [0,85; 1,2] см), p1-4=0,044; величини обох груп вищі щодо значень контрольної групи (0,9 [0,9; 1,0] см), p0-1=0,045, p0-4 =0,0001.

У пацієнтів з ІХС на грунті МС, у порівнянні з групою МС, значно більшою була медіана КДР ЛШ (4,95 [4,65; 5,1] см проти 4,4 [4,15; 4,75] см, p1-4=0,0004), яка також перевищувала значення контрольної групи (4,7[4,35;4,95] см), p0-4=0,04.

Достовірно більша ТЗС ЛШ у групі ІХС на грунті МС: як в порівнянні з групою МС (1,2 [1,1; 1,3] см проти 1,0 [0,8; 1,15] см, p1-4=0,0096), так і щодо контрольних значень (0,9 [0,9; 1,0] см), p0-4=0,0002.

Відмінності гормонального спектру:

Показники рівня пролактину у жінок IV групи (13,05 [8,95; 25,39] нг/мл, достовірно нижчі від показників I групи (18,03 [12,26; 30,7] нг/мл), $p<0,05$, але достовірно не перевищують значення контрольної групи 10,9[7,7;15,4] нг/мл $p>0,05$ (тоді як значення I групи – достовірно перевищують контрольні параметри, p0-1=0,0016).

Рівень кортизолу групи ІХС на грунті МС (156,59[121,78;271,38] не перевищує контрольні значення, $p>0,05$, тоді як його рівень у групі МС перевищує значення групи здорових осіб (226,95 [154,98;292,56] нг/мл проти 159,68[115,32 ;188,51] нг/мл), p=0,0016.

Таким чином, абсолютними відмінностями між групами ІХС на грунті МС та групою МС є такі показники: ЗХС, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ, КДРЛШ, ТЗСТЛШ (достовірно вищі у групі IV щодо групи I) та пролактин (у жінок) і кортизол (достовірно вищі щодо контрольних значень лише у групі I, на відміну від групи IV).

Достовірно більш значнішими є такі параметри: маса тіла, ІМТ, ОТ, САТ, ДАТ, ступінь АГ, індекс HOMA-IR, КА, ТМШП, ЛП (достовірно вищі у групі IV щодо групи I).

Відмінності групи ІХС з декомпенсованим ЦД 2 типу на грунті МС (VI) від групи з ІХС та компенсованим ЦД 2 типу на грунті МС (V)

Наявні нормальні значення інсуліну при ІХС із декомпенсованим ЦД 2 типу на грунті МС (група VI) та підвищені - у V групі (9,2[7,9;12,7] МОд/мл проти 22,79[21,24;25,06] МОд/мл p5-6<0,05) (у групі VI значення інсуліну достовірно нижчі щодо показника групи V і перебувають на рівні контрольних величин (10,03[5,87; 12,91] МОд/мл), p>0,05).

Достовірно вищі значення рівня глюкози натще у групі VI (8,25[7,84; 8,9] ммоль/л проти 7,25[7,2; 7,38] ммоль/л), p5-6<0,05, проте показники обох груп перевищують значення контрольної групи (4,55[3,8;4,75] ммоль/л), p0-5<0,05, p0-6<0,05.

Вищі значення HbAlc у групі VI щодо групи V (9,95 [8,9;11,11] % проти 6,8 [6,45;7,2] %), p<0,05, але величини обох груп достовірно вищі щодо контрольної групи (4,57[4,05;5,21] %), p<0,05.

Індекс HOMA-IR за наявності ІХС з декомпенсованим ЦД 2 типу на грунті МС нижчий у порівнянні з групою ІХС з компенсованим ЦД 2 типу на грунті МС (3,3 [2,6;6,7] у.о. проти 7,5 [6,8;8,24] у.о.), p<0,05, проте показники обох груп перевищують параметри групи здорових осіб (2,09[1,22; 2,69] у.о.), p<0,05.

Достовірно вищий рівень ЗХС (5,755 [5,02; 7,05] ммоль/л проти 5,41 [4,21; 6,02] ммоль/л) у групі VI щодо групи V, p5-6=0,021, показники обох груп вищі щодо групи контролю (4,8 [3,89; 5,19] ммоль/л), p<0,05.

Достовірно вищий рівень ТГ у групі VI у порівнянні з групою V (2,57 [1,86; 3,62] ммоль/л проти 2,155 [1,4; 2,78] ммоль/л), p5-6=0,034, проте показники обох

груп перевищують відповідні контрольної групи (0,85 [0,69; 0,94] ммоль/л), p0-5=0,00001, p0-6 =0,00001.

Рівень ХС ЛПДНЩ групи ІХС та декомпенсованого ЦД 2 типу на грунті МС достовірно перевищує показник групи ІХС та компенсованого ЦД 2 типу на грунті МС (1,12 [0,83; 1,65] ммоль/л проти 0,98 [0,64; 1,26] ммоль/л), p6-5=0,047; показники обох груп перевищують значення контрольної групи (0,39 [0,31; 0,43] ммоль/л), p0-5=0,00001, p0-6=0,00001.

Спостерігається підвищення рівня ХС ЛПНЩ щодо контролю у групі VI (3,64 [2,31; 4,29] ммоль/л,p<0,05, тоді як у групі V (3,02 [2,41;3,47] ммоль/л) показник не перевищує контрольні величини, p>0,05.

КА групи ІХС з декомпенсованим ЦД 2 типу на грунті МС достовірно вищий щодо показника групи ІХС з компенсованим ЦД 2 типу на грунті МС (4,59 [3,43;5,8] ум. од. проти 3,01 [2,44;4,16] ум. од.), p=0,0001, проте показники КА обох груп перевищують контрольні величини (2,3[1,41;3,42] ум. од.), p0-5=0,04, p0-6=0,00001.

Розміри ПШ у V групі (2,4 [1,8;2,5] см достовірно вищі (але в межах референтних значень) у порівнянні з показниками VI групи (1,6 [1,4;2,3] см), p5-6=0,012, а також у порівнянні з контрольною групою (2,0 [1,8; 2,2] см), p0-5=0,04.

Діаметр висхідної аорти (ВА) групи V перевищував (в межах референтних значень) показники контрольної групи (3,3 [3,2;3,4] см проти 2,8 [2,45; 3,15] см), p0-5<0,05, на відміну від групи VI, у якій достовірних змін цього показника не спостерігалось. Достовірної відмінності між групами V і VI щодо значень вказаного показника теж не виявлено.

Рівень кортизолу групи VI – 294,63 [205,78;348,54] нг/мл достовірно вищий від показника групи V (154,11 [99,95;203] нг/мл), p=0,0001, а також вищий щодо показника контрольної групи (159,68[115,32 ;188,51] нг/мл), p0-6=0,00001 (на

відміну від величини групи V, що перебуває на рівні контрольних значень, p>0,05).

Рівень пролактину у жінок у групі з ІХС та декомпенсованим ЦД 2 типу перевищував показник групи здорових осіб (18,4[13,44;33,41] нг/мл проти 10,9[7,7;15,4] нг/мл) (p=0,0081)), тоді як рівень пролактину групи компенсованого ЦД 2 типу відрізнявся від контролю статистично недостовірно (p >0,05). Статистично достовірної відмінності між групами декомпенсованого та компенсованого ЦД щодо значень цього показника не виявлено (p>0,05).

ТТГ за наявності ІХС та компенсованого ЦД 2 типу на грунті МС перевищував значення здорових осіб - (3,005[1,045;7,4] мкОд/дл проти 1,91[0,97; 2,94] мкОд/дл, p<0,05) (на відміну від ІХС та декомпенсованого ЦД2 типу на грунті МС, де зростання цього показника щодо контролю було недостовірним, p>0,05). Слід відмітити, що значення ТТГ за наявності компенсованого ЦД незначно (p > 0,05) перевищували відповідні в осіб з декомпенсованим ЦД (3,005[1,045;7,4] мкОд/дл проти 2,42 [1,27;5,57] мкОд/дл).

Отже, група ІХС та компенсованого ЦД 2 типу на грунті МС характеризується достовірно вищим щодо контрольних величин рівнем ТТГ, а група декомпенсованого ЦД 2 типу на грунті МС - нормальними величинами ТТГ; група компенсованого ЦД – нормальними значеннями пролактину (у жінок і чоловіків) та кортизолу, а декомпенсованого ЦД - підвищеними значеннями пролактину (у жінок) та кортизолу.

Таким чином, абсолютними відмінностями між групами ІХС з декомпенсованим ЦД 2 типу на грунті МС та ІХС з компенсованим ЦД 2 типу на грунті МС є: рівень інсуліну (нормальні значення інсуліну у VI групі та підвищені - у V групі), ХС ЛПНЩ (підвищення ХС ЛПНЩ щодо контролю у групі VI на відміну від V групи), розмір ПШ (у V групі достовірно вищі значення (але в межах референтних значень) у порівнянні з VI групою і у порівнянні з контрольною групою)), діаметр ВА (у V групі, на відміну від групи VI,

перевищував (в межах референтних значень) показники контрольної групи), пролактин у жінок (рівень якого у VI групі, на відміну від V групи, достовірно перевищував показник групи здорових осіб), кортизол (рівень якого у VI групі достовірно вищий, ніж у V, а також вищий щодо показника контрольної групи (на відміну від величин V групи, які перебувають на рівні контрольних значень), ТТГ (рівень якого у V групі перевищував значення здорових осіб, на відміну від показника VI групи, який достовірно не перевищував значення контролю).

Достовірно значимішими є такі параметри: глюкоза крові натще, HbAlc, індекс HOMA, ЗХС, ТГ, ХС ЛПДНЩ (величини яких у VI групі достовірно вищі щодо V групи, але в обох групах вищі щодо контрольної групи).

Відмінності між групами ІХС з декомпенсованим ЦД 2 типу на грунті МС (VI) та декомпенсованим ЦД 2 типу без ІХС на грунті МС (III).

При порівнянні груп з декомпенсованим ЦД 2 типу на грунті МС в залежності від наявності чи відсутності у них ІХС, виявлено певні відмінності.

Індекс HOMA при декомпенсованому ЦД 2 типу без ІХС (III) достовірно вищий щодо показника при ІХС та декомпенсованому ЦД 2 типу (VI) (7,21 [5,14; 9,35] у.о.проти 3,3[2,6;6,7] у. о., $p < 0,05$), проте обидва показники перевищують контрольні величини (2,09[1,22; 2,69] у. о.), p 0-3 <0,05, p0-6 <0,05.

Рівень ЗХС VI групи достовірно вищий щодо показника III групи (5,755 [5,02;7,05] ммоль/л проти 5,17 [4,45;5,98] ммоль/л, p=0,017), але обидва показники перевищують величини групи здорових осіб (4,8 [3,89; 5,19] ммоль/л), p0-3=0,04, p0-6=0,0001.

Рівень ХС ЛПНЩ VI групи достовірно вищий щодо показника III групи (3,64 [2,31;4,29] ммоль/л проти 3,13 [2,32;3,65] ммоль/л, p=0,0399), а також щодо значень контрольної групи (3,24[1,87;3,54] ммоль/л), p0-6=0,04 (на відміну від показника III групи).

Величини КА VI групи вищі щодо III групи (4,59[3,43;5,8] ум. од. проти 3,84 [3,31;4,89] ум. од., p = 0,042), проте показники обох груп перевищують контрольні значення (2,3[1,41;3,42] ум. од.), p0-3=0,001, p0-6=0,00001.

Показники ХС ЛПВЩ VI групи достовірно знижені щодо контролю (1,07 [0,88;1,2] ммоль/л p=0,03), тоді як у III групі (1,1 [0,91;1,28] ммоль/л) перебувають в межах контрольних значень (1,25 [1,03; 1,54] ммоль/л), p>0,05.

Таким чином, абсолютними відмінностями між групами ІХС з декомпенсованим ЦД 2 типу на грунті МС (VI) та декомпенсованим ЦД 2 типу без ІХС на грунті МС (III) є: ХС ЛПНЩ (рівень якого у VI групі достовірно підвищений щодо значень контрольної групи, на відміну від показника III групи), ХС ЛПВЩ (рівень якого у VI групі достовірно знижений щодо контролю, на відміну від III групи).

Достовірно більш значимими є такі параметри: індекс HOMA (значення якого у III групі достовірно перевищували відповідні VI групи, але в обох групах цей показник був вищим щодо контрольної групи), ЗХС, КА (величини яких у VI групі достовірно вищі щодо III групи, але в обох групах вищі щодо контрольної групи).

Відмінності між групами ІХС з компенсованим ЦД 2 типу на грунті МС (V) та компенсованим ЦД 2 типу без ІХС на грунті МС (II)

При порівнянні груп з компенсованим ЦД 2 типу на грунті МС в залежності від наявності чи відсутності у них ІХС, виявлено певні відмінності досліджуваних показників.

ХС ЛПВЩ: у групі з ІХС та компенсованим ЦД 2 типу на грунті МС показник знижений, як щодо контрольної групи, так і щодо групи ЦД 2 типу без ІХС (1,03 [0,94;1,17] ммоль/л проти 1,25[0,97;1,54] ммоль/л, p2-5=0,009), тоді як в групі ЦД 2 типу без ІХС показник на рівні контрольної групи (1,25[0,97;1,54] ммоль/л проти 1,25 [1,03; 1,54] ммоль/л, p>0,05).

КА II групи вищий щодо КА V групи (4,3 [3,26;4,48] ум. од. проти 3,01 [2,44;4,16] ум. од., p = 0,0048); величини КА обох груп перевищують значення групи здорових осіб (2,3[1,41;3,42] ум. од.), p0-2=0,0006, p0-5=0,04.

Товщина МШП II групи вища щодо відповідної V групи (1,5 [0,95;1,2] см проти 1,3 [1,2;1,4] см, p=0,002), але обидва показники перевищують параметри контрольної групи (0,9 [0,9; 1,0] см), p0-2=0,01, p0-5=0,00001.

ТЗСЛШ у пацієнтів V групи перевищує показник II групи (1,3[1,1;1,3] см проти 1,1 [0,9;1,2] см, p=0,0095), а також достовірно перевищує показник контрольної групи (0,9 [0,9; 1,0] см), p0-5=0,00001 (на відміну від ТЗСЛШ II групи).

КДРЛШ у V групі збільшений щодо показника II групи (5,0[4,8;5,5] см проти 4,6 [4,35;4,9] см, p=0,0117) та щодо контролю 4,7[4,35;4,95] см, p0-5=0,006 (на відміну від величин II групи).

Таким чином, абсолютними відмінностями між групами ІХС з компенсованим ЦД 2 типу на грунті МС (V) та компенсованим ЦД 2 типу без ІХС на грунті МС (II) є: ХС ЛПВЩ (у V групі знижений, на відміну від II групи), КДР ЛШ та ТЗСЛШ (у V групі збільшені, на відміну від II групи). Достовірно більш значимими є такі параметри: КА, ТМШП (дані показники у II групі вищі щодо V групи, але водночас перевищують параметри контрольної групи).

Відмінності між групами ІХС на грунті МС (IV) та ІХС і компенсованим ЦД на грунті МС (V)

Проведено порівняння груп з ІХС на грунті МС в залежності від наявності чи відсутності у них компенсованого ЦД 2 типу та виявлено ряд відмінностей.

ІМТ у групі ІХС на грунті МС без ЦД достовірно вищий щодо ІМТ групи ІХС та компенсованого ЦД 2 типу на грунті МС(45,0[41,3;53,53] кг/м² проти 42,0[38,1;43,75] кг/м², p=0,012); параметри обох груп перевищують показник контрольної групи 23[22,5; 24] кг/м², p<0,05.

САТ V групи перевищує показник САТ IV групи (170[168;173] мм рт. ст. проти 159[157;162] мм рт. ст., p<0,05), але величини САТ обох груп вищі щодо величин групи здорових осіб (109[108;111] мм рт. ст.), p<0,05.

Рівень глюкози крові натще V групи перевищував показник IV групи (7,25[7,2; 7,38] ммоль/л проти 6,21[5,82;6,53] ммоль/л), p<0,05, поряд із цим, величини обох груп достовірно вищі щодо контрольної групи (4,55[3,8;4,75] ммоль/л), p<0,05.

Параметри HbAlc обох груп достовірно вищі щодо групи здорових осіб (4,57[4,05;5,21] %), p<0,05, проте за наявності ІХС та компенсованого ЦД 2 типу величини HbAlc перевищували відповідні у групі ІХС без ЦД (6,8 [6,45;7,2]% проти 5,85 [5,5; 6,1]%) p<0,05.

Індекс HOMA-IR досліджуваних груп перевищував контрольні величини (2,09[1,22; 2,69] у.о.), p<0,05, проте у групі ІХС із компенсованим ЦД 2 типу він достовірно вищий щодо показника за наявності ІХС на грунті МС без ЦД (7,5[6,8;8,24] у.о. проти 4,28[4,2;4,92] у.о.), p<0,05.

Рівень ХС ЛПВЩ IV групи (0,89[0,8;1,02] ммоль/л) достовірно нижчий від величин групи V (1,03[0,94;1,17] ммоль/л), p=0,001, однак даний показник обох груп знижений щодо групи здорових осіб (p=0,0009, p<0,05 відповідно).

Рівень ХС ЛПНЩ IV групи (3,9 [3,24;4,56] ммоль/л) перевищує значення показника V групи (3,02[2,41;3,47] ммоль/л), p=0,003, а також, на відміну від нього, вищий щодо контрольних величин (3,24[1,87;3,54] ммоль/л), p=0,002.

КА IV групи (5,11[3,85;6,78] ум.од.) перевищує КА V групи (3,01[2,44;4,16] ум.од.), p=0,0001; показник КА обох груп перевищує значення контрольної групи 2,3[1,41;3,42] ум.од.), p 0-4 =0,00001, p0-5=0,04.

Розмір ПШ V групи (2,4 [1,8;2,5] см), на відміну від показника IV групи (2,05[1,7;2,6]см), перевищує (в межах референтних значень) розмір ПШ групи контролю (2,0[1,8;2,2]см), p0-5=0,04, без достовірної різниці між порівнюваними групами, p>0,05.

Параметри ВА V групи (3,3[3,2;3,4] см) перевищують (в межах референтних значень) показник контрольної групи (2,8[2,45;3,1] см), p0-5=0,04, на відміну від показника IV групи (3,2[3,1; 3,3]см), p>0,05. Достовірної різниці між порівнюваними групами не виявлено), p>0,05.

Таким чином, абсолютними відмінностями між групами ІХС на грунті МС (IV) та ІХС і компенсованим ЦД на грунті МС (V) є: підвищений щодо контролю рівень ХС ЛПНЩ групи ІХС на грунті МС без ЦД (IV), на відміну від групи ІХС та компенсованого ЦД 2 типу на грунті МС(V); розмір ПШ та параметри ВА групи V, які перевищують показник контрольної групи (в межах референтних значень), на відміну від параметрів IV групи.

Достовірно більш значимими є такі параметри: ІМТ та КА (показники яких у IV групі достовірно вищі щодо V групи, а величини обох груп перевищують показник контрольної групи), САТ, рівень глюкози крові натще, HbAlc та індекс HOMA- IR (показники яких у V групі перевищували показники у IV групі, а величини обох груп достовірно перевищували контрольну групу), а також ХС ЛПВЩ (рівень якого у IV групі достовірно нижчий від V групи, однак в обох групах - знижений щодо групи контролю.

Аналізуючи досліджувані параметри усіх груп, ***з'ясовано спільні зміни:*** збільшення щодо контрольної групи маси тіла, ІМТ, ОТ, САТ, ДАТ, глюкози крові натще, HbAlc, індексу HOMA, ТГ, ХС ЛПДНЩ, КА, ТМШП та розміру ЛП.

Відмінності між групами ІХС на грунті МС (IV) та МС без ІХС (I) в залежності від статі

Виявлено і проаналізовано відмінності між показниками груп з МС (I і IV) в залежності від наявності чи відсутності у них ІХС, окремо в чоловіків і у жінок. Дані наведено в таблиці .. розділу 3.

Визначено гендерні відмінності щодо показників пролактину, ТТГ, кортизолу та вТ4 між групами IV та I.

Величини пролактину у жінок групи ІХС на грунті МС достовірно нижчі щодо показників групи МС (13,05 [8,95; 25,39] нг/мл проти 18,03 [12,26; 30,7] нг/мл, $p < 0,05$) та не змінювались достовірно щодо значень практично здорових осіб - 10,9 [7,7; 15,4] нг/мл ($p > 0,05$), тоді як рівень пролактину у жінок з МС

достовірно вищий щодо значень контрольної групи (18,03 [12,26; 30,7] нг/мл проти 10,9 [7,7; 15,4] нг/мл), $p < 0,05$.

Рівень ТТГ у жінок IV групи перевищував показник I групи (5,69[2,85;12,29] мкОд/дл проти 5,14[2,26;7,43] мкОд/дл), $p < 0,05$); проте показники обох груп перевищували відповідні параметри практично здорових осіб (1,84[0,98; 2,84] мкОд/дл), $p < 0,05$.

У чоловіків IV групи рівень ТТГ (8,87[4,75;13,42] мкОд/дл) підвищений щодо контролю та показника групи МС, тоді як рівень ТТГ чоловіків групи МС (1,56[0,98;2,49] мкОд/дл) на рівні групи здорових осіб (2,2[2,0;2,73] мкОд/дл) ($p < 0,05$).

У жінок IV групи достовірно нижчий ($p<0,05$) (в межах нормальних значень) рівень кортизолу(141,6[121,78;231] нг/мл), у порівнянні з показниками I групи (235,37[154,98;308]нг/мл) і не перевищує значень контрольної групи (156,62[114,57;188,05] нг/мл, $p>0,05$), а рівні кортизолу у жінок I групи (235,37[154,98; 308] нг/мл) достовірно вищі щодо контрольної групи (156,62[114,57;188,05] нг/мл, $p < 0,05$.

Рівень кортизолу у чоловіків IV групи (247,89[136,91; 373,5] нг/мл) достовірно вищий в порівнянні з I групою (196,6[158,64; 279,85] нг/мл, $p < 0,05$), а показники обох груп достовірно перевищували показники контрольної групи (111,5 [47; 179] нг/мл), $p < 0,05$.

У жінок IV групи з ІХС на грунті МС за наявності нормальних значень кортизолу, пролактину та вТ4 достовірно підвищений рівень ТТГ у порівнянні з пацієнтками I групи з МС, тоді як у чоловіків – достовірно підвищені рівні ТТГ та кортизолу щодо значень МС.

Отже, абсолютними відмінностями між групою з ІХС на грунті МС та групою з МС в залежності від статі є такі гормональні показники: пролактин – у жінок IV групи достовірно нижчий щодо показників I групи і є на рівні контролю, а у жінок I групи достовірно вищий щодо контрольної групи; ТТГ: у

чоловіків IV групи підвищений щодо показника I групи та групи контролю (на відміну від ТТГ чоловіків I групи); кортизол (у жінок I групи достовірно вищий щодо контрольної групи, тоді як у жінок IV групи - достовірно нижчий щодо I групи і перебуває на рівні значень контрольної групи).

Достовірно значиміші є такі гормональні параметри: ТТГ (у жінок, рівень якого у IV групі перевищував показник I групи, але показники обох груп перевищували контрольну групу), кортизол (у чоловіків, рівень якого у IV групі вищий щодо I групи, а показники обох груп достовірно вищі щодо контрольної групи).

4.3 Вірогідність розвитку ІХС у пацієнтів з наявністю в анамнезі МС: прогностична модель на основі результатів логістичної регресії.

У ході виконання наукової роботи нами було відібрано 15 факторів, які за даними літератури та власних спостережень могли б впливати на розвиток ІХС у пацієнтів з МС.

За допомогою методу логістичної регресії з покроковим включенням достовірних ознак за методом Вальда нами було виокремлено 10 факторів, які мають достовірний вплив на розвиток ІХС. Значення їх коефіцієнтів регресії наведено в таблиці 4.10

Таблиця 4.10 Результати коефіцієнтів регресії щодо виникнення ІХС у пацієнтів з МС за методом логістичної регресії

№ з/п	Фактори	Умовне позначення	Коефіцієнти регресії (β_i)
1.	ЦД	X_1	0,9405
2.	Вік, повних років	X_2	0,1774
3.	Кортизол, нг/мл	X_3	0,0001
4.	Пролактин (ж), нг/мл	X_4	-0,0080

5.	ТТГ, мкОд/дл	X_5	0,0101
6.	ТГ, ммоль/л	X_6	0,0926
7.	ХС ЛПВЩ, ммоль/л	X_7	-1,3751
8.	КА, ум. од.	X_8	0,6468
9.	ІМТ, кг/м²	X_9	0,0635
10.	HbAlc, %	X_{10}	0,1836
	Константа β_0		-14,5119

З аналізованих десяти чинників, дев'ять мали кількісну шкалу, а один (ЦД 2 типу) – порядкову напівкількісну (0 – відсутність ЦД 2 типу, 1 – наявність компенсованого ЦД 2 типу, 2 – наявність декомпенсованого ЦД 2 типу). Встановлено, що два чинники мали превентивну дію на появу ІХС – пролактин (ж) та ХС ЛПВЩ, тобто при їхньому збільшенні ризик появи ІХС зменшувався.

Натомість вісім чинників мали провокуючу дію – при їхньому зростанні також зростав ризик ІХС у пацієнтів з МС.

Достовірність обчислених коефіцієнтів перевірено за допомогою методу Вальда, а цілої моделі – за допомогою ксі-квадрату, значення якого 198,4 вказує на те, що отримана модель є достовірною з вірогідністю помилки менше 0,1% ($p<0,001$). R-квадрат Надельркеркеса (R Square Nadelkerkes) складає 0,618, тобто 61,8% дисперсії щодо виникнення ІХС у пацієнтів з МС можна пояснити за допомогою включених у регресійну модель десяти чинників, а інші 38,2% залежать від чинників, які не включались в регресійний аналіз. Точність опрацьованої моделі склала 79,4%, специфічність – 77,3%, чутливість – 81,9%.

Таким чином підставивши у формулу результати, отримані за методом логістичної регресії, нами було отримано значення С для визначення вірогідності розвитку ІХС (1):

$$C = -14,5119 + 0,9405*X_1 + 0,1774*X_2 + 0,0001*X_3 - 0,0080*X_4 + \\ + 0,0101*X_5 + 0,0926*X_6 - 1,3751*X_7 + 0,6468*X_8 + 0,0635*X_9 + \\ +0,1836*X_{10} \quad (1)$$

На основі отриманого значення С за формулою (2.1) надається змога розрахувати індивідуальний ризик виникнення ускладнень у кожного конкретного пацієнта.

Для кращого розуміння запропонованої моделі наводимо клінічний приклад 1. Пацієнтка БГС, віком 44 роки, має декомпенсований ЦД 2 типу, рівень кортизолу становив 243,01 нг/мл, пролактину – 11,74 нг/мл; ТТГ – 35,29 мкОд/дл; ТГ – 3,44 ммоль/л; ХС ЛПВЩ – 1,10 ммоль/л; КА – 5,47 ум. од.; ІМТ – 58,8 кг/м²; HbAlc – 9,1%. Підставивши дані в рівняння (1), отримуємо:

$$C = -14,5119 + 0,9405*2 + 0,1774*44 + 0,0001*243,01 - 0,0080*11,74 + \\ + 0,0101*35,29 + 0,0926*3,44 - 1,3751*1,10 + 0,6468*5,47 + 0,0635*58,8 + \\ +0,1836*9,1 = 3,21$$

Підставивши отримане значення С у рівняння 2.1, отримуємо індивідуальний ризик появи ІХС у даної пацієнтки залежно від встановлених факторів:

$$M = \frac{1}{1+2,718^{-3,21}} * 100\% = 96,12\%$$

Таким чином, отриманий результат індивідуального ризику появи ІХС (М) становить 96,12%, що перевищує межу 50,00%. Отже у даної пацієнтки прогнозується поява ІХС. Співставлення з базою даних засвідчило вірність прогнозу.

Клінічний приклад 2. Пацієнтка ВВВ, віком 54 роки, не має ЦД 2 типу, рівень кортизолу становив 336,42 нг/мл, пролактину – 33,4 нг/мл; ТТГ – 1,26 мкОд/дл; ТГ – 2,8 ммоль/л; ХС ЛПВЩ – 1,10 ммоль/л; КА – 2,65 ум. од.; ІМТ – 51,9 кг/м²; HbAlc – 5,41%. Підставивши дані в рівняння (1), отримуємо:

C = -14,5119 + 0,9405*0 + 0,1774*54 + 0,0001*336,42 - 0,0080*33,4 + + 0,0101*1,26 + 0,0926*2,8 - 1,3751*1,10 + 0,6468*2,65 + 0,0635*51,9 + +0,1836*5,41 = -0,40

Підставивши отримане значення С у рівняння 2.1, отримуємо індивідуальний ризик появи ІХС у даної пацієнтки залежно від встановлених факторів:

$$M = \frac{1}{1+2{,}718^{0{,}40}} * 100\% = 40{,}05\%$$

Таким чином, отриманий результат індивідуального ризику появи ІХС (М) становить 40,05%, що не перевищує межу 50,00%. Отже у даної пацієнтки не прогнозується поява ІХС. Співставлення з базою даних засвідчило вірність прогнозу.

Матеріали розділу 4 опубліковано у власних дослідженнях[207].

РОЗДІЛ 5

ЗАСТОСУВАННЯ ТЕЛМІСАРТАНУ В СКЛАДІ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З ІХС ТА ЦД 2 ТИПУ НА ГРУНТІ МС: ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНИХ ПРОЯВІВ, ЗМІНИ ПОКАЗНИКІВ ВУГЛЕВОДНОГО ТА ЛІПІДНОГО ОБМІНІВ, ХАРАКТЕР ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСУ

Взаємозв'язок ренін-ангіотензинової та гіпоталамо-гіпофізарної систем – патогенетична ланка багатьох коморбідних захворювань, зокрема цукрового діабету (ЦД) 2 типу та ішемічної хвороби серця (ІХС). Наявність спільних ланок патогенезу і регулюючих чинників змушує шукати нові методи патогенетичного лікування, які б мали комплексну дію на коморбідну патологію. Одним з таких напрямків лікування є застосування телмісартану - блокатора рецепторів ангіотензину 2. Однак зміни гормонального статусу, ліпідного спектру, що характеризують стан пацієнта в процесі лікування, залишаються вивченими недостатньо, що й зумовлює доцільність проведення цього дослідження.

Ренін-ангіотензинова система (РАС) – об'єкт численних досліджень як регулятор водно-сольового обміну та артеріального тиску [190]. Системний вплив РАС обумовлений локалізацією ангіотензинових рецепторів в багатьох органах і системах. Гомеостаз РАС підтримується за рахунок наявності двох типів рецепторів до ангіотензину II: рецепторів першого типу, які сприяють вазоконстрикції та мають антинатрійуретичний та прозапальний ефекти, та рецепторів другого типу, що відповідають за вазодилятацію, натрійурез, мають протизапальний ефект і протилежну – захисну дію в регуляції артеріального тиску. Дисбаланс між впливом на ці дві ланки регуляції сприяє виникненню серцево-судинних, автоімунних захворювань та системного запалення.

Ангіотензин II генерується як «місцевими», незалежними ренін-ангіотензиновими системами, локалізованими в судинах, жировій тканині, підшлунковій залозі, корі наднирників тощо, так і «центральною» РАС[192].

Добре відомий взаємозв'язок ренін-ангіотензинової та гіпоталамо-гіпофізарної систем. За рахунок активації рецепторів до ангіотензину I типу, що

розташовані в структурах головного мозку, відбувається активація гормонів гіпоталамо-гіпофіз-наднирникової осі і регулюються стресові та запальні реакції.

Відомо, що ангіотензин ІІ бере участь у регуляції секреції пролактину. Експресією компонентів ренін-ангіотензинової системи в адипоцитах жирової тканини пояснюється її патогенетичний взаємозв'язок з ожирінням за рахунок синтезу ряду біологічно активних речовин, особливо ангіотензиногену адипоцитами, що призводить до артеріальної гіпертензії та МС. З метою вивчення динаміки ендокринних та обмінних змін у пацієнтів з ІХС та ЦД 2 типу на грунті МС нами обстежено 51 особу із зазначеною синтропічною патологією, в складі комплексного лікування яких застосовано телмісартан як патогенетично обґрунтований лікарський засіб.

5.1. Клінічна характеристика груп пацієнтів

Обстежено 51 пацієнта (26 жінок та 25 чоловіків) з ІХС та компенсованим ЦД 2 типу, який виник на грунті МС.

Наш вибір обґрунтований застосуванням телмісартану як патогенетичного середника у пацієнтів з ІХС та лише компенсованим ЦД 2 типу, оскільки хворі з декомпенсованим ЦД 2 типу були інсулінозалежні, з наявністю інших патогенетичних механізмів, притаманних процесу декомпенсації.

Брали до уваги також виявлені нами достовірні кореляційні взаємозв'язки між кортизолом, пролактином, ТТГ та параметрами ліпідного спектру (ХС, ТГ, ХС ЛПДНЩ, ХС ЛПНЩ), які були наявні лише серед пацієнтів з ІХС та компенсованим ЦД 2 типу на грунті МС. За наявності декомпенсованого ЦД 2 типу ці кореляційні зв'язки виявились слабкими та статистично незначимими.

Пацієнтів поділено на дві групи – дослідну та групу порівняння, в залежності від призначеного лікування.

До першої групи увійшли 27 хворих на ІХС та ЦД 2 типу на грунті МС (дослідна група (ДГ): жінок – 14, чоловіків – 13), які приймали блокатор рецепторів ангіотензину ІІ телмісартан 80 мг/добу та стандартну терапію. Групу

порівняння (ГП) склали 24 хворих на ІХС та ЦД 2 типу на грунті МС (жінок – 12, чоловіків – 12), які приймали стандартну терапію(замість телмісартану у складі якої був раміприл). До контрольної ґрупи увійшли 40 практично здорових осіб (чоловіків – 17 (42,5%), жінок – 23(57,5%)).

Обстеження проведено до початку лікування і через 1 міс з моменту його призначення. Проаналізовано особливості клінічних проявів, динаміку артеріального тиску, показників вуглеводного обміну (глюкози крові натще, глікозильованого гемоглобіну, інсуліну та індексу HOMA); визначали рівень пролактину, кортизолу, вільного тироксину та тиреотропного гормону, 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).

5.2. Особливості клінічних проявів синтропічної патології та динаміка показників артеріального тиску до і через 1 міс. лікування із застосуванням телмісартану

Нами відмічено, що у пацієнтів, які у складі комплексного лікування приймали телмісартан, зменшувались клінічні прояви ІХС, зокрема зменшувалась частота виникнення приступів стенокардії і потреба в застосуванні антиангінальних засобів. Пацієнти відмічали зменшення задишки, серцебиття при фізичному навантаженні, головного болю, головокружіння, тривожності, покращення уваги і пам’яті.

Досліджено динаміку артеріального тиску у досліджуваних групах. Результати показників систолічного та діастолічного артеріального тиску представлено у таблиці 5.1

Таблиця 5.1 – Динаміка показників артеріального тиску в пацієнтів досліджуваних груп упродовж лікування [нижній – верхній квартилі]

Показники	Контрольна група (n=40)	Дослідна група (n=27)		Група порівняння (n=24)	
		До початку лікування із застосуванням телмісартану	Через 1 міс. лікування із застосуванням телмісартану	До початку лікування із застосуванням стандартної терапії	Через 1 міс. лікування із застосуванням стандартної терапії
Систолічний АТ, мм рт. ст.	110,5[107; 115] #	163[160;165] #,*	125[120;130] *,	163,5[160; 165] #,*	135[130; 140] # *
Діастолічний АТ, мм рт. ст.	65 [60; 70] #	97 [90; 100] * #	75 [70; 75] ***,*	96,5 [90; 100] #,*	85[80; 90] #,* , ***

Примітки:

- відмінність, у порівнянні з групою контролю, достовірна ($p<0,05$);

* - відмінність між показниками впродовж лікування достовірна ($p<0,05$);

*** - відмінність між показниками дослідної групи та групи порівняння через 1 міс. після лікування достовірна ($p<0,05$).

Дослідна група до початку лікування характеризувалась збільшенням параметрів систолічного (163[160;165] мм рт. ст.) і діастолічного (97 [90; 100] мм рт. ст.) АТ, що відповідає артеріальній гіпертензії II ступеня, у порівнянні з показниками контрольної групи (110,5[107; 115] мм рт. ст. і 65 [60; 70] мм рт. ст., відповідно, $p<0,05$). Через 1 міс. лікування у дослідній групі параметри як систолічного АТ (125[120;130] мм рт. ст.), так і діастолічного (75 [70; 75] мм рт. ст.) достовірно знизились щодо показників до початку лікування (163[160;165] мм рт. ст. і 97 [90; 100] мм рт. ст., відповідно, $p<0,05$).

Достовірно знижувались упродовж лікування значення систолічного та діастолічного АТ і в пацієнтів групи порівняння, однак рівні діастолічного АТ дослідної групи через 1 міс. лікування (75[70;75] мм рт. ст.) були достовірно

нижчими від відповідних групи порівняння (через 1 міс. лікування - 85[80; 90] мм рт. ст.) ($p<0,05$).

Отже, лікування із застосуванням телмісартану за наявності ІХС та компенсованого ЦД 2 типу на грунті МС достовірно ефективніше контролює параметри діастолічного артеріального тиску у порівнянні зі стандартною терапією.

5.3. Динаміка показників вуглеводного обміну впродовж лікування із застосуванням телмісартану

Проведено дослідження показників вуглеводного обміну в динаміці, до і після лікування із застосуванням телмісартану (глюкоза крові натще, глікозильований гемоглобін, інсулін, індекс HOMA; таблиця 5.2

Таблиця 5.2. – Динаміка показників вуглеводного обміну в пацієнтів досліджуваних груп упродовж лікування [нижній – верхній квартилі]

показники	Контрольна група (n=40)	Дослідна група (n=27)		Група порівняння (n=24)	
		До початку лікування із застосуванням телмісартану	Через 1 міс. лікування із застосуванням телмісартану	До початку лікування із застосуванням стандартної терапії	Через 1 міс. лікування із застосуванням стандартної терапії
Глюкоза крові натще, ммоль/л	4,55[3,8;4,75] #	7,25[7,2; 7,38] #*	6,72[6,5; 6,82] #*, ***	7,28[7,2;7,38] #*	7,04 [6,72;7,26] #,*, ***
HbAlc, %	4,57[4,05; 5,21] #	6,8 [6,45;7,2] #	6,65 [6,48; 7,18] #	6,82 [6,57;7,2] #	6,72 [6,4; 7,14] #
Індекс HOMA-IR,	2,09[1,22; 2,69] #	7,5[6,8;8,24] #*	4,79[2,17; 6,67] #*	7,51[7,12;7,7] #	6,35 [6,12; 6,65] #

у. о.					
Інсулін, МОд/мл	10,03[5,87; 12,91] #	22,79[21,24; 25,06] #*	16,08[7,44; 22,08] *, ***	22,92 [22,02; 23,35] #	20,1 [19,55; 20,6] #, ***

Примітки:

- відмінність, у порівнянні з групою контролю, достовірна (p<0,05);

* - відмінність між показниками впродовж лікування достовірна (p<0,05);

*** - відмінність між показниками дослідної групи та групи порівняння через 1 міс. після лікування достовірна (p<0,05).

Отже, за даними дослідження, наведеними у таблиці 4.2., виявлено динаміку показників вуглеводного обміну в пацієнтів досліджуваних груп упродовж лікування.

Рівень глюкози крові натще дослідної групи (ДГ) до лікування становив 7,25[7,2; 7,38] ммоль/л, був вищим від показників контролю - 4,55[3,8;4,75] ммоль/л, p<0,05*, а* через 1 міс. лікування достовірно знизився до 6,72[6,5; 6,82] ммоль/л, p<0,05.

Рівень глюкози ГП упродовж 1 міс. лікування також достовірно знизився (з 7,28[7,2;7,38] ммоль/л до 7,04 [6,72;7,26] ммоль/л, p<0,05). Однак, варто відзначити достовірно нижчі показники рівня глюкози крові ДГ через 1 міс. лікування (6,72[6,5; 6,82] ммоль/л), у порівнянні з ГП через 1 міс. лікування (7,04 [6,72;7,26] ммоль/л), p<0,05.

Отже, упродовж лікування за участю телмісартану, у порівнянні зі стандартною терапією, спостерігалось достовірно краще зниження рівня глюкози крові натще.

Показники глікозильованого гемоглобіну до лікування як дослідної групи (ДГ) (6,8[6,45;7,2] %), так і групи порівняння (ГП) (6,82[6,57;7,2] %) були достовірно більшими від величин контрольної групи (4,57 [4,05;5,21] % *(*p<0,05*) і* через 1 міс.

лікування достовірно не знизились (6,65[6,48;7,18] % і 6,72[6,4;7,14] % відповідно, p>0,05).

Рівень інсуліну дослідної групи (ДГ) до лікування становив 22,79[21,24;25,06] МОд/мл, перевищував величини контрольної групи (10,03[5,87; 12,91] МОд/мл, p<0,05*), а* через 1 міс. лікування знизився до 16,08[7,44;22,08] МОд/мл (p<0,05*).*

Рівень інсуліну групи порівняння (ГП), який до лікування становив 22,92[22,02; 23,35] МОд/мл і був вищим від показників контролю (p<0,05), через 1 міс. лікування становив 20,1[19,55;20,6] МОд/мл і достовірно не зменшувався (p>0,05). Слід зазначити, що рівень інсуліну дослідної групи(ДГ) через 1 міс. лікування був достовірно нижчим щодо рівня інсуліну групи порівняння (p<0,05).

Індекс HOMA дослідної групи (ДГ) до лікування становив 7,5[6,8; 8,24] у. о., перевищував показники групи здорових осіб (2,09[1,22;2,69] у.о.), через 1 міс. лікування із застосуванням телмісартану достовірно знизився до 4,79[2,17; 6,67] у.о.

Індекс HOMA групи порівняння до лікування становив 7,51[7,12;7,7] перевищував показники контролю (p<0,05), а через 1 міс. лікування знизився недостовірно, до 6,35[6,12;6,65] (p>0,05).

Показник індексу HOMA дослідної групи через 1 міс. лікування був достовірно нижчим щодо параметрів групи порівняння через 1 міс. лікування (p<0,05).

Отже, лікування з включенням до загальноприйнятої терапії телмісартану сприяло достовірно значнішому зниженню індексу HOMA у дослідній групі (ДГ) щодо групи порівняння (ГП).

Підсумовуючи аналіз отриманих результатів, можна стверджувати, що лікування з включенням телмісартану сприяє достовірно значнішому зниженню рівня глюкози крові натще, рівня інсуліну та індексу HOMA, у порівнянні зі

стандартною терапією, що, зокрема може свідчити і про достовірно відчутніше зменшення проявів інсулінорезистентності за участі телмісартану.

5.4. Динаміка показників ліпідного спектру крові впродовж лікування із застосуванням телмісартану

Динаміку ліпідного спектру крові на тлі лікування телмісартаном відображено в таблиці 5.3.

Таблиця 5.3. - Динаміка показників ліпідного спектру крові в пацієнтів досліджуваних груп упродовж лікування [нижній – верхній квартилі]

показники	Контрольна група (n=40)	Дослідна група (n=27)		Група порівняння (n=24)	
		До початку лікування із застосуванням телмісартану	Через 1 міс. лікування із застосуванням телмісартану	До початку лікування із застосуванням стандартної терапії	Через 1 міс. лікування із застосуванням стандартної терапії
ЗХС, ммоль/л	4,8[3,89; 5,19]	5,2[4,51;5,41] *	4,01[3,36;4,45] * ***	5,17[4,21;6,2]	5,10[4,05;6] ***
ТГ, ммоль/л	0,85[0,69;0,94]	1,89[1,62;2,6] # *	1,57[1,18;2,0] # *	1,9[1,41;2,47] #	1,93[1,49;2,12] #
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,25[1,03;1,54]	0,98[0,55;1,1] #	0,98[0,81;1,16] #	0,97[0,805;1,26] #	0,905[0,79; 1,15] #
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,24[1,87;3,54]	3,42[2,89;4,04]	2,0[1,5; 2,84] *	3,47[2,55;4,09]	3,44[2,91;4,65] ***
ХС ЛПДНЩ,	0,39[0,31;0,43]	0,9[0,74;1,25]	0,71[0,54;0,9]	0,86 [0,64;1,13]	0,83[0,68;0,

ммоль/л		# *	# *	#	96] #

Примітки:

- відмінність, у порівнянні з групою контролю, достовірна (p<0,05);

* - відмінність між показниками впродовж лікування достовірна (p<0,05);

*** - відмінність між показниками дослідної групи та групи порівняння через 1 міс. після лікування достовірна (p<0,05).

Рівень загального холестеролу (ЗХС) у пацієнтів ДГ до лікування становив 5,2 [4,51; 5,41] ммоль/л. Зниження рівня його значень (на 29,68%) до 4,01[3,36;4,45] ммоль/л спостерігалось на тлі лікування телмісартаном (p=0,02), останні були достовірно нижчими в порівнянні з контролем (4,8[3,89; 5,19] ммоль/л, p<0,05). У групі порівняння не було достовірного зниження рівня загального холестеролу впродовж лікування (з 5,17 [4,21; 6,2] ммоль/л до 5,10 [4,05; 6,0] ммоль/л, p>0,05). Порівнюючи результати лікування, слід відзначити достовірно нижчі, на 21,37%, показники загального холестеролу у пацієнтів ДГ через 1 міс. лікування, у порівнянні з ГП через 1 міс. лікування (p=0,04).

Динаміку рівнів загального холестеролу впродовж лікування зображено на рисунку 5.1.

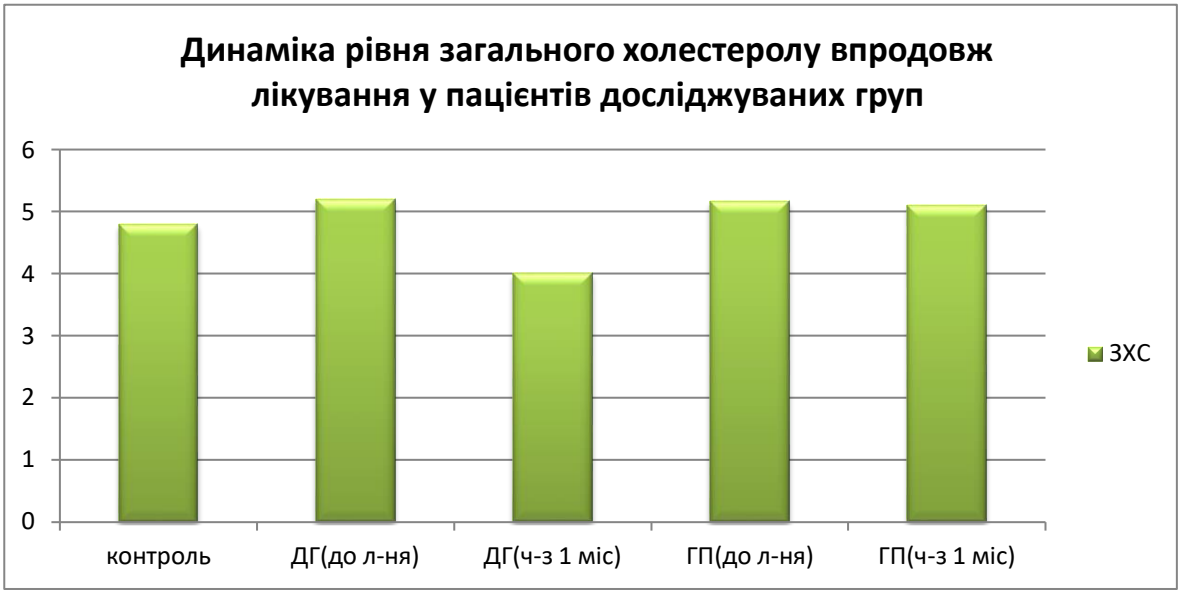

Рисунок 5.1 – Динаміка рівня загального холестеролу впродовж лікування у пацієнтів досліджуваних груп

Підвищений у 2,22 рази щодо контролю рівень тригліцеридів (ТГ) (1,89 [1,62; 2,6] ммоль/л, p<0,05) у пацієнтів ДГ достовірно знижувався на 20,38% впродовж лікування із застосуванням телмісартану – до 1,57 [1,18; 2,0]ммоль/л (p=0,02). Вміст тригліцеридів (ТГ) у пацієнтів групи порівняння (1,9 [1,41; 2,47] ммоль/л до лікування) практично не змінювався впродовж лікування, залишаючись на рівні 1,93 [1,49; 2,12]ммоль/л (p>0,05), що достовірно перевищувало рівень ТГ дослідної групи через 1 міс. лікування p<0,05).

Динаміку рівня тригліцеридів при лікуванні телмісартаном зображено на рисунку5.2.

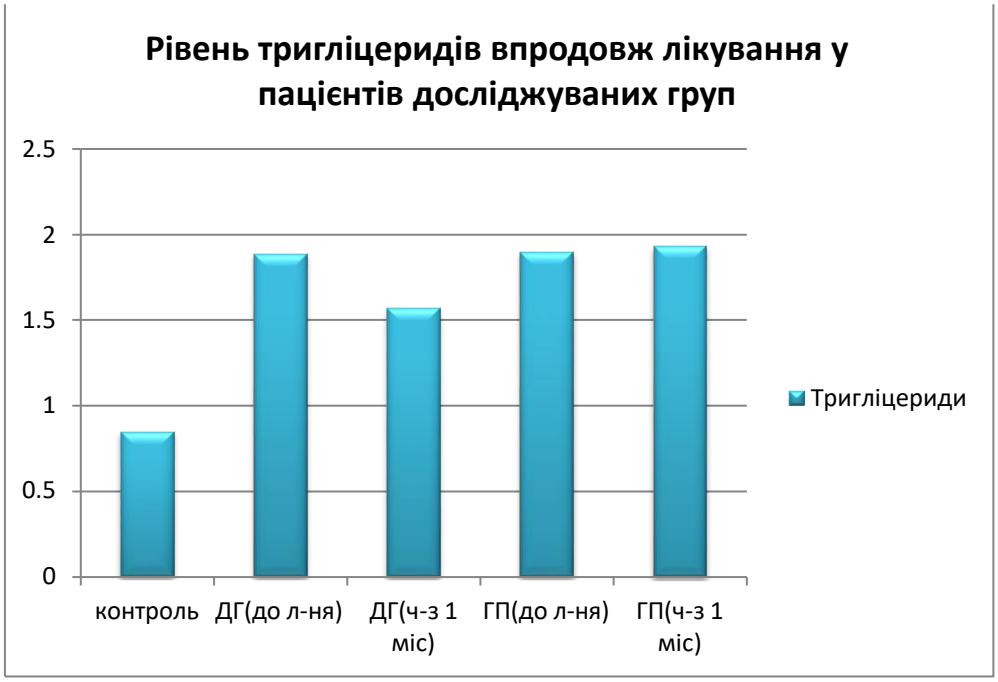

Рисунок 5.2. – Рівень тригліцеридів впродовж лікування у пацієнтів досліджуваних груп

Рівень ХС ЛПВЩ у пацієнтів дослідної групи до лікування (0,98 [0,55; 1,1] ммоль/л) був достовірно нижчим порівняно з контролем (1,25 [1,03; 1,54] ммоль/л, p=0,00018), упродовж лікування за участю телмісартану достовірно не змінився

(0,98 [0,81; 1,16] ммоль/л, p=0,6477) і залишався достовірно нижчим, ніж в контрольній групі (1,25 [1,03; 1,54] ммоль/л, p=0,0000065).

Таку ж динаміку рівня холестеролу ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) ми спостерігали і в ГП, що відображено на рисунку 4.3.

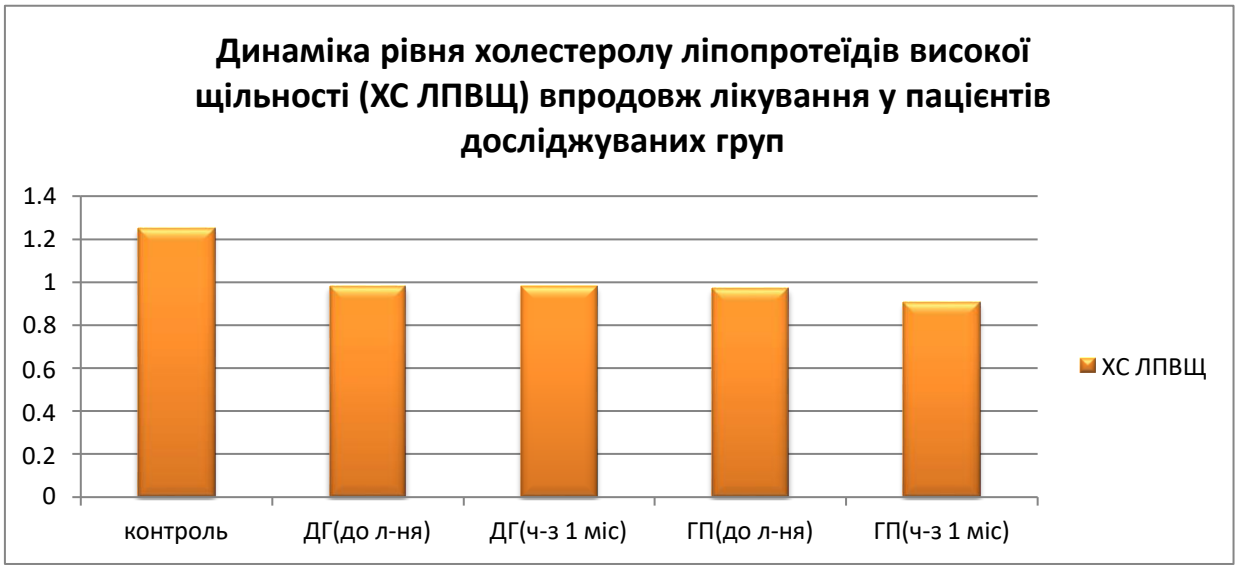

Рисунок 5.3 – Динаміка рівня холестеролу ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) впродовж лікування у пацієнтів досліджуваних груп

Рівень ХС ЛПНЩ у пацієнтів дослідної групи до лікування телмісартаном (3,42 [2,89; 4,04] ммоль/л) достовірно не відрізнявся від контролю (3,24 [1,87; 3,54] ммоль/л, p>0,05), через 1 міс. лікування достовірно знизився на 71%, до 2,0 [1,5; 2,84] ммоль/л. Група порівняння характеризувалась значеннями ХС ЛПНЩ до лікування на рівні 3,47 [2,55; 4,09] ммоль/л, через 1 міс. лікування – на рівні 3,44 [2,91; 4,65] ммоль/л (p=0,6). Показники ХС ЛПНЩ після лікування у дослідній групі були на 41,86% достовірно нижчими (2,0 [1,5; 2,84] ммоль/л) в порівнянні з групою порівняння через 1 міс. лікування (3,44 [2,91; 4,65] ммоль/л, p=0,001).

Динаміку рівнів холестеролу ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) при лікуванні телмісартаном зображено на рисунку 4.4.

Рисунок 5.4. – Динаміка рівня холестеролу ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) впродовж лікування у пацієнтів досліджуваних груп

Рівень ХС ЛПДНЩ у пацієнтів дослідної групи до лікування становив 0,9 [0,74; 1,25] ммоль/л, був у 2,31 рази достовірно вищим в порівнянні з контролем (0,39 [0,31; 0,43] ммоль/л, $p<0,05$), достовірно знижувався на 26,76% впродовж лікування телмісартаном (до 0,71 [0,54; 0,9] ммоль/л), тоді як рівень ХС ЛПДНЩ пацієнтів групи порівняння достовірно не знижувався (з 0,86 [0,64; 1,13] ммоль/л до 0,83 [0,68; 0,96] ммоль/л, $p=0,42$). Рівень ХС ЛПДНЩ у пацієнтів групи порівняння через 1 міс. лікування був вищим на 14,46% у порівнянні з даним показником дослідної групи через 1 міс. лікування.

Динаміку рівня холестеролу ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) на тлі лікування телмісартаном зображено наочно на рисунку 4.5.

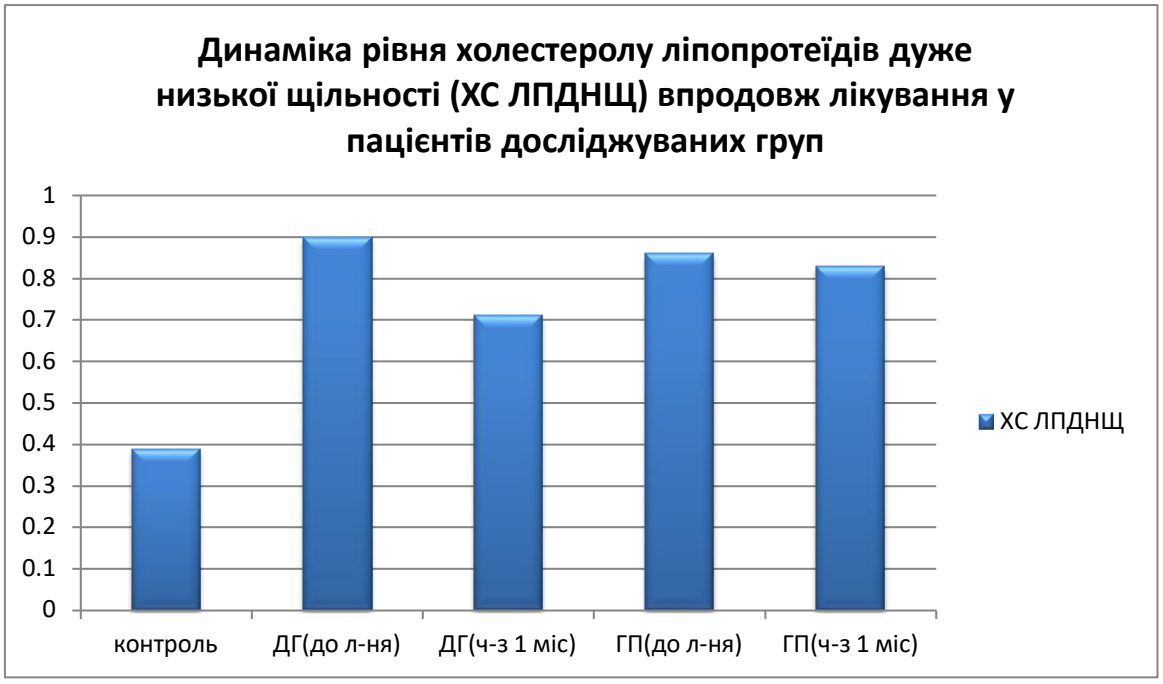

Рисунок 5.5. – Динаміка рівня холестеролу ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) впродовж лікування у пацієнтів досліджуваних груп

На рисунку 4.6, згідно результатів аналізу показників ліпідного спектру крові, зображено їх динаміку впродовж лікування в пацієнтів досліджуваних груп

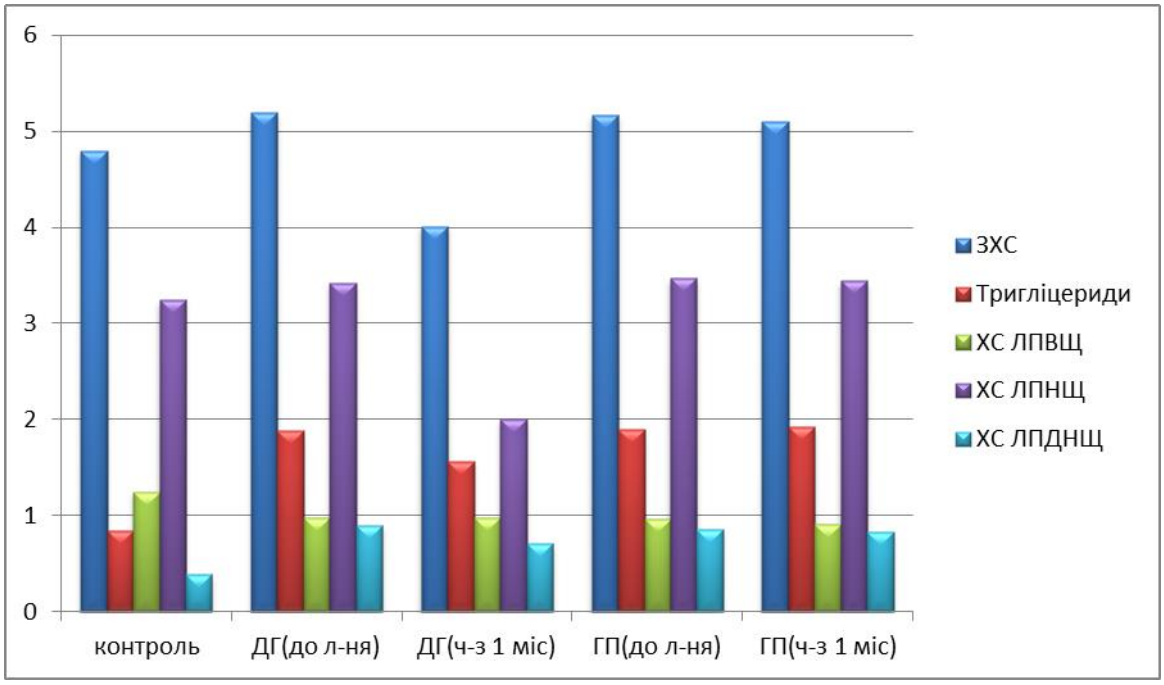

Рисунок 5.6 – Динаміка параметрів ліпідного обміну впродовж лікування у пацієнтів досліджуваних груп

Отже, застосування телмісартану в складі комплексної терапії в пацієнтів з ІХС та компенсованим ЦД 2 типу сприяє достовірно значнішому зниженню вмісту в крові ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ та ХС ЛПДНЩ. Вміст же ХС ЛПВЩ достовірно не змінювався як в ДГ, так і в ГП.

5.5. Динаміка гормональних показників крові впродовж лікування із застосуванням телмісартану

Результати дослідження особливостей гормонального статусу, який представлений кортизолом, пролактином, ТТГ та вТ4, дослідної групи та групи порівняння (до початку лікування і через 1 міс. після початку лікування) наведено в таблиці 5.4

Таблиця 5.4 - Динаміка гормональних показників крові в пацієнтів досліджуваних груп упродовж лікування [нижній – верхній квартилі]

Показники	Контрольна група (n=40)	Дослідна група (n=27)		Група порівняння (n=24)	
		До початку лікування із застосуванням телмісартану	Через 1 міс. лікування із застосуванням телмісартану	До початку лікування із застосуванням стандартної терапії	Через 1 міс. лікування із застосуванням стандартної терапії
Кортизол, нг/мл	159,68[115,32;188,51]	150,93[123,79; 177,67]	142,7[125,74;228,72]	156,47 [110,01; 195,87]	146,0 [133;147,1]
Пролактин (ж.), нг/мл	10,9[7,7; 15,4]	10,96[6,94;12,91]	19,02[13,64;19,65] # *	11,07[9,35;17,30]	11,6[8,87;14,42] **
Пролактин (чол.), нг/мл	7,15[6,70;9,50]	9,58[8,16;13,77] #	12,42[11,79;18,24] # *	8,04[7,62;10,28]	8,86 [7,6;10,97] **
ТТГ, мкОд/дл	1,91[0,97;2,94]	2,92[1,78;3,76] #	1,96 [1,14;3,11] *	2,61[1,83;3,09]	2,67[1,45;3,94]

вТ4 нг/дг	1,38[1,20;1,50]	1,16 [1,01;1,3] #	1,39[1,24;1,7] *	0,93[0,85;1,41]	1,0[0,97;1,07] **

Примітки:

- відмінність, у порівнянні з групою контролю, достовірна ($p<0,05$);

* - відмінність між показниками при поступленні у стаціонар і через 1 міс. від початку лікування достовірна ($p<0,05$);

** - відмінність між показниками дослідної групи та групи порівняння через 1 міс. лікування достовірна ($p<0,05$).

Результати, наведені в таблиці 4.4, вказують на характерні зміни гормонального статусу впродовж 1 міс. лікування телмісартаном.

Рівень кортизолу дослідної групи до лікування становив 150,93 [123,79; 177,67] нг/мл і достовірно не відрізнявся від контрольних значень – 159,68 [115,32; 188,51] нг/мл ($p=0,88$). Упродовж лікування у пацієнтів цієї групи він достовірно не змінювався, однак спостерігалась тенденція до його зниження (на 5,8%) – до 142,7 [125,74; 228,72] нг/мл, в порівнянні з рівнем до лікування ($p=0,82$). Група порівняння також характеризувалась тенденцією до зниження рівня кортизолу через 1 міс. лікування (146,0 [133; 147,1] нг/мл), в порівнянні з його значенням до лікування (156,47 [110,01; 195,87] нг/мл) ($p=0,45$)). Достовірної відмінності між значеннями кортизолу в пацієнтів ДГ та ГП через 1 міс. лікування не спостерігалось.

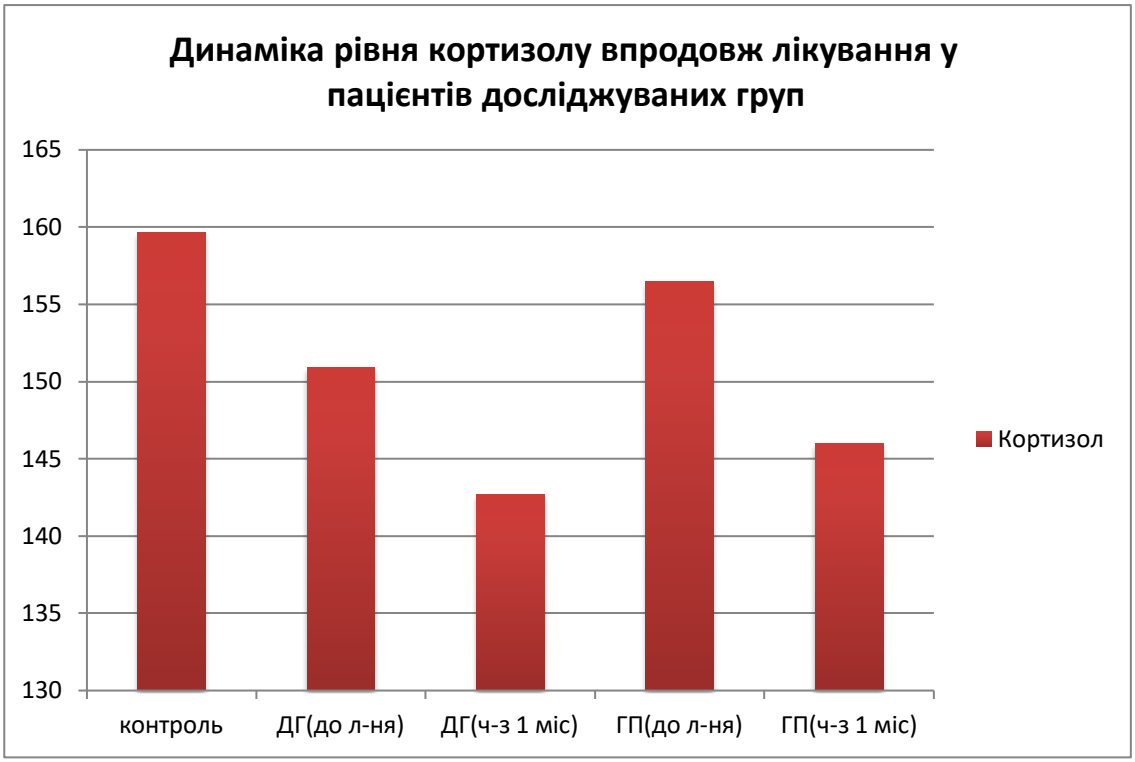

Рисунок 5.7. – Динаміка рівня кортизолу впродовж лікування у пацієнтів досліджуваних груп

Рівень пролактину у жінок дослідної групи до лікування становив 10,96 [6,94; 12,91] нг/мл, був на рівні контролю (10,9 [7,7; 15,4] нг/мл) (p=0,36) і через 1 міс. лікування достовірно підвищився на 42,38%, до 19,02 [13,64; 19,65] нг/мл (p=0,007). Рівень пролактину у жінок групи порівняння через 1 міс. лікування достовірно не змінювався (11,6 [8,87; 14,42] нг/мл, p=0,69) щодо його рівня до лікування 11,07 [9,35; 17,30] нг/мл і щодо контролю (p>0,05). Слід відмітити, що значення пролактину у жінок дослідної групи через 1 міс. лікування достовірно перевищували (на 63,97%) відповідні значення у жінок групи порівняння (p=0,002).

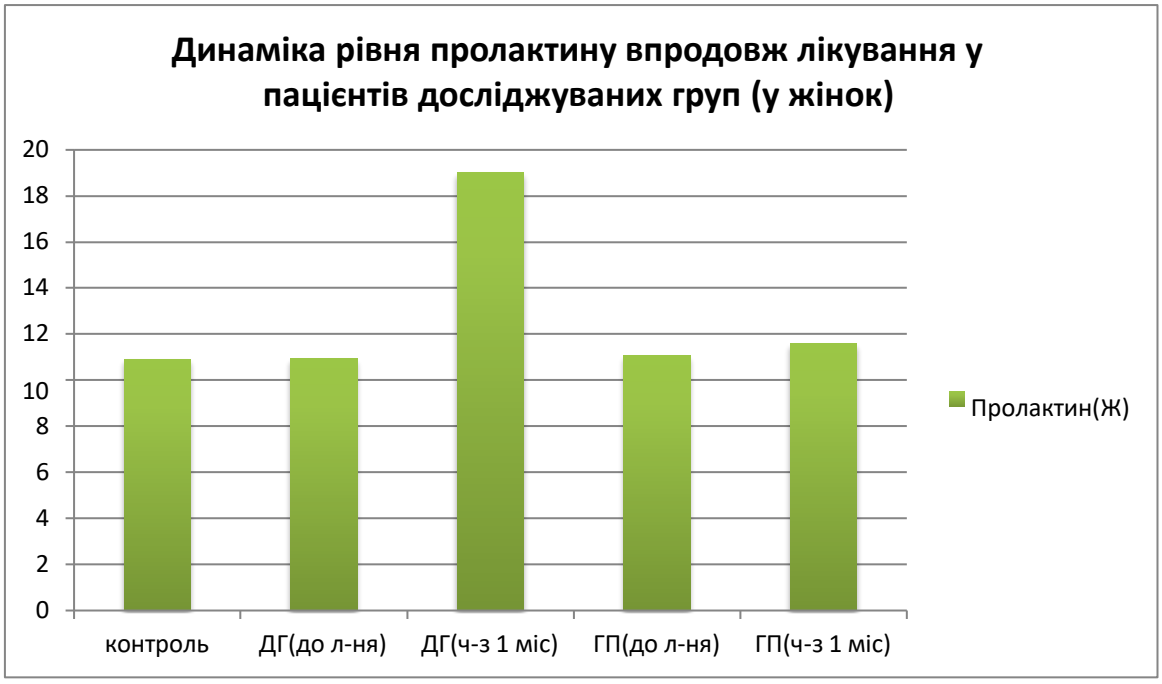

Рисунок 5.8. – Динаміка рівня пролактину впродовж лікування у пацієнтів досліджуваних груп (у жінок)

Рівень пролактину у чоловіків дослідної групи до лікування становив 9,58 [8,16; 13,77] нг/мл, був достовірно вищим у порівнянні з контролем (7,15 [6,70; 9,50] нг/мл, p=0,0003), через 1 міс. лікування із застосуванням телмісартану підвищився на 22,87%, до 12,42 [11,79; 18,24] нг/мл ($p<0,05$). У пацієнтів групи порівняння рівень пролактину впродовж лікування достовірно не змінювався (8,86 [7,6; 10,97] нг/мл) щодо його рівня до лікування (8,04 [7,62; 10,28] нг/мл, p=0,53) і був нижчим у порівнянні з рівнем пролактину у дослідній групі (через 1 міс. лікування) на 40,18% (p=0,0029).

Отже, впродовж лікування із застосуванням телмісартану у чоловіків теж спостерігалось достовірне підвищення рівня пролактину, причому його рівень серед осіб ДГ після лікування достовірно переважав відповідний серед осіб ГП .

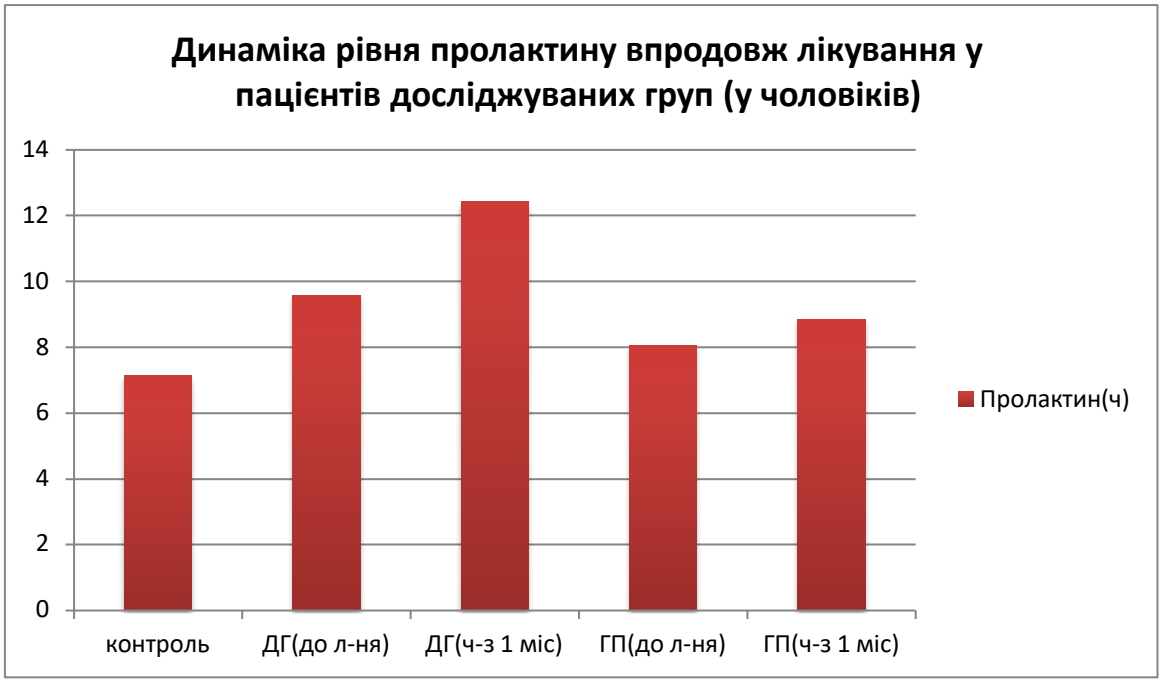

Рисунок 5.9. – Динаміка рівня пролактину впродовж лікування у пацієнтів досліджуваних груп (у чоловіків)

Рівень тиреотропного гормону у пацієнтів дослідної групи до лікування становив 2,92 [1,78; 3,76] мкОд/дл, був вищим на 52,88% щодо контролю (1,91 [0,97; 2,94] мкОд/дл, $p<0,05$), знижувався впродовж лікування до 1,96 [1,14; 3,11] мкОд/дл на 48,98% ($p=0,04$). У пацієнтів групи порівняння рівень тиреотропного гормону через 1 міс. лікування (2,67[1,45; 3,94] мкОд/дл) достовірно не змінювався щодо його рівня до лікування (2,61[1,83; 3,09] мкОд/дл, $p=0,88$). Варто зазначити, що через 1 міс. лікування рівень ТТГ дослідної групи був на 26,59% нижчим у порівнянні з рівнем ТТГ групи порівняння ($p<0,05$).

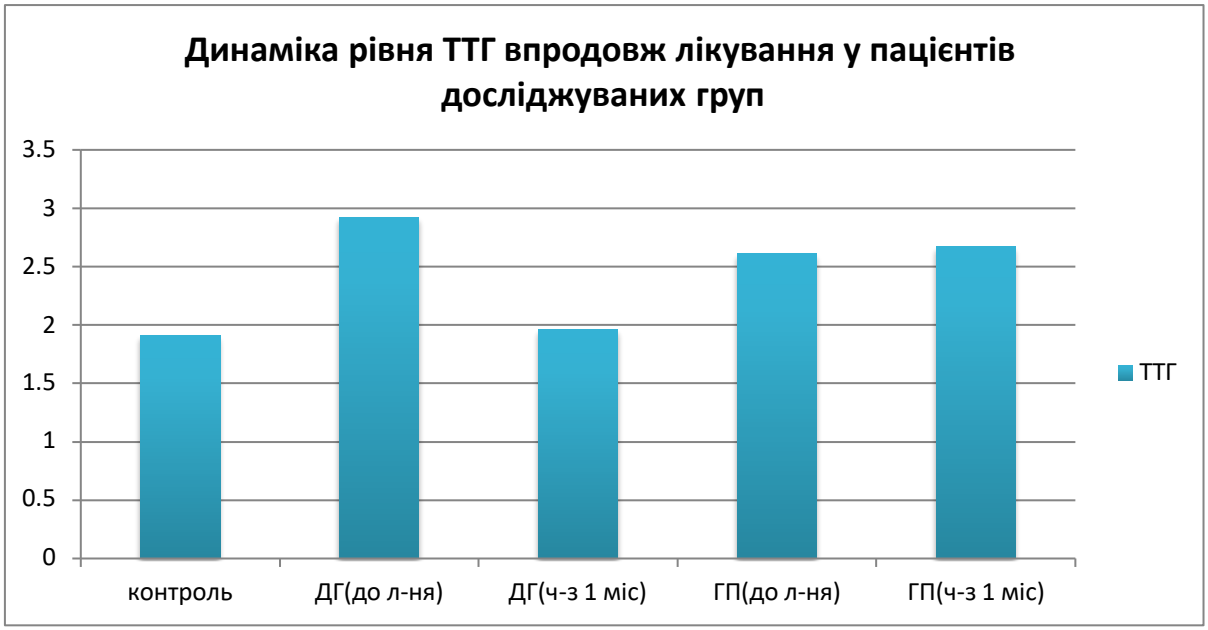

Рисунок 5.10. – Динаміка рівня ТТГ впродовж лікування у пацієнтів досліджуваних груп

Пацієнти дослідної групи через 1 міс. лікування характеризувались підвищенням на 16,55% рівня вільного тироксину (1,39[1,24;1,7] нг/дг, p=0,02) щодо його рівня до лікування (1,16 [1,01;1,3] нг/дг) (останній був на 15,94% нижчим від контрольних значень – 1,38[1,20;1,50] нг/дг, p<0,05). Достовірно не змінювався рівень вільного тироксину впродовж лікування (1,0[0,97;1,07] нг/дг) у пацієнтів групи порівняння щодо його рівня до лікування (0,93[0,85;1,41] нг/дг), залишаючись після лікування на 39% нижчим, у порівнянні з рівнем вільного тироксину дослідної групи (p=0,001).

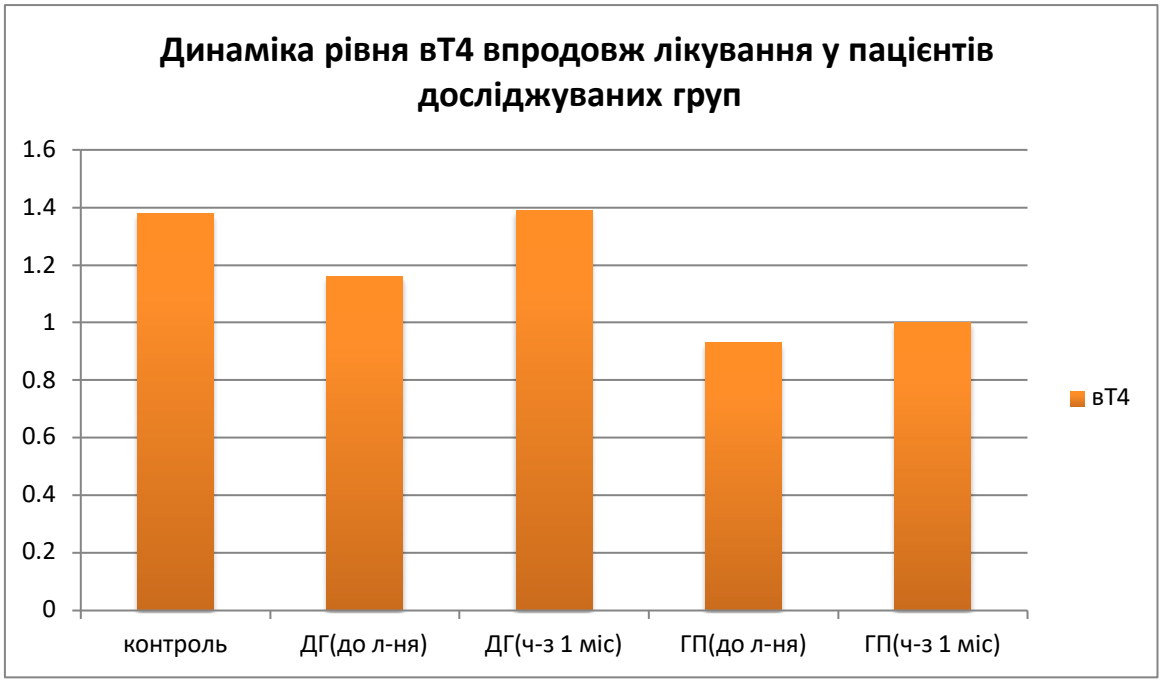

Рисунок 5.11. – Динаміка рівня вТ4 впродовж лікування у пацієнтів досліджуваних груп

Висновок. Застосування телмісартану в складі комплексного лікування пацієнтів з ІХС та компенсованим ЦД 2 типу на тлі МС значно покращує перебіг синтропічної патології. Так, серед пацієнтів ДГ, у порівнянні з пацієнтами ГП, ми спостерігали достовірно меншу як частоту виникнення приступів стенокардії, так і потребу в застосуванні антиангінальних засобів. Пацієнти відмічали зменшення задишки, серцебиття при фізичному навантаженні, головного болю, головокружіння, тривожності, покращення уваги і пам'яті.У цих же пацієнтів кращими є результати контролю АТ. Слід відмітити, що показники діастолічного АТ у хворих із застосуванням телмісартану через 1 міс. лікування були достовірно нижчими, ніж у пацієнтів, які отримували стандартне лікування.

Застосування телмісартану, поряд із стандартним лікуванням, достовірно значніше знижує рівні глюкози крові натще, значення індексу HOMA, а також вміст у крові інсуліну, що, на нашу думку, дає підставу стверджувати, що телмісартан має здатність зменшувати прояви інсулінорезистентності у зазначеної категорії пацієнтів.

Сприятливим є застосування телмісартану і щодо нормалізації ліпідного спектру крові. Так, у пацієнтів, які вживали цей лікарський засіб в складі комплексної терапії, достовірно значніше, у порівнянні з пацієнтами, які його не приймали, знижувався вміст у крові ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ та ХС ЛПДНЩ.

Щодо змін показників гормонального статусу, то слід зазначити, що у пацієнтів як ДГ, так і ГП спостерігалась лише тенденція до зниження рівня кортизолу. В той же час, телмісартан сприяв достовірно відчутнішому зростанню вмісту в крові пролактину (в межах референтних значень, як у жінок, так і чоловіків), а також вільного тироксину, поряд із статистично значимішим зниженням рівня ТТГ, що вказувало на здатність цього лікарського засобу коригувати порушення метаболізму, зокрема, зменшувати прояви гіпотиреозу, притаманні досліджуваним пацієнтам на субклінічному рівні.

Основні положення розділу викладені у публікації автора[208].

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Результати проведеного дослідження дали можливість досягнути мети дисертаційної роботи та в повному обсязі отримати відповіді на питання, сформульовані в завданнях дослідження. Встановлено клінічні та патогенетичні особливості метаболічного синдрому та синтропічної патології у вигляді ІХС та цукрового діабету 2 типу, що виникає на його грунті. Розкрито особливості порушень вуглеводного, ліпідного обмінів та гормонального статусу в пацієнтів з поєднаною патологією та їх взаємозв'язки.

Як відомо на сьогоднішній день, МС, ЦД 2 типу та ІХС мають спільні патогенетичні механізми [44], [46], вивчення особливостей яких сприяє диференційному підходу до тактики лікування пацієнтів з даною синтропічною патологією.

Компоненти МС (ожиріння, дисліпідемія, АГ, інсулінорезистентність) асоційовані з ендотеліальною дисфункцією [81], системним запаленням, активацією ренін-ангіотензинової та симпато-адреналової систем, дисфункцією гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової та тиреоїдної систем [209], тому їх вплив на процеси атерогенезу та розвитку ІХС та ЦД 2 типу є очевидним [210].

Не менш актуальним і недостатньо вивченим є питання дослідження гормонального спектру, що є регулюючим чинником і базою для формування змін ліпідного та вуглеводного обміну [3]. Отже, вказані аргументи обґрунтовують актуальність дослідження.

Провідною ідеєю проведеного нами дослідження була оцінка особливостей клінічних проявів, показників вуглеводного обміну та ліпідного спектру крові, вмісту у крові кортизолу, пролактину, ТТГ, вТ4 і змін ехокардіографічних показників хворих на ІХС та ЦД 2 типу за наявності МС та підвищення ефективності лікування вказаної синтропічної патології.

З цією метою досліджено 319 пацієнтів з МС в залежності від наявності чи відсутності ІХС та ЦД 2 типу на його грунті, співставних за віком та статтю: 82 пацієнти з МС (чоловіків – 28,05%, жінок – 71,95%), 39 осіб з компенсованим ЦД

2 типу на грунті МС (чоловіків – 30,77%, жінок – 69,23%), 35 осіб з декомпенсованим ЦД 2 типу на грунті МС (чоловіків – 14,29%, жінок – 85,71%), 44 особи з ІХС на грунті МС (чоловіків – 38,64%, жінок – 61,36 %), 44 пацієнти з ІХС та компенсованим ЦД 2 типу на грунті МС (чоловіків – 34,09%, жінок – 65,91%) та 75 пацієнтів з ІХС та декомпенсованим ЦД 2 типу на грунті МС (чоловіків – 32%, жінок – 68%).

При вивченні гормонального спектру нами вибрано такі гормони як кортизол, пролактин, ТТГ та вТ4, оскільки їх зміни та взаємозв'язки відображають адаптивні реакції захисту за наявності метаболічних розладів при МС, особливості компенсації синтропічної патології, їх зміни відображають важкість стану хворого. Дослідження особливостей гормонального спектру допомагає оцінити також регуляторну ланку патогенезу ІХС та ЦД 2 типу, що виникли на грунті МС.

Дані досліджень виявляють підвищений рівень кортизолу за наявності ожиріння, механізмами підвищення якого вважають: зростання секреції кортикотропін-рилізинг гормону, порушення синтезу жирової 11бета-гідроксистероїддегідрогенази 1 типу (ферменту, що стимулює перетворення кортизолу в кортизон) [211], зниження синтезу кортикостероїд-звязувального глобуліну та гіперактивацію гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи [110].

Досліджено, що патофізіологічним механізмом виникнення підвищеного рівня ТТГ при ожирінні виступає гіперінсулінемія та гіперлептинемія. Досліджено зміни пролактину, кортизолу та ТТГ в розвитку та прогресуванні ІХС за рахунок тісних взаємозв'язків між цими гормонами, зокрема виявлено підвищені рівні пролактину, кортизолу при зниженому рівні ТТГ. Механізмом виникнення цих змін вважають підвищення кортизолу і пролактину у відповідь на стрес і запалення, притаманне ІХС, що веде до підвищення рівня кортизолу, який провокує інсулінорезистентність[112]. Зниження рівня ТТГ відбувається у відповідь на стрес та високий рівень кортизолу[98], який пригнічує виділення ТТГ.

Оцінивши результати клінічних, лабораторних та інструментальних обстежень 319 осіб з МС в залежності від наявності чи відсутності ІХС та ЦД 2 типу, встановлено певні особливості. Поміж усіх досліджуваних хворих переважали особи жіночої статі, що на нашу думку збігається з даними літератури, де вказано, що вищий відсоток серед осіб з МС (згідно критеріїв NCEP/ATP III) становлять жінки (61,3%), в порівнянні з чоловіками (44,8%). Проведено численні дослідження перебігу ІХС в осіб жіночої статі на грунті МС, виникнення якої у віці до 45 років асоціюють із наявністю та більшою поширеністю саме у жінок з МС [[59]]. Поряд із цим, саме жінкам із наявністю ЦД частіше притаманна коронарна мікросудинна дисфункція, асоційована з необструктивною ІХС.[29] [29] Як відомо, рівні САТ ≥ 130 мм рт. ст. чи ДАТ ≥ 85 мм рт. ст. є одними із критеріїв МС [[3]], а наявність АГ належить до факторів ризику ІХС.(Anand, S. 2008)

У пацієнтів з ІХС та ЦД 2 типу на грунті МС найчастіше спостерігають АГ II ступеня II стадії, на відміну від МС, де переважає АГ I ступеня, I стадії. На нашу думку, це можна пояснити комплексним впливом сукупності усіх пресорних чинників, притаманних синтропічній патології, що більш виражений в порівнянні з факторами, що впливають на вираженість клінічних проявів АГ при МС без ЦД 2 типу та без ІХС. У нашому дослідженні встановлено зростання ступеня АГ у пацієнтів з МС з появою синтропічної патології: ІХС та ЦД 2 типу, що підтверджується даними проведених досліджень [56]**.**

Порушення ліпідного метаболізму сприяють розвитку атеросклерозу і його ускладнень, будучи чинниками ризику протромботичних розладів та ураження ендотелію. Порушення ліпідного метаболізму у вигляді збільшення рівня ТГ та зниження ХС ЛПВЩ є одним із компонентів МС. Тригліцериди вважають маркером прогнозування перебігу ЦД 2 типу[212]. У 35-40% хворих з ЦД 2 типу виявлено атерогенну дисліпідемію, що представлена гіпертригліцеридемією, переважанням дрібних щільних ЛПНЩ і зниженням ЛПВЩ. Механізмом виникнення гіпертригліцеридемії є інсулінорезистентність, оскільки інсулін регулює метаболізм аполіпопротеїну В зі стимуляцією його деградації і таким

чином обмежує утворення ЛПДНЩ, а порушення цього процесу веде до пригнічення деградації апо В. Ще одним задіяним механізмом вважають посилення ліполізу адипоцитів та зростання ВЖК, що сприяє утворенню надмірної кількості ХС ЛПДНЩ; збільшення кількості ВЖК сприяє секреції хіломікронів і в свою чергу веде до зростання ТГ. [189]

Досліджено, що ТГ мають здатність проникати через гемато-енцефалічний бар'єр, впливаючи на резистентність центральних рецепторів до лептину та інсуліну, а корекція гіпертригліцеридемії в перспективі сприятиме лікуванню ожиріння та інсулінорезистентності. Лептин синтезується жировою тканиною, проходить через гематоенцефалічний барєр і діє на лептинові рецептори, викликаючи зниження апетиту, отже, гіпертригліцеридемія, індукуючи лептинорезистентність, є одним із факторів, що викликає ожиріння. [213]

Досліджено, що інсулін активує внутрішньоклітинний транспорт ліпідів і стимулює вивільнення тригліцеридів з печінки.[214] Відомо, що знижений рівень ХС ЛПВЩ є одним із критеріїв атерогенної дисліпідемії і також пов'язаний з підвищеним ризиком ЦД 2 типу, запальних та онкологічних захворювань. Дані рандомізованих досліджень щодо даного показника суперечливі[215]. Неоднорідність ЛПВЩ зумовлена наявністю їх різних субпопуляцій з протилежними функціями: як протизапальними (що діють за наявності ЦД 2 типу та атеросклерозу), так прозапальними (при наявності сепсису тощо). ЛПВЩ виконують зворотний транспорт холестерину, мають протидіабетичні, протизапальні та антиоксидантні ефекти. [216]

Нові напрямки досліджень зосереджені на пошуках препаратів, спрямованих на їх селективність щодо протизапальних функцій ЛПВЩ і зменшення кардіоваскулярного ризику, впливу на конкретні субпопуляції ЛПВЩ в оптимальний час перебігу хвороби[217]. Експериментальні дослідження на тваринах виявили зниження проявів атеросклерозу при збільшенні зворотнього транспорту холестерину за участі ЛПВЩ. [217]. ЛПВЩ виводять надлишковий холестерин з макрофагів у стінці артерії за допомогою транспортерів - G1(що мають властивість зв’язувати АТФ і транспортувати холестерин до великих

субпопуляцій ЛПВЩ) та А1 (що зв’язують АТФ і транспортують холестерин до апоА-І та малих субпопуляцій ЛПВЩ) з подальшим транспортом холестерину до печінки та виведення із жовчю. Поряд із цим, важлива роль ЛПВЩ як інгібітора запалення, зокрема в ендотеліальних клітинах та макрофагах, а також інгібітора окислювального стресу. Доведена антидіабетична дія ЛПВЩ: підвищення чутливості до інсуліну та пригнічення апоптозу β-клітин за даними експериментальних досліджень.[218]. Досліджено, що лікування дисліпідемії дальцетрапібом у пацієнтів з ІХС знижувало ризик виникнення ЦД [219]

Експериментальні дослідження на тваринних моделях засвідчують терапевтичний антиатеросклеротичний, протизапальний ефект ЛПВЩ, пов'язаний з дією на експресію генів запалення в макрофагах, що переважає над процесами запалення в атеросклеротичних бляшках.[220] Проведені численні експериментальні випробування свідчать, що за наявності синтропічної патології (ожиріння, ЦД 2 типу) відбувається несприятливе структурне і функціональне ремоделювання ЛПВЩ та їх дисфункція, що впливає на зниження їх кардіопротективних властивостей. [221]

В перспективі науковцями готуються проекти щодо створення стабільних ЛПВЩ, що не зазнають структурних і функціональних змін і зберігають свої протизапальні, судинорозширюючі, антитромботичні та антиоксидантні властивості за умов коморбідності шляхом наносинтезу. [222] Досліджено, що механізмом структурно-функціональних змін ЛПВЩ за умов коморбідності є вплив інсулінорезистентності та гіперхолестеринемії на зміни профілю HDL-miRNA у таких пацієнтів.[215]

Дослідженнями виявлено зворотні кореляційні зв’язки між рівнем ЛПВЩ та появою ССЗ, а знижений його рівень асоціювався з підвищеним ризиком ССЗ у пацієнтів з ЦД 2 типу (за рахунок впливу кінцевих продуктів метаболізму глюкози на системне запалення та оксидативний стрес, спричинюючи функціональні зміни ЛПВЩ). На даний час науковцями придається більша увага саме функції ЛПВЩ, ніж його рівням.[223]

Порушення функціонального стану ЛПВЩ за наявності ЦД 2 типу зумовлено впливом гіперглікемії та оксидативного стресу. Механізмом виникнення підвищеного СС ризику при ЦД 2 типу є порушення функції ЛПВЩ: гальмування зворотного транспорту холестерину з макрофагів артеріальної стінки, сповільнення процесів антиоксидантного захисту[72].

Відомо, що ХС ЛПВЩ має антиатерогенну дію щодо розвитку атеросклеротичних порушень ліпідного метаболізму. Описано вплив гіперглікемії, системного запалення та оксидативного стресу у пацієнтів з МС не тільки на зниження рівня ЛПВЩ, але і їх на функціональні порушення. Знижені рівні ЛПВЩ асоціюються з наявністю ЦД 2 типу.[72]

Нами з'ясовано особливості загальноклінічних показників, параметрів вуглеводного, ліпідного обміну та гормонального спектру, ультрасонографічних показників серця у пацієнтів з МС. У групі пацієнтів з МС наявні зміни антропометричних параметрів, що відображають ожиріння III ступеня: показник маси тіла перевищує на 70,29% (медіана 106,6 кг проти 62,6 кг, $p<0,05$) контрольні величини ($p<0,05$), ІМТ - на 76,96% (медіана 40,7 кг/м² проти 23кг/м², $p<0,05$), ОТ у чоловіків збільшений на 23,26%, у жінок на 36,62%, $p<0,05$.

Достовірно підвищені медіани показників САТ (на 36,7 %) та ДАТ (на 38,24 %) ($p<0,05$), що підтверджує наявність АГ I ступеня у даної групи хворих.

У пацієнтів цієї групи спостерігалось збільшення щодо групи здорових осіб (на 39,56%) концентрації у крові глюкози (медіана 6,35 ммоль/л проти 4,55 ммоль/л, $p < 0,05$), підвищення на 60% рівня інсуліну (медіана 16,05МОд/мл проти 10,03 МОд/мл, $p < 0,05$)), перевищення на 22,5% значень HbAlc, $p=0,00001$, а також зростання на 93,3% індексу HOMA-IR (медіана 4,04 у. о. проти 2,09 у. о., $p<0,05$), що підтверджує наявність інсулінорезистентності у пацієнтів I групи з МС.

У пацієнтів групи МС спостерігалось значиме підвищення – на 123,5% рівня ТГ (1,9ммоль/л проти 0,85 ммоль/л, $p=0,00001$), а також ХС ЛПДНЩ (на 120,5% вище щодо значень здорових осіб: 0,86 ммоль/л проти 0,39 ммоль/л, $p=0,00001$) та

КА (медіана 2,3 проти 2,3, p=0,02) у порівнянні з параметрами здорових осіб, проте поряд із незначним (p > 0,05) зниженням ХС ЛПВЩ (що, очевидно, пояснюється переважанням на початку порушеної функції ЛПВЩ [224] і передує достовірному зниженню їх рівня (p > 0,05). Вищевказані зміни свідчать про ініціацію процесів атерогенезу за наявності МС без синтропічної патології.

Аналізуючи досліджувані нами гормони, виявлено: підвищення щодо рівня групи контролю пролактину (в межах референтних значень), однак достовірно лише у жінок (медіана 18,03нг/мл проти 10,9 нг/мл відповідно, p=0,0016) та ТТГ (статистично значимо лише у жінок), що у 2,79 рази перевищував значення здорових осіб (медіана 5,14 мкОд/дл проти 1,84 мкОд/дл), (p < 0,05). Вищевказані зміни гормонального спектру свідчать про активацію захисних функцій, як ідповідь на метаболічні зміни, характерні при МС.

Збільшення рівня кортизолу (незалежно від статі) (медіана 226,95 нг/мл проти 159,68 нг/мл, p=0,0016) за наявності МС свідчить про його роль як стресового чинника [98]. Збільшений рівень ТТГ (статистично значимо – у жінок), з одночасним перебуванням вмісту вТ4 в межах референтних значень свідчить про наявність субклінічного гіпотиреозу, особливо в осіб жіночої статі.

З’ясовані кореляційні зв’язки у групі з МС: у жінок - прямий середньої сили кореляційний зв’язок між кортизолом та пролактином (r=0,30, p<0,05); у чоловіків - прямий середньої сили зв’язок між кортизолом і ТТГ (r = 0,33, p<0,05), зворотний середньої сили зв’язок між кортизолом і пролактином (r = - 0,36, p<0,05), а також між пролактином і ТТГ (r = - 0,30, p<0,05), що свідчать про регуляторну роль і тісні взаємозв’язки гормонів в патогенезі порушень ліпідного метаболізму, які з’являються ще до появи ЦД 2 типу та ІХС.

Отже, всі зміни метаболізму, притаманні МС, викликають активацію симпатоадреналової системи, що провокує посилення процесів ліполізу, збільшення НЖК, активації ПОЛ та гіпоксії, активацію цитокінів, що, поряд із патогенетичним впливом АГ та дією змін гормонального спектру, впливає на структурно-функціональні параметри серця. У досліджуваних нами пацієнтів ми відмічали збільшення розмірів ЛП та товщини МШП (p=0,001, p=0,045); вказані

зміни можуть свідчити про початкове ремоделювання серця, зумовлене передусім впливом АГ.

Нами встановлено особливості клінічних проявів, змін параметрів вуглеводного, ліпідного, гормонального обміну, ультрасонографічних показників серця у пацієнтів з ІХС на грунті МС. Ці пацієнти мали достовірно вищі, у порівнянні з пацієнтами з МС, показники маси тіла, ІМТ та ОТ, а проведений аналіз результатів дослідження засвідчив певні особливості і виявив специфічні діагностичні маркери.

Особи вищевказаної групи мали ІІ ступінь, ІІ стадію АГ, більш виражену, на відміну від МС, де переважала АГ І ступеня і І стадії. На нашу думку, це можна пояснити наявністю спільних патогенетичних чинників ІХС та АГ, які, на нашу думку, мають взаємообтяжливий характер: порушення ендотеліальної функції, гемодинаміки тощо. Наявні дослідження, які вказують на виникнення мікроваскулярної дисфункції у хворих з ІХС на грунті МС[[28]

При аналізі змін вуглеводного обміну у групі ІХС на грунті МС виявлено достовірно вищі, у порівнянні з контролем ($p < 0,05$), рівні глюкози крові натще, HbAlc, інсуліну, індексу HOMA-IR. Проте у даних хворих спостерігається виражене прогресування інсулінорезистентності (згідно змін показника індексу HOMA-IR), більш виражене, у порівнянні з групою МС (4,28 у.о. проти 4,04[2,5; 4,96] у.о.), $p <0,05$) та щодо контрольної групи (2,09[1,22; 2,69] у.о.) $p0\text{-}4<0,05$. Це не суперечить літературним даним щодо наявності інсулінорезистентності у хворих з ІХС (зокрема з ГКС), навіть за відсутності у них ожиріння [[225]], як самостійного і незалежного фактора ризику розвитку атеросклерозу та ІХС. Науковцями досліджено, що у хворих з ІХС на грунті МС порушення чутливості до інсуліну, особливо зниження ранньої фази секреції інсуліну, випереджає гіперглікемію і провокує атерогенні зміни [11], а інсулінорезистентність та гіперглікемія є основними предикторами ускладненого перебігу гострого інфаркту міокарда у хворих із МС та ЦД 2типу[[1]].

Отже, зростання показника інсулінорезистентності можна вважати критерієм наявності синтропічної патології ІХС на грунті МС.

Аналіз змін ліпідного спектру вказує, що його особливостями у вищевказаної групи пацієнтів були найбільш виражені атерогенні прояви у порівнянні з іншими групами. Рівень ХС ЛПНЩ, маючи проатерогенні властивості [[226]], виявився найвищим у хворих за наявності ІХС на грунті МС (медіана 3,9 ммоль/л проти 3,0 ммоль/л, p4-1=0,0003, та проти 3,24 ммоль/л), p0-4=0,002.

У пацієнтів групи ІХС на грунті МС спостерігався найнижчий рівень ХС ЛПВЩ (серед усіх досліджуваних груп) (медіана 0,89 [0,8; 1,02] ммоль/л проти 1,20 [0,98;1,39] ммоль/л, p1-4=0,0001 та проти 1,25 [1,03; 1,54] ммоль/л, p0-4=0,0009. Отримані результати підтверджують антиатерогенну роль ХС ЛПВЩ, що базується на його функції зворотнього холестеринового транспорту та запобіганні окиснення ХС ЛПНЩ, втрата якої асоціюється з розвитком атерогенезу[[227]]. Дані досліджень вказують на роль ХС ЛПНЩ в розвитку атеросклерозу [228] за рахунок його окиснення і поглинання макрофагами, що, очевидно, веде до появи пінистих клітин в ендотелії з подальшим ураженням судинної інтими жировими накопиченнями, покриття їх фіброзними елементами та, на цій основі, утворення атеросклеротичної бляшки[72]

Достовірно підвищеними (щодо групи МС та щодо контролю) були також рівні ЗХС (медіана 5,41ммоль/л проти 5,04 ммоль/л та проти 4,8 ммоль/л), p1-4=0,0086, p0-4=0,001). Рівень ТГ (медіана 1,95 ммоль/л проти 0,85ммоль/л, $p < 0,05$) у 2,29 рази перевищував показники здорових осіб, а рівень ХС ЛПДНЩ (медіана 0,89 ммоль/л проти 0,39 ммоль/л) був у 2,28 вищим від контрольної групи; обидва показники достовірно не відрізнялись від групи МС.

Прозапальні властивості ХС ЛПНЩ і ХС ЛПДНЩ, що є чинниками розвитку атеросклеротичних ССЗ [229], мають вплив на збільшення утворення вільних радикалів та посилюють ендотеліальну дисфункцію[17]

Отже, у пацієнтів вищевказаної групи ІХС виникла на грунті МС, без наявності ЦД 2 типу, на фоні найбільш виражених, глибших порушень ліпідного спектру: вищих значень ТГ та ХС ЛПДНЩ ($p<0,05$), а також достовірного зростання у крові ЗХС, ХС ЛПНЩ та зменшення ХС ЛПВЩ.

Зміни вуглеводного та ліпідного обміну супроводжувались більш вираженими структурними змінами міокарда, не тільки у вигляді збільшення розмірів ЛП (4,15см проти 3,75 та проти 3,1см) ($p < 0,05$) та товщини МШП (медіана 1,2 см проти 1,1 см, та проти 0,9 см), p1-4=0,044, p0-4=0,0001), але і зростання ТЗСЛШ (1,2 [1,1; 1,3] см проти 1,0 [0,8; 1,15] см і 0,9 [0,9; 1,0] см) і КДР ЛШ (4,95 см проти 4,4 см, (p1-4=0,0004) та проти 4,7см), p0-4=0,04, що свідчить про ремоделювання лівих камер серця гіпертензивного генезу, більш виражені за наявності ІХС на грунті МС та є підтвердженням глибинних змін, зумовлених ішемією, гіпоксією і порушенням гемодинаміки за умов АГ ІІ стадії, що співпадає з даними наукових досліджень про вплив синтропічної патології[230] на структурно-функціональні параметри міокарда[16].

Гормональний спектр групи ІХС на грунті МС відрізнявся у чоловіків та у жінок. При цьому у чоловіків спостерігались нормальні значення пролактину та підвищення щодо груп МС та контролю рівня кортизолу ((медіана 247,89 нг/мл проти 196,6 нг/мл та проти 111,5 нг/мл), в 1,26 рази та у 2,2 рази, $p < 0,05$), що вказує на вищий ризик несприятливого перебігу ІХС у чоловіків і підтверджується даними досліджень [99]. Підвищений вміст ТТГ (у чоловіків) (медіана 8,87[4,75;13,42] мкОд/дл) щодо контролю (2,2[2,0;2,73] мкОд/дл) та показника групи МС (1,56[0,98;2,49] мкОд/дл, $p < 0,05$), з одночасним перебуванням в межах норми значень вТ4, вказує на наявність субклінічного гіпотиреозу.

У жінок групи ІХС на грунті МС рівень кортизолу (141,6 нг/мл проти 156,62 нг/мл, $p>0,05$) та пролактину (13,05 нг/мл проти 10,9нг/мл ($p > 0,05$) не перевищують значень здорових осіб ($p>0,05$), а збільшені тільки величини ТТГ(5,69мкОд/дл проти 1,84 мкОд/дл), $p < 0,05$. Оскільки підвищений рівень пролактину у жінок з МС сприяв корекції метаболічних порушень, то нормальні його рівні за наявності ІХС на грунті МС не забезпечують таких виражених адаптивних реакцій, що і веде до прогресування ліпідних порушень [156]. [162], [231].

Наявні кореляційні зв'язки, які підтверджують існування спільних патогенетичних ланок між гормонами та параметрами ліпідного профілю: достовірний ($p < 0,05$) прямий між ТТГ і ХС ЛПДНЩ ($r = 0,36$), між ТТГ і ТГ ($r = 0,35$), зворотний – між пролактином та ХС ЛПВЩ ($r = -0,33$, $p < 0,05$) і між кортизолом та ХС ЛПВЩ ($r = -0,3$, $p < 0,05$).

З'ясовано особливості загальноклінічних симптомів, параметрів вуглеводного та ліпідного обміну, гормональних показників та змін ультрасонографічних параметрів у пацієнтів з ЦД 2 типу (компенсованим, декомпенсованим) на грунті МС як синтропічній патології.

Незалежно від ступеня компенсації, за наявності ЦД 2 типу на грунті МС спостерігаються порушення антропометричних параметрів (збільшення маси та індексу маси тіла, окружності талії, $p<0,05$), підвищені рівні САТ і ДАТ ($p<0,05$). Серед цих пацієнтів найчастіше спостерігалась АГ II ступеня II стадії, як і у групі ІХС на грунті МС. Наявні зміни ліпідного спектру крові: зростання ЗХС, ТГ та ЛПДНЩ ($p<0,05$).

За даними дослідження, група з ЦД 2 типу на грунті МС характеризується певними відмінностями, в залежності від ступеня компенсації. Спостерігалось зростання рівня глюкози, глікозильованого гемоглобіну, індексу HOMA-IR та інсуліну за наявності компенсованого ЦД 2 типу на грунті МС, що підтверджується даними літератури, де вважають індекс HOMA-IR специфічним маркером печінкової інсулінорезистентності, неспецифічним – м'язової, ендотеліальної і жирової інсулінорезистентності, а його зростання вважають маркером гіперглікемії[[232]]. Відмінною ознакою декомпенсованого ЦД 2 типу на грунті МС щодо компенсованого є більш виражені порушення вуглеводного обміну у вигляді змін вищевказаних параметрів, крім рівня інсуліну, що відповідав значенню групи здорових осіб (15,6 [12,9;23,9] МОд/мл проти 10,03 [5,87;12,91] МОд/мл, $p>0,05$). Отже, зростання рівня глюкози крові натще, HbAlc та індексу HOMA-IR, характерне для всіх пацієнтів з ЦД 2 типу ($p<0,05$), значніше виражене за наявності декомпенсованого ЦД 2 типу ($p<0,05$), а рівень інсуліну достовірно зростає лише при компенсованому ЦД 2 типу.

За даними як наших, так і літературних даних [223], при ЦД 2 типу характерні порушення ліпідного обміну у вигляді високого рівня тригліцеридів, ХС ЛПДНЩ та зниженого рівня ХС ЛПВЩ, як при компенсованому, так і при некомпенсованому ЦД 2 типу на грунті МС.

Таким чином, компенсований ЦД 2 типу характеризується збільшеням рівня тригліцеридів, ХС ЛПДНЩ та ЗХС, що поєднується із зростанням показників вуглеводного обміну. Відмінною ознакою і діагностичним критерієм декомпенсованого ЦД 2 типу на грунті МС є зниження рівня інсуліну до контрольних величин, а також зростанням тригліцеридів по відношенню до компенсованого ЦД 2 типу на грунті МС.

Аналізуючи дані ультрасонографії, у пацієнтів з компенсованим ЦД 2 типу на грунті МС виявлено збільшення товщини МШП та розміру ЛП. Проте зміни ЕхоКГ при декомпенсованому ЦД 2 типу більш тяжчі: у вигляді збільшення ТЗС ЛШ, КДР ЛШ, поряд із суттєвішим збільшенням товщини МШП та розміру ЛП ($p<0,05$). Ураження серця за наявності ЦД 2 типу пояснюється появою діабетичної кардіальної нейропатії[80]**.**

Специфічними змінами характеризується гормональний спектр у хворих з ЦД 2 типу на грунті МС в залежності від компенсації вуглеводного обміну. Дослідження рівня ТТГ за наявності ЦД 2 типу актуальне з огляду на його участь у патогенезі за наявності коморбідної та синтропічної патології: виявлено достовірно вищі рівні ТТГ, більші об’єм щитоподібної залози та поширеність у ній вузлів серед пацієнтів з ЦД 2 типу, позитивні кореляційні зв’язки між ТТГ та ІМТ і ОТ.[152]

При компенсованому ЦД 2 типу рівень кортизолу (177,4[143,88; 290,56] нг/мл на рівні здорових осіб $p>0,05$), а рівень ТТГ підвищений (2,99[1,45;6,35] мкОд/дл, $p0\text{-}2=0,02$). Процес декомпенсації ЦД супроводжується змінами гормонального спектру у вигляді протилежних змін кортизолу і ТТГ: рівень кортизолу підвищується (262,5 [195,62; 299,17] нг/мл, $p=0,0002$), а рівень ТТГ - на рівні здорових осіб (2,31[1,49;6,02] мкОд/дл) ($p>0,05$). Отже, декомпенсація ЦД 2 типу супроводжується зростанням кортизолу та нормальними значеннями ТТГ.

Вміст у крові пролактину, незалежно від ступеня компенсації вуглеводного обміну, достовірно підвищений лише у жінок.

Підтвердженням патогенетичного взаємозв'язку між гормонами є встановлені кореляційні зв'язки. У групі з компенсованим ЦД 2 типу встановлено прямий середньої сили кореляційний зв'язок між пролактином та кортизолом ($r = 0,57$, $p<0,05$), слабкий прямий зв'язок між кортизолом і ТТГ ($r = 0,03$, $p<0,05$) та слабкий обернений зв'язок між пролактином та ТТГ ($r = -0,2$, $p<0,05$). В той же час, у групі декомпенсованого ЦД 2 типу на грунті МС спостерігався прямий середньої сили кореляційний зв'язок між пролактином і ТТГ ($r = 0,47$, $p<0,05$) та обернений між кортизолом і ТТГ ($r = -0,33$, $p<0,05$), за наявності прямого слабкого кореляційного зв'язку між пролактином і кортизолом ($r = 0,05$, $p<0,05$).

Отже, відмінностями груп ЦД 2 типу на грунті МС в залежності від ступеня компенсації є: рівень глюкози крові натще та HbAlc (достовірно вищі за наявності декомпенсованого ЦД у порівнянні з компенсованим ЦД; показники обох груп перевищують контрольні значення); рівень інсуліну (достовірно вищий за наявності компенсованого ЦД у порівнянні з декомпенсованим та групою здорових осіб; товщина МШП (вища у групі компенсованого ЦД 2 типу у порівнянні з декомпенсованим; ТЗСЛШ (достовірно вища за наявності декомпенсації ЦД; рівень кортизолу (підвищений у групі декомпенсованого ЦД 2 типу в порівнянні з компенсованим та з групою здорових осіб, на відміну від компенсованого ЦД, де цей показник в нормі); рівень ТТГ (достовірно підвищений у групі компенсованого ЦД щодо контрольних величин, тоді як при декомпенсованому ЦД 2 типу перебуває в межах референтних значень). Зростання рівня кортизолу у пацієнтів з ЦД 2 типу на грунті МС можна розцінювати як маркер декомпенсації ЦД, в той час як зростання величини ТТГ можна розглядати як маркер компенсації цієї патології.

Оцінено стан клінічних проявів, змін параметрів вуглеводного та ліпідного метаболізму, гормонального статусу, ультрасонографічних параметрів у пацієнтів з ІХС та ЦД 2 типу на грунті МС. Аналіз особливостей ІХС та ЦД 2 типу на грунті МС підтверджує взаємозв'язок синтропічної патології.

У пацієнтів з ІХС та ЦД 2 типу на грунті МС, незалежно від ступеня компенсації вуглеводного обміну, антропометричні параметри відповідали ожирінню ІІІ ступеня, рівні АТ - АГ 2 ступеня, з відповідними змінами структурно-функціонального стану міокарда, за наявності збереженої ФВ ЛШ, тоді як залежно від стану компенсації ЦД, змінювались показники вуглеводного та ліпідного метаболізму, гормонального статусу.

У пацієнтів з ІХС та компенсованим ЦД 2 типу на грунті МС спостерігалось підвищення глікемії натще, рівня інсуліну (у 2,48 рази щодо декомпенсованого ЦД 2 типу: медіана 22,79МОд/мл проти 9,2 МОд/мл, та у 2,27 разів щодо контрольної групи: медіана 22,79МОд/мл проти 10,03МОд/мл), HbAlc (медіана 6,8 %, проти 4,57 %, $p<0,05$) та індексу HOMA, який у 3,59 разів перевищував показники групи здорових осіб (медіана 7,5 у. о. проти 2,09 у. о.), у 2,27 рази - показники групи ІХС та декомпенсованого ЦД 2 типу на грунті МС (7,5 у. о. проти 3,3 у. о.). Дані наукових досліджень підтверджують пошкоджуючий вплив гіперглікемії на міокард, а також зв'язок підвищеного рівня глюкози з іншими факторами ризику [169].

Група з ІХС та декомпенсовним ЦД 2 типу на грунті МС, на відміну від компенсованого ЦД, характеризувалась нормальним рівнем інсуліну (медіана 9,2 МОд/мл проти 22,79МОд/мл) та нижчим індексом HOMA (медіана 3,3 у. о. проти 7,5[6,8;8,24] у. о.), $p<0,05$, але підвищеним на 57,89% щодо здорових осіб (медіана 3,3 у. о. проти 2,09 у. о.), $p<0,05$, на фоні вираженого підвищення рівня глюкози натще та HbAlc (медіана 9,95% проти 6,8 % та проти 4,57 %$p<0,05$).

HbAlc вважають, за даними досліджень, незалежним фактором ризику серцево-судинних подій у пацієнтів з ЦД 2 типу і маркером для визначення додаткового макросудинного ризику [1], що підтверджує його важливе діагностичне значення. Індекс HOMA за наявності ІХС та компенсованого ЦД 2 типу на грунті МС підтверджує інсулінорезистентність і більший у порівнянні з показником у групі з ІХС та декомпенсованим ЦД 2 типу на грунті МС, оскільки цей індекс залежить від рівня інсуліну, який нижчий у групі з декомпенсованим ЦД. Зростання рівня інсуліну за наявності компенсованого ЦД 2 типу та ІХС на

грунті МС свідчить про компенсаторну здатність бета-клітин підшлункової залози виділяти інсулін внаслідок стимуляції їх глюкозою та вільними жирними кислотами. Проте, виражена тривала гіперінсулінемія має пошкоджувальну дію: збільшення концентрації натрію в крові та активація симпатичної нервової системи, що підвищує АТ [92]. Зниження рівня інсуліну до нормальних значень у пацієнтів групи з декомпенсованим ЦД 2 типу на грунті МС може свідчити про результат глюко- та ліпотоксичних впливів [233]

Враховуючи роль інсуліну у регуляції ліпідного обміну за рахунок пригнічення синтезу ХС ЛПНЩ, активації ліпопротеїнліпази, стимулювання катаболізму ХС ЛПВЩ, гальмування гідролізу тригліцеридів та виходу ВЖК у кров'яне русло, зниження чутливості до нього веде до виражених порушень ліпідного спектру.

Ліпідний обмін в групі пацієнтів з ІХС та компенсованим ЦД 2 типу на грунті МС характеризувався підвищенням рівня ЗХС (медіана 5,41 ммоль/л проти 4,8 ммоль/л), ТГ (медіана2,155 ммоль/л проти 0,85 ммоль/л), ХС ЛПДНЩ(медіана 0,98 ммоль/л проти 0,39 ммоль/л) та зниженням рівня ХС ЛПВЩ (медіана 1,03 ммоль/л проти 1,25 ммоль/л) щодо величин групи здорових осіб ($p < 0,05$).

В осіб з ІХС та декомпенсованим ЦД 2 типу перевищували показники групи ІХС та компенсованого ЦД 2 типу на грунті МС: рівні ЗХС (медіана 5,755 ммоль/л проти 4,8 ммоль/л), ТГ (медіана 2,57 ммоль/л проти 0,85 ммоль/л) і ХС ЛПДНЩ (медіана 1,12 ммоль/л проти 0,39 ммоль/л). Рівень ХС ЛПНЩ при цьому достовірно перевищував параметри у здорових осіб (медіана 3,64 ммоль/л проти 3,24 ммоль/л) та був незначно збільшеним щодо групи ІХС та компенсованого ЦД 2 типу на грунті МС. Спостерігалось достовірне зниження ХС ЛПВЩ, властиве обом групам, щодо показників групи здорових осіб.

Отже, виявлено відмінності ліпідного метаболізму у групах з ІХС та компенсованим і декомпенсованим ЦД 2 типу на грунті МС: порушення ліпідного спектру неспецифічні, зростають при декомпенсації вуглеводного обміну. Відсутність адекватної компенсації ЦД 2 типу відображалась на показниках ліпідного метаболізму: рівні загального холестеролу, тригліцеридів та ХС

ЛПДНЩ групи ІХС з декомпенсованим ЦД 2 типу були найвищими серед усіх досліджуваних груп, що свідчить про взаємообумовленість проатеросклеротичних факторів за наявності декомпенсації ЦД. Дослідження ліпідного обміну виявило перевагу IIb типу дисліпідемії, у групах з ІХС та ЦД 2 типу на грунті МС (незалежно від компенсації), тоді як IV тип дисліпідемій переважав у хворих групах з МС, ЦД 2 типу без ІХС, а серед осіб з ІХС на грунті МС найчастіше виявляли IIa тип дисліпідемії. У пацієнтів з ЦД 2 типу наявна «ліпідна тріада», яка включає підвищення рівнів ТГ та ХС ЛПДНЩ при зниженні рівня ХС ЛПВЩ на фоні відносно невисоких значень ХС ЛПНЩ (при збільшенні лише малих частинок ХС ЛПНЩ фенотипу В).

Проаналізувавши структурні параметри серця, виявлено, що у пацієнтів з синтропічною патологією ІХС та ЦД 2 типу спостерігаються найбільш виражені зміни, незалежно від ступеня компенсації ЦД, у порівнянні з усіма досліджуваними групами. У хворих з ІХС та компенсованим ЦД 2 типу на грунті МС, як і з декомпенсованим ЦД 2 типу з ІХС, спостерігалося збільшення товщини МШП, ТЗС ЛШ, КДР ЛШ, розміру ЛП та достовірно нижча від контролю (але в межах норми), збережена фракція викиду (>55%). Окрім цього, у пацієнтів з ІХС та компенсованим ЦД 2 типу на грунті МС були підвищеними щодо контролю розмір ПШ та діаметр висхідної аорти (але в межах норми). Серед усіх досліджуваних груп розмір ЛП та КДР ЛШ найбільшими були у пацієнтів з ІХС та декомпенсованим ЦД 2 типу на грунті МС(при відсутності статистичної різниці в порівнянні з групою компенсованого ЦД 2 типу).

Гормональний спектр хворих з ІХС та ЦД 2 типу на грунті МС мав характерні особливості, залежно від ступеня компенсації ЦД. У пацієнтів з ІХС та компенсованим ЦД 2 типу спостерігались підвищені щодо групи здорових осіб величини ТТГ (медіана 3,005 мкОд/дл проти 1,91 мкОд/дл, $p<0,05$), в той же час значення кортизолу (медіана 154,11 нг/мл проти 159,68 нг/мл($p>0,05$) та пролактину (у жінок і чоловіків),($p > 0,05$) були на рівні контрольних величин. Протилежні зміни спостерігались за наявності ІХС та декомпенсованого ЦД 2 типу: нормальним величинам ТТГ (медіана 2,42 мкОд/дл проти 1,91 мкОд/дл,

p>0,05) відповідали достовірно підвищені значення кортизолу (медіана 294,63 нг/мл проти 159,68 нг/мл p<0,05) та пролактину (у жінок) (на 68,81% вищий щодо групи здорових осіб: медіана18,4 нг/мл проти 10,9 нг/мл p<0,05), що, ймовірно є свідченням процесу декомпенсації. Значення вільного тироксину достовірно не відрізнялись у досліджуваних групах.

Таким чином, гормональний статус пацієнтів характеризується достовірним зростанням рівня ТТГ (з перебуванням в межах референтних значень величин кортизолу і пролактину) за наявності компенсованого ЦД та збільшенням вмісту у крові (p<0,05) кортизолу, пролактину (в жінок) і нормальним рівнем ТТГ – за умови декомпенсованого. Значення вТ4 не перевищували параметри норми – як при компенсованому, так і декомпенсованому ЦД. За умов декомпенсації ЦД глибші порушення ліпідного обміну, достовірно вищі значення кортизолу і пролактину (у жінок), проте не зростає вміст у крові інсуліну і ТТГ.

Підвищений рівень ТТГ на фоні нормальних значень вільного тироксину, на нашу думку, є ознакою субклінічного гіпотиреозу у пацієнтів з ІХС та компенсованого ЦД 2 типу, а також динамічною відповіддю на підвищення рівня інсуліну у даної групи хворих. Декомпенсація ЦД у хворих з ІХС на грунті МС супроводжується зниженням до нормальних значень рівня інсуліну, що у відповідь супроводжується нормалізацією рівня ТТГ [234] і підтверджує тісний взаємозв’язок між досліджуваними гормонами.

Згідно з даними літератури, рівень інсуліну чинить регулюючу дію на секрецію кортикотропін-рилізинг-гормону, адренокортикотропного гормону та пролактину за принципом зворотнього зв’язку**,** наявність декомпенсації ЦД 2 типу супроводжується вираженою гіперглікемією, що діє, як стимулятор секреції пролактину і викликає функціональні транзиторні зміни цього гормону[[156][235].

Беззаперечним фактом деякі дослідники вважають кореляційний зв'язок між ТТГ та пролактином, які поряд із кортизолом діють як стрес-гормони [[98]]. Результати наших досліджень не суперечать даним численних досліджень інших авторів, які розцінюють рівень кортизолу - стрес-реалізуючого гормону, як маркер

важкості ЦД та летальних ускладнень [98][236]. Ці дані доповнюють результати досліджень рівня кортизолу у пацієнтів з ЦД 2 типу, підвищення якого асоціюють зі зменшенням часу розвитку ІХС з моменту появи ЦД 2 типу, за рахунок стресових факторів (маркером яких є кортизол): у 45,5% діагностовано ІХС менше ніж через 5 років, у 23,5% - через 5-10 років і лише у 22% хворих більше ніж через 10 років – час до появи ІХС[237].

Регуляція ліпідного обміну здійснюється також і кортизолом, за рахунок його впливу на регуляцію ферментів ліпідного метаболізму. Підвищення активності ферменту 11β-HSD1, що стимулює перетворення неактивної форми кортизолу в активну [109], зумовлює поглиблення атерогенних змін, оскільки підвищення рівня кортизолу стимулює ліполіз, сприяє посиленню секреції ХС ЛПДНЩ, синтезу ТГ і зростанню рівня ХС ЛПНЩ. Підтвердженню цьому є літературні дані про виявлені позитивні кореляційні зв’язки між кортизолом і ТГ та негативні – з ХС ЛПВЩ [108], що не суперечить нашим результатам.

Параметри гормонального спектру досліджуваних груп чинять регулюючий вплив на показники ліпідного метаболізму [99]. Пролактин чинить прямий регулюючий вплив на ліпідний обмін через пригнічуючу дію на ліпопротеїнліпазу, синтез ВЖК і регуляцію рівня адипонектину, оскільки рецептори пролактину містяться також і в жировій тканині [131]. Для підтвердження патогенетичного взаємозв’язку нами встановлено наявність кореляційних зв’язків між гормонами та ліпідами у пацієнтів з ІХС та компенсованим ЦД 2 типу: прямий середньої сили кореляційний зв'язок між ТТГ та ЗХС ($r = 0,36$, $p < 0,05$), між ТТГ та ТГ ($r = 0,607$, $p < 0,05$), та між ТТГ і ХС ЛПДНЩ ($r = 0,61$, $p < 0,05$); прямий середньої сили кореляційний зв'язок між кортизолом і ХС ЛПНЩ ($r = 0,68$, $p < 0,05$), між кортизолом і ЗХС ($r = 0,69$, $p < 0,05$) та від’ємний кореляційний зв’язок між кортизолом і ХС ЛПВЩ ($r = -0,48$ $p < 0,05$). Пролактин у жінок мав пряму кореляційну залежність середньої сили з ТГ ($r = 0,64$, $p < 0,05$), ХС ЛПДНЩ ($r = 0,64$ $p < 0,05$) і ЗХС ($r = 0,69$, $p < 0,05$) та ХС ЛПНЩ ($r = 0,67$ $p < 0,05$). Натомість група ІХС з декомпенсованим ЦД 2типу на

грунті МС характеризувалась слабкими кореляційними зв'язками між усіма досліджуваними гормонами та параметрами ліпідного спектру.

Отже, аналіз кореляційних зв’язків між досліджуваними гормонами та параметрами ліпідного обміну групи ІХС та декомпенсованого ЦД 2 типу показує лише наявність слабкої кореляційної залежності, що підтверджує відмінність груп хворих в залежності від компенсації ЦД 2 типу і свідчить про дисрегуляцію і появу додаткових патогенетичних механізмів за наявності процесу декомпенсації [238] [239] Отже, величини ТТГ, пролактину та кортизолу у пацієнтів з ІХС та ЦД 2 типу тісно пов’язані між собою та рівнем інсуліну, їх дія взаємообумовлююча та змінюється в залежності від ступеня компенсації ЦД 2 типу [240][241].

Для кращого аналізу особливостей груп проведено дослідження абсолютних та відносних відмінностей між ними.

Абсолютними відмінностями між групами ІХС на грунті МС та групою МС є такі показники: ЗХС, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ, КДРЛШ, ТЗСТЛШ (достовірно вищі у групі IV щодо групи I) та пролактин (у жінок) і кортизол (достовірно вищі щодо контрольних значень лише у групі I, на відміну від групи IV). Достовірно більш значнішими є такі параметри: маса тіла, ІМТ, ОТ, САТ, ДАТ, ступінь АГ, індекс HOMA-IR, КА, ТМШП, ЛП (достовірно вищі у групі IV щодо групи I).

Абсолютними відмінностями між групами ІХС з декомпенсованим ЦД 2 типу на грунті МС та ІХС з компенсованим ЦД 2 типу на грунті МС є: рівень інсуліну (нормальні значення інсуліну у VI групі та підвищені - у V групі), ХС ЛПНЩ (підвищення ХС ЛПНЩ щодо контролю у групі VI на відміну від V групи), розмір ПШ (у V групі достовірно вищі значення (але в межах референтних значень) у порівнянні з VI групою і у порівнянні з контрольною групою)), діаметр ВА (у V групі, на відміну від групи VI, перевищував (в межах референтних значень) показники контрольної групи), пролактин у жінок (рівень якого у VI групі, на відміну від V групи, достовірно перевищував показник групи здорових осіб), кортизол (рівень якого у VI групі достовірно вищий, ніж у V, а також вищий щодо показника контрольної групи (на відміну від величин V групи, які перебувають на рівні контрольних значень), ТТГ (рівень якого у V групі

перевищував значення здорових осіб, на відміну від показника VI групи, який достовірно не перевищував значення контролю). Достовірно значимішими є такі параметри: глюкоза крові натще, HbAlc, індекс HOMA, ЗХС, ТГ, ХС ЛПДНЩ (величини яких у VI групі достовірно вищі щодо V групи, але в обох групах вищі щодо контрольної групи).

Абсолютними відмінностями між групами ІХС з декомпенсованим ЦД 2 типу на грунті МС (VI) та декомпенсованим ЦД 2 типу без ІХС на грунті МС (III) є: ХС ЛПНЩ (рівень якого у VI групі достовірно підвищений щодо значень контрольної групи, на відміну від показника III групи), ХС ЛПВЩ (рівень якого у VI групі достовірно знижений щодо контролю, на відміну від III групи). Достовірно більш значимими є такі параметри: індекс HOMA (значення якого у III групі достовірно перевищували відповідні VI групи, але в обох групах цей показник був вищим щодо контрольної групи), ЗХС, КА (величини яких у VI групі достовірно вищі щодо III групи, але в обох групах вищі щодо контрольної групи).

Абсолютними відмінностями між групами ІХС з компенсованим ЦД 2 типу на грунті МС (V) та компенсованим ЦД 2 типу без ІХС на грунті МС (II) є: ХС ЛПВЩ (у V групі знижений, на відміну від II групи), КДР ЛШ та ТЗСЛШ (у V групі збільшені, на відміну від II групи). Достовірно більш значимими є такі параметри: КА, ТМШП (дані показники у II групі вищі щодо V групи, але водночас перевищують параметри контрольної групи).

Абсолютними відмінностями між групами ІХС на грунті МС (IV) та ІХС і компенсованим ЦД на грунті МС (V) є: підвищений щодо контролю рівень ХС ЛПНЩ групи ІХС на грунті МС без ЦД (IV), на відміну від групи ІХС та компенсованого ЦД 2 типу на грунті МС(V); розмір ПШ та параметри ВА групи V, які перевищують показник контрольної групи (в межах референтних значень), на відміну від параметрів IV групи. Достовірно більш значимими є такі параметри: ІМТ та КА (показники яких у IV групі достовірно вищі щодо V групи, а величини обох груп перевищують показник контрольної групи), САТ, рівень глюкози крові натще, HbAlc та індекс HOMA- IR (показники яких у V групі

перевищували показники у IV групі, а величини обох груп достовірно перевищували контрольну групу), а також ХС ЛПВЩ (рівень якого у IV групі достовірно нижчий від V групи, однак в обох групах - знижений щодо групи контролю.

Абсолютними відмінностями між групою з ІХС на грунті МС та групою з МС в залежності від статі є такі гормональні показники: пролактин – у жінок IV групи достовірно нижчий щодо показників I групи і є на рівні контролю, а у жінок I групи достовірно вищий щодо контрольної групи; ТТГ: у чоловіків IV групи підвищений щодо показника I групи та групи контролю (на відміну від ТТГ чоловіків I групи); кортизол (у жінок I групи достовірно вищий щодо контрольної групи, тоді як у жінок IV групи - достовірно нижчий щодо I групи і перебуває на рівні значень контрольної групи). Достовірно значиміші є такі гормональні параметри: ТТГ (у жінок, рівень якого у IV групі перевищував показник I групи, але показники обох груп перевищували контрольну групу), кортизол (у чоловіків, рівень якого у IV групі вищий щодо I групи, а показники обох груп достовірно вищі щодо контрольної групи).

Аналізуючи досліджувані параметри усіх груп, з’ясовано спільні зміни: збільшення щодо контрольної групи маси тіла, ІМТ, ОТ, САТ, ДАТ, глюкози крові натще, HbAlc, індексу HOMA, ТГ, ХС ЛПДНЩ, КА, ТМШП та розміру ЛП.

Встановлено, згідно з результатами логістичної регресії (точність моделі складає 79,4%, специфічність – 77,3%, чутливість – 81,9%), що такі чинники як пролактин (у жінок) та ХС ЛПВЩ мають превентивну дію на появу ІХС, тобто при їхньому збільшенні ризик появи ІХС зменшується. В той же час такі чинники як ЦД, вік, кортизол, ТТГ, ТГ, КА, ІМТ, HbAlc мають провокуючу дію – при їхньому зростанні зростає й ризик ІХС у пацієнтів з наявністю в анамнезі МС.

Досліджено вплив телмісартану на клінічні прояви, зміни показників вуглеводного та ліпідного обмінів, характер гормонального статусу у пацієнтів з ІХС та компенсованим ЦД 2 типу на грунті МС. З цією метою проведено аналіз результатів дослідження із застосуванням телмісартану у складі комплексної терапії хворих групи ІХС з компенсованим ЦД 2 типу на грунті МС.

Терапія хворих з ІХС та ЦД 2 типу на грунті МС потребує комплексного підходу з врахуванням впливу на артеріальну гіпертензію, як компонент МС, інсулінорезистентність та метаболічні порушення, зокрема зміни ліпідного спектру. Лікарський засіб, що використовується при цьому у пацієнтів з синтропічною патологією, повинен бути ефективним, безпечним, і повинен добре переноситися.

Аналізуючи клінічні прояви досліджуваних пацієнтів, варто зауважити їх позитивну динаміку, більш виражену у хворих, що приймали телмісартан у складі комплексної терапії, у порівнянні з пацієнтами, що приймали раміприл. Серед пацієнтів ДГ, у порівнянні з пацієнтами ГП, ми спостерігали достовірно меншу частоту виникнення симптомів і потребу в застосуванні антиангінальних засобів. Відомо, що параметри важчого перебігу ІХС та ЦД 2 типу на грунті МС корелюють з рівнем АТ, тому корекція останнього супроводжується суттєвим покращенням стану пацієнта [230]. Контроль рівня артеріального тиску у пацієнта з синтропічною патологією є запорукою попередження серцево-судинних подій за наявності ІХС та ЦД 2 типу[157]

Достовірно знижені показники АТ у наших пацієнтів на фоні лікування супроводжувались достовірно нижчими параметрами діастолічного АТ в осіб, що приймали телмісартан, у порівнянні з групою раміприлу. Це пояснюється даними, зокрема експериментальних досліджень на тваринах, про вплив телмісартану на корекцію ремоделювання міокарда (зумовленого гіпертензивною природою гіпертрофії ЛШ), отриманими шляхом дослідження молекулярних механізмів дії даного препарату. Експериментальні дослідження вказують на корекцію телмісартаном порушень метаболізму колагену за рахунок інгібування лептину, шляхом активації PPAR-γ, при цьому телмісартан діє як антагоніст рецепторів ангіотензину 1 і як агоніст PPAR-γ, оскільки доведено взаємозв'язок лептину, РААС міокарда та гіпертензивної гіпертрофії ЛШ. [194].

Отже, застосування телмісартану в складі комплексної терапії ефективно знижує показники АТ, особливо ДАТ, що пояснюється, окрім ефектів стандартної антигіпертензивної терапії, впливом на інсулінорезистентність [194] та

гормональний статус, які мають регулюючу дію у патогенезі артеріальної гіпертензії в таких пацієнтів.[201].

Як і у пацієнтів ДГ, так і ГП, на фоні лікування достовірно знижувались показники глюкози крові натще щодо початкових значень. Однак прийом телмісартану сприяв достовірно значнішому зниженню даного показника, що підтверджують достовірно нижчі показники рівня глюкози крові ДГ через 1 міс. лікування у порівнянні з ГП.

Порівняння показників глікозильованого гемоглобіну як ДГ, так і ГП через 1 міс. лікування не виявило достовірної різниці щодо початкових параметрів, що можна пояснити недостатньо тривалим періодом лікування для достовірних змін даного показника. Динаміка рівня інсуліну ДГ через 1 міс. лікування характеризувалась його зниженням до рівня контрольних значень, чого не спостерігали у ГП. Дослідження індексу HOMA в процесі лікування виявило його достовірно значніше зниження у ДГ щодо ГП, що свідчить про відчутніше зниження інсулінорезистентності за умови включення телмісартану до складу комплексної терапії.

Підсумовуючи аналіз результатів дослідження вуглеводного обміну, можна вважати, що лікування за участі телмісартану сприяє значнішому зниженню рівня глюкози крові, інсуліну а також індексу HOMA, у порівнянні з лікуванням раміприлом, що обумовлене впливом телмісартану на зниження проявів інсулінорезистентності як шляхом центральної дії, так і дії на PPAR-γ, згідно з результатами багатьох досліджень. Так, зокрема, встановлено, що молекулярним механізмом і фактором розвитку інсулінорезистентності, що виникла на грунті ожиріння, є стрес ендоплазматичного ретикулуму, а прийом телмісартану викликає супресію стресу ендоплазматичного ретикулуму за рахунок активації ферменту 5'-аденозинмонофосфат-активованої протеїнкінази (AMPK). Остання відіграє певну роль в окисленні глюкози і жирних кислот. Ці дані вказують на здатність телмісартану впливати на ожиріння та коригувати порушення вуглеводного обміну за наявності ЦД 2 типу [20].

Результати нашого дослідження співпадають з раніше проведеними дослідженнями, які підтверджують, що телмісартан знижує інсулінорезистентність за рахунок впливу на експресію генів-мішеней PPAR-γ, ядерний рецептор яких має здатність підвищувати чутливість до інсуліну. [197] [35]

Дослідження ліпідного спектру впродовж лікування телмісартаном виявило позитивні зміни, що не суперечить раніше проведеним дослідженням.[195] Лікування телмісартаном сприяло статистично значимому зниженню рівня ЗХС, тригліцеридів, ХС ЛПНЩ та ХС ЛПДНЩ, зумовленому наступними патогенетичними чинниками: центральним (шляхом зростання рівня пролактину) та периферичним (шляхом підвищення чутливості до інсуліну), що підтверджують результати досліджень інших авторів [195][18]

Щодо змін показників гормонального статусу, то слід зазначити, що у пацієнтів ДГ впродовж лікування телмісартаном спостерігали статистично незначиме зниження рівня кортизолу. Така ж тенденція була відмічена і в групі порівняння. Це не суперечить даним, отриманим іншими дослідниками [200]

Дослідження динаміки рівня пролактину у пацієнтів з ІХС та компенсованого ЦД 2 типу на грунті МС виявило певні особливості. Рівень пролактину у жінок дослідної групи через 1 міс. лікування достовірно підвищився на 42,38% ($p=0,007$), тоді як рівень пролактину у жінок групи порівняння через 1 міс. лікування достовірно не змінювався щодо його рівня до лікування і щодо контролю ($p>0,05$). Рівень пролактину у чоловіків дослідної групи через 1 міс. лікування із застосуванням телмісартану підвищився, ($p<0,05$), а в пацієнтів групи порівняння рівень пролактину впродовж лікування достовірно не змінювався щодо його рівня до лікування, $p=0,53$). Отже, спостерігалось достовірне зростання рівня пролактину у жінок та у чоловіків у процесі лікування телмісартаном.

Оскільки пролактин регулює і підтримує метаболічний гомеостаз, його фізіологічно високі рівні є адаптивною реакцією для захисту від метаболічних розладів. Транзиторні фізіологічно високі рівні цього гормону як адаптивна реакція для захисту від метаболічних розладів вивчена при ожирінні. Центральна

регуляторна дія телмісартану зумовлена його впливом на рецептори ангіотензину II, локалізовані на рівні «гіпоталамус-гіпофіз», що зумовлює модулюючу дію на секрецію гормонів гіпофізу [[18]]. Володіючи специфічною тропністю до діенцефальних структур, телмісартан вибірково блокує ангіотензинові рецептори I типу та діє комплексно через нормалізацію співвідношення активності основних гормонів гіпофізу, зокрема адренокортикотропіну, тиреотропіну, пролактину [[198]]. Ці регуляторні процеси безпосередньо впливають на вегетативні функції.

Суперечливим у численних наукових дослідженнях є трактування ролі різних значень пролактину за наявності стабільної ІХС [[242]][125], ЦД 2 типу [[127]], його впливу на ліпідний та вуглеводний обмін [[156]]. Наявність широкого діапазону нормальних значень пролактину (1-25мкг/л) в певній мірі пояснює ті протиріччя, які виникають при клінічній інтерпретації різних значень цього гормону[122].

Рівень тиреотропного гормону у пацієнтів дослідної групи знижувався впродовж лікування, на відміну від пацієнтів групи порівняння, де рівень тиреотропного гормону впродовж лікування достовірно не змінювався. Пацієнти дослідної групи характеризувались достовірним підвищенням впродовж лікування рівня вільного тироксину, тоді як рівень цього гормону в пацієнтів групи порівняння в процесі лікування достовірно не змінювався. Такі зміни можна трактувати як корекцію телмісартаном проявів субклінічного гіпотиреозу, ключового чинника МС.

Отже, лікування телмісартаном (у складі стандартної терапії) пацієнтів з ІХС та компенсованим ЦД 2 типу на грунті МС характеризується відчутнішим, у порівнянні з раміприлом, стиханням клінічних проявів синтропічної патології (зокрема ефективнішим контролем АТ), а також достовірно значнішим, у порівнянні з пацієнтами ГП, зниженням рівнів глюкози, інсуліну та значень індексу HOMA. За такого лікування виразніше зменшується вміст у крові ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ та ХС ЛПДНЩ ($p<0,05$), що вказує на сповільнення процесів атерогенезу, а також достовірно зростає (в межах референтних значень) вміст у крові пролактину (як у жінок, так і чоловіків) і вільного тироксину та знижується

– ТТГ, що свідчить про здатність телмісартану позитивно впливати на порушення метаболізму, та, зокрема, зменшувати прояви субклінічного гіпотиреозу.

Продемонстровані результати дисертаційної роботи обґрунтовують необхідність визначення параметрів ліпідного спектру крові, вуглеводного обміну, рівнів пролактину, кортизолу, ТТГ, вТ4, показників структурно-функціонального стану міокарда в складі комплексного обстеження пацієнтів з ІХС та ЦД 2 типу на грунті МС – з метою оптимізації діагностично-лікувальної тактики, визначення ризику декомпенсації ЦД, клінічної маніфестації субклінічного гіпотиреозу, а також патогенетично обґрунтовують доцільність застосування блокатора рецепторів ангіотензину 2 телмісартану в складі комплексного лікування даних пацієнтів.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено наукове обґрунтування оптимізації діагностично-лікувальної тактики у хворих на ІХС та ЦД 2 типу за наявності метаболічного синдрому на основі вивчення особливостей клінічних проявів синтропічної патології, показників вуглеводного та ліпідного обмінів, вмісту у крові кортизолу, пролактину, тиреотропного гормону, вільного тироксину, змін ехокардіографічних показників, з оцінкою ефективності застосування телмісартану в складі комплексної терапії.

1. У пацієнтів з МС наявні зміни антропометричних показників (збільшення маси тіла, індексу маси тіла, окружності талії), які асоціюються з достовірно підвищеним АТ, в межах 1 ступеня АГ. За наявності МС достовірно зростає вміст у крові глюкози натще та інсуліну, перевищують референтні значення HbAlc та індекс HOMA-IR ($p<0,05$), що вказує на появу інсулінорезистентності. Характерними для МС є порушення ліпідного обміну (з достовірним зростанням рівнів ТГ, ЛПДНЩ та коефіцієнта атерогенності), зміни гормонального спектру, з підвищенням вмісту в крові пролактину (достовірно лише у жінок), кортизолу ($p<0,05$), ТТГ ($p<0,05$) та нормальними значеннями вТ4 (як у чоловіків, так і в жінок), а також поява структурних змін міокарда (збільшення товщини МШП та розмірів ЛП, $p<0,05$). Наявний прямий середньої сили кореляційний зв'язок між кортизолом і пролактином у жінок ($r=0,30$, $p<0,05$) та кортизолом і ТТГ у чоловіків ($r=0,33$, $p<0,05$).

2. У пацієнтів з ІХС, яка виникла на грунті МС, у порівнянні з наявністю лише МС, поряд з його характерними проявами, достовірно вищі показники маси тіла, індексу маси тіла та окружності талії; значення індексу HOMA ($p<0,05$), як свідчення прогресування інсулінорезистентності; глибші порушення ліпідного обміну (вищі значення ТГ та ХС ЛПДНЩ ($p<0,05$), а також наявне достовірне зростання вмісту у крові ЗХС, ХС ЛПНЩ та зменшення ХС ЛПВЩ).

У коморбідних хворих достовірно підвищений рівень ТТГ (у чоловіків – і щодо осіб з МС), з одночасним перебуванням в межах норми значень вТ4, що

вказує на наявність субклінічного гіпотиреозу (як і у випадку МС), прояви якого виразніші у чоловіків.

За наявності ІХС на грунті МС вміст у крові пролактину відповідає референтним значенням, кортизолу – підвищений у чоловіків (у порівнянні з контролем та особами з МС, $p<0,05$), що вказує на вищий ризик несприятливого перебігу ІХС серед пацієнтів чоловічої статі.

У пацієнтів з ІХС на грунті МС, у порівнянні з особами з МС, достовірно вищі показники АТ (притаманні 2 ступеню АГ) та поглиблюються структурних-функціональні зміни міокарда: поряд із збільшенням товщини МШП та розміру ЛП зростає ТЗС та КДР ЛШ.

3. За наявності ЦД 2 типу на грунті МС, незалежно від ступеня компенсації, зберігаються зміни антропометричних параметрів (збільшення маси та індексу маси тіла, окружності талії, $p<0,05$), відмічаються підвищені рівні САТ і ДАТ ($p<0,05$), а також вмісту у крові ЗХС, ТГ та ЛПДНЩ ($p<0,05$).

Значення показників вуглеводного обміну, гормонального спектру та дані ЕхоКГ-дослідження мають суттєві відмінності, залежно від ступеня компенсації ЦД. Підвищення рівня глюкози крові натще, HbAlc та індексу HOMA, характерне для всіх пацієнтів ($p<0,05$), значніше виражене за наявності декомпенсованого ЦД 2 типу ($p<0,05$); рівень інсуліну достовірно зростає лише при компенсованому ЦД.

Компенсований ЦД 2 типу на грунті МС характеризується достовірним підвищенням щодо контрольних значень вмісту у крові ТТГ та рівнем у межах норми кортизолу, в той час як декомпенсований – зростанням значень кортизолу ($p<0,05$) і рівнем ТТГ в межах референтних значень. Вміст у крові пролактину, незалежно від ступеня компенсації ЦД, достовірно підвищений лише у жінок.

Наявність компенсованого ЦД 2 типу на грунті МС асоціюється з достовірним збільшенням товщини МШП та розміру ЛП, тоді як декомпенсованого – з більш тяжкими порушеннями структурно-функціонального стану міокарда: суттєвішим, у порівнянні, збільшенням товщини МШП та розміру ЛП ($p<0,05$), а також зростанням ТЗС та КДР ЛШ ($p<0,05$).

4. У пацієнтів з ІХС та ЦД 2 типу на грунті МС, незалежно від ступеня компенсації вуглеводного обміну, антропометричні параметри відповідають ожирінню ІІІ ступеня, рівні АТ - АГ 2 ступеня, з відповідними змінами структурно-функціонального стану міокарду, за наявності збереженої ФВ ЛШ.

ІХС у поєднанні з ЦД 2 типу (на грунті МС) супроводжується достовірними змінами ліпідного (збільшення вмісту в крові ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ) та вуглеводного (зростання рівня глюкози натще, значень глікозильованого гемоглобіну та індексу HOMA) обмінів, суттєвішими за умови декомпенсації ЦД 2 типу ($p<0,05$). В той же час, значення ХС ЛПВЩ достовірно знижені як за наявності компенсованого, так і декомпенсованого ЦД, без істотної відмінності між групами ($p>0,05$). Вміст у крові інсуліну достовірно підвищений лише в пацієнтів з компенсованим ЦД 2 типу.

Гормональний статус коморбідних пацієнтів характеризується достовірним зростанням рівня ТТГ (з перебуванням в межах референтних значень величин кортизолу і пролактину) за наявності компенсованого ЦД та збільшенням вмісту у крові ($p<0,05$) кортизолу, пролактину (в жінок) і нормальним рівнем ТТГ – за умови декомпенсованого. Значення вТ4 не перевищували параметри норми – як при компенсованому, так і декомпенсованому ЦД.

За умов декомпенсації ЦД глибші порушення ліпідного обміну, достовірно вищі значення кортизолу і пролактину (у жінок), проте не зростає вміст у крові інсуліну і ТТГ.

Встановлено, згідно з результатами логістичної регресії (точність моделі складає 79,4%, специфічність – 77,3%, чутливість – 81,9%), що такі чинники як пролактин (у жінок) та ХС ЛПВЩ мають превентивну дію на появу ІХС, тобто при їхньому збільшенні ризик появи ІХС зменшується. В той же час такі чинники як ЦД, вік, кортизол, ТТГ, ТГ, КА, ІМТ, HbAlc мають провокуючу дію – при їхньому зростанні зростає й ризик ІХС у пацієнтів з наявністю в анамнезі МС.

5. Лікування телмісартаном (у складі стандартної терапії) пацієнтів з ІХС та компенсованим ЦД 2 типу на грунті МС характеризувалось відчутнішим стиханням клінічних проявів синтропічної патології (зокрема ефективнішим

контролем АТ), а також достовірно значнішим, у порівнянні з пацієнтами, що отримували загальноприйняте лікування без застосування телмісартану, зниженням рівнів глюкози, інсуліну та значень індексу HOMA-IR, що свідчить про зменшення вираженості інсулінорезистентності. За такого лікування виразніше зменшується вміст у крові ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ та ХС ЛПДНЩ ($p<0,05$), що вказує на сповільнення процесів атерогенезу, а також достовірно зростає (в межах референтних значень) вміст у крові пролактину (як у жінок, так і чоловіків) і вільного тироксину та знижується – ТТГ, що свідчить про здатність телмісартану позитивно впливати на порушення метаболізму, та, зокрема, зменшувати прояви субклінічного гіпотиреозу.

Результати досліджень обґрунтовують патогенетичну доцільність застосування телмісартану в комплексній терапії синтропічної патології – ІХС та ЦД 2 типу (в стадії компенсації) на ґрунті МС.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Пацієнтам з ІХС та ЦД 2 типу на грунті МС рекомендовано визначення параметрів ліпідного спектру крові, вуглеводного обміну, рівнів пролактину, кортизолу, ТТГ, вТ4, показників структурно-функціонального стану міокарда – з метою оптимізації діагностично-лікувальної тактики, визначення ризику маніфестації субклінічного гіпотиреозу, притаманного цій синтропічній патології.
2. У пацієнтів з МС для визначення вірогідності розвитку ІХС доцільним є застосування прогностичної моделі, згідно якої такі чинники як пролактин (у жінок) та ХС ЛПВЩ мають превентивну дію щодо виникнення ІХС, тоді як ЦД, вік, кортизол, ТТГ, ТГ, КА, ІМТ, HbAlc мають провокуючу дію.
3. В складі комплексної терапії пацієнтів з ІХС та ЦД 2 типу на грунті МС ефективним є застосування блокатора рецепторів ангіотензину 2 телмісартану. Таке лікування сприяє покращенню функціонального стану щитоподібної залози, усуненню порушень метаболізму, зменшенню проявів атерогенезу та інсулінорезистентності.
4.ІХС та ЦД 2 типу на грунті МС слід розглядати як синтропічну патологію, в основі якої лежать спільні патогенетичні механізми.

Додаток А

Список публікацій здобувача за темою дисертації.

Наукові праці, в яких опубліковано основні наукові результати дисертації:

1. Dutka R, Chmyr N, Svitlyk H, Leontieva Z. Prolactin, cortisol, free thyroxine and thyroid-stimulating hormone-markers of staging of metabolic syndrome as a risk factor of coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus. Georgian medical news. 2019;(12):80-83.
2. Dutka RYa, Chmyr NV. Differential diagnostic features of Metabolic Syndrome with obesity in the presence or absence of chronic coronary artery disease considering gender differences. Acta Medica Leopoliensia=Львівський медичний часопис. 2017;23(3):10-15.DOI: 10.25040/aml2017.03.010
3. Чмир НВ, Дутка РЯ. Патогенетичні та клінічні особливості метаболічного синдрому, пов'язаного з ожирінням та їх прогностичне значення. Буковинський медичний вісник. 2017;21(2 ч. 1):127-130. DOI: https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXI.2.82.1.2017.28
4. Чмир НВ, Дутка РЯ. Патогенетичний взаємозв'язок та диференціально-діагностичні критерії метаболічного синдрому при ожирінні та хронічній ішемічній хворобі серця. Галицький лікарський вісник. 2017;24(2):57-60.
5. Дутка РЯ, Вендзилович ЮМ, Чмир, НВ, Сандурська СЮ, Коноварт ОВ. Патоґенетичні та клінічні особливості метаболічного синдрому ускладненого хронічною вінцевою (ішемічною) хворобою серця та цукровим діабетом II типу. Acta Medica Leopoliensia=Львівський медичний часопис. 2018;24(2):10-15.DOI: https://doi.org/10.25040/aml2018.02.010
6. Дутка РЯ, Чмир НВ. Діагностична цінність та кореляційна взаємозалежність показників ендокринного та ліпідного обміну при метаболічному синдромі, ускладненому хронічною ішемічною хворобою серця і цукровим діабетом 2-го типу. Буковинський медичний вісник. 2018;22(4):27-34.DOI: 10.24061/2413-0737.XXII.4.88.2018.83

7. Дутка РЯ, Чмир НВ. Патогенетична та клінічна спорідненість перебігу цукрового діабету 2-го типу з метаболічним синдромом та хронічною ішемічною хворобою серця. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2018;14(7):655-660.DOI: 10.22141/2224-0721.14.7.2018.14877
8. Чмир НВ. Роль щитоподібної залози при метаболічному синдромі та в поєднанні з хронічною ішемічною хворобою серця та цукровим діабетом 2-го типу. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2018;14(8):740-743.DOI: 10.22141/2224-0721.14.8.2018.154853
9. Чмир Н. Прогнозування розвитку хронічної ішемічної (вінцевої) хвороби серця у пацієнтів з метаболічним синдромом при ожирінні з врахуванням вікових і гендерних особливостей = Prediction of the development of chronic coronary heart disease in patients with metabolic syndrome at obesity considered age and gender features. Праці Наукового товариства ім. Шевченка. Медичні науки. 2018;52(1):96-107.DOI: 10.25040/ntsh2018.01.09
10. Дутка РЯ, Чмир НВ, Леонт'єва ЗР, Федечко ЙМ. Діагностична та прогностична цінність гормональних показників, ліпідного спектра та ультрасонографічних параметрів міокарда при метаболічномусиндромі, ускладненому хронічною ішемічною хворобою серця і цукровим діабетом 2-го типу. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2021;17(2):127-135. DOI: 10.22141/2224-0721.17.2.2021.230567
11. Chmyr NV. Dynamics of endocrine and metabolic changes among patients with coronary artery disease, type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome while treating with telmisartan. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2022;18(1):22-35. DOI: 10.22141/2224-0721.18.1.2022.1142
12. Дутка РЯ, Чмир НВ, Леонт'єва ЗР, винахідники; Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, патентовласник. Спосіб прогнозування ризику розвитку хронічної форми ішемічної хвороби серця при метаболічному синдромі. Патент України № 128988. 2018 Жовт 10.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

1. « XVII Конгрес СФУЛТ.»:Матер. міжнар. наук. конгр., 20-22 вересня 2018р.: тези доп. –Тернопіль, 2018. - С. 163-164. Оцінка клінічного стану щитоподібної залози при метаболічному синдромі ускладненому хронічною ішемічною хворобою серця. Чмир Н.В.

2. Р.Я. Дутка, Н.В.Чмир, З.Р. Леонт'єва Тези. Тернопіль. 14 червня 2017 року. Підсумкова LX науково-практична конференція «Здобутки клінічної та експериментальної медицини.»(присвячена 60-річчю ТДМУ). 14.06.2017рік. Гормональні критерії метаболічного синдрому з ожирінням та ішемічної хвороби серця з метаболічним синдромом на фоні ожиріння з врахуванням гендерних особливостей.

3. Р.Я. Дутка, Н.В.Чмир, З.Р. Леонт'єва. Тези. Дніпро. 7-8 квітня 2017р.Збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції»Фармацевтичні та медичні науки: актуальні питання.» Показники ультрасонографії серця як прогностичні тести метаболічного синдрому з ожирінням як фактора ризику ішемічної (вінцевої) хвороби серця.

4.Чмир Н.В. Тези. Львів. 21-22 квітня 2017року. Збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції «Медична наука та практика в умовах сучасних трансформаційних процесів.» Патогенетична і клінічна взаємозалежність ліпідного обміну і деяких гормонів при хронічній ішемічній хворобі серця з метаболічним синдромом та ожирінням.

5. Чмир Н.В., Дутка Р.Я., Світлик Г.В. Особливості гормонального статусу у пацієнтів з ІХС та ЦД 2 типу на грунті МС при застосуванні телмісартану у складі комплексної терапії. 2022. (Матеріали XIX Конґресу Світової Федерації Українських Лікарських Товариств (СФУЛТ) (27-29 жовтня 2022 року м. Ужгород)

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Перший проректор
З науково-педагогічної роботи
доц.І.І.Солонинко
_____
М.П. «31» 01 2023р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: Визначення рівнів тиреотропного гормону та вільного тироксину як складової обстеження пацієнтів з ІХС та ЦД 2 типу на грунті МС – з метою оптимізації діагностичної тактики і визначення ризику декомпенсації.
2. Установа розробник: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул.Пекарська, 69, м. Львів, 79010
   Автори: Р.Я.Дутка, Н.В.Чмир, З.Р.Леонт'єва.
3. Джерело інформації: Dutka, R. Y., Chmyr, N. V., Leontieva, Z. R., & Fedechko, Y. M. (2021). Діагностична та прогностична цінність гормональних показників, ліпідного спектра та ультрасонографічних параметрів міокарда при метаболічному синдромі, ускладненому хронічною ішемічною хворобою серця і цукровим діабетом 2-го типу. INTERNATIONAL JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY (Ukraine), 17(2), 127-135.
4. Впроваджено в навчальний процес.
5. Термін впровадження: з_21.11.2022р по 27.01.2023р.
6. Зауваження, пропозиції: немає.

Відповідальний за впровадження:
зав. кафедри пропедевтики внутрішньої медицини
проф. Дутка Р.Я.

31.01.2023р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КЗ ЛОР
«Львівського обласного державного клінічного
лікувально-діагностичного ендокринологічного центру»
Заслужений лікар України
Вендзилович Юрій Миронович
Керівник установи, в якій
проведено впровадження

«12» 10 2022р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Застосування телмісартану у складі комплексного лікування пацієнтів з компенсованим ЦД 2 типу та ІХС на грунті МС .
(назва пропозиції для впровадження)
2. Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра пропедевтики внутрішньої медицини
Автори: Н.В.Чмир, Р.Я.Дутка, Ю.М. Вендзилович, О.В. Коноварт, С.Ю. Сандурська,
(установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по батькові авторів)
3. Джерело інформації:
Chmyr, N. V. (2022). Dynamics of endocrine and metabolic changes among patients with coronary artery disease, type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome while treating with telmisartan. *INTERNATIONAL JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY (Ukraine)*, *18*(1), 22-35.
Де і коли впроваджено: Львівський обласний державний клінічний лікувально-діагностичний ендокринологічний центр
4. Термін впровадження: з 03.01.2022р по 01.07.2022р.
5. Загальна кількість спостережень: 51 пацієнт.
6. Ефективність впровадження у співвідношенні з критеріями, викладеними у джерелі інформації:

Показники	За даними розробників	За даними організації, Що впроваджує.
Запропоновано оптимізувати ефективність лікування хворих на ЦД 2 типу та ІХС за наявності метаболічного синдрому застосувавши блокатор рецепторів ангіотензину 2-телмісартан як патогенетично обгрунтований лікарський засіб у складі комплексного лікування пацієнтів із вищезазначеною патологією.	90%	98%

Зауваження, пропозиції: Рекомендовано використання з метою покращення ефективності лікування.

«05» жовтня 2022р.

Відповідальний за впровадження:

(підпис)

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Перший проректор
з науково-педагогічної роботи
доц.І.І.Солонинко
_____
М.П. «31» 01 2023р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: Застосування телмісартану у складі комплексної терапії пацієнтів з ІХС та ЦД 2 типу на грунті МС.
2. Установа розробник: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул.Пекарська, 69, м. Львів, 79010
   Автори: Р.Я.Дутка, Н.В.Чмир, І.С.Дроник
3. Джерело інформації: Chmyr, N. V. Dynamics of endocrine and metabolic changes among patients with coronary artery disease, type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome while treating with telmisartan. INTERNATIONAL JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY (Ukraine), 2022, 18(1), 22-35.
4. Впроваджено в навчальний процес
5. Термін впровадження: з_21.11.2022р по 27.01.2023р.
6. Зауваження, пропозиції: немає.

Відповідальний за впровадження:
зав. кафедри сімейної медицини
проф. Надашкевич О. Н.

31.01.2023р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор
3 міської поліклініки м. Львова
Дроник М.Г.

«08» лютого 2023р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Застосування телмісартану у складі комплексної терапії пацієнтів з ІХС та ЦД 2 типу на грунті МС.
(назва пропозиції для впровадження)
2. Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра пропедевтики внутрішньої медицини
Автори: Р.Я.Дутка, Н.В.Чмир, І.С.Дроник
(установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по батькові авторів)
3. Джерело інформації:
Chmyr, N. V. (2022). Dynamics of endocrine and metabolic changes among patients with coronary artery disease, type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome while treating with telmisartan. *INTERNATIONAL JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY (Ukraine)*, *18*(1), 22-35.
4. Установа, де впроваджено: 3 міська поліклініка м. Львова
5. Термін впровадження: з 14.11.2022р по 03.02.2023р.
6. Загальна кількість спостережень: 52 пацієнти.
7. Ефективність впровадження у співвідношенні з критеріями, викладеними у джерелі інформації:

Показники	За даними розробників	За даними організації, Що впроваджує.
Запропоновано оптимізувати лікування хворих на ІХС та ЦД 2 типу за наявності метаболічного синдрому використанням телмісартану у складі комплексної терапії.	90%	94%

8. Зауваження, пропозиції: Рекомендовано використання з метою покращення ефективності лікування.

«08» лютого 2023р.

Відповідальний за впровадження:
зав. відділення вузьких спеціалістів
Проданчук О.М.

(посада, підпис)

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Головний лікар КНП "5-ої міської
клінічної лікарні м. Львова" Б.М. Матвієв
_____
«__12_____2019р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Актуальність визначення рівня пролактину, кортизолу, тиреотропного гормону гіпофізу в осіб з ІХС в поєднанні з ЦД 2 типу на фоні метаболічного синдрому.
(назва пропозиції для впровадження)
2. Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра пропедевтики внутрішньої медицини №1: м. Львів, вул. Коновальця, 22; 79013.
Автори: проф. Дутка Р.Я. , ас. Чмир Н.В., ас. Леонт'єва З. Я.
(установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по батькові авторів)
3. Джерело інформації: Патогенетичні та клінічні особливості метаболічного синдрому з ожирінням ускладненого хронічною вінцевою(ішемічною) хворобою серця та цукровим діабетом II типу. Р.Я.Дутка, Ю.М. Вендзилович, Н.В.Чмир, С.Ю. Сандурська, О.В. Коноварт Львівський медичний часопис/ Acta Medica Leopoliensia. 2018. №2 С. 10-15.
4. Де і коли впроваджено: 5 МКЛ м. Львова, терапевтичне відділення
5. Термін впровадження: з_01.09.2018р__по__01.11.2019р._____
6. Загальна кількість спостережень: 30
7. Ефективність впровадження у співвідношенні з критеріями, викладеними у джерелі інформації:

Показники	За даними розробників	За даними організації, Що впроваджує.
Запропоновано оптимізувати діагностику пацієнтів з ІХС в поєднанні з ЦД 2 типу на фоні метаболічного синдрому шляхом визначення рівня пролактину, кортизолу, тиреотропного гормону гіпофізу з метою диференційної діагностики наявності чи відсутності поєднаної патології і їх ступеня важкості.	81%	85%

8. Зауваження, пропозиції: Рекомендовано використання з метою покращення діагностики.

Відповідальний за впровадження
заступник головного лікаря К.В. Баса

_____
(підпис)

«01» грудня 2019р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КЗ ЛОР
«Львівського обласного державного клінічного
лікувально-діагностичного ендокринологічного центру»
Заслужений лікар України
Вендзилович Юрій Миронович
Керівник установи, в якій
проведено впровадження

«10» 10 2022р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Застосування телмісартану у складі комплексного лікування пацієнтів з компенсованим ЦД 2 типу та ІХС на грунті МС .
(назва пропозиції для впровадження)
2. Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра пропедевтики внутрішньої медицини
Автори: Н.В.Чмир, Р.Я.Дутка, Ю.М. Вендзилович, О.В. Коноварт, С.Ю. Сандурська,
(установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по батькові авторів)
3. Джерело інформації:
Chmyr, N. V. (2022). Dynamics of endocrine and metabolic changes among patients with coronary artery disease, type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome while treating with telmisartan. *INTERNATIONAL JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY (Ukraine)*, *18*(1), 22-35.
Де і коли впроваджено: Львівський обласний державний клінічний лікувально-діагностичний ендокринологічний центр
4. Термін впровадження: з 03.01.2022р по 01.07.2022р.
5. Загальна кількість спостережень: 51 пацієнт.
6. Ефективність впровадження у співвідношенні з критеріями, викладеними у джерелі інформації:

Показники	За даними розробників	За даними організації, Що впроваджує.
Запропоновано оптимізувати ефективність лікування хворих на ЦД 2 типу та ІХС за наявності метаболічного синдрому застосувавши блокатор рецепторів ангіотензину 2-телмісартан як патогенетично обгрунтований лікарський засіб у складі комплексного лікування пацієнтів із вищезазначеною патологією.	90%	98%

Зауваження, пропозиції: Рекомендовано використання з метою покращення ефективності лікування.

«05» лютого 2022р.

Відповідальний за впровадження:

(підпис)

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КНП
"Городоцька центральна лікарня"
ГМР Львівської області
Фалинський П.О.

09 лютого 2023р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження:
   Визначення рівнів кортизолу, пролактину, тиреотропного гормону гіпофізу та вільного тироксину у пацієнтів з ІХС та ЦД 2 типу на грунті МС – з метою оптимізації діагностично-лікувальної тактики.
2. Установа розробник: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010
   Автори: Р.Я.Дутка, Н.В.Чмир, Г.В. Світлик, З.Р.Леонт'єва.
3. Джерело інформації: Dutka R, Chmyr N, Svitlyk H, Leontieva Z. Prolactin, Cortisol, Free Thyroxine and Thyroid-Stimulating hormone – markers of staging of Metabolic Syndrome as a risk factor of Coronary Artery Disease and type 2 Diabetes Mellitus. Georgian Medical News. 2019; 297: 80-83. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32011300/ PMID: 32011300
4. Установа, де впроваджено: терапевтичне відділення КНП "Городоцька центральна лікарня" ГМР Львівської області.
5. Термін впровадження: з_10.10.2022р__по__06.02.2023р._
6. Загальна кількість спостережень: 32 пацієнти.
7. Ефективність впровадження у співвідношенні з критеріями, викладеними у джерелі інформації: Виявлення у крові пацієнтів з ІХС та ЦД 2 типу на грунті метаболічного синдрому змін рівнів кортизолу, пролактину, тиреотропного гормону гіпофізу та вільного тироксину в залежності від наявності чи відсутності ІХС та ЦД 2 типу дозволило оптимізувати лікувально-діагностичний процес на 92%.
8. Зауваження, пропозиції: рекомендовано використання з метою покращення ефективності лікувально-діагностичного процесу.

«09» лютого 2023р.

Відповідальний за впровадження:

(посада, підпис)

Заступник директора
з медичної частини

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КНП
"Городоцька центральна лікарня"
ГМР Львівської області
Фалинський П.О.

«06» лютого 2023р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження:
   Визначення у периферичній крові рівнів тиреотропного гормону гіпофізу та вільного тироксину у пацієнтів з ІХС та ЦД 2 типу на грунті МС – з метою з'ясування клінічної маніфестації наявного у цих пацієнтів субклінічного гіпотиреозу та оптимізації діагностично-лікувальної тактики.
2. Установа розробник: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010
   Автори: Р.Я.Дутка, Н.В.Чмир, Г.В. Світлик, З.Р.Леонт'єва.
3. Джерело інформації: Dutka R, Chmyr N, Svitlyk H, Leontieva Z. Prolactin, Cortisol, Free Thyroxine and Thyroid-Stimulating hormone – markers of staging of Metabolic Syndrome as a risk factor of Coronary Artery Disease and type 2 Diabetes Mellitus. Georgian Medical News. 2019; 297: 80-83. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32011300/ PMID: 32011300
4. Установа, де впроваджено: поліклінічне відділення КНП "Городоцька центральна лікарня" ГМР Львівської області.
5. Термін впровадження: з_10.10.2022р__по__06.02.2023р._
6. Загальна кількість спостережень: 42 пацієнти.
7. Ефективність впровадження у співвідношенні з критеріями, викладеними у джерелі інформації:
   Виявлення у периферичній крові підвищення значень тиреотропного гормону за наявності нормальних рівнів вільного тироксину у пацієнтів з ІХС та ЦД 2 типу на грунті МС дозволило з'ясувати ризик клінічної маніфестації наявного у цих пацієнтів субклінічного гіпотиреозу та оптимізувати лікувально-діагностичний процес на 95%.
8. Зауваження, пропозиції: Рекомендовано використання з метою покращення ефективності лікувально-діагностичного процесу.

«06» лютого 2023р.

Відповідальний за впровадження:
зав.поліклінічного відділення
Гадзало І.С.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Директор КНП
«Мостиська міська лікарня»
Копач Віктор Зигмундович
«21» березня 2023р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: Визначення рівня пролактину та кортизолу, як складової комплексного обстеження пацієнтів з ІХС та ЦД 2 типу на грунті МС і як маркерів перебігу МС з появою в наступному ЦД та ІХС, з метою оптимізації діагностично-лікувальної тактики та визначення ризику декомпенсації ЦД 2 типу
2. Установа розробник: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010
   Автори: Н.В.Чмир, Р.Я.Дутка, Г.В. Світлик, З.Р.Леонт'єва
3. Джерело інформації:
   Dutka R, Chmyr N, Svitlyk H, Leontieva Z. Prolactin, Cortisol, Free Thyroxine and Thyroid-Stimulating hormone – markers of staging of Metabolic Syndrome as a risk factor of Coronary Artery Disease and type 2 Diabetes Mellitus.Georgian Medical News. 2019; 297: 80-83. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32011300/ PMID: 32011300
4. Установа, що проводить впровадження: КНП «Мостиська міська лікарня», поліклінічне відділення.
5. Термін впровадження: з_23.01.2023р__по__21.03.2023р.
6. Загальна кількість спостережень: 30 пацієнтів.
7. Ефективність впровадження у співвідношенні з критеріями, викладеними у джерелі інформації:

Показники	За даними розробників	За даними організації, що впроваджує.
Запропоновано оптимізувати діагностику хворих на ІХС та ЦД 2 типу за наявності метаболічного синдрому застосувавши визначення рівня пролактину та кортизолу (як складової комплексного обстеження даних пацієнтів і як маркерів перебігу МС з появою в наступному ЦД та ІХС) – з метою оптимізації діагностично-лікувальної тактики та визначення ризику декомпенсації ЦД 2 типу	95%	95%

Зауваження, пропозиції: Рекомендовано використання з метою оптимізації діагностики

«21» березня 2023р.

Відповідальний за впровадження:
Зав поліклінічним відділенням:
Дацко Л.І.
(підпис)

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КНП
«Мостиська міська лікарня»
Копач Віктор Зигмундович
«22» березня 2023р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: Визначення рівня пролактину та кортизолу, як складової комплексного обстеження пацієнтів з ІХС та ЦД 2 типу на грунті МС і як маркерів перебігу МС з появою в наступному ЦД та ІХС, з метою оптимізації діагностично-лікувальної тактики та визначення ризику декомпенсації ЦД 2 типу
2. Установа розробник: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010
   Автори: Н.В.Чмир, Р.Я.Дутка, Г.В. Світлик, З.Р.Леонт'єва
3. Джерело інформації:
   Dutka R, Chmyr N, Svitlyk H, Leontieva Z. Prolactin, Cortisol, Free Thyroxine and Thyroid-Stimulating hormone – markers of staging of Metabolic Syndrome as a risk factor of Coronary Artery Disease and type 2 Diabetes Mellitus.Georgian Medical News. 2019; 297: 80-83. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32011300/ PMID: 32011300
4. Установа, що проводить впровадження: КНП «Мостиська міська лікарня», терапевтичне відділення.
5. Термін впровадження: з_23.01.2023р__по__21.03.2023р.
6. Загальна кількість спостережень: 30 пацієнтів.
7. Ефективність впровадження у співвідношенні з критеріями, викладеними у джерелі інформації:

Показники	За даними розробників	За даними організації, що впроваджує.
Запропоновано оптимізувати діагностику хворих на ІХС та ЦД 2 типу за наявності метаболічного синдрому застосувавши визначення рівня пролактину та кортизолу (як складової комплексного обстеження даних пацієнтів і як маркерів перебігу МС з появою в наступному ЦД та ІХС) – з метою оптимізації діагностично-лікувальної тактики та визначення ризику декомпенсації ЦД 2 типу	95%	95%

Зауваження, пропозиції: Рекомендовано використання з метою оптимізації діагностики

«22» березня 2023р.

Відповідальний за впровадження:
Зав терапевтичним відділенням:
(підпис)

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КНП
«Мостиська міська лікарня»
Копач Віктор Зигмундович
«22» березня 2023р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: Використання телмісартану у складі комплексного лікування АГ у хворих з ІХС та ЦД 2 типу на грунті МС .
2. Установа розробник: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010
   Автор: Н.В.Чмир
3. Джерело інформації:
   Chmyr, N. V. (2022). Dynamics of endocrine and metabolic changes among patients with coronary artery disease, type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome while treating with telmisartan. *INTERNATIONAL JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY (Ukraine)*, *18*(1), 22-35.
4. Установа, що проводить впровадження: КНП «Мостиська міська лікарня», поліклінічне відділення.
5. Термін впровадження: з_23.01.2023р__по__21.03.2023р.
6. Загальна кількість спостережень: 30 пацієнтів.
7. Ефективність впровадження у співвідношенні з критеріями, викладеними у джерелі інформації:

Показники	За даними розробників	За даними організації, що впроваджує.
Запропоновано оптимізувати лікування хворих на ІХС та ЦД 2 типу за наявності метаболічного синдрому застосувавши телмісартан у складі комплексної терапії.	95%	95%

Зауваження, пропозиції: Рекомендовано використання з метою оптимізації діагностики

«22» березня 2023р.

Відповідальний за впровадження:
Зав.поліклінічним відділенням:
Дацко Л.І.
(підпис)

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Генеральний директор
КНП «Львівське територіальне медичне об'єднання
«Клінічна лікарня планового лікування,
реабілітації та паліативної допомоги»
к.м.н. А.Миськів
Керівник установи, в якій
проведено впровадження
«30» 06 2022р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Застосування телмісартану у складі комплексного лікування пацієнтів з АГ, ІХС та компенсованим ЦД 2 типу на грунті МС.
(назва пропозиції для впровадження)
2. Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
кафедра пропедевтики внутрішньої медицини
Автори: Р.Я.Дутка, Н.В.Чмир, З.Р. Леонтєва
(установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по батькові авторів)
3. Джерело інформації:
Chmyr, N. V. (2022). Dynamics of endocrine and metabolic changes among patients with coronary artery disease, type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome while treating with telmisartan. *INTERNATIONAL JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY (Ukraine), 18*(1), 22-35.
4. Де і коли впроваджено: ТМО №2: терапевтичний центр, нефрологічне відділення (5 - МКЛ м. Львова).
5. Термін впровадження: з 01.01.2022р по 30.06.2022р.
6. Загальна кількість спостережень: 51 пацієнт.
7. Ефективність впровадження у співвідношенні з критеріями, викладеними у джерелі інформації:

Показники	За даними розробників	За даними організації, що впроваджує
Запропоновано оптимізувати ефективність лікування хворих на АГ, ІХС та ЦД 2 типу за наявності метаболічного синдрому застосувавши блокатор рецепторів ангіотензину 2-телмісартан як патогенетично обгрунтований лікарський засіб у складі комплексного лікування пацієнтів із вищезазначеною патологією.	90%	95%

8. Зауваження, пропозиції: Рекомендовано використання з метою покращення ефективності лікування.

«30» червня 2022р.

Відповідальний за впровадження:
Медичний директор
Ю.Р.Василишин
(прізвище, ініціали)

Список використаної літератури

1. Швед МІ, Ястремська ІО, Овсійчук РМ. ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНІСТЬ ТА ГІПЕРГЛІКЕМІЯ – ОСНОВНІ ПРЕДИКТОРИ УСКЛАДНЕНОГО ПЕРЕБІГУ ГОСТРОГО ІНФАРКТУ МІОКАРДА У ХВОРИХ ІЗ КОМОРБІДНИМ МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ ТА ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ. Здобутки клінічної і експериментальної медицини [Internet]. 2023 Jan 26;722(4):42–52. Available from: https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/zdobutky-eks-med/article/view/13496
2. Ralapanawa U, Sivakanesan R. Epidemiology and the magnitude of coronary artery disease and acute coronary syndrome: A narrative review. J Epidemiol Glob Health. 2021;11(2):169–77.
3. Fahed G, Aoun L, Zerdan MB, Allam S, Zerdan MB, Bouferraa Y, et al. Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021. Int J Mol Sci. 2022;23(2).
4. Alshammary AF, Alharbi KK, Alshehri NJ, Vennu V. Metabolic Syndrome and Coronary Artery Disease Risk : A Meta-Analysis of Observational Studies. 2021;
5. 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 WRITING GROUP MEMBERS On behalf of the American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. 2021;143:254–743. Available from: http://ahajournals.org
6. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. Diabetes Res Clin Pract [Internet]. 2019;157:107843. Available from: https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843

7. Timmis A, Townsend N, Gale CP, Torbica A, Lettino M, Petersen SE, et al. European society of cardiology: Cardiovascular disease statistics 2019. Eur Heart J. 2020;41(1):12–85.
8. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J. 2020;41(2):255–323.
9. Ralapanawa U, Sivakanesan R. Epidemiology and the Magnitude of Coronary Artery Disease and Acute Coronary Syndrome: A Narrative Review. J Epidemiol Glob Health. 2021;11(2):169–77.
10. Mensah GA, Roth GA, Fuster V. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors: 2020 and Beyond. J Am Coll Cardiol. 2019 Nov 19;74(20):2529–32.
11. Shved MI, Yastremska IO. Correction of Insulin Resistance in Obese Patients With Myocardial Infarction and Comorbid Metabolic Syndrome. Art Med. 2022;22(2):113–9.
12. Skybchik VA, Myzak Y V., Vosukh O V. Risk Factors and Quality of Life in Patients With Stable Angina in Combination With Type 2 Diabetes Mellitus and Different Types of Chronic Heart Failure. Bull Probl Biol Med. 2021;3(1):143.
13. Ziegler D, Porta M, Papanas N, Mota M, Jermendy G, Beltramo E, et al. The Role of Biofactors in Diabetic Microvascular Complications. Curr Diabetes Rev. 2021;18(4).
14. Neumann FJ, Sechtem U, Banning AP, Bonaros N, Bueno H, Bugiardini R, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J. 2020;41(3):407–77.
15. Glezer A, Santana MR, Bronstein MD, Donato J, Jallad RS. The interplay between prolactin and cardiovascular disease. Front Endocrinol (Lausanne). 2023;13(January):1–17.
16. Zhou X, Shi R, Wang J, Shi K, Liu X, Li Y, et al. Characteristics of coronary artery disease in patients with subclinical hypothyroidism: evaluation using

coronary artery computed tomography angiography. 2020; Available from: https://doi.org/10.1186/s12872-021-02116-0

17. 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.
18. Chen T, Xing J, Liu Y. Effects of telmisartan on vascular endothelial function, inflammation and insulin resistance in patients with coronary heart disease and diabetes mellitus. Exp Ther Med. 2018;15(1):909–13.
19. Trotta MC, Ferraro B, Messina A, Panarese I, Gulotta E, Nicoletti GF, et al. Telmisartan cardioprotects from the ischaemic/hypoxic damage through a miR-1-dependent pathway. J Cell Mol Med. 2019;23(10):6635–45.
20. Huang Y, Li Y, Liu Q, Zhang J, Zhang Z, Wu T, et al. Telmisartan attenuates obesity-induced insulin resistance via suppression of AMPK mediated ER stress. Biochem Biophys Res Commun [Internet]. 2020;523(3):787–94. Available from: https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.12.111
21. Wang H, Naghavi M, Allen C, Barber RM, Carter A, Casey DC, et al. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet. 2016;388(10053):1459–544.
22. Bauersachs R, Zeymer U, Brière JB, Marre C, Bowrin K, Huelsebeck M. Burden of Coronary Artery Disease and Peripheral Artery Disease: A Literature Review. Cardiovasc Ther. 2019;2019.
23. Yoon SS (Sarah), Dillon CF, Illoh K, Carroll M. Trends in the Prevalence of Coronary Heart Disease in the U.S. Am J Prev Med [Internet]. 2016 Oct;51(4):437–45. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0749379716001033
24. Yoon SS (Sarah), Dillon CF, Illoh K, Carroll M. Trends in the Prevalence of Coronary Heart Disease in the U.S.: National Health and Nutrition Examination Survey, 2001–2012. Am J Prev Med [Internet].

2016;51(4):437–45. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.amepre.2016.02.023

25. Eisen A, Giugliano RP, Braunwald E. Updates on acute coronary syndrome: A review. Vol. 1, JAMA Cardiology. 2016. p. 718–30.
26. Eisen A, Bhatt DL, Steg PG, Eagle KA, Goto S, Guo J, et al. Angina and Future Cardiovascular Events in Stable Patients With Coronary Artery Disease: Insights From the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry. J Am Heart Assoc [Internet]. 2016 Oct 3;5(10). Available from: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.116.004080
27. Rush CJ, Berry C, Oldroyd KG, Rocchiccioli JP, Lindsay MM, Touyz RM, et al. Prevalence of Coronary Artery Disease and Coronary Microvascular Dysfunction in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. JAMA Cardiol [Internet]. 2021 Oct 1;6(10):1130. Available from: https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/fullarticle/2781078
28. Sechtem U, Brown D, Godo S, Lanza GA, Shimokawa H, Sidik N. Coronary microvascular dysfunction in stable ischaemic heart disease (non-obstructive coronary artery disease and obstructive coronary artery disease). Cardiovasc Res. 2020;116(4):771–86.
29. Alrifai A, Kabach M, Nieves J, Pino J, Chait R. Microvascular coronary artery disease. US Cardiol Rev. 2018;12(1):41–5.
30. Libby P, Pasterkamp G, Crea F, Jang IK. Reassessing the Mechanisms of Acute Coronary Syndromes: The “vulnerable Plaque” and Superficial Erosion. Circ Res. 2019;124(1):150–60.
31. Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007-2017 Cardiovascular Diabetology. Cardiovasc Diabetol [Internet]. 2018;17:83. Available from: https://doi.org/10.1186/s12933-018-0728-6
32. Sattar N, Rawshani A, Franzén S, Rawshani A, Svensson AM, Rosengren A, et al. Age at Diagnosis of Type 2 Diabetes Mellitus and Associations With

Cardiovascular and Mortality Risks: Findings From the Swedish National Diabetes Registry. Circulation. 2019;139(19):2228–37.

33. Anand SS, Islam S, Rosengren A, Franzosi MG, Steyn K, Yusufali AH, et al. Risk factors for myocardial infarction in women and men: insights from the INTERHEART study. Eur Heart J [Internet]. 2008 Apr;29(7):932–40. Available from: https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehn018
34. Maksymets T, Sorochka-Sirko M, Bondarenko O, Karpyshyn N, Bochar O, Bochar V, et al. ANALYSIS THE METABOLIC STATUS OF PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE AND NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE DEPENDING ON BODY MASS INDEX. Wiadomości Lek [Internet]. 2023 Jan;76(1):41–5. Available from: https://wiadlek.pl/wp-content/uploads/archive/2023/01/WLek202301105.pdf
35. Maksymets T, Sorochka M, Bondarenko O, Karpyshyn N, Bochar O, Sklyarov Y. Comparison of metabolic profile of obese non-diabetic patients with coronary artery disease depending on atorvastatin dose. Wiad Lek. 2019;72(5 cz 1):846–50.
36. 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 [Internet]. 2010;375(9733):2215–22. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60484-9
37. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart disease and stroke statistics—2020 update: A report from the American Heart Association. Circulation. 2020. 139-596 p.
38. Hirode G, Wong RJ. Trends in the Prevalence of Metabolic Syndrome in the United States, 2011-2016. JAMA [Internet]. 2020 Jun 23;323(24):2526–8. Available from: https://doi.org/10.1001/jama.2020.4501
39. Alshammary AF, Khalaf Alharbi K, Jameel Alshehri N, Vennu V, Ali Khan I, Khan A. Metabolic Syndrome and Coronary Artery Disease Risk: A Meta-

Analysis of Observational Studies. 2021; Available from: https://doi.org/10.3390/ijerph18041773

40. Nolan PB, Carrick-Ranson G, Stinear JW, Reading SA, Dalleck LC. Prevalence of metabolic syndrome and metabolic syndrome components in young adults: A pooled analysis. Prev Med Reports [Internet]. 2017 Sep;7:211–5. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S221133551730116X
41. Katta N, Loethen T, Lavie CJ, Alpert MA. Obesity and Coronary Heart Disease: Epidemiology, Pathology, and Coronary Artery Imaging. Curr Probl Cardiol [Internet]. 2021;46(3):100655. Available from: https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2020.100655
42. Reaven GM. Role of Insulin Resistance in Human Disease. Diabetes [Internet]. 1988 Dec 1;37(12):1595–607. Available from: https://diabetesjournals.org/diabetes/article/37/12/1595/8592/Role-of-Insulin-Resistance-in-Human-Disease
43. Alberti KGM, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. Lancet [Internet]. 2005 Sep;366(9491):1059–62. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673605674028
44. Szychlińska M, Gontarz-Nowak K, Matuszewski W, Myszka-Podgórska K, Bandurska-Stankiewicz E. Diagnostic criteria for metabolic syndrome: A historical overview. Pol Ann Med [Internet]. 2020;27(2):244–9. Available from: https://doi.org/10.29089/2020.20.00137
45. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. In: Lancet. Elsevier Limited; 2005. p. 1415–28.
46. Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. 2018;9:1–8.
47. Després JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. Nature. 2006;444(7121):881–7.
48. Balkau B, Valensi P, Eschwège E, Slama G. A review of the metabolic

syndrome. Diabetes Metab. 2007;33(6):405–13.

49. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome. Circulation [Internet]. 2009 Oct 20;120(16):1640–5. Available from: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644
50. Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, et al. The Metabolic Syndrome and Cardiovascular Risk. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2010 Sep;56(14):1113–32. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109710026380
51. McQueen MJ, Hawken S, Wang X, Ounpuu S, Sniderman A, Probstfield J, et al. Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins as risk markers of myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): a case-control study. Lancet [Internet]. 2008 Jul;372(9634):224–33. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673608610764
52. Alshammary AF, Alharbi KK, Alshehri NJ, Vennu V, Ali Khan I. Metabolic Syndrome and Coronary Artery Disease Risk: A Meta-Analysis of Observational Studies. Int J Environ Res Public Health [Internet]. 2021 Feb 11;18(4):1773. Available from: https://www.mdpi.com/1660-4601/18/4/1773
53. Liang Y, Wang M, Wang C, Liu Y, Naruse K, Takahashi K. The Mechanisms of the Development of Atherosclerosis in Prediabetes. 2021;
54. Blaha MJ, DeFilippis AP. Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). J Am Coll Cardiol [Internet]. 2021 Jun;77(25):3195–216. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109721050476
55. Climent B, Santiago E, Sánchez A, Muñoz-Picos M, Pérez–Vizcaíno F, García-Sacristán A, et al. Metabolic syndrome inhibits store-operated Ca2+ entry and calcium-induced calcium-release mechanism in coronary artery smooth muscle. Biochem Pharmacol [Internet]. 2020 Dec;182:114222. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006295220304585
56. Katsimardou A, Imprialos K, Stavropoulos K, Sachinidis A, Doumas M,

Athyros V. Hypertension in Metabolic Syndrome : Novel Insights. 2019;1–7.

57. Cuspidi C, Sala C, Tadic M, Gherbesi E, Grassi G, Mancia G. Pre-hypertension and subclinical carotid damage: a meta-analysis. J Hum Hypertens [Internet]. 2019 Jan 21;33(1):34–40. Available from: http://www.nature.com/articles/s41371-018-0114-6

58. Mahbuba S, Mohsin F, Rahat F, Nahar J, Begum T, Nahar N. Descriptive epidemiology of metabolic syndrome among obese adolescent population. Vol. 12, Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews. 2018. p. 369–74.

59. Press D. Stable ischemic heart disease in women : current perspectives. 2017;701–9.

60. Kris K, Olesen W, Madsen M, Gyldenkerne C, Gro Thrane P, Thim T, et al. Ten-year cardiovascular risk in diabetes patients without obstructive coronary artery disease: a retrospective Western Denmark cohort study. Available from: https://doi.org/10.1186/s12933-021-01212-x

61. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. Diabetes Res Clin Pract [Internet]. 2022 Jan;183:109119. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168822721004782

62. Liu J, Guan L, Zhao M, Li Q, Song A, Gao L, et al. Association Between the Triglyceride–Glucose Index and Outcomes of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Large-Scale Health Management Cohort Study. Diabetes, Metab Syndr Obes Targets Ther [Internet]. 2021 Jun;Volume 14:2829–39. Available from: https://www.dovepress.com/association-between-the-triglyceridеglucose-index-and-outcomes-of-nona-peer-reviewed-fulltext-article-DMSO

63. Tsatsoulis A, Paschou SA. Metabolically Healthy Obesity : Criteria , Epidemiology , Controversies , and Consequences. 2020;

64. Yuan D, Zhang C, Jia S, Liu Y, Jiang L, Xu L, et al. Nutrition , Metabolism

& Cardiovascular Diseases Predictive value of free triiodothyronine (FT3) to free thyroxine (FT4) ratio in long-term outcomes of euthyroid patients with three- vessel coronary artery disease. 2020;(xxxx).

65. Gui M-H, Ling Y, Liu L, Jiang J-J, Li X-Y, Gao X. Effect of Metabolic Syndrome Score, Metabolic Syndrome, and Its Individual Components on the Prevalence and Severity of Angiographic Coronary Artery Disease. Chin Med J (Engl) [Internet]. 2017 Mar 20;130(6):669–77. Available from: https://journals.lww.com/00029330-201703200-00008
66. Nilsson PM. Arterial Stiffness, the Metabolic Syndrome, and the Brain. Am J Hypertens [Internet]. 2018 Jan 1;31(1):24–6. Available from: https://academic.oup.com/ajh/article/31/1/24/4108124
67. Yamada MH, Fujihara K, Kodama S, Sato T, Osawa T, Yaguchi Y, et al. Associations of Systolic Blood Pressure and Diastolic Blood Pressure With the Incidence of Coronary Artery Disease or Cerebrovascular Disease According to Glucose Status. Diabetes Care [Internet]. 2021 Sep 1;44(9):2124–31. Available from: https://diabetesjournals.org/care/article/44/9/2124/138834/Associations-of-Systolic-Blood-Pressure-and
68. Gurka MJ, Golden SH, Musani SK, Sims M, Vishnu A, Guo Y, et al. Independent associations between a metabolic syndrome severity score and future diabetes by sex and race: the Atherosclerosis Risk In Communities Study and Jackson Heart Study. Diabetologia [Internet]. 2017 Jul 4;60(7):1261–70. Available from: http://link.springer.com/10.1007/s00125-017-4267-6
69. Huh JH, Ahn SG, Kim YI, Go T, Sung K-C, Choi JH, et al. Impact of Longitudinal Changes in Metabolic Syndrome Status over 2 Years on 10-Year Incident Diabetes Mellitus. Diabetes Metab J [Internet]. 2019;43(4):530. Available from: http://e-dmj.org/journal/view.php?doi=10.4093/dmj.2018.0111
70. Zhao J, Zhang Y, Wei F, Song J, Cao Z, Chen C, et al. Triglyceride is an

independent predictor of type 2 diabetes among middle-aged and older adults: a prospective study with 8-year follow-ups in two cohorts. J Transl Med [Internet]. 2019 Dec 3;17(1):403. Available from: https://translational-medicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12967-019-02156-3

71. Care D, Suppl SS. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. Diabetes Care [Internet]. 2021 Jan 1;44(Supplement_1):S15–33. Available from: https://diabetesjournals.org/care/article/44/Supplement_1/S15/30859/2-Classification-and-Diagnosis-of-Diabetes
72. 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.
73. Li W, Wang D, Wang X, Gong Y, Cao S, Yin X, et al. The association of metabolic syndrome components and diabetes mellitus: evidence from China National Stroke Screening and Prevention Project. BMC Public Health [Internet]. 2019 Dec 14;19(1):192. Available from: https://bmcpublichealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12889-019-6415-z
74. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. Diabetes Care [Internet]. 2021 Jan 1;44(Supplement_1):S15–33. Available from: https://diabetesjournals.org/care/article/44/Supplement_1/S15/30859/2-Classification-and-Diagnosis-of-Diabetes
75. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. Diabetes Care [Internet]. 2019 Jan 1;42(Supplement_1):S13–28. Available from: https://diabetesjournals.org/care/article/42/Supplement_1/S13/31150/2-Classification-and-Diagnosis-of-Diabetes
76. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. Diabetes Care [Internet]. 2021 Jan

1;44(Supplement_1):S15–33. Available from: https://diabetesjournals.org/care/article/44/Supplement_1/S15/30859/2-Classification-and-Diagnosis-of-Diabetes

77. Cornwall MW, Warren M, Witty W. Association of Risk Factors with Receiving a Foot Check in People With Diabetes: NHANES 2013-2016. Prim Care Diabetes [Internet]. 2021 Feb;15(1):126–31. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1751991820302278
78. Xu G, You D, Wong L, Duan D, Kong F, Zhang X, et al. Risk of all-cause and CHD mortality in women versus men with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Eur J Endocrinol [Internet]. 2019 Apr;180(4):243–55. Available from: https://academic.oup.com/ejendo/article/180/4/243/6653669
79. 3. Prevention or Delay of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. Diabetes Care [Internet]. 2021 Jan 1;44(Supplement_1):S34–9. Available from: https://diabetesjournals.org/care/article/44/Supplement_1/S34/30895/3-Prevention-or-Delay-of-Type-2-Diabetes-Standards
80. Serhiyenko VA, Serhiyenko AA. Cardiac autonomic neuropathy: Risk factors, diagnosis and treatment. World J Diabetes. 2018;9(1):1–24.
81. Labazi H, Trask AJ. Coronary microvascular disease as an early culprit in the pathophysiology of diabetes and metabolic syndrome. Pharmacol Res [Internet]. 2017 Sep;123:114–21. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2017.07.004
82. Olesen KKW, Madsen M, Gyldenkerne C, Thrane PG, Thim T, Jensen LO, et al. Ten-year cardiovascular risk in diabetes patients without obstructive coronary artery disease: a retrospective Western Denmark cohort study. Cardiovasc Diabetol. 2021;20(1).
83. Eisen A, Bhatt DL, Steg PG, Eagle KA, Goto S, Guo J, et al. Angina and future cardiovascular events in stable patients with coronary artery disease: Insights from the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health

(REACH) registry. J Am Heart Assoc. 2016;5(10).

84. Olesen KKW, Madsen M, Gyldenkerne C, Thrane PG, Thim T, Jensen LO, et al. Ten-year cardiovascular risk in diabetes patients without obstructive coronary artery disease: a retrospective Western Denmark cohort study. Cardiovasc Diabetol [Internet]. 2021 Dec 21;20(1):23. Available from: https://cardiab.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12933-021-01212-x

85. Mosenzon O, Alguwaihes A, Leon JLA, Bayram F, Darmon P, Davis TME, et al. CAPTURE: a multinational, cross-sectional study of cardiovascular disease prevalence in adults with type 2 diabetes across 13 countries. Cardiovasc Diabetol [Internet]. 2021;20(1):1–13. Available from: https://doi.org/10.1186/s12933-021-01344-0

86. Low Wang CC, Hess CN, Hiatt WR, Goldfine AB. Clinical Update: Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus. Circulation [Internet]. 2016 Jun 14;133(24):2459–502. Available from: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022194

87. Olesen KKW, Madsen M, Gyldenkerne C, Thrane PG, Thim T, Jensen LO, et al. Ten-year cardiovascular risk in diabetes patients without obstructive coronary artery disease: a retrospective Western Denmark cohort study. Cardiovasc Diabetol [Internet]. 2021 Dec 21;20(1):23. Available from: https://doi.org/10.1186/s12933-021-01212-x

88. Chung WK, Erion K, Florez JC, Hattersley AT, Hivert M, Lee CG, et al. Precision medicine in diabetes: a Consensus Report from the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) ADOPT A Diabetes Outcome Progression Trial DPP Diabetes Prevention Program DPP4i Dipeptidyl pepti. Diabetologia. 2020;63(9):1671–93.

89. Serhiyenko VA, Serhiyenko LM, Sehin VB, Serhiyenko AA. Effect of alpha-lipoic acid on arterial stiffness parameters in type 2 diabetes mellitus patients with cardiac autonomic neuropathy. Endocr Regul. 2021;55(4):224–33.

90. Serhiyenko VA, Serhiyenko AA. Cardiac autonomic neuropathy: Risk

factors, diagnosis and treatment. World J Diabetes [Internet]. 2018 Jan 15;9(1):1–24. Available from: http://dx.doi.org/10.4239/wjd.v9.i1.1

91. Serhiyenko V, Hotsko M, Serhiyenko A, Snitynska O, Serhiyenko L, Segin V. The Impact of Alpha-Lipoic Acid on Insulin Resistance and Inflammatory Parameters in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Cardiac Autonomic Neuropathy. Am J Intern Med. 2020;8(5):197.
92. Ormazabal V, Nair S, Elfeky O, Aguayo C, Salomon C, Zuñiga FA. Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease. Cardiovasc Diabetol [Internet]. 2018;17(1):1–14. Available from: https://doi.org/10.1186/s12933-018-0762-4
93. McCracken E, Monaghan M, Sreenivasan S. Pathophysiology of the metabolic syndrome. Clin Dermatol [Internet]. 2018;36(1):14–20. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.clindermatol.2017.09.004
94. Kane JP, Pullinger CR, Goldfine ID, Malloy MJ. Dyslipidemia and diabetes mellitus: Role of lipoprotein species and interrelated pathways of lipid metabolism in diabetes mellitus. Curr Opin Pharmacol. 2021 Dec 1;61:21–7.
95. Katsiki N, Mikhailidis DP, Banach M. Leptin, cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus [Internet]. Vol. 39, Acta Pharmacologica Sinica. 2018. Available from: www.chinaphar.com
96. Ortiz R, Kluwe B, Lazarus S, Teruel MN, Joseph JJ. Cortisol and cardiometabolic disease: a target for advancing health equity. Trends Endocrinol Metab [Internet]. 2022 Nov;33(11):786–97. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1043276022001618
97. Ortiz R, Kluwe B, Odei JB, Echouffo Tcheugui JB, Sims M, Kalyani RR, et al. The association of morning serum cortisol with glucose metabolism and diabetes: The Jackson Heart Study. Psychoneuroendocrinology [Internet]. 2019 May;103:25–32. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0306453018307157
98. Karaca Z, Grossman A, Kelestimur F. Investigation of the Hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) axis : a contemporary synthesis. 2021;179–204.

99. Kwok MK, Kawachi I, Rehkopf D, Schooling CM. The role of cortisol in ischemic heart disease, ischemic stroke, type 2 diabetes, and cardiovascular disease risk factors: a bi-directional Mendelian randomization study. BMC Med [Internet]. 2020 Dec 27;18(1):363. Available from: https://bmcmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-020-01831-3

100. Incollingo Rodriguez AC, Epel ES, White ML, Standen EC, Seckl JR, Tomiyama AJ. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation and cortisol activity in obesity: A systematic review. Psychoneuroendocrinology [Internet]. 2015;62:301–18. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.08.014

101. Szpunar MJ, Parry BL. A systematic review of cortisol, thyroid-stimulating hormone, and prolactin in peripartum women with major depression. Vol. 21, Archives of Women's Mental Health. Springer-Verlag Wien; 2018. p. 149–61.

102. Gecaite-Stonciene J, Hughes BM, Kazukauskiene N, Bunevicius A, Burkauskas J, Neverauskas J, et al. Cortisol response to psychosocial stress, mental distress, fatigue and quality of life in coronary artery disease patients. Sci Rep [Internet]. 2022;12(1):1–12. Available from: https://doi.org/10.1038/s41598-022-23712-w

103. Pavliukovych ND, Pavliukovych O V., Shuper VO, Zaliavska O V. Role of hypercortisolemia in the comorbid course of coronary artery disease, diabetes mellitus type 2 and anemia. Bukovinian Med Her. 2020;24(3 (95)):68–72.

104. Pavliukovych ND, Pavliukovych OV, Buriak OG. Glucocorticoid Function of Adrenal Glands in Patients With Coronary Artery Disease, Diabetes Mellitus Type 2 and Anemia. Biol Markers Fundam Clin Med (collection Abstr. 2018;2(1):58–9.

105. Greff MJE, Levine JM, Abuzgaia AM, Elzagallaai AA, Rieder MJ, van Uum SHM. Hair cortisol analysis: An update on methodological considerations and clinical applications. Clin Biochem [Internet]. 2019 Jan;63:1–9.

Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0009912018307306

106. Bergquist SH, Wang D, Roberts DL, Moore MA. Hair cortisol, perceived stress, and resilience as predictors of coronary arterial disease. Stress Heal [Internet]. 2022 Aug 22;38(3):453–62. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/smi.3106
107. Schutte R, Schwartz J, Nafisa A, Stomby A, Se AS, Strömberg S, et al. Standard Modifiable Cardiovascular Risk Factors Mediate the Association Between Elevated Hair Cortisol Concentrations and Coronary Artery Disease. Front Cardiovasc Med | www.frontiersin.org [Internet]. 2022;1:765000. Available from: www.frontiersin.org
108. 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. Falhammar H, editor. Int J Endocrinol [Internet]. 2022 Jun 18;2022:1–9. Available from: https://www.hindawi.com/journals/ije/2022/5680170/
109. Almeida C, Monteiro C, Silvestre S. Inhibitors of 11β-Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1 as Potential Drugs for Type 2 Diabetes Mellitus—A Systematic Review of Clinical and In Vivo Preclinical Studies. Sci Pharm [Internet]. 2021 Jan 5;89(1):5. Available from: https://www.mdpi.com/2218-0532/89/1/5
110. Kokkinos A, Lambadiari V, Cooney GJ, Rutter GA, Akalestou E, Genser L. Glucocorticoid Metabolism in Obesity and Following Weight Loss. Front Endocrinol | www.frontiersin.org [Internet]. 2020;11:59. Available from: www.frontiersin.org
111. Ronchetti S, Migliorati G, Bruscoli S, Riccardi C. Defining the role of glucocorticoids in inflammation. Clin Sci [Internet]. 2018 Jul 31;132(14):1529–43. Available from: https://portlandpress.com/clinsci/article/132/14/1529/71680/Defining-the-role-of-glucocorticoids-in
112. Gecaite-Stonciene J, Hughes BM, Kazukauskiene N, Bunevicius A,

Burkauskas J, Neverauskas J, et al. Cortisol response to psychosocial stress, mental distress, fatigue and quality of life in coronary artery disease patients. Sci Rep [Internet]. 2022 Nov 12;12(1):19373. Available from: https://www.nature.com/articles/s41598-022-23712-w

113. Morelli V, Arosio M, Chiodini I. Cardiovascular mortality in patients with subclinical Cushing. Ann Endocrinol (Paris) [Internet]. 2018 Jun;79(3):149–52. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003426618300301
114. Rahimi L, Rajpal A, Ismail-Beigi F. Glucocorticoid-Induced Fatty Liver Disease. Diabetes, Metab Syndr Obes Targets Ther [Internet]. 2020 Apr;Volume 13:1133–45. Available from: https://www.dovepress.com/glucocorticoid-induced-fatty-liver-disease-peer-reviewed-article-DMSO
115. Li J, Li L, Guo D, Li S, Zeng Y, Liu C, et al. Triglyceride metabolism and angiopoietin-like proteins in lipoprotein lipase regulation. Clin Chim Acta [Internet]. 2020 Apr;503:19–34. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0009898119321989
116. Vojnović Milutinović D, Teofilović A, Veličković N, Brkljačić J, Jelača S, Djordjevic A, et al. Glucocorticoid signaling and lipid metabolism disturbances in the liver of rats treated with 5α-dihydrotestosterone in an animal model of polycystic ovary syndrome. Endocrine [Internet]. 2021 May 15;72(2):562–72. Available from: https://link.springer.com/10.1007/s12020-020-02600-1
117. Pirchio R, Graziadio C, Colao A, Pivonello R, Auriemma RS. Metabolic effects of prolactin. Front Endocrinol (Lausanne) [Internet]. 2022 Sep 27;13. Available from: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2022.1015520/full
118. Grattan DR. The hypothalamo-prolactin axis. Vol. 226, Journal of Endocrinology. 2015.
119. Corona G, Rastrelli G, Comeglio P, Guaraldi F, Mazzatenta D, Sforza A, et

al. The metabolic role of prolactin: systematic review, meta-analysis and preclinical considerations. Expert Rev Endocrinol Metab [Internet]. 2022 Nov 2;17(6):533–45. Available from: https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/17446651.2022.2144829

120. Macotela Y, Ruiz-Herrera X, Vá Zquez-Carrillo DI, Ramírez-Hernandez G, Martínez De La Escalera G, Clapp C. The beneficial metabolic actions of prolactin. 2022;
121. Wang T, Xu Y, Xu M, Ning G, Lu J, Dai M, et al. Original Contribution Circulating Prolactin and Risk of Type 2 Diabetes : A Prospective Study. 2016;184(4):295–301.
122. Manshaei N, Shakibaei F, Fazilati M, Salavati H, Negahdary M, Palizban A. An investigation of the association between the level of prolactin in serum and type II diabetes. Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev. 2019 Sep 1;13(5):3035–41.
123. Li J, Rice MS, Huang T, Hankinson SE, Clevenger C V, Hu FB, et al. Circulating prolactin concentrations and risk of type 2 diabetes in US women. 2018;2549–60.
124. Liu J, Liu J, Zhang L, Fu J, Wang Q, Wang G. Circulating prolactin level is increased in metabolically healthy obesity. 2021;484–91.
125. Faria de Castro L, Alves dos Santos Á, Augusto Casulari L, Ansaneli Naves L, Amorim Amato A. Association between variations of physiological prolactin serum levels and the risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. Diabetes Res Clin Pract. 2020 Aug 1;166.
126. 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 [Internet]. 2020 Feb 9;67(2):331–43. Available from: http://link.springer.com/10.1007/s12020-019-02170-x
127. Balbach L, Wallaschofski H, Völzke H, Nauck M, Dörr M, Haring R. Serum prolactin concentrations as risk factor of metabolic syndrome or type 2

diabetes? Vol. 13, BMC Endocrine Disorders. 2013.

128. Hunter DJ, Sc D, Lee CC, Rifai N, Ph D, Buring JE, et al. Sex Hormone–Binding Globulin and Risk of Type 2 Diabetes in Women and Men. 2009;
129. Manshaei N, Shakibaei F, Fazilati M, Salavati H, Negahdary M, Palizban A. An investigation of the association between the level of prolactin in serum and type II diabetes. Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev [Internet]. 2019 Sep;13(5):3035–41. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1871402118302649
130. Schwetz V, Librizzi R, Trummer C, Theiler G, Stiegler C, Pieber TR, et al. Treatment of hyperprolactinaemia reduces total cholesterol and LDL in patients with prolactinomas. Vol. 32, Metabolic Brain Disease. 2017. p. 155–61.
131. Macotela Y, Triebel J, Clapp C. Time for a New Perspective on Prolactin in Metabolism. Trends Endocrinol Metab [Internet]. 2020;31(4):276–86. Available from: https://doi.org/10.1016/j.tem.2020.01.004
132. Ruiz-herrera X, R EADL, Lerma-alvarado RM, Arnold E, Mart G. Prolactin Promotes Adipose Tissue Fitness and Insulin Sensitivity in Obese Males ´. 2017;158(October 2016):56–68.
133. Liu J, Wang Q, Zhang L, Fu J, An Y, Meng H, et al. Increased Prolactin is an Adaptive Response to Protect Against Metabolic Disorders in Obesity. Endocr Pract [Internet]. 2021 Jul;27(7):728–35. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1530891X21000070
134. Faria de Castro L, Alves dos Santos Á, Augusto Casulari L, Ansaneli Naves L, Amorim Amato A. Association between variations of physiological prolactin serum levels and the risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. Diabetes Res Clin Pract [Internet]. 2020 Aug;166:108247. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168822720304976
135. Lopez-Vicchi F, De Winne C, Brie B, Sorianello E, Ladyman SR, Becu-Villalobos D. Metabolic functions of prolactin: Physiological and

pathological aspects. J Neuroendocrinol [Internet]. 2020 Nov 24;32(11). Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jne.12888

136. Robles-osorio ML, García-franco R, Núñez-amaro CD, Triebel J, Clapp C. Basis and design of a randomized Clinical trial to Evaluate the Effect of levosulpiride on retinal alterations in Patients With diabetic retinopathy and diabetic Macular Edema. 2018;9(May):1–8.
137. Wagner R, Heni M, Linder K, Ketterer C, Peter A, Böhm A, et al. Age-dependent association of serum prolactin with glycaemia and insulin sensitivity in humans. Acta Diabetol. 2014 Feb;51(1):71–8.
138. Ad- D. Bromocriptine: A Sympatholytic, D2-Dopamine Agonist for the Treatment of Type 2 Diabetes. 2011;34:789–94.
139. Furigo IC, Suzuki MF, Oliveira E, Ramos-lobo AM, Pedroso A, Alencar A De, et al. Suppression of Prolactin Secretion Partially Explains the Antidiabetic Effect of Bromocriptine in ob/ob Mice. 2019;160(June 2018):193–204.
140. Manshaei N, Shakibaei F, Fazilati M, Salavati H. Diabetes & Metabolic Syndrome : Clinical Research & Reviews An investigation of the association between the level of prolactin in serum and type II diabetes. Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev [Internet]. 2018; Available from: https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.07.007
141. Rastrelli G, Corona G, Maggi M. The role of prolactin in andrology: what is new? Vol. 16, Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders. Springer New York LLC; 2015. p. 233–48.
142. Care E, Krogh J, Selmer C, Torp-pedersen C, Gislason H, Kistorp C, et al. Hyperprolactinemia and the Association with All-Cause Mortality and Cardiovascular Mortality. 2017;
143. Georgiopoulos G, Lambrinoudaki I, Athanasouli F, Armeni E, Koliviras A, Augoulea A, et al. Prolactin as a predictor of endothelial dysfunction and arterial stiffness progression in menopause. Nat Publ Gr [Internet]. 2017;31(8):520–4. Available from: http://dx.doi.org/10.1038/jhh.2017.15

144. Grattan DR. 60 YEARS OF NEUROENDOCRINOLOGY: The hypothalamo-prolactin axis. Vol. 226, Journal of Endocrinology. 2015. p. T101–22.
145. Li J, Rice MS, Huang T, Hankinson SE, Clevenger C V., Hu FB, et al. Circulating prolactin concentrations and risk of type 2 diabetes in US women. Diabetologia [Internet]. 2018 Dec 11;61(12):2549–60. Available from: http://link.springer.com/10.1007/s00125-018-4733-9
146. Haring R, Friedrich N, Völzke H, Vasan RS, Felix SB, Dörr M, et al. Positive association of serum prolactin concentrations with all-cause and cardiovascular mortality. Eur Heart J. 2014;35(18):1215–21.
147. Therkelsen KE, Abraham TM, Pedley A, Massaro JM, Sutherland P, Hoffmann U, et al. Association Between Prolactin and Incidence of Cardiovascular Risk Factors in the Framingham Heart Study. J Am Heart Assoc [Internet]. 2016 Feb 23 [cited 2021 Jan 3];5(2). Available from: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.115.002640
148. Wang T, Xu Y, Xu M, Ning G, Lu J, Dai M, et al. Circulating Prolactin and Risk of Type 2 Diabetes: A Prospective Study. Am J Epidemiol. 2016 Aug 15;184(4):295–301.
149. Therkelsen KE, Abraham TM, Pedley A, Massaro JM, Sutherland P, Hoffmann U, et al. Association Between Prolactin and Incidence of Cardiovascular Risk. 2016;(Cvd):1–11.
150. Therkelsen KE, Abraham TM, Pedley A, Masor JM, Sutherland P, Hoffmann U, et al. Association between prolactin and incidence of cardiovascular risk factors in the Framingham Heart Study. J Am Heart Assoc [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2021 Jan 3];5(2):1–10. Available from: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.115.002640
151. Teixeira P de F dos S, dos Santos PB, Pazos-Moura CC. The role of thyroid hormone in metabolism and metabolic syndrome. Ther Adv Endocrinol Metab [Internet]. 2020 Jan 13;11:204201882091786. Available from: http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2042018820917869

152. Pankiv VI, Yuzvenko TY, Pankiv IV. Thyroid volume and nodules in patients with impaired fasting glucose and type 2 diabetes mellitus. Int J Endocrinol. 2022;18(5):273–7.
153. Ruiz-Herrera X, De Los Ríos EA, Díaz JM, Lerma-Alvarado RM, De La Escalera LM, López-Barrera F, et al. Prolactin promotes adipose tissue fitness and insulin sensitivity in obese males. Endocrinology. 2017 Jan 1;158(1):56–68.
154. Macotela Y, Triebel J, Clapp C. Time for a New Perspective on Prolactin in Metabolism. Trends Endocrinol Metab [Internet]. 2020 Apr;31(4):276–86. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1043276020300047
155. Reuwer AQ, Twickler MTB, Hutten BA, Molema FW, Wareham NJ, Dallinga-Thie GM, et al. Prolactin levels and the risk of future coronary artery disease in apparently healthy men and women. Circ Cardiovasc Genet. 2009 Aug;2(4):389–95.
156. Lopez-Vicchi F, De Winne C, Brie B, Sorianello E, Ladyman SR, Becu-Villalobos D. Metabolic functions of prolactin: Physiological and pathological aspects. J Neuroendocrinol. 2020;32(11):0–3.
157. Urbanovych AM, Kostitska IO, Zhurakivska OY. Prediction of Arterial Hypertension Development in Patients With Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus Using Logistic Regression. World Med Biol. 2019;15(68):131.
158. Vaideeswar P, Singaravel S, Gupte P. The thyroid in ischemic heart disease : An autopsy study. Indian Heart J [Internet]. 2018;70:S489–91. Available from: https://doi.org/10.1016/j.ihj.2018.07.015
159. Delisle BP, Vargas F, Renee Boychuk C, Aizawa Y, Yamakawa H, Kato TS, et al. Thyroid Hormone Plays an Important Role in Cardiac Function: From Bench to Bedside. 2021; Available from: www.frontiersin.org
160. Chang Y-C, Hua S-C, Chang C-H, Kao W-Y, Lee H-L, Chuang L-M, et al. High TSH Level within Normal Range Is Associated with Obesity,

Dyslipidemia, Hypertension, Inflammation, Hypercoagulability, and the Metabolic Syndrome: A Novel Cardiometabolic Marker. J Clin Med [Internet]. 2019 Jun 7;8(6):817. Available from: https://www.mdpi.com/2077-0383/8/6/817

161. Bano A, Chaker L, Mattace-Raso FUS, Van Der Lugt A, Ikram MA, Franco OH, et al. Thyroid Function and the Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Morbidity and Mortality: The Rotterdam Study. Circ Res. 2017;121(12).
162. Teixeira P de F dos S, dos Santos PB, Pazos-Moura CC. The role of thyroid hormone in metabolism and metabolic syndrome. Ther Adv Endocrinol Metab. 2020;11.
163. Chatzitomaris A. Thyroid Allostasis – Adaptive Responses of Thyrotropic Feedback Control to Conditions of Strain , Stress , and Developmental Programming. 2017;8(July):1–28.
164. He J, Lai Y, Yang J, Yao Y, Li Y, Teng W, et al. The Relationship Between Thyroid Function and Metabolic Syndrome and Its Components: A Cross-Sectional Study in a Chinese Population. 2021;12:1. Available from: www.frontiersin.org
165. Bochar, O. M., Sklyarova, H. Y., Abrahamovych, K. Y., Hromnats' ka, N. M., Bochar, V. T., & Sklyarov EY. METABOLIC SYNDROME, OVERWEIGHT, HYPERLEPTINEMIA IN CHILDREN AND ADULTS. Wiad Lek (Warsaw, Pol 1960). 2021;74(2):313–6.
166. Jang J, Kim Y, Shin J, Lee SA, Choi Y, Park EC. Association between thyroid hormones and the components of metabolic syndrome. BMC Endocr Disord. 2018;18(1):1–9.
167. Du F-M, Kuang H-Y, Duan B-H, Liu D-N, Yu X-Y. Associations Between Thyroid Hormones Within the Euthyroid Range and Indices of Obesity in Obese Chinese Women of Reproductive Age. Metab Syndr Relat Disord [Internet]. 2019 Oct 1;17(8):416–22. Available from: https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/met.2019.0036
168. Bochar OM, Sklyarova HY, Abrahamovych KY, Hromnats'ka NM, Bochar

VT, Sklyarov EY. Metabolic Syndrome, Overweight, Hyperleptinemia in Children and Adults. Wiad Lek. 2021;74(2):313–6.

169. Rosenbaum M, Hirsch J, Murphy E, Leibel RL. Effects of changes in body weight on carbohydrate metabolism , catecholamine excretion , and thyroid function 1 – 4. 2018;(March).
170. Zhou X, Shi R, Wang J, Shi K, Liu X, Li Y, et al. Characteristics of coronary artery disease in patients with subclinical hypothyroidism : evaluation using coronary artery computed tomography angiography. BMC Cardiovasc Disord [Internet]. 2021;1–12. Available from: https://doi.org/10.1186/s12872-021-02116-0
171. Tasdighi E, Mehr AZ, Behnagh AK, Arefizadeh R, Dehaki MG, Ghaemmaghami Z, et al. The association between thyroid hormone levels, and coronary slow flow phenomenon and coronary artery disease in euthyroid patients. Int Cardiovasc Res J. 2020;14(1).
172. Vikhe VB, Kanitkar SA, Tamakuwala KK, Gaikwad AN, Kalyan M, Agarwal RR. Thyroid dysfunction in patinets with type 2 dibates mellitus at tertiary care centre. Natl J Med Res. 2013;3(4):2–5.
173. Mehran L, Amouzegar A, Rahimabad P, Tohidi M, Tahmasebinejad Z, Azizi F. Thyroid Function and Metabolic Syndrome: A Population-Based Thyroid Study. Horm Metab Res [Internet]. 2017 Mar 28;49(3):192–200. Available from: http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0042-117279
174. Ding X, Zhao Y, Zhu C-Y, Wu L-P, Wang Y, Peng Z-Y, et al. The association between subclinical hypothyroidism and metabolic syndrome: an update meta-analysis of observational studies. Endocr J [Internet]. 2021;68(9):EJ20-0796. Available from: https://www.jstage.jst.go.jp/article/endocrj/68/9/68_EJ20-0796/_article
175. Liu Y-Y, Milanesi A, Brent GA. Thyroid Hormones. In: Hormonal Signaling in Biology and Medicine [Internet]. Elsevier; 2020. p. 487–506. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128138144000213
176. Omidi N, Khorgami M, Tajrishi FZ, Seyedhoseinpour A, Pasbakhsh P. The

Role of Thyroid Diseases and their Medications in Cardiovascular Disorders: A Review of the Literature. Curr Cardiol Rev [Internet]. 2020 May 19;16(2):103–16. Available from: https://www.eurekaselect.com/175427/article

177. Vale C, Neves JS, von Hafe M, Borges-Canha M, Leite-Moreira A. The Role of Thyroid Hormones in Heart Failure. Cardiovasc Drugs Ther [Internet]. 2019 Apr 7;33(2):179–88. Available from: http://link.springer.com/10.1007/s10557-019-06870-4
178. Wang X, Wang H, Yan L, Yang L, Xue Y, Yang J, et al. The Positive Association between Subclinical Hypothyroidism and Newly-Diagnosed Hypertension Is More Explicit in Female Individuals Younger than 65. Endocrinol Metab [Internet]. 2021 Aug 31;36(4):778–89. Available from: http://e-enm.org/journal/view.php?doi=10.3803/EnM.2021.1101
179. Neves JS, Vale C, von Hafe M, Borges-Canha M, Leite AR, Almeida-Coelho J, et al. Thyroid hormones and modulation of diastolic function: a promising target for heart failure with preserved ejection fraction. Ther Adv Endocrinol Metab [Internet]. 2020 Jan 4;11:204201882095833. Available from: http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2042018820958331
180. Paschou SA, Bletsa E, Stampouloglou PK, Tsigkou V, Valatsou A, Stefanaki K, et al. Thyroid disorders and cardiovascular manifestations: an update. Endocrine [Internet]. 2022 Mar 15;75(3):672–83. Available from: https://link.springer.com/10.1007/s12020-022-02982-4
181. Bano A, Chaker L, de Maat MPM, Atiq F, Kavousi M, Franco OH, et al. Thyroid Function and Cardiovascular Disease: The Mediating Role of Coagulation Factors. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2019 Aug 1;104(8):3203–12. Available from: https://academic.oup.com/jcem/article/104/8/3203/5423567
182. von Hafe M, Neves JS, Vale C, Borges-Canha M, Leite-Moreira A. The impact of thyroid hormone dysfunction on ischemic heart disease. Endocr Connect [Internet]. 2019 May;8(5):R76–90. Available from:

https://ec.bioscientifica.com/view/journals/ec/8/5/EC-19-0096.xml

183. Floriani C, Gencer B, Collet T-H, Rodondi N. Subclinical thyroid dysfunction and cardiovascular diseases: 2016 update. Eur Heart J [Internet]. 2018 Feb 14;39(7):503–7. Available from: https://academic.oup.com/eurheartj/article/39/7/503/3056578
184. Burkauskas J, Pranckeviciene A, Bunevicius A. Thyroid Hormones, Brain, and Heart. In: Thyroid and Heart [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2020. p. 339–60. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-36871-5_25
185. Yamakawa H, Kato TS, Noh JY, Yuasa S, Kawamura A, Fukuda K, et al. Thyroid Hormone Plays an Important Role in Cardiac Function: From Bench to Bedside. Front Physiol [Internet]. 2021 Oct 18;12. Available from: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2021.606931/full
186. Abdel-Moneim A, Gaber AM, Gouda S, Osama A, Othman SI, Allam G. Relationship of thyroid dysfunction with cardiovascular diseases: updated review on heart failure progression. Hormones [Internet]. 2020 Sep 2;19(3):301–9. Available from: https://link.springer.com/10.1007/s42000-020-00208-8
187. Laufs U, Parhofer KG, Ginsberg HN, Hegele RA. Clinical review on triglycerides. Eur Heart J. 2020;41(1):99–109.
188. Ginsberg HN, Packard CJ, Chapman MJ, Borén J, Aguilar-Salinas CA, Averna M, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and their remnants: Metabolic insights, role in atherosclerotic cardiovascular disease, and emerging therapeutic strategies-a consensus statement from the European Atherosclerosis Society. Eur Heart J. 2021;42(47):4791–806.
189. Sandesara PB, Virani SS, Fazio S, Shapiro MD. The forgotten lipids: Triglycerides, remnant cholesterol, and atherosclerotic cardiovascular disease risk. Endocr Rev. 2019;40(2):537–57.
190. Takimoto-Ohnishi E, Murakami K. Renin–angiotensin system research: from molecules to the whole body. J Physiol Sci [Internet]. 2019 Jul 26;69(4):581–

7. Available from: https://doi.org/10.1007/s12576-019-00679-4

191. Patel S, Rauf A, Khan H, Abu-Izneid T. Renin-angiotensin-aldosterone (RAAS): The ubiquitous system for homeostasis and pathologies. Biomed Pharmacother. 2017 Oct 1;94:317–25.

192. Su C, Xue J, Ye C, Chen A. Role of the central renin - angiotensin system in hypertension (Review). 2021;1–16.

193. Poznyak A V, Bharadwaj D, Prasad G, Grechko A V, Sazonova MA, Orekhov AN. Renin-Angiotensin System in Pathogenesis of Atherosclerosis and Treatment of CVD. Int J Mol Sci 2021. 2021;22.

194. Chen H, Li M, Liu L, Zhu D, Tian G. Telmisartan improves myocardial remodeling by inhibiting leptin autocrine activity and activating PPARγ. Exp Biol Med. 2020;245(7):654–66.

195. Botta M, Audano M, Sahebkar A, Sirtori CR, Mitro N, Ruscica M. PPAR agonists and metabolic syndrome: An established role? Int J Mol Sci. 2018;19(4).

196. Suksomboon N, Poolsup N, Prasit T. Systematic review of the effect of telmisartan on insulin sensitivity in hypertensive patients with insulin resistance or diabetes. Vol. 37, Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics. 2012. p. 319–27.

197. Kiyici S, Guclu M, Budak F, Sigirli D, Tuncel E. Even Short-Term Telmisartan Treatment Ameliorated Insulin Resistance But Had No Influence on Serum Adiponectin and Tumor Necrosis Factor-Alpha Levels in Hypertensive Patients with Metabolic Syndrome. Metab Syndr Relat Disord [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2021 Jun 25];17(3):167–72. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30688550/

198. Wang Y, Xue J, Li Y, Zhou X, Qiao S, Han D. Telmisartan protects against high glucose/high lipid-induced apoptosis and insulin secretion by reducing the oxidative and ER stress. Cell Biochem Funct. 2019;37(3):161–8.

199. Jackson L, Eldahshan W, Fagan S, Ergul A. Within the Brain: The Renin

Angiotensin System. Int J Mol Sci [Internet]. 2018 Mar 15;19(3):876. Available from: www.mdpi.com/journal/ijms

200. Rawish E, Nickel L, Schuster F, Stölting I, Frydrychowicz A, Saar K, et al. Telmisartan prevents development of obesity and normalizes hypothalamic lipid droplets. J Endocrinol [Internet]. 2020;244:95–110. Available from: https://doi.org/10.1530/JOE-19-0319https://joe.bioscientifica.comhttps://doi.org/10.1530/JOE-19-0319https://joe.bioscientifica.com
201. Ma H, Jiang H, Feng J, Gan Y. Angiotensin Receptor Blocker and Calcium Channel Blocker Preventing Atrial Fibrillation Recurrence in Patients with Hypertension and Atrial Fibrillation: A Meta-analysis [Internet]. Vol. 2021, Cardiovascular Therapeutics. 2021. Available from: https://doi.org/10.1155/2021/6628469
202. Chmyr NV, Dutka RY. PATHOGENETIC AND CLINICAL PECULIARITIES OF METABOLIC SYNDROME, DUE TO OBESITY AND THEIR PROGNOSTIC VALUE. Bukovinian Med Her [Internet]. 2017 Nov 13;21(2 (82) p.1):127–30. Available from: http://e-bmv.bsmu.edu.ua/article/view/2413-0737.XXI.2.82.1.2017.28
203. Chmyr N. PREDICTION OF THE DEVELOPMENT OF CHRONIC CORONARY HEART DISEASE IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME AT OBESITY CONSIDERED AGE AND GENDER FEATURES. Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci [Internet]. 2018 Sep 10;52(1):96–107. Available from: https://mspsss.org.ua/index.php/journal/article/view/131
204. Чмир НВ, Дутка РЯ. Патогенетичний взаємозв ’ язок та диференціально-діагностичні критерії метаболічного синдрому при ожирінні та хронічній ішемічній хворобі серця ожиріння , в основі якої лежить метаболічний синдром (МС) обґрунтування значення факторів ризику при серцево-. 2017;57–60.
205. Dutka R, Chmyr N, Svitlyk H, Leontieva Z. PROLACTIN, CORTISOL,

FREE THYROXINE AND THYROID-STIMULATING HORMONE - MARKERS OF STAGING OF METABOLIC SYNDROME AS A RISK FACTOR OF CORONARY ARTERY DISEASE AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS. Georgian Med News [Internet]. 2019 Dec;12(297):80–3. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32011300

206. Dutka RY, Vendzylovych YM, Chmyr NY, Sandurska SY, Konovart OV. Patogenetic and clinical features of metabolic syndrome complicated by chronic coronary (ischemic) heart disease and type 2 diabetes mellitus. Acta Medica Leopoliensia [Internet]. 2018;24(2):10–5. Available from: https://amljournal.com/index.php/journal/article/view/107
207. Dutka RY, Chmyr NV, Leontieva ZR, Fedechko YM. Діагностична та прогностична цінність гормональних показників, ліпідного спектра та ультрасонографічних параметрів міокарда при метаболічному синдромі, ускладненому хронічною ішемічною хворобою серця і цукровим діабетом 2-го типу. Int J Endocrinol [Internet]. 2021 Aug 31;17(2):127–35. Available from: https://iej.zaslavsky.com.ua/index.php/journal/article/view/28
208. Chmyr NV. Dynamics of endocrine and metabolic changes among patients with coronary artery disease, type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome while treating with telmisartan. Int J Endocrinol. 2022;18(1):22–35.
209. McCracken E, Monaghan M, Sreenivasan S. Pathophysiology of the metabolic syndrome. Clin Dermatol [Internet]. 2018 Jan;36(1):14–20. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0738081X1730158X
210. Dommermuth R. Metabolic Syndrome Systems Thinking in Heart Disease Metabolic syndrome Insulin resistance Diabetes prevention Ectopic obesity. Prim Care Clin Off Pract [Internet]. 2018;45(1):109–29. Available from: https://doi.org/10.1016/j.pop.2017.10.003
211. Almeida C, Monteiro C, Silvestre S. Scientia Pharmaceutica Inhibitors of

11β-Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1 as Potential Drugs for Type 2 Diabetes Mellitus-A Systematic Review of Clinical and In Vivo Preclinical Studies. 2021; Available from: https://doi.org/10.3390/scipharm89010005

212. Toth PP, Granowitz C, Hull M, Liassou D, Anderson A, Philip S. High triglycerides are associated with increased cardiovascular events, medical costs, and resource use: A real-world administrative claims analysis of statin-treated patients with high residual cardiovascular risk. J Am Heart Assoc. 2018;7(15):1–11.
213. Banks WA, Farr SA, Salameh TS, Niehoff ML, Rhea EM, Morley JE, et al. Triglycerides cross the blood-brain barrier and induce central leptin and insulin receptor resistance. Int J Obes [Internet]. 2018;42(3):391–7. Available from: http://dx.doi.org/10.1038/ijo.2017.231
214. Kumar M, Ojha S, Rai P, Joshi A, Kamat SS, Mallik R. Insulin activates intracellular transport of lipid droplets to release triglycerides from the liver. J Cell Biol. 2019;218(11):3697–713.
215. Ben-Aicha S, Badimon L, Vilahur G. Advances in HDL: Much more than lipid transporters. Int J Mol Sci. 2020;21(3).
216. Roever L, Santos Resende E, Lemos Debs Diniz A, Penha-Silva N, Lucas JO, Fernando Silva Gomes P, et al. High-density lipoprotein-cholesterol functionality and metabolic syndrome Protocol for review and meta-analysis. 2018; Available from: http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000011094
217. Rohatgi A, Westerterp M, Eckardstein A von, Remaley A, Rye KA. HDL in the 21st Century. Circulation. 2021;143(23):2293–309.
218. Yalcinkaya M, Kerksiek A, Gebert K, Annema W, Sibler R, Radosavljevic S, et al. HDL inhibits endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis of pancreatic β-cells in vitro by activation of Smoothened. J Lipid Res [Internet]. 2020;61(4):492–504. Available from: http://dx.doi.org/10.1194/jlr.RA119000509
219. Schwartz GG, Leiter LA, Ballantyne CM, Barter PJ, Black DM, Kallend D, et al. Dalcetrapib reduces risk of new-onset diabetes in patients with coronary

heart disease. Diabetes Care. 2020;43(5):1077–84.

220. 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 [Internet]. 2019 Dec;39(12). Available from: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/ATVBAHA.119.313253
221. Padró T, Cubedo J, Camino S, Béjar MT, Ben-Aicha S, Mendieta G, et al. Detrimental Effect of Hypercholesterolemia on High-Density Lipoprotein Particle Remodeling in Pigs. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2017 Jul;70(2):165–78. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109717373448
222. Gilmore SF, Carpenter TS, Ingólfsson HI, Peters SKG, Henderson PT, Blanchette D, et al. Lipid composition dictates serum stability of reconstituted high-density lipoproteins: implications for in vivo applications. 2018;10(16):7420–30.
223. Srivastava RAK. Dysfunctional HDL in diabetes mellitus and its role in the pathogenesis of cardiovascular disease. Mol Cell Biochem [Internet]. 2018 Mar 21;440(1–2):167–87. Available from: http://link.springer.com/10.1007/s11010-017-3165-z
224. Casula M, Colpani O, Xie S, Catapano AL, Baragetti A. HDL in atherosclerotic cardiovascular disease: In search of a role. Cells. 2021;10(8):1–17.
225. Skybchyk VA, Melen YP. Mechanisms and diagnosis of myocardial ischemia in patients with intact coronary arteries.Механізми та діагностика ішемії міокарда в пацієнтів з інтактними коронарними артеріями. Card Surg Interv Cardiol [Internet]. 2021 Oct;(3):16–24. Available from: http://www.csic.com.ua/images/pdf/2021/3-2021/mechanisms-and-diagnosis-of-myocardial-ischemia-in-patients-with-intact-coronary-arteries.pdf
226. Basu D, Huggins L-A, Scerbo D, Obunike J, Mullick AE, Rothenberg PL, et

al. Mechanism of Increased LDL (Low-Density Lipoprotein) and Decreased Triglycerides With SGLT2 (Sodium-Glucose Cotransporter 2) Inhibition. Arterioscler Thromb Vasc Biol [Internet]. 2018 Sep;38(9):2207–16. Available from: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/ATVBAHA.118.311339

227. Fotakis P, Kothari V, Thomas DG, Westerterp M, Molusky MM, Altin E, et al. Anti-inflammatory effects of HDL in macrophages predominate over pro-inflammatory effects in atherosclerotic plaques HHS Public Access. Arter Thromb Vasc Biol. 2019;39(12):253–72.
228. 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.
229. Chapman MJ, Krauss RM, Packard CJ, Bentzon JF, Binder CJ, Daemen MJ, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease : pathophysiological , genetic , and therapeutic insights : a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. 2020;1–28.
230. Sala L La, Pontiroli AE. Role of obesity and hypertension in the incidence of atrial fibrillation, ischaemic heart disease and heart failure in patients with diabetes. Cardiovasc Diabetol [Internet]. 2021;20(1):1–2. Available from: https://doi.org/10.1186/s12933-021-01331-5
231. 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 [Internet]. 2021;5(5):1–9. Available from: https://academic.oup.com/jes1
232. Han L, Bittner S, Dong D, Cortez Y, Bittner A, Chan J, et al. Molecular changes in hepatic metabolism in ZDSD rats–A new polygenic rodent model of obesity, metabolic syndrome, and diabetes. Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis. 2020 May 1;1866(5).
233. Lee JW, Lim NK, Park HY. The product of fasting plasma glucose and

triglycerides improves risk prediction of type 2 diabetes in middle-aged Koreans. BMC Endocr Disord. 2018;18(1):1–10.

234. Kappelle TIDVLJ, Valk YVDGHW De, Nathoe GJDBHM. Thyroid-stimulating hormone levels in the normal range and incident type 2 diabetes mellitus. Acta Diabetol [Internet]. 2018;0(0):0. Available from: http://dx.doi.org/10.1007/s00592-018-1231-y
235. 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 Feb 1;67(2):331–43.
236. Joseph JJ, Golden SH. HHS Public Access. 2018;1391(1):20–34.
237. Shams-Alizadeh N, Mehrabizadeh 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 [Internet]. 2020 Mar;8(1):257–64. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213398419301472
238. Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: A systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007-2017. Cardiovasc Diabetol [Internet]. 2018;17(1):1–19. Available from: https://doi.org/10.1186/s12933-018-0728-6
239. Care D, Suppl SS. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetes-2021. Diabetes Care. 2021;44(January):S15–33.
240. Popovic D, Damjanovic S, Djordjevic T, Martic D, Ignjatovic S, Milinkovic N, et al. Stress hormones at rest and following exercise testing predict coronary artery disease severity and outcome. Stress [Internet]. 2017 Sep 3;20(5):523–31. Available from: https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10253890.2017.1368488
241. Bao W, Agarwal P, Yan Y-X, Y-z L, Liang Y-Z, Dong J, et al. identification of neuroendocrine stress response-related circulating Micrornas as

Biomarkers for Type 2 Diabetes Mellitus and insulin resistance. 2018;9:28. Available from: www.frontiersin.org

242. Therkelsen KE, Abraham TM, Pedley A, Masor JM, Sutherland P, Hoffmann U, et al. Association between prolactin and incidence of cardiovascular risk factors in the Framingham Heart Study. J Am Heart Assoc. 2016;5(2).