

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «НАЦІОНАЛЬНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР
«ІНСТИТУТ КАРДІОЛОГІЇ ІМЕНІ АКАДЕМІКА М. Д. СТРАЖЕСКА»

На правах рукопису

КУЛИК ОКСАНА ЮРІЇВНА

УДК: 616-008.9+612.018+613.25+613.263]-055

ОСОБЛИВОСТІ АКТИВНОСТІ ЛЕПТИНУ У ХВОРИХ З МЕТАБОЛІЧНИМ
СИНДРОМОМ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД СТАТІ, СТУПЕНЮ ОЖИРІННЯ ТА
ПОРУШЕНЬ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ

14.01.11 – кардіологія

Дисертація на здобуття наукового ступеню
кандидата медичних наук

Науковий керівник:
Мітченко Олена Іванівна
доктор медичних наук, професор

Київ–2016

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	5
ВСТУП	8
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	14
1.1.Метаболічний синдром і серцево-судинний ризик.....	14
1.2. Особливості ендокринної активності адипозної тканини у хворих з метаболічним синдромом	17
1.3. Роль лептину в розвитку ожиріння та пов'язаного з ним метаболічного синдрому	18
1.4 Розчинні рецептори до лептину та їх зв'язок з розвитком лептинорезистентності	25
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	34
2.1. Клінічна характеристика респондентів І популяційного етапу дослідження.....	34
2.2. Методи дослідження респондентів І популяційного етапу дослідження.....	35
2.3. Клінічна характеристика хворих ІІ клінічного етапу дослідження.....	35
2.4. Методи дослідження хворих ІІ клінічного етапу дослідження.....	39
2.4.1. Фізикальне обстеження	40
2.4.2. Методи інструментальних досліджень	40
2.4.3. Методи лабораторних досліджень	44
2.4.4 Методика стратифікації серцево-судинного ризику.....	47
2.4.5 Статистичний аналіз результатів дослідження.....	48

РОЗДІЛ 3. РОЗПОВСЮДЖЕНІСТЬ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ, ПОРУШЕНЬ ЛІПІДНОГО ТА ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ В МІСЬКІЙ ПОПУЛЯЦІЇ УКРАЇНИ ЗАЛЕЖНО ВІД СТУПЕНЮ ТА ТИПУ ОЖИРІННЯ.....	49
3.1. Розповсюдженість артеріальної гіпертензії в міській популяції України залежно від ступеню та типу ожиріння.....	49
3.2. Розповсюдженість порушень ліпідного обміну в міській популяції України залежно від ступеню і типу ожиріння.....	57
3.3 Розповсюдженість порушень вуглеводного обміну в міській популяції України залежно від ступеню і типу ожиріння.....	67
РОЗДІЛ 4. АНАЛІЗ ЛЕПТИНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ У ХВОРИХ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ ТА МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ ЗАЛЕЖНО ВІД ПОРУШЕНЬ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ.....	77
4.1 Гендерні та вікові відмінності рівнів лептину у пацієнтів з метаболічним синдромом та їх залежність від ступеню ожиріння.....	77
4.2 Взаємозв'язок лептинорезистентності, профілю артеріального тиску та структурно-функціональних характеристик міокарда у хворих з гіпертонічною хворобою та метаболічним синдромом.....	81
4.3 Взаємозв'язок між лептинорезистентністю, інсулінорезистентністю та станом ліпідного обміну у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та метаболічним синдромом.....	94
4.4 Аналіз лептинорезистентності в залежності від кількості компонентів метаболічного синдрому.....	100
РОЗДІЛ 5. АНАЛІЗ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКУ МІЖ ЛЕПТИНОРЕЗИСТЕНТНІСТЮ ТА СЕРЦЕВО-СУДИННИМ РИЗИКОМ У ХВОРИХ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ ТА МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ.....	106

	4
АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	116
ВИСНОВКИ.....	149
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	151
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	152

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ	артеріальна гіпертензія
АТ	артеріальний тиск
АО	абдомінальне ожиріння
ВООЗ	Всесвітня організація охорони здоров'я
ВТС	відносна товщина стінок
ВЛІ	вільний лептиновий індекс
ГЛШ	гіпертрофія лівого шлуночка
ГХ	гіпертонічна хвороба
ДАТ	діастолічний артеріальний тиск
ДІ	довірчий інтервал
ДІД	добовий індекс діастолічний
ДІС	добовий індекс систолічний
ДМАТ	добове моніторування АТ
ЕГЛШ	ексцентрична гіпертрофія лівого шлуночка
ЗСЛШ	задня стінка лівого шлуночка
ЗХС	загальний холестерин
ІМЛШ	індекс маси лівого шлуночка
ІМТ	індекс маси тіла
ІР	інсулінорезистентність
ІХС	ішемічна хвороба серця
КГЛШ	концентрична гіпертрофія лівого шлуночка
КДР	кінцево-діастолічний розмір
КРЛШ	концентричне ремоделювання лівого шлуночка
КСР	кінцево-систолічний розмір
ЛП	ліве передсердя
МЛШ	маса лівого шлуночка
МШП	міжшлуночкова перетинка

НГЛШ	нормальна геометрія лівого шлуночка
ОС	окружність стегон
ОТ	окружність талії
ОЦК	об'єм циркулюючої крові
ППТ	площа поверхні тіла
ПТГ	порушення толерантності до глюкози
САС	симпатоадреналова система
САТ	сistolічний артеріальний тиск
СН	серцева недостатність
ССЗ	серцево-судинні захворювання
ССР	серцево-судинний ризик
ТГ	тригліцериди
ФВ	фракція викиду
ХСЛПВЩ	холестерин ліпопротеїнів високої щільності
ХСЛПНЩ	холестерин ліпопротеїнів низької щільності
ЦД	цукровий діабет
ЧСС	частота серцевих скорочень
Dipper	нормальний тип добового ритму артеріального тиску
DRS	шкала оцінки ризику розвитку ЦД 2 типу протягом 10 років, що потребуватиме медикаментозного лікування
ESH	Європейське товариство кардіологів
FRAMINGHAM	шкала ризику розвитку серцево-судинних подій, включаючи маніфестацію ІХС протягом 10 років
HOMA	Homeostasis model Assessment, гомеостатична модель
IRIS-II	оцінки інсулінорезистентності
	шкала ризику розвитку ускладнень цукрового діабету 2 типу
Night-picker	тип добового ритму артеріального тиску з нічним артеріальним тиском більше денного
Non-dipper	тип добового ритму артеріального тиску з недостатнім

	зниженням уночі
PROCAM	шкала ризику розвитку серцево-судинних подій протягом 10 років з урахуванням кардіометаболічних факторів ризику
SCORE	Systematic Coronary Risk Evaluation, шкала ризику розвитку фатальних серцево-судинних подій протягом 10 років
SCORE _{HDL}	шкала SCORE, що враховує рівень ХСЛПВЩ
SCORE _{BMI}	шкала SCORE, що враховує індекс маси тіла

ВСТУП

Актуальність теми. За даними експертів Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) серцево-судинні захворювання (ССЗ) є основною причиною інвалідизації та смертності населення. У 2014 р. в Україні хвороби системи кровообігу зумовили 67,3 % всіх смертей, що є найвищим показником в Європі [1]. Корекція серцево-судинних факторів ризику є основною науковою стратегією з профілактики ССЗ. За результатами епідеміологічних та клінічних спостережень ожиріння залишається одним з основних факторів серцево-судинного ризику (ССР) [2,3]. Останнім часом велика увага приділяється проблемам формування метаболічного синдрому в осіб з надлишковою масою тіла та серцево-судинною патологією, що обумовлено результатами ряду широкомасштабних багатоцентрових досліджень Buffalo Health Study, Framingham Study, XENDOS, які показали тісний взаємозв'язок між ожирінням, артеріальною гіпертензією і дисліпідемією, а також у зв'язку з високою поширеністю метаболічного синдрому у понад 30 % населення [4,5,6]. Ожиріння, поширеність якого неухильно зростає в усьому світі тісно пов'язане з ростом смертності і частоти розвитку цукрового діабету, артеріальної гіпертензії, серцево-судинних і онкологічних захворювань [7,8]. З 90-х років XX сторіччя розпочато вивчення ендокринної функції жирової тканини, зокрема, лептину – гормону, який секретується жировими клітинами та циркулює в крові у вільній та зв'язаній формах [9]. Транспорт лептину з крові в інтерстиціальну тканину головного мозку та у спинномозкову рідину через гематоенцефалічний бар'єр забезпечують розчинні рецептори до лептину (sOBR), які виступають в ролі лептинзв'язуючого білка [10]. В фізіологічних умовах лептин відіграє провідну роль у попередженні розвитку ожиріння: при його зростанні, за рахунок передачі сигналу у гіпоталамус та активації специфічних центрів, зменшується відчуття голоду та збільшується витрата енергії [11]. Концентрація лептину в плазмі збільшується зі ступенем ожиріння, але при досягненні рівнів (25–30 нг/мл) не спостерігається подальшого зростання даного адипокіну в тканині головного мозку та спинномозковій рідині [12,13].

Це пояснюють за рахунок фізіологічного ліміту розчинних рецепторів до лептину, який обмежує його поступлення до гіпоталамуса через гематоенцефалічний бар'єр, що призводить до неконтрольованого зростання апетиту та накопиченню жирової тканини [14,15]. З іншого боку, гіперлептинемія – один з можливих факторів, який асоціюється з активацією симпатoadреналової системи, підвищенням АТ при ожирінні та формуванням дисліпідемії, яка характеризується збільшенням рівня ТГ, загального холестерину, ЛПНЩ, і зниженням ЛПВЩ. Саме цьому типу дисліпідемії останнім часом надають великого значення у зв'язку з підвищенням ризику серцево-судинних ускладнень [16,17,18]. Ожиріння тісно пов'язане з порушеннями вуглеводного обміну. Відомо, що в нормі лептин попереджує розвиток інсулінорезистентності, знижуючи гіперпродукцію глюкози печінкою і підвищуючи елімінацію глюкози в м'язах. Інсулін стимулює секрецію лептину, а лептин в свою чергу знижує секрецію інсуліну [19,20]. Проте, при ожирінні збільшення секреції лептину не призводить до посилення його ефектів у зв'язку з розвитком лептинорезистентності та гальмуванням пострецепторних механізмів проведення гормонального сигналу [21,22]. Деякі науковці приділяють увагу вивченню вільного лептинового індексу (ВЛІ), який визначається, як співвідношення рівня лептину до рівня розчинних рецепторів до лептину та може бути маркером лептинорезистентності [23]. Однак, дослідження були малочисельними, а погляди вчених суперечливими. Таким чином, неоднозначність уявлень щодо активності лептину та його взаємозв'язок з кардіометаболічними факторами ризику обумовлює необхідність подальшого дослідження ендокринної функції жирової тканини з метою стратифікації хворих високого кардіометаболічного ризику, що зумовило проведення даного дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана в ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України згідно плану науково-дослідної роботи відділу дисліпідемій і є частиною загальної теми відділу «Вивчити

гендерні особливості формування кардіоваскулярного ризику для оптимізації заходів первинної і вторинної профілактики артеріальної гіпертензії та ІХС» 2014–2016 рр. (№ державної реєстрації 0114U000023). Здобувач є співвиконавцем теми.

Мета і задачі дослідження. Метою дослідження була розробка шляхів оптимізації оцінки кардіометаболічного ризику серед пацієнтів з гіпертонічною хворобою (ГХ) та метаболічним синдромом (МС) за рахунок визначення ендокринної активності жирової тканини, шляхом аналізу рівнів лептину, розчинних рецепторів до лептину та їх співвідношення в поєднанні з традиційними факторами ризику. Для досягнення мети були поставлені задачі:

1. Провести аналіз поширеності артеріальної гіпертензії, порушень ліпідного та вуглеводного обмінів в міській популяції України залежно від ступеню та типу ожиріння.
2. Оцінити взаємозв'язок між лептинорезистентністю, профілем артеріального тиску та структурно-функціональними характеристиками міокарда у хворих з ГХ та МС.
3. Вивчити рівні лептину, розчинних рецепторів до лептину та їх співвідношення, з урахуванням гендерних відмінностей у хворих з ГХ та МС в залежності від ступеня ожиріння та порушень ліпідного і вуглеводного обмінів.
4. Вивчити взаємозв'язок між лептинорезистентністю та серцево-судинним ризиком у хворих з ГХ та МС.

Об'єкт дослідження: гіпертонічна хвороба з метаболічним синдромом.

Предмет дослідження: ендокринна активність адипозної тканини (лептин, розчинні рецептори до лептину), серцево-судинні фактори ризику у хворих з ГХ та МС.

Методи дослідження: антропометричні обстеження (зріст, маса тіла, ІМТ, окружність талії і стегон та їх співвідношення); добове моніторування АТ (ДМАТ); двомірна ехокардіографія; стан вуглеводного обміну на підставі дослідження рівнів глюкози та інсуліну крові натщесерце (з визначенням індексу НОМА); ліпідний профіль за допомогою визначення рівнів ЗХС, ТГ,

ХСЛПВЩ, ХСЛПНЩ; визначення рівнів лептину, розчинних рецепторів до лептину з подальшим розрахунком їх співвідношення – Лептин/розчинні рецептори до лептину, статистичний аналіз отриманих результатів з обрахуванням серцево-судинного ризику за стандартними шкалами.

Наукова новизна отриманих результатів Вперше, за результатами проведеного популяційного дослідження міського населення України, яке включало аналіз 20 факторів серцево-судинного ризику, виявлено взаємозв'язок між ступенем та типом ожиріння та прогресуванням артеріальної гіпертензії, порушеннями ліпідного та вуглеводного обмінів.

Виявлено, що у хворих з ГХ та МС, лептинорезистентність, за визначенням вільного лептинового індексу, асоціюється з несприятливим добовим профілем АТ та формуванням гіпертрофії міокарда у хворих з надлишковою масою тіла та ожирінням.

Вперше, за результатами дослідження ендокринної активності жирової тканини, у хворих з ГХ та МС, встановлено наявність незалежних від статі змін у співвідношенні лептину до розчинних рецепторів до лептину, які корелювали із зростанням ІМТ, атерогенною дисліпідемією та порушеннями вуглеводного обміну.

Виявлено, що прогресування лептинорезистентності асоціюється зі зростанням серцево-судинного ризику, який визначався за стандартними шкалами його обрахунку.

Практичне значення отриманих результатів.

Для виділення когорти високого серцево-судинного ризику хворим з ГХ та МС рекомендовано визначати вільний лептиновий індекс для верифікації стану лептинорезистентності, у якості додаткового прогностичного маркеру.

Враховуючи тісну асоціацію між вільним лептиновим індексом та кардіометаболічним ризиком, розрахованим за шкалою IRIS-II, доцільно використовувати ВЛІ для прогнозування макро- і мікросудинних ускладнень ЦД 2 типу.

Впровадження результатів дослідження в практику.

Результати дослідження впроваджені в практику роботи відділення дисліпідемії та гіпертонічної хвороби ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота виконана особисто автором на базі ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України. Самостійно проведено патентно-інформаційний пошук, опрацьована література з теми наукової роботи, проведено відбір пацієнтів для включення в дослідження, їх обстеження. Самостійно створена комп'ютерна база даних, проведена статистична обробка та узагальнення результатів. Автором самостійно написаний і оформлений текст, таблиці, діаграми, рисунки дисертаційної роботи, підготовлені статті до друку. Формулювання висновків та практичних рекомендацій роботи проведено сумісно з науковим керівником. Дисертантом не використані ідеї, або розробки, що належать співавторам публікацій. Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням автора.

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертаційної роботи були представлені на 15-му Європейському конгресі з артеріальної гіпертензії (Мілан, 2005 р.), 16-му Європейському конгресі з артеріальної гіпертензії (Мадрид, 2006 р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Метаболічний синдром в практиці кардіолога» (Харків, 2006 р.), 77-Конгресі Європейського співтовариства з атеросклерозу (Туреччина, 2008 р.), 23-му Європейському конгресі з артеріальної гіпертензії (Мілан, 2013 р.), 24-му Європейському конгресі з артеріальної гіпертензії (Афіни, 2014 р.), XIV Національному конгресі кардіологів України (Київ, 2013 р.), XV Національному конгресі кардіологів України (Київ, 2014 р.), XVI Національному конгресі кардіологів України (Київ, 2015 р.), на конкурсі молодих вчених в рамках підсумкової наукової сесії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України (Київ, 2014), 25-му Європейському конгресі з артеріальної гіпертензії (Мілан, 2015 р.). Основні положення дисертаційної роботи були заслухані на засіданні апробаційної ради

ДУ «ННЦ «Інституткардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України (2015 р.).

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 21 наукову друковану роботу, серед яких 8 статей у спеціалізованих наукових виданнях, 6 з яких внесені до переліку фахових видань України, публікація в яких зараховується до основних публікацій за темою дисертації, серед них 6 статей входять до міжнародних наукометричних баз, 12 тез, опублікованих у збірках матеріалів науково-практичних конференцій і з'їздів, з яких 8 – у зарубіжних виданнях. За матеріалами роботи отримано 1 патент України на винахід.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Метаболічний синдром і серцево-судинний ризик

Серцево-судинні захворювання є основною причиною смерті у всьому світі. За оцінками ВООЗ, щорічні втрати досягають більше 17 мільйонів осіб, що складає 30% усіх випадків смерті. У 2014 р. в Україні хвороби системи кровообігу зумовили 67,3 % всіх смертей, що є найвищим показником в Європі [1]. Основною науковою концепцією з профілактики ССЗ залишається концепція корекції факторів ризику, під якими розуміють фактори пов'язані з розвитком та прогресуванням захворювання. За результатами епідеміологічних та клінічних спостережень ожиріння залишається одним з основних факторів ризику ССЗ. Ожиріння визнано Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) новою неінфекційною «епідемією» нашого часу. Абдомінальне ожиріння є одним із компонентів метаболічного синдрому [24].

Метаболічний синдром протягом останніх років привертає щільну увагу кардіологів, терапевтів, ендокринологів та сімейних лікарів. Це обумовлено, в першу чергу, широким розповсюдженням даного симптомокомплексу в популяції – до 20-30%. Виділення метаболічного синдрому має велике значення, оскільки, з однієї сторони, цей стан є зворотнім, тобто при відповідному лікуванні можна домогтися зникнення або, принаймні зменшення, вираженості основних його проявів, з іншого – воно передуює виникненню таких хвороб, як атеросклероз і цукровий діабет 2 типу, які є в даний час основними причинами підвищеної смертності. [25] Метаболічний синдром (МС) — комбінація абдомінального ожиріння, підвищення АТ, порушень обміну глюкози та ліпідів. Наявність МС подвоює ризик розвитку ССЗ упродовж найближчих 5–10 років та у 3–6 разів збільшує ризик виникнення цукрового діабету 2 типу. Крім того, у таких пацієнтів збільшується рівень смертності від ССЗ [26,27,28]. За даними Фремінгемського дослідження, що включало близько 5 тисяч осіб віком від 18 до 74 років, комбінація 3 і більше

компонентів МС призводить до збільшення ризику ішемічної хвороби серця (у 2,4 раза у чоловіків і в 5,9 раза в жінок) [29,30]. Більшість дослідників патогенетичною основою метаболічного синдрому вважають інсулінорезистентність [31,32,33]. Під інсулінорезистентністю розуміють порушення інсулін-опосередкованої утилізації глюкози в скелетних м'язах, жировій тканині та печінці, де патофізіологічні зміни залежать від природи дії інсуліна в конкретному випадку. Зниження чутливості периферичних тканин та печінки до інсуліну приводить до підвищеної секреції інсуліну В-клітинами підшлункової залози, виникає компенсаторна хронічна гіперінсулінемія, що в свою чергу сприяє активації симпатoadреналової, ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, порушенню ліпідного обміну, системи гемостазу, хронічному запаленню та дисфункції ендотелія. За принципом зворотного зв'язку це сприяє посиленню інсулінорезистентності. Гіперінсулінемія (ГІ), з одного боку, є компенсаторною, тобто необхідною для подолання інсулінорезистентності (ІР) та підтримки нормального транспорту глюкози в клітини, з іншого - патологічною, що сприяє виникненню і розвитку метаболічних, гемодинамічних і органних порушень, що призводять у підсумку до розвитку ЦД 2 типу, ішемічної хвороби серця (ІХС) та інших проявів атеросклерозу. Це доведено великою кількістю експериментальних і клінічних досліджень [34,35]. Вивчення генетичних факторів, що обумовлюють розвиток інсулінорезистентності, довело її полігенний характер. У розвитку порушень чутливості до інсуліну можуть мати значення мутації генів субстрату інсулінового рецептора, глікогенсинтетази, гормончутливої ліпази, фактора некрозу пухлин, а також молекулярні дефекти білків, що передають сигнали інсуліну. Доведено, що рівень інсуліну впливає на механізми регуляції АТ [36,37,38]. Гіперінсулінемія викликає збільшення реабсорбції натрію й води нирками, призводить до стимуляції центрів симпатичної нервової системи, активації обміну іонів у гладеньких м'язах судин, що сприяє накопиченню в них натрію та кальцію та підвищенню чутливості до пресорної дії катехоламінів та ангіотензину II. Інсулін стимулює проліферацію гладеньких м'язів судин через локальну ренін-ангіотензин-альдостеронову систему і сприяє

розвитку в них процесів ремоделювання (гіпертрофія м'язової оболонки судин, зменшення їх внутрішнього діаметра), що є фактором стабілізації підвищеного рівня АТ. Крім того, на фоні інсулінорезистентності в судинах порушуються синтез і секреція оксиду азоту — субстанції, що має вазодилататорні властивості та впливає на процес атерогенезу. Порушення цього механізму сприяє розвитку АГ та атеросклерозу [39,40,41]. Таким чином, одним з основних компонентів патогенезу МС, що впливають на виникнення серцево-судинних захворювань, є інсулінорезистентність, компенсаторна гіперінсулінемія та активація симпатoadреналової системи [42]. Важливу роль у розвитку та прогресуванні інсулінорезистентності та пов'язаних з нею метаболічних розладів відіграє жирова тканина абдомінальної області, нейрогормональні порушення, підвищена активність симпатичної нервової системи. [43,44] Виявлення в клінічній практиці пацієнтів із МС є важливим заходом, тому що практично всі його компоненти піддаються модифікації за допомогою як медикаментозних, так і немедикаментозних заходів корекції. Велика увага приділяється заходам немедикаментозної корекції МС — підтриманню достатнього рівня фізичної активності, контролю енергетичної цінності їжі, зменшенню вживання жирів та підтримці адекватної маси тіла [45,46]. Нормалізація маси тіла відіграє провідну роль у лікуванні пацієнтів із МС: зменшення вмісту вісцерального жиру сприяє корекції інших компонентів МС та є профілактикою розвитку цукрового діабету 2 типу в пацієнтів із порушенням толерантності до глюкози [47]. Таким чином, відповідно до сучасного етапу розвитку медичної науки, з урахуванням збільшення кількості осіб із надлишковою масою тіла та ожирінням, виявлення пацієнтів із МС й оцінка в них ризику розвитку серцево-судинних захворювань має важливе значення для повсякденної клінічної практики.

1.2. Особливості ендокринної активності адипозної тканини у хворих з метаболічним синдромом

Абдомінальне ожиріння є одним із компонентів метаболічного синдрому, який пов'язаний з ішемічною хворобою серця, порушеннями мозкового кровообігу та загальною смертністю, незалежно від інших факторів серцево-судинного ризику. [48,49,50,51] Експериментальні і клінічні дослідження довели залежність між ступенем розвитку абдомінально-вісцеральної жирової тканини та чутливістю тканин до інсуліну. Ця залежність має форму кривої — збільшення вмісту вісцеральної жирової тканини з 0,5 до 1,8 кг призводить до зменшення чутливості тканин до інсуліну на 60 %, коефіцієнт кореляції в цьому інтервалі становить 0,67. Подальше збільшення вмісту жирової тканин має менший вплив на чутливість до інсуліну. Автори припускають, що зв'язок між вісцеральним ожирінням та іншими факторами ризику ССЗ буде різним для кожного з компонентів МС. Вісцеральна жирова тканина, на відміну від жирової тканини іншої локалізації, має більш густу іннервацію, широку мережу капілярів і безпосередньо пов'язана з портальною системою. Вісцеральні адипоцити мають високу щільність бета-адренорецепторів (особливо бета-3), рецепторів до кортикостероїдів та андрогенів і відносно низьку щільність альфа-2-адренорецепторів і рецепторів до інсуліну [52,53,54,55]. Ці особливості обумовлюють високу чутливість жирової тканини до ліполітичного ефекту катехоламінів і низьку — до антиліполітичного ефекту інсуліну. Тригліцериди в адипоцитах розпадаються з утворенням вільних жирних кислот (ВЖК), які потрапляють безпосередньо у воротну вену печінки. У печінці велика кількість ВЖК пригнічує чутливість до інсуліну ферментів гліколізу, глікогенезу і ферментів циклу Кребса. Посилюється глюконеогенез в печінці. Зростання кількості ВЖК зменшує зв'язування інсуліну рецепторами гепатоцитів і кількість самих рецепторів, що призводить до розвитку ІР. Надходження великої кількості ВЖК в печінку призводить до синтезу холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ), збагачених тригліцеридами (ТГ). Підвищення в крові вмісту тригліцеридів приводить до

гіперліпідемії, яка посилює інсулінорезистентність. Таким чином, у розвитку інсулінорезистентності при ожирінні провідну роль відіграють ВЖК, і розвиток ІР визначає не загальна маса тіла, а маса вісцерального жиру. В даному випадку інсулінорезистентність розвивається вторинно до абдомінального ожиріння. [56,57,58]. У той же час абдомінальне ожиріння може розвиватися і вторинно у результаті ІР та гіперінсулінемії і являтися одним із ранніх клінічних ознак ІР. Гіперінсулінемія при ІР сприяє накопиченню жирів, депонуючи глюкозу та жири в адипозній тканині. З іншої сторони, гіперінсулінемія пригнічує розпад жирів, що сприяє прогресуванню ожиріння та ІР. Окрім того, гіперінсулінемія діючи на гіпоталамічні центри, призводить до розвитку гіперфагії та подальшому прогресуванню ожиріння. Поряд з генетичною схильністю до ожиріння велику роль в його розвитку відіграють центральні та периферичні регуляторні механізми. [59,60]. Вісцеральна жирова тканина виділяє велику кількість речовин, яким властиві різнобічні біологічні ефекти (лептин, адипонектин та ін.). Лептин, секреція якого здійснюється переважно адипоцитами, регулює харчову поведінку й активність симпатичної нервової системи. У жировій тканині лептин може пригнічувати стимульований інсуліном транспорт глюкози [61,62].

1.3. Роль лептину в розвитку ожиріння та пов'язаного з ним метаболічного синдрому

Як відомо, жирова тканина відповідає за зберігання та секрецію довголанцюгових жирних кислот, які виступають в якості одного з основних енергетичних субстратів для органів і тканин, наприклад, для серцевої і скелетної мускулатури. За сучасними уявленнями, у жировій тканині синтезується велика кількість сигнальних речовин, а саме, лептин, фактор некрозу пухлини- α , інтерлейкін-6, інтерлейкін-8, і відповідні розчинні рецептори [63,64,65,66,67,68] (рисунок1). Біла жирова тканина також секретує важливі регулятори метаболізму ліпопротеїнів, такі як ліпопротеїнліпазу, аполіпопротеїн Е та інші. [69,70]. Серед постійно зростаючого числа відкритих речовин, які секретуються адипоцитами, також можна назвати ангіотензин-ІІ,

інгібітор активатора плазміногену-1, трансформуючий фактор росту, адипонектин.

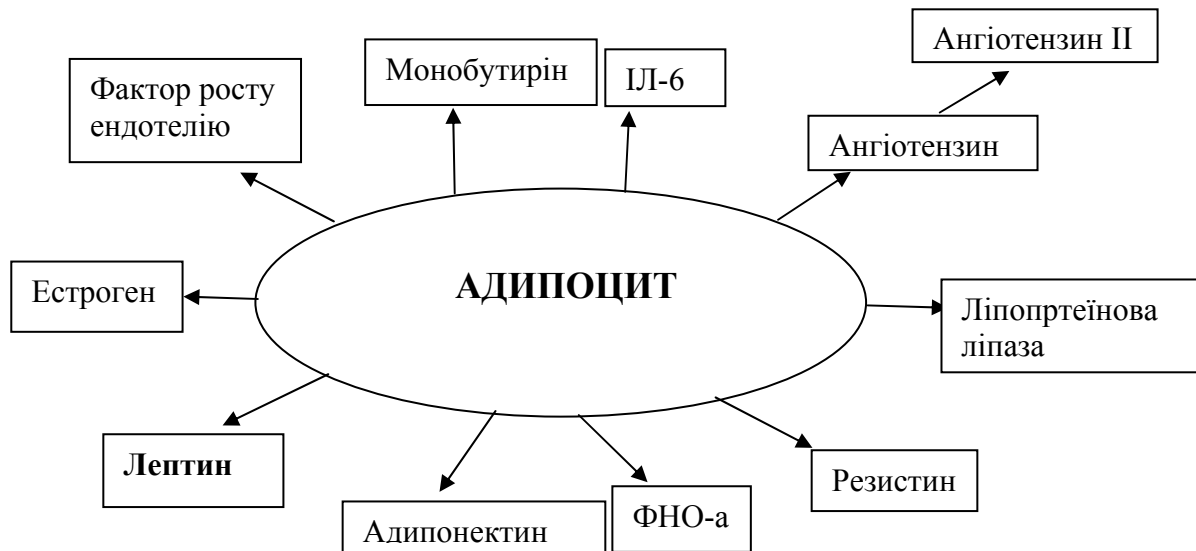


Рис. 1 Ендокринна активність адипоциту

Відомо, що існує два типи адіпоцитокінів: специфічні для жирової тканини біологічно активні речовини, які є істинними адіпоцитокінами, і інші, які в достатку секретуються жировою тканиною, але не є специфічними для жирової тканини. Яскравими представниками специфічних для жирової тканини адіпоцитокінів слід вважати лептин і адипонектин [71,72]. Ще однією важливою особливістю є той факт, що кожен адипоцит пов'язаний із судинною мережею, і це свідчить про те, що адіпоцитокіни, виділені з адипоцитів, з легкістю потрапляють в системний кровообіг. Важливо підкреслити, що навіть невелике збільшення маси вісцерального жиру відіграє значну роль у порушеннях метаболізму, регуляції водно-електролітного балансу і серцево-судинних захворюваннях [73].

Ще в 1953 р. G.C. Kennedy припустив, що жирова тканина в організмі, окрім ролі енергетичного депо, виконує функції ендокринної залози, гормони якої регулюють об'єм і масу тіла. Через 40 років Zhang Y., Proenca R., Friedman J M. із співробітниками довели наявність гена ожиріння (ob gene), а гормон,

який продукується жировою тканиною був названий лептином [74]. Лептин – пептидний гормон, який продукується білою жировою тканиною, приймає участь в регуляції харчової поведінки і енергообміну. Рецептори до лептину експресуються в багатьох тканинах, включаючи серцево-судинну систему, а гіперлептинемія нерідко поєднується з дисліпідемією, гіперглікемією, артеріальною гіпертензією. Високий рівень лептину в плазмі також часто поєднується з активацією симпатичної нервової системи, ендотеліальною дисфункцією, оксидативним стресом, прозапальними та протромботичними порушеннями.

Лептин відноситься до найбільш вивчених адипоцитокінів. Це циркулюючий білок з молекулярною масою 16 кДа, який складається з 167 амінокислот, продукується переважно адипоцитами, в меншій мірі клітинами головного мозку, плаценти, серця, шлунку [75,76]. Першочергово відкритий, як дефіцитний білок у гомозиготної лінії мишей по гену *ob/ob*, в подальшому лептин продемонстрував свої якості ключового регулятора нейроендокринних функцій та маси тіла. При збільшенні маси адипоцитів рівень лептину плазми збільшується, і центри гіпоталамусу отримують сигнали до зменшення вживання їжі і збільшенню використання енергії. Дослідження на клітинних культурах та експерименти на тваринах показали прямий зв'язок між збільшенням маси жирової тканини і атерогенезом, обумовлений прозапальними та протромботичними ефектами лептину [77,78].

Рівень лептину в плазмі крові достовірно корелює з кількістю жирової тканини в організмі. Об'єм жирової тканини та стать людини- основні фактори, які визначають експресію гену лептину [79,80]. У жінок рівень лептину плазми крові вищий, ніж у чоловіків, що може бути пов'язано з особливостями розподілу жирової тканини, а також стимулюючим ефектом естрогенів і прогестерона або подавляючим впливом андрогенів [81]. Гіперфагія може призвести до підвищення рівня лептину, в той час голодування до його зниження. В деяких клінічних дослідженнях була продемонстрована зворотня залежність між рівнем лептину і холестерину ЛПВЩ [82]. Стан гіперлептинемії є значним фактором в розвитку оксидативного стресу та

окисної модифікації ліпопротеїнів плазми крові. Оксидативний стрес грає важливу роль в розвитку атерогенеза. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією виявляється високий рівень проінсуліна, інсуліна і лептину, а також в деяких дослідженнях реєструється позитивний кореляційний зв'язок між цими показниками [83,84,85,86].

В деяких наукових роботах показано, що підвищений рівень лептину у дітей та підлітків з ожирінням прямо корелює з гіперінсулінемією та зниженням чутливості периферичних тканин до інсуліну [87,88]. Крім цього, чутливість до лептину при ожирінні різко знижується або взагалі відсутня, що призводить до високої гіперлептинемії [89,90]. Існують припущення, що такі порушення пов'язані з низькою чутливістю до інсуліну. При голодуванні у людей із ожирінням спостерігається зниження лептинемії, причому непропорційне до зниження жирових відкладень. Після повернення до нормального харчування рівень циркулюючого лептину починає зростати і вже через 12 год. досягає початкових показників, причому вміст жиру в їжі на це не впливає [91].

Зв'язок рівня лептину з чутливістю до інсуліну вказує на те, що гіперлептинемія є частиною метаболічного синдрому та ЦД 2 типу [92]. Жирова тканина сальника у пацієнтів з ожирінням володіє підвищеною здатністю розщепляти інсулін. Це частково зменшує ефекти, пов'язані з гіперінсулінемією. Висока продукція лептину може бути сигналом для тканин, які здатні розщепляти інсулін, до зниження його рівня у крові, що було доведено шляхом зіставлення рівня лептину та інсуліну в артеріальній крові та крові з вени сальника. Відомо, що за регуляцію метаболізму вісцерального та загального жиру відповідають різні механізми: лептинемія відображає кількість загального жиру в організмі, але не вісцерального, від якого залежить чутливість до інсуліну. Можливо, рівень інсуліну та чутливість до нього пов'язані з лептинемією не безпосередньо, а через масу жирової тканини. Зміна рівня інсуліну у плазмі не має значного впливу на продукцію лептину. Зокрема, при проведенні проби толерантності до глюкози лептинемія залишається стабільною упродовж 120 хвилинної проби, тоді як значно змінюються вміст

інсуліну та глюкози. При ЦД 2 типу рівень лептину залежить від індексу маси тіла та інсулінемії. У чоловіків із ЦД 2 типу рівень лептину в сироватці вищий, ніж у чоловіків без діабету. У жінок із ЦД 2 типу та без цього захворювання рівні лептинемії подібні та залежать від ІМТ. Водночас у пацієнтів, які отримують інсулін, рівень лептину вищий, хоча не всі дослідження це підтверджують. При ЦД 2 типу визначається резистентність не тільки до інсуліну, а й до лептину, що сприяє підтриманню підвищеної маси жирової тканини, тобто ожиріння відіграє основну роль у зниженні чутливості до інсуліну в пацієнтів із ЦД 2 типу, а лептин передає сигнал у гіпоталамус про стан харчування, регулюючи при цьому енергетичний обмін. У пацієнтів із ЦД 2 типу без ожиріння спостерігається знижений рівень лептину у крові. Дослідники пояснюють це зміненим перерозподілом жирової тканини, низькою фізичною активністю, зменшенням витрат енергії. Можливо, це пов'язано з накопиченням ліпідів та швидким розвитком атеросклерозу в пацієнтів із ЦД 2 типу. При дії інсуліна і глюкози на адипоцити синтез лептину може суттєво збільшуватись. Саме цим можна пояснити виникнення феномену гіперлептинемії при цукровому діабеті 2 типу [93]. Вважають, що рівень лептину та тривалість його дії є основними факторами в регуляції активності інсуліну і чутливості до нього периферичних тканин. Існує багато доказів, що підвищення артеріального тиску при метаболічному синдромі є наслідком абдомінального ожиріння, інсулінорезистентності і гіперінсулінемії. Лептин, як і інші біологічно активні речовини, приймає участь в регуляції тонууса симпатичної нервової системи та артеріального тиску [94]. Артеріальна гіпертензія - один з компонентів, що складають метаболічний синдром. Існує достатньо доказів того, що підвищення артеріального тиску при метаболічному синдромі є наслідком абдомінального ожиріння, інсулінорезистентності та гіперінсулінемії. Лептин, як і інші біологічно активні речовини, володіє деякими судинними ефектами і бере участь в регуляції тонууса симпатичної нервової системи і артеріального тиску [95]. Вміст лептину в циркулюючій крові людей чітко корелює з масою тіла, і тому, чим більше маса жирової тканини, тим більшу кількість гормону вона секретує в кров. Ці дані свідчать

про те, що у людей, що страждають на ожиріння, зниження синтезу і секреції лептину — досить рідкісне явище, і, швидше за все, відбувається зниження ефективності дії гормону унаслідок порушення функціонування рецептора, гальмування рецепторних механізмів проведення гормонального сигналу або зниження здатності лептину проникати через гематоенцефалічний бар'єр [96]. При ожирінні спостерігається падіння відношення концентрацій лептину в спинномозковій рідині і сироватці крові. Тому зниження здатності гормону проникати в структури гіпоталамуса може бути однією з причин розвитку резистентності до дії лептину і, як наслідок, підвищеного накопичення жиру в організмі [97]. На функцію жирової тканини, в свою чергу, впливають катехоламіни, кортикостероїди, інсулін. Велике значення в регуляції енергетичного обміну має взаємодія між гіпоталамусом та жировою тканиною, ключовою ланкою якої є лептин [98,99]. Дія лептину основана на активації специфічного лептинового рецептора, який представлений довгою та багаточисленними короткими ізоформами [100,101]. Такі рецептори розташовані в різних ділянках мозку, включаючи гіпоталамус, мозжечок, кору, гіпокамп, таламус, судинні сплетіння і ендотелій мозкових капілярів [102,103,104]. Зв'язування лептину з довгою формою ЛР, яка відноситься до 1 класу цитокінових рецепторів, активує фактор JAK, який забезпечує передачу сигналу і стимулюючий процес транскрипції, і змінює експресію багатьох гіпоталамічних нейропептидів. З них найкраще вивчений нейропептид U, який продукується нейронами дугоподібного ядра і регулює функцію гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної системи. Крім цього, інгібуючий вплив лептину на продукцію нейропептиду U приводить до зниження апетиту, підвищення тону симпатичної нервової системи і витрат енергії, а також зміни обміну речовин в периферичних органах і тканинах [105,106,107,108]. Експресія лептинових рецепторів виявляється також в периферичних тканинах, включаючи легені, нирки, печінку, підшлункову залозу, наднирники, яєчники, стовбурові клітини гемопоєза і скелетні м'язи, а розчинна ізоформа лептинових рецепторів циркулює в сироватці крові і виступає в ролі лептин-зв'язуючого білка [109]. Така широка розповсюдженість лептинових рецепторів може свідчити про те,

що лептин не тільки регулює відчуття ситості, хоча повний діапазон його впливу, пов'язаний з активацією лептинових рецепторів в різних органах і тканинах, вивчений поки що недостатньо. Скоріш за все, коротка ізоформа лептинових рецепторів, яка присутня в нирках, регулює кліренс лептину, а ізоформи лептинових рецепторів, які знаходяться в ендотелії капілярів і судинних сплетіннях головного мозку забезпечують транспорт лептину із крові в інтерстеціальну тканину головного мозку і в спинномозкову рідину через гематоенцефалічний бар'єр [110,111,112]. При досягненні певної концентрації лептину в сироватці крові подальше її збільшення не супроводжується паралельним збільшенням концентрації лептину в тканини мозку спинномозкової рідини, цей феномен може грати певну роль в розвитку резистентності до лептину і ожиріння [113,114]. Ефект, який спостерігається при введенні лептину мишам лінії ob/ob (з дефіцитом лептину із-за наявності мутацій в його гені), навів дослідників на думку, що у людини ожиріння також може бути обумовлене дефіцитом цього гормону і що введення екзогенного лептину може сприяти корекції даного стану [115]. Дійсно, було описано декілька випадків ожиріння крайнього ступеню з раннім початком, які були пов'язані з інактивуючими мутаціями гену лептину, але в ході декількох досліджень подібні мутації в загальній популяції не були підтверджені. Таким чином, дефіцит лептину не являється основною причиною розвитку ожиріння. Навпаки, у осіб з ожирінням, дуже часто відмічається підвищений рівень лептину, тобто в більшості випадків ожиріння обумовлене наявністю резистентності до лептину [116,117,118]. Разом з тим багато аспектів впливу лептину на метаболізм вивчено недостатньо. Прогностична цінність визначення лептину плазми крові повинна бути визначена при різних серцево-судинних захворюваннях. Розуміння сигнальних механізмів лептинорезистентності та пошук методів її подолання можуть мати клінічне значення в лікуванні метаболічного синдрому.

1.4 Розчинні рецептори до лептину та їх зв'язок з розвитком лептинорезистентності

Якщо лептин є єдиним продуктом єдиного гена, то його рецептор представлений кількома різними формами [119]. Варіанти залежать від типу сплайсингу різних транскриптів (шматки [транскрипти] можуть бути розрізані по-різному і потім по-різному ж зшиті). Вперше лептиновий рецептор (Ob-R) був виділений з мишачого хороїдного (судинного) сплетіння і був ідентифікований як представник цитокінового сімейства рецепторів. При клонуванні гена *db*, Ob-R-гена, з'ясувалося, що в результаті альтернативного сплайсингу можуть бути отримані п'ять форм рецептора (ae): Ob-Ra, Ob-Rb, Ob-Rc, Ob-Rd і Ob-Re. Ob-Rb (також відомий як Ob-RL) має довгий цитоплазматичний домен, необхідний для здійснення сигнальної трансдукції. У інших форм відсутні ті чи інші фрагменти повного рецептора. У результаті мутацій Ob-R реалізується фенотип ожиріння, типовий для *ob / ob* мишей [120]. І саме ця форма рецептора необхідна для здійснення функцій, контролюючих вагу. Ob-Ra-ізоформа, з коротким цитоплазматичним доменом, виявлена в судинному сплетенні і інших тканинах, але роль її невідома. Припускають, що короткі ізоформи рецептора можуть транспортувати лептин через гематоенцефалічний бар'єр або утворювати гетеродімери з іншими мембранними білками на поверхні клітини. Розчинний рецептор (Ob-Re), не має трансмембранного і цитоплазматичного домену, у нормальних мишей може служити буфером для вільно циркулюючого лептину. Рівень експресії Ob-Rb в нормі досить високий в нейронах гіпоталамуса і клітинах інших типів, клітинах підшлункової залози, м'язових клітинах і ендотелії судин [121].

Гібридизацією *in situ* була підтверджена експресія Ob-Rb в ядрах гіпоталамуса: аркуатних (дугоподібному), дорсомедіальному, паравентрикулярному, вентромедіальному, а також латеральному. Ці зони є місцем головної експресії лептинового рецептора в ЦНС, і саме вони відіграють важливу роль у регуляції маси тіла. Латеральне ядро називають ще «центром

голоду», а вентромедіальне - «центром насичення». Причому «центр голоду» велику частину часу гальмує «центр насичення». Електрична стимуляція або руйнування цих центрів призводить до протилежного впливу на харчову поведінку. Руйнування латерального ядра призводить до втрати апетиту, в той час як руйнування вентромедіального викликає лють і надмірний апетит [122,123]. Отже, ідентифіковано три різні варіанти рецептора: розчинний рецептор лептину; пов'язаний з мембраною рецептор лептину, який має короткий внутрішньоклітинний домен і не здатний здійснювати трансдукції гормонального сигналу; пов'язаний з мембраною рецептор, що має довгий внутрішньоклітинний домен і здатний передавати гормональний сигнал. Рецептор лептину з довгим цитоплазматичним доменом найбільш активно експресується в гіпоталамусі і в меншій мірі в інших тканинах. Лептинові рецептори розташовані в аркуатному та вентромедіальному ядрах гіпоталамуса, де локалізуються центри голоду, насичення і терморегуляції. В аркуатному ядрі ідентифіковано два типи клітин, один з яких відповідальний за утворення нейропептиду Y (NPY) і стимулюють прийом їжі. Лептин знижує експресію генів перелічених білків. У клітинах другого типу лептин спричинює підвищення експресії генів, які кодують відповідні анорексигенні протеїни [124,125]. У людини вроджена недостатність лептину спричинює ожиріння, гіперфагію і гіпогонадотропний гіпогонадизм. Застосування екзогенного лептину зумовлює значне зниження апетиту, надлишкової маси тіла та ініціює розвиток пубертату. Припущення про те, що недостатність секреції лептину у людини супроводжується ожирінням, не знаходить клінічного підтвердження. Рівень лептину в сироватці крові підвищується зі збільшенням ожиріння та маси тіла, тоді як доведена недостатність секреції лептину трапляється вкрай рідко. Ці дані дають змогу вважати, що при ожирінні має місце резистентність до лептину. До етіологічних чинників лептинорезистентності належать: порушення синтезу білка, який зв'язує лептин у сироватці крові; патологія лептинових рецепторів; секреція адипоцитами біологічно неактивних форм лептину; порушення транспортування лептину через гематоенцефалічний бар'єр; порушення на пострецепторному рівні передачі сигналу та

гіперекспресія факторів, які забезпечують негативний зворотний зв'язок. Розчинна ізоформа рецепторів лептину циркулює в сироватці крові і виступає в ролі лептин-зв'язуючого білка. Можна припустити, що розвиток лептинорезистентності у хворих АГ в поєднанні з ожирінням пов'язано з недостатнім збільшенням рівня розчинного рецептора лептину в сироватці крові. Дане припущення підтверджує той факт, що рівень лептину має прямий кореляційний зв'язок з ІМТ, тоді як аналогічної тенденції зв'язку розчинного рецептора лептину і ІМТ не відмічено [126,127]. Лептин грає важливу роль в регуляції маси тіла і, як відомо, циркулює у вільній і зв'язаній формах. Транспорт лептину з крові в інтерстиціальну тканину головного мозку та у спинномозкову рідину через гематоенцефалічний бар'єр забезпечують розчинні рецептори до лептину (sOB-R), які виступають в ролі лептин-зв'язуючого білка. В фізіологічних умовах лептин відіграє провідну роль у попередженні розвитку ожиріння: при його зростанні, за рахунок передачі сигналу у гіпоталамус та активації специфічних центрів, зменшується відчуття голоду та збільшується витрата енергії. Концентрація лептину в плазмі збільшується зі ступенем ожиріння, але при досягненні рівнів (25–30 нг/мл) не спостерігається подальшого зростання даного адипокіну в тканині головного мозку та спинномозковій рідині [12]. Це пояснюють за рахунок фізіологічного ліміту розчинних рецепторів до лептину, який обмежує його поступлення до гіпоталамуса через гематоенцефалічний бар'єр, що призводить до розвитку лептинорезистентності (рисунок 2).

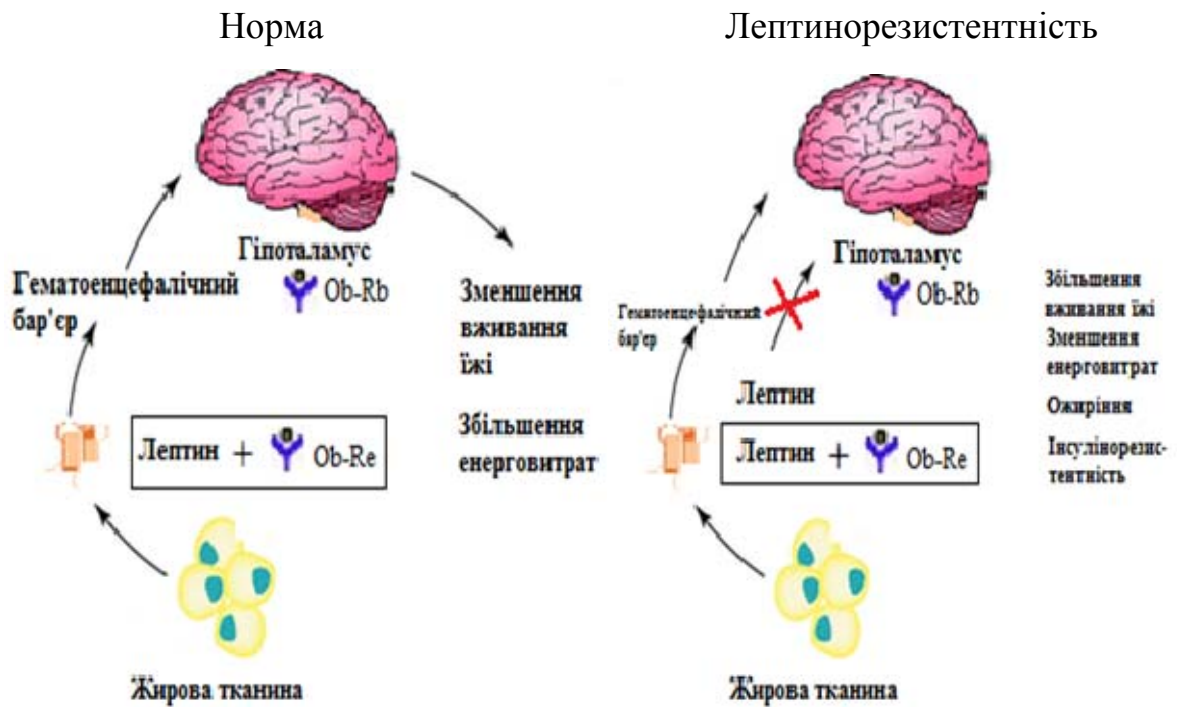


Рис. 2. Розвиток лептинорезистентності

У багатьох дослідженнях продемонстровано залежність проявів ІР від кількості рецепторів до лептину (sOb-R), яка значно зменшується зі зростанням кількості компонентів МС. У хворих з ІР менше ніж 50 % лептину циркулює в зв'язаному з рецепторами стані, тоді як у пацієнтів без ІР його частка становить близько 80 %, при тому що між двома групами хворих не було відмінностей у масі жирової тканини, тому у пацієнтів з ІР визначається підвищений рівень саме вільного лептину в сироватці крові. Виявлені прямі кореляційні залежності між проявами ІР та рівнем гіперлептинемії, зниженням OB-R рецепторів та підвищенням вільної фракції лептину, що є підґрунтям для визначення гіперлептинемії як додаткового компоненту МС [128,129,130]. В деяких дослідженнях виявлено, що концентрація SOB-R була значно нижчою, при наявності більшого числа компонентів МС, в той час як концентрація лептину була вищою. Також відмічалось зменшення концентрації SOB-R при збільшенні маси тіла, в той час, як рівень лептину збільшувався [131,132].

В поодиноких дослідженнях описується взаємозв'язок між рівнем розчинного рецептора лептину [SOB-R] і лептину з метаболічними параметрами. Виявлено, що рівні SOB-R негативно корелюють з усіма базовими показниками ожиріння та метаболічними факторами ризику (артеріальний тиск, загальний ХС і ХС ліпопротеїдів низької щільності і глюкози), а також позитивно корелюють з високим рівнем холестерину ліпопротеїдів високої щільності. Кореляції для лептину були подібні по величині, але протилежні за напрямком кореляції для SOB-R. Було продемонстровано роль SOB-R як самостійного, хоча і слабого, предиктору розвитку метаболічного синдрому [133,134].

Поодинокі клінічні дослідження показали, що рівень розчинного рецептору лептину (SOB-R) нижчий при наявності ожиріння. Науковці досліджували взаємозв'язок між рівнем SOB-R та індексом маси тіла, артеріальним тиском, індексом НОМА, рівнем лептину і адипонектину, ліпідним профілем. Досліджено, що рівень SOB-R у чоловіків був істотно вищим, ніж у жінок. Розчинний SOB-R негативно корелював з індексом маси тіла, інсуліном, НОМА індексом, рівнем лептину і позитивно корелював з ХС ліпопротеїнів високої щільності. Кореляції між розчинним SOB-R і рівнем інсуліну, індексом НОМА, рівнем лептину, адипонектину і холестерину ЛПВЩ були значними, навіть після поправки на вік, стать і індекс маси тіла у здорових людей. Ці результати показують, що в сироватці крові SOB-R негативно корелює з індексом НОМА і рівнем лептину і позитивно корелює з ХС ЛПВЩ і рівнем адипонектину, незалежно від віку, статі та маси тіла [135,136].

Оскільки лептин циркулює у зв'язаному з транспортним білком стані, резистентність до нього пояснюють наявністю аномалій в структурі з'єднаного з ним білка. Можливою причиною може бути аномалія гіпоталамічних рецепторів. Під час голодування і при активних фізичних навантаженнях рівень лептину знижується. Накопичені дані показують, що інсулінорезистентність може розвиватися при дефіциті лептину або при дефекті його рецептора. При введенні лептину в шлуночок мозку ефективна доза гормону значно знижується, і вже через 30 хв після його ін'єкції мишам з генотипом ob / ob, вони припиняють вживання їжі і відновлюють його тільки через 6,5 годин. Ці дані підтверджують,

що основним органом-мішенню дії лептину може бути гіпоталамус. Вміст лептину в цереброспінальній рідині становить приблизно 2-4% від його концентрації в плазмі крові, що дозволяє припустити існування спеціального механізму перенесення гормону з крові в ЦНС. Проходження лептину через гематоенцефалічний бар'єр цілком реально і є активним процесом, в якому проходить специфічне зв'язування гормону з рецептором і подальшим перенесенням утвореного комплексу в мозок за участю розчинної форми рецептора, яка виконує роль транспортера гормону. Вміст лептину в циркулюючій крові людей чітко корелює з масою тіла і тому, чим більше маса жирової тканини, тим більше вона секретує в кров цей гормон. Однак в осіб, які страждають ожирінням, зниження синтезу і секреції лептину -досить рідкісне явище і, швидше за все, виникає у зв'язку зі зниженням ефективності дії гормону внаслідок порушення функціонування рецептора, гальмування післярецепторних механізмів проведення гормонального сигналу або зниження здатності лептину проникати через гематоенцефалічний бар'єр. При ожирінні спостерігається зміна співвідношення концентрацій лептина в спинномозковій рідині та сироватці крові. Тому зниження здатності гормону проникати в структури гіпоталамуса може бути однією з причин розвитку резистентності до дії лептину і, як наслідок, підвищеного накопичення жиру в організмі [137,138].

Одна із гіпотез, запропонована після відкриття даного гормону, припускає, що у пацієнтів з ожирінням існує або абсолютний дефіцит лептину, або аномалії його продукції, а також аномалії структури безпосередньо гормону і його рецепторів. Досить швидко після опису ряду хворих з аномаліями в структурі генів, що кодують утворення лептину або рецепторів до нього; виявлені відповідні мутації у кількох людей, у яких з раннього дитинства розвинулося важке ожиріння (у кількох випадках з дефіцитом лептину). Тим не менш, у переважної кількості хворих ожирінням не було виявлено аномалій гена лептину та його рецепторів, а, навпаки, - відзначалася гіперлептинемія. Введення лептину особам з його абсолютним дефіцитом або дефіцитом його біологічної дії, що формується в результаті мутацій, веде до нормалізації. При інших формах ожиріння рівень лептинемії пропорційний об'єму жирової тканини, тобто має

місце лептинорезистентність. Існує кілька причин втрати чутливості до лептину. Одна з них полягає в погкій проникності гематоенцефалічного бар'єру для лептину, інші - обумовлені аномаліями структури лептинзв'язуючого білка чи гіпоталамічних рецепторів лептину (LepRb). На даний момент отримано достатньо доказів того, що голодування або дотримання низькокалорійної дієти (не більше 800 ккал / день), а також - активне фізичне навантаження знижують рівень гіперлептинемії. У осіб з метаболічним синдромом лептин не виконує свою основну біологічну функцію - забезпечення балансу між жировими запасами, їх витрачанням і споживанням їжі. Феномен лептинорезистентності вносить істотний внесок у формування і прогресування таких клініко-лабораторних проявів даного синдрому як ожиріння, гіпертензія, дисліпідемія [139,140]. Отже, при ожирінні передбачається існування відносної резистентності гіпоталамуса до центральної дії лептину. В результаті цього за механізмом негативного зворотного зв'язку рівень лептину в крові підвищується. Однак дія лептину на периферичні тканини зберігається, у зв'язку з чим було висунуто припущення про існування селективної лептинорезистентності. При ожирінні резистентність до лептину частково може бути обумовлена порушенням добового ритму його секреції. Іншими причинами можна вважати порушення механізмів транспорту лептину в цереброспінальну рідину, пошкодження сигнального механізму в нейронах, чутливих до лептину, і пострецепторних термогенних шляхів передачі лептинового сигналу[141]. Наявні при ожирінні гіперліпідемія і лептинорезистентність можуть бути одним з провідних факторів у розвитку інсулінорезистентності, а також порушенні функції р-клітин і прискоренні процесів атерогенезу. Поєднання периферичної лептинорезистентності, підвищеної концентрації в плазмі вільних жирних кислот, тригліцеридів, ліпопротеїнів низької щільності та хіломікронів, що розвивається на тлі гіперкортизолемії, призводять при ожирінні до розвитку ліпотоксичних порушень, кінцевим результатом яких є прояви метаболічного синдрому: інсулінорезистентність, гіперліпідемія, гіперглікемія, підвищення АТ, кардіоміопатія. В умовах лептинорезистентності посилюється також вплив лептину на кальцифікацію судин, акумуляцію холестерину макрофагами,

ініціацію оксидативного стресу, підвищення тону симпатичної нервової системи, підвищення АТ. Всі ці процеси в сукупності сприяють прискореному розвитку атеросклеротичних змін судин при ожирінні [142,143].

Деякі науковці приділяють увагу визначенню вільного лептинового індексу, який визначається, як співвідношення рівня лептину до рівня розчинного рецептору до лептину. Проводились дослідження, де вимірювали рівень лептину, розчинного рецептору лептину SOB-R і вільного лептинового індексу та оцінювали їх зв'язок з ІМТ і інсулінорезистентністю. Проводився аналіз цих показників у хворих з ожирінням та без нього. За даними даного дослідження рівень лептину та вільний лептиновий індекс, були пов'язані з інсулінорезистентністю у осіб з ожирінням та без нього. Лептин, розчинний рецептор лептину і вільний лептиновий індекс відрізнялися у осіб з ожирінням та без нього і корелювали з індексом маси тіла [144].

В деяких дослідженнях розглядали вільний лептиновий індекс, в якості маркера дії лептину при цукровому діабеті та ожирінні, а також взаємозв'язок лептину та розчинного рецептору лептину з HbA1c. Деякими вченими вивчався взаємозв'язок між рівнем розчинного рецептора лептину та рівнем лептину і адипонектину, індексом інсулінорезистентності, ліпідним профілем, і поліморфізмом генів рецепторів лептину. Проведені дослідження показали, що рівень розчинного рецептору лептину (SOB-R) нижчий у хворих з ожирінням. Рівень розчинного рецептору лептину SOB-R у чоловіків був істотно вищим, ніж у жінок [145]. При ожирінні, рівень лептину в плазмі високий а рівень розчинних рецепторів лептину (SOB-R) низький, що призводить до низької частки зв'язаного лептину. В деяких дослідженнях вивчався вплив інсулінорезистентності (ІР) і метаболічного синдрому (МС) на рівень розчинного рецептору лептину і зв'язано-вільних співвідношень лептину. Інсулінорезистентність і абдомінальне ожиріння пов'язують з низьким рівнем розчинного рецептору лептину і низькою концентрацією зв'язано-вільних співвідношень лептину, що залежать від жирової маси. Низький рівень розчинного рецептору і низька концентрація зв'язано-вільних співвідношень лептину пов'язана з компонентами МС. Дослідники вважають, що низький рівень розчинного рецептора лептину і низька частка

зв'язаного лептину є маркерами лептинорезистентності, незалежно пов'язані з інсулінорезистентністю і абдомінальним ожирінням і можуть служити додатковим маркером метаболічного синдрому [146]. Були проведені дослідження, де вивчали рівні лептину та розчинних рецепторів лептину у людей з недостатньою масою тіла та у осіб з ожирінням. Досліджували зв'язок між плазмовими рівнями розчинного рецептору лептину, плазмовими рівнями лептину та ступенем ожиріння. За отриманими результатами рівень розчинного рецептору лептину коливався в межах 10-100 нг / мл. Він був нижчим у людей з надмірною масою та ожирінням, в порівнянні з нормальною масою тіла і мав зворотню кореляцію з відсотком жиру в організмі. Відмічалась гендерна відмінність в рівнях розчинного рецептору лептину, яка була вищою в чоловіків з ожирінням і надлишковою масою тіла, ніж у жінок з ожирінням і надлишковою масою тіла. У пацієнтів з ожирінням, після того, як 3 місяці вони знаходились на низькокалорійній дієті, рівень розчинного рецептору лептину збільшується пропорційно зменшенню жирової маси. Науковцями було висунуте припущення, що ожиріння у людей пов'язано зі зменшенням рівня циркулюючих розчинних рецепторів лептину [147,148].

На сьогоднішній день існує ряд досліджень, присвячених вивченню активності лептину, формуванню лептинорезистентності, але залишаються питання не до кінця вивчені, що підкреслює необхідність досліджень, які спрямовані на поліпшення діагностики пацієнтів високого кардіометаболічного ризику за рахунок визначення ендокринної активності жирової тканини, що стало підґрунтям для вивчення в нашому дослідженні.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проведене дослідження включало 2 етапи:

I - популяційний етап, що включав субаналіз популяційного дослідження в м. Дніпропетровськ, який стосувався 1000 респондентів (468 чоловіків та 532 жінки) віком 30-69 років, в залежності від ступеню та типу ожиріння.

II – клінічний етап, в якому проведено обстеження 160 пацієнтів з гіпертонічною хворобою, II стадії, 1-2 ступеня та метаболічним синдромом на базі відділення дисліпідемій ДУ “Національного Наукового центру “Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска” НАМН України.

2.1. Клінічна характеристика респондентів I популяційного етапу дослідження.

Протокол дослідження включав визначення та оцінку 20 факторів серцево-судинного ризику в 1000 респондентів (468 чоловіків та 532 жінки) в віці 30-69 років, які мешкають в м. Дніпропетровськ.

Проведено аналіз епідеміологічних характеристик міської популяції в м. Дніпропетровськ (n=1000) в залежності від ступеню та типу ожиріння, окремо для чоловіків (n=468) та жінок (n=532). Респонденти були поділені на наступні групи: 1-у групу обстежених склали пацієнти з нормальною масою тіла (n=291); до 2-ї групи увійшли пацієнти з надлишковою масою тіла (n=383) ; до 3-ї групи пацієнти ожирінням I ст. (n=234) ; до 3-ї групи пацієнти з ожирінням II ст.- III ст. (n=92) . Кожна група була розподілена на підгрупи в залежності від віку: 30-39 років, 40-49 років, 50-59 років, 60-69 років. Також респонденти були розподілені в залежності від типу абдомінального ожиріння визначеного за критеріями Європейського товариства кардіологів ESC (2012) та Американської асоціації серця АНА (2013) [149,150,151]. Жінки були

розподілені на групи з $OT < 80\text{см}$ ($n=107$), та з $OT \geq 80\text{см}$ ($n=425$); та групи з $OT < 88\text{ см}$ ($n=213$) та $OT \geq 88\text{см}$ ($n=319$) відповідно. Чоловіки розділені на групи з $OT < 94\text{ см}$ ($n=176$), з $OT \geq 94\text{см}$ ($n=292$) та з $OT < 102\text{ см}$ ($n=299$) і $OT \geq 102\text{см}$ ($n=169$) відповідно.

2.2. Методи дослідження респондентів I популяційного етапу дослідження.

Для вирішення поставлених у роботі задач всім пацієнтам проводили комплекс клінічних, інструментальних та лабораторних досліджень, які включали антропометричні дані (зріст, маса тіла, ІМТ); визначення абдомінального ожиріння (об'єм талії, об'єм стегон, їх співвідношення); рівень САТ та ДАТ на 1-й та 2-й хвилині дослідження, анамнез гіпертензії та її лікування; ліпідний спектр крові (загальний холестерин (ХС), холестерин ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ), холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), тригліцериди, коефіцієнт атерогенності); глікемічний статус (рівень глюкози натще, рівень інсуліна натще, інсуліночутливість за індексом НОМА, анамнез цукрового діабету). Слід відзначити високий (72%) відгук респондентів, які взяли участь у даній розробці. Аналіз отриманих даних проведений в ФДМ «Державний науково-дослідний центр профілактичної медицини» МОЗ РФ, Москва відповідно до стандартів медичної статистики двома методами стандартизації: прямим за віком у відповідності до протоколу Всесвітньої організації охорони здоров'я MONICA Project. MONICA Manual (1998-1999) [152]; і регресійним - в узагальненій лінійній моделі (процедура SAS PROCGLM) [153].

2.3. Клінічна характеристика хворих II клінічного етапу дослідження.

На другому етапі роботи на базі відділення дисліпідемій ДУ “Національного Наукового центру “Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска” НАМН України проведено обстеження 160 пацієнтів з ГХ та МС.

Діагноз гіпертонічна хвороба (ГХ) встановлювався відповідно до рекомендацій з рекомендаціями Європейського товариства з вивчення гіпертензії (ESH)/Європейського товариства кардіологів (ESC) у 2013 році [154], та рекомендаціями Української асоціації кардіологів (2011, 2014 рр.) [155] на основі комплексу клінічних, лабораторних та інструментальних методів досліджень. У 160 (100%) пацієнтів було діагностовано ГХ II стадії, ступінь 1-2. У 84 пацієнтів визначали рівень SOB-R рецепторів, серед них 43 жінки та 41 чоловік. Аналіз даних проводився окремо в жіночих та чоловічих групах, з урахуванням статевих різниць в нормативних величинах (табл. 2.3.1).

Таблиця 2.3.1

Характеристика хворих, що увійшли в дослідження

Показник	Показники ($M \pm m$)	
	Жінки (n=90)	Чоловіки (n=70)
Вік, роки	53,09±0,7	53,0±1,1
Маса тіла, кг	86,1±1,8	98,0±2,4
Зріст, см	162,8±0,6	175,2±0,8
ІМТ, кг/м ²	32,8±0,7	32,1±0,7
ОТ, см	97,9±1,5	103,9±1,7
ОС, см	107,3±0,9	102,8±0,9
ОТ/ОС	0,91±0,01	1,0±0,01
Глюкоза, ммоль/л	5,7±0,14	5,8±0,2
Інсулін, МОд/мл	19,0±1,7	20,7±2,7
НОМА, ум.од.	4,9±0,5	5,2±0,6
ЗХС, ммоль/л	5,9±0,1	5,5±0,1
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,8±0,1	3,6±0,1
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,2±0,03	1,1±0,02
Лептин, МОд/л	35,6±2,5	25,5±3,3

З метою дослідження особливостей добового профілю АТ всім пацієнтам проводились добове моніторування АТ (ДМАТ) (табл. 2.3.2).

Таблиця 2.3.2

Характеристика хворих, що увійшли в дослідження

Показник	Показники ($M \pm m$)	
	Жінки (n=90)	Чоловіки(n=70)
Оф. САТ, мм рт. ст.	151,7 $\pm$ 1,1	153,9 $\pm$ 1,3
Оф. ДАТ, мм рт. ст.	86,9 $\pm$ 0,7	88,6 $\pm$ 0,8
Сдоб.САТ,мм рт.ст.	144,1 $\pm$ 0,9	145,9 $\pm$ 1,2
Сдоб.ДАТ,мм рт.ст.	82,5 $\pm$ 0,8	83,3 $\pm$ 0,9
Сден.САТ,мм рт.ст.	141,6 $\pm$ 0,9	143,7 $\pm$ 1,3
Сден.ДАТ, мм рт.ст.	79,0 $\pm$ 0,9	82,6 $\pm$ 0,7
Сніч.САТ, мм рт.ст.	133,3 $\pm$ 1,7	134,0 $\pm$ 2,3
ДІС, %	6,0 $\pm$ 0,8	4,1 $\pm$ 0,9
ДІД, %	10,3 $\pm$ 0,9	8,8 $\pm$ 1,2

Примітка: Оф. САТ – офісний систолічний артеріальний тиск, Оф. ДАТ – офісний діастолічний артеріальний тиск, Сдоб. САТ – середньодобовий систолічний артеріальний тиск, Сдоб. ДАТ – середньодобовий діастолічний артеріальний тиск, Сден. САТ – середньоденний систолічний артеріальний тиск, Сден. ДАТ – середньоденний діастолічний артеріальний тиск, Сніч. САТ – середньодобовий систолічний артеріальний тиск, Сніч. ДАТ – середньодобовий діастолічний артеріальний тиск, ДІС – добовий індекс систолічний, ДІД – добовий індекс діастолічний.

З метою визначення структурно-функціональних характеристик ЛШ всім пацієнтам проводилось ехокардіографічне дослідження серця (табл. 2.3.3).

З метою визначення структурно-функціональних характеристик ЛШ всім пацієнтам проводилось ехокардіографічне дослідження серця (табл. 2.3.3).

Таблиця 2.3.3

Характеристика хворих, що увійшли в дослідження

Показник	Показники ($M \pm m$)	
	Жінки (n=90)	Чоловіки (n=70)
ЛП, см	3,8±0,03	4,1±0,07
Товщина МШП, см	1,07±0,02	1,1±0,02
Товщина ЗСЛШ, см	1,01±0,01	1,0±0,01
КДР, см	4,8±0,04	5,04±0,04
КСР, см	3,3±0,04	3,4±0,05
ВТС ЛШ, см	0,42±0,01	0,40±0,01
ММЛШ, г	215,8±5,9	238,2±7,9
ІММЛШ ₁ , г/м ²	115,2±3,4	111,7±3,6
ІММЛШ ₂ , г/м ^{2,7}	56,8±1,9	52,5±2,05
ФВ, %	60,1±0,5	59,6±0,8

Беручи до уваги гендерні норми рівнів лептину, складені наступні клінічні групи окремо для жінок та чоловіків: 1-у групу обстежених склали пацієнти з ГХ та МС без порушень вуглеводного обміну; до 2-ї групи увійшли пацієнти з ГХ, МС та інсулінорезистентністю (ІР) без ЦД та ПТГ; до 3-ї групи пацієнти з ГХ, МС та порушеною толерантністю до вуглеводів (ПТГ); до 4-ї групи пацієнти з ГХ, МС та цукровим діабетом (ЦД). Середній вік пацієнтів склав

(47,50±2,89) років. До 1-ї групи увійшло 11 жінок з ІМТ(27,4±1,4) і 11 чоловіків з ІМТ(27,2±1,7), у 2-у групу увійшло 12 жінок з ІМТ(28,4±1,7) та 10 чоловіків з ІМТ(31,9±2,0), до 3-ї групи увійшло 10 жінок з ІМТ(32,3±4,0) та 10 чоловіків з ІМТ(34,0±2,3), та до 4-ї групи увійшло 10 жінок з ІМТ(33,0±1,5) і 10 чоловіків з ІМТ(35,7±0,9). Також пацієнти були розподілені на групи: 1-а – пацієнти з ГХ, МС і надлишковою масою тіла; 2-а - пацієнти з ГХ, МС і ожирінням I ст.; 3-а - пацієнти з ГХ, МС і ожирінням II ст.; 4-а- пацієнти з ГХ, МС і ожирінням III ст. При подальшому аналізі пацієнти були розподілені на 3 клінічні групи в залежності від віку: 1- хворі з ГХ та МС < 50 років; 2- хворі з ГХ та МС 50-55 років; 3- хворі з ГХ та МС > 55 років. Приймаючи до уваги гендерні норми рівнів лептину, аналіз в групах проводився окремо для жінок та чоловіків.

МС визначався за Консенсусом з метаболічного синдрому 2009 р. [142]: при виявленні трьох і більше з нижче наведених критеріїв: абдомінальне ожиріння: окружність талії (для чоловіків більше 94см, для жінок більше 80 см); ТГ більше або дорівнює 1,7 ммоль/л; ХС ЛПВЩ (для чоловіків менше 1,0 ммоль/л, для жінок менше 1,3 ммоль/л); АТ більше 130/85 мм рт.ст.; гіперглікемія натщесерце більше 5,6 ммоль/л.

Аналіз даних проводився окремо в жіночих та чоловічих групах, з урахуванням статевих різниць в нормативних величинах окружності талії і стегон, та їх співвідношення, ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), рівнів лептину, розчинних рецепторів до лептину та їх співвідношення.

Критерії включення: хворі на гіпертонічну хворобу з метаболічним синдромом. Критерії виключення: ІХС, ХСН II-III ФН.

2.4. Методи дослідження хворих II клінічного етапу дослідження

Для вирішення поставлених у роботі задач всім пацієнтам проводили комплекс клінічних, інструментальних та лабораторних досліджень.

2.4.1. Фізикальне обстеження

Для оцінки антропометричних даних проводилось визначення маси тіла (у кг) та зросту (у м) за допомогою медичних ваг та ростоміру з подальшим розрахунком індексу маси тіла за формулою Кетле: $\text{індекс маси тіла} = \text{маса тіла} / \text{ріст}^2$, (кг/м²).

Вимірювання окружності талії та стегон проводилось за допомогою сантиметрової стрічки. Окружність талії (ОТ) вимірювалась горизонтально навколо живота на рівні пупка (у см). Окружність стегон (ОС) проводилось горизонтально навколо найбільш випуклих ділянок стегон (у см). В залежності від співвідношення ОТ/ОС визначався тип ожиріння. Ожиріння вважалося андроїдним, якщо співвідношення $\text{ОТ/ОС} > 0,85$ та гіноїдним для $\text{ОТ/ОС} < 0,85$ [156]

Таблиця 2.4.1

Категорії ІМТ (ВОЗ, 1997)

Категорія	ІМТ (кг/м ²)
Недостатня маса тіла	<18,5
Нормальна маса тіла	18,5-24,9
Надлишкова маса тіла	25-29,9
Ожиріння I ступеню	30-34,9
Ожиріння II ступеню	35-39,9
Ожиріння III ступеню	>40

2.4.2 Методи інструментальних досліджень

Вимірювання офісного САТ і ДАТ (у мм рт. ст.) проводилось згідно стандартного протоколу за методом Короткова стандартним сфігмоманометром тричі з двохвилинним інтервалом і подальшим обчисленням середнього показника.

Методика добового моніторингу артеріального тиску.

ДМАТ проводилося за допомогою апарата АВРМ-04 (фірма «Медитек», Угорщина). Вимірювання виконувались кожні 15 хвилин в період денної активності (з 7 до 22 години) та кожні 30 хвилин у нічний час (з 22 до 7 години). Аналіз отриманих даних з обрахунком показників, що вивчалися, проводився з використанням програмного забезпечення Medibase 1.54. Розраховувались добові показники САТ та ДАТ: середньодобовий, середньоденний та середньонічний, варіабельність САТ і ДАТ за всі періоди доби. Дослідження включалося в розрахунки за наявності не менше ніж 85 % вірогідних результатів.

При аналізі даних ДМАТ використовували граничні нормативні значення АТ, які рекомендовані комітетом експертів ВООЗ (1999 р.) і оснований на результатах багатоцентрового популяційного дослідження PAMELA (табл. 2.4.2) [154,157].

Таблиця 2.4.2

Нормативні значення параметрів добового моніторингу артеріального тиску

Показник	Доба	День	Ніч
АТ, мм рт. ст.	< 125/80	< 135/85	< 120/75
Варіабельність САТ, мм рт. ст.	< 15,2	< 15,5	< 14,8
Варіабельність ДАТ, мм рт. ст.	< 12,3	< 13,3	< 11,3
Добовий індекс (САТ, ДАТ), %	10 – 20 %		
Величина ранкового приросту САТ, мм рт. ст.	< 56		

Продовження табл. 2.4.2

Показник	Доба	День	Ніч
Швидкість ранкового приросту САТ, мм рт. ст.	< 10		
Величина ранкового приросту ДАТ, мм рт. ст.	< 36		
Швидкість ранкового приросту ДАТ, мм рт. ст.	< 6		

Залежно від величини добового індексу САТ та ДАТ виділяли чотири типи добових кривих АТ: «Over dipper» - добовий індекс більше 20 %, «Dipper» - добовий індекс від 10 % до 20 %, «Non-dipper» - добовий індекс від 0 % до 10 % та «Night piker» - добовий індекс менший 0 % [154].

Методика ехокардіографічного дослідження. Ультразвукове дослідження серця виконували на УЗ апараті ” SIM 5000 Plus” (“Біомедика”, Італія) в стандартних позиціях у відповідності до рекомендацій Американського ехокардіологічного товариства (American Society of Echocardiography) [158]. Визначали передньозадній розмір лівого передсердя (ЛП), товщину міжшлуночкової перетинки (МШП) і задньої стінки (ЗС) ЛШ у кінці діастолі, кінцево-сistolічний (КСР) і кінцево-діастолічний (КДР) розміри ЛШ та визначали фракцію викиду ЛШ (ФВ). Обраховували індекс відносної товщини стінок (ВТС) ЛШ за формулою A.Ganau:

$$\text{ВТС} = 2 \times \text{ТЗС} / \text{КДР}.$$

Масу міокарда лівого шлуночка (МЛШ) обраховували за формулою Penn Convention:

$$\text{МЛШ} = 1,04 \times ((\text{КДР} + \text{ТЗС} + \text{ТМШП})^3 - \text{КДР}^3) - 13,6.$$

Індекси маси міокарда ЛШ (ІМЛШ) розраховували як відношення МЛШ до площі поверхні тіла (ППТ) та до росту в ступені 2,7:

$$\text{ІМЛШ}_1 = \text{МЛШ (г)} / \text{ППТ (м}^2\text{)}$$

$$\text{ІМЛШ}_2 = \text{МЛШ (г)} / \text{ріст (м}^{2,7}\text{)}$$

Площу поверхні тіла (ППТ) визначали за формулою Du Bois. МЛШ аналізували окремо у жінок та чоловіків, використовуючи гендерні норми для діагностики ГЛШ: $\geq 115 \text{ г/м}^2$ для чоловіків і $\geq 95 \text{ г/м}^2$ для жінок при використанні ІМЛШ₁ [159,160]; та $\geq 48 \text{ г / м}^{2,7}$ для чоловіків і $\geq 44 \text{ г / м}^{2,7}$ для жінок при використанні ІМЛШ₂ [160, 161].

Для визначення типу ремоделювання ЛШ використовувалась класифікація А. Ganaui та авторів, які виділяють наступні типи ремоделювання ЛШ: нормальна геометрія (ІМЛШ не перевищує граничні нормальні значення, відносна товщина стінок (ВТС) $< 0,42$), концентричне ремоделювання ЛШ (ІМЛШ збільшений, ВТС $> 0,42$), ексцентрична ГЛШ (ІМЛШ збільшений, ВТС $< 0,42$) та концентрична ГЛШ (ІМЛШ збільшений, ВТС $> 0,42$) [160,161].

2.4.3 Методи лабораторних досліджень

До лабораторних методів дослідження окрім рутинних загальноклінічних аналізів, входило вивчення показників вуглеводного та ліпідного обмінів, що проводились в акредитованих лабораторіях відділу імунології, центральній клініко-біохімічній лабораторії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска».

Дослідження ліпідного обміну включало визначення вмісту ЗХ, ТГ, ХЛПНЩ та ХЛПВЩ. Рівні ЗХС, ТГ, ХЛПВЩ визначалися в сироватці венозної крові ферментативним методом на автоматичному аналізаторі фірми «BioSystem», Іспанія. Фракції ХЛПНЩ розраховували за формулою Friedwald:

$$\text{ХСЛПНЩ} = \text{ЗХС} - \text{ХСЛПВЩ} - (0,45 \times \text{ТГ}), (\text{ммоль/л}).$$

Цільовими рівнями ЗХС вважали <5 ммоль/л для пацієнтів з помірним ризиком, <4,5 ммоль/л для пацієнтів з високим ризиком, <4 ммоль/л для пацієнтів з дуже високим ризиком; ХЛПНЩ <3 ммоль/л для пацієнтів з помірним ризиком, <2,5 ммоль/л для пацієнтів з високим ризиком, <1,8 ммоль/л для пацієнтів з дуже високим ризиком; ТГ – <1,7 ммоль/л, ХЛПВЩ >1,1 ммоль/л для чоловіків, >1,2 для жінок, згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (ESC) у 2012 році з діагностики, профілактики та лікування дисліпідемій [162,163].

При дослідженні вуглеводного обміну, проводили визначення рівня глюкози в сироватці венозної крові натще ферментативним методом на автоматичному аналізаторі А-25 (фірма «BioSystem», Іспанія) в ммоль/л. Згідно методичних рекомендацій Української асоціації кардіологів та Української асоціації ендокринологів, 2009 р. нормальним рівнем глюкози натще вважався показник < 5,6 ммоль/л, якщо показник був $\geq 5,6$ ммоль/л але < 7 ммоль/л діагностувалась порушена толерантність до глюкози, при показникові ≥ 7 ммоль/л встановлювався цукровий діабет. При рівні глюкози натще $\geq 5,6$ ммоль/л але < 7,0 ммоль/л і відсутності раніше діагностованого цукрового діабету проводився пероральний глюкозотолерантний тест за методикою,

запропонованою ВОЗ та National Diabetic Group, 2005. В якості нормального значення глюкози при проведенні перорального глюкозотолерантного тесту через 2 години після прийому 75 мг глюкози використовували рівень менше 7,8 ммоль/л, порушену толерантність до глюкози встановлювали при значенні показника $\geq 7,8$ ммоль/л але $< 11,1$ ммоль/л, ЦД визначався при рівні глюкози $\geq 11,1$ ммоль/л [19, 164].

Всім пацієнтам визначали вміст інсуліну в сироватці венозної крові натще імуноферментним методом (набір для визначення інсуліну «DRG Diagnostics», Німеччина). Нормальним показником рівня інсуліну вважався 2-25 мОд/мл. Визначення інсулінорезистентності проводилось за допомогою індексу НОМА, який розраховувався за формулою:

$$\text{НОМА} = \text{інсулін} \times \text{глюкоза} / 22,5, \text{ (умовних одиниць)}.$$

Якщо індекс НОМА становив $\geq 2,77$ умовних одиниць діагностувалась інсулінорезистентність [156, 164].

Концентрацію лептину і розчинних рецепторів до лептину визначали в сироватці венозної крові імуноферментним методом з використанням наборів ELISA DRG, Germany та для визначення рівнів розчинних рецепторів до лептину - ELISA США відповідно, з подальшим розрахунком Л/ sOB-R – індексу (в ум. од.). Референтні значення лептину для жінок – $(16,3 \pm 3,3)$ нг/мл, для чоловіків - $(3,5 \pm 0,3)$ нг/мл. Визначення вільного лептинового індексу проводилося за формулою: Л/sOB-R = лептин/розчинні рецептори до лептину, умов. од.

Використані ультразвукові апарати, автоматичний біохімічний аналізатор, аналізатор-фотометр імуноферментний, системи добового моніторингу АТ та ЕКГ, сфігмоманометр проходили державну перевірку в ДП «Укрметртестстандарт». Тест-системи зареєстровані в Державному реєстрі згідно Закону України «Медичні вироби».

2.4.4 Методика стратифікації серцево-судинного ризику. Всім хворим проводилось визначення серцево-судинного ризику використовуючи наступні шкали ризику: SCORE (стандартна шкала), SCORE_{HDL} (з урахуванням ХС ЛПВЩ), SCORE_{BMI} (з врахуванням ІМТ), PROCAM, DRS, FRAMINGHAM [165].

Шкала SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) розроблена для оцінки ризику розвитку фатальних серцево-судинних подій протягом 10 років. Використовували шкалу SCORE для країн з високим ризиком серцево-судинних захворювань, до яких відноситься і Україна. Стандартна шкала SCORE включає вік, загальний холестерин (ЗХС), систолічний артеріальний тиск (САТ) та наявність паління. Крім стандартної шкали SCORE, використовувалась шкала, що містить поправку на рівень ХСЛПВЩ (SCORE_{HDL}) та шкала, в якій враховано показник індекса маси тіла (SCORE_{BMI}). Відповідно до показника серцево-судинного ризику, що було отримано при використанні шкал SCORE, хворі були віднесені до однієї з чотирьох груп ризику – низького, помірного, високого чи дуже високого. Групі низького серцево-судинного ризику відповідав 10 – річний ризик настання фатальної серцево-судинної події $< 1 \%$, в групі помірного ризику показник становив $1 \% \leq \text{SCORE} < 5 \%$, в групі високого ризику - $5 \% \leq \text{SCORE} < 10 \%$, в групі дуже високого серцево-судинного ризику показник становив $\geq 10 \%$.

PROCAM (Prospective Cardiovascular Munster) шкала серцево-судинного ризику, дає значно точніші дані по визначенню сумарного ризику. Модель розроблена на підставі результатів проспективного дослідження PROCAM (Мюнстер, Німеччина), і оцінює ризик розвитку серцево-судинних подій в найближчі 10 років з урахуванням кардіометаболічних факторів ризику. Для розрахунку сумарного ризику в цій моделі використовується значно більше факторів ризику: вік, ІМ в сімейному анамнезі, статус куріння, систолічний АТ, тригліцериди, ХСЛПНЩ, ХСЛПВЩ, рівень глюкози натще. Прогнозований ризик має 2 градації: низький ($< 20 \%$) і високий ($> 20 \%$).

Шкала FRAMINGHAM - це перша модель оцінки сумарного серцево-судинного ризику. Вона була розроблена на підставі найтривалішого

проспективного дослідження (Framingham Heart Study, 1949-1984 pp.), проведеного в американському місті Фрамінгем. Американська шкала ризику дозволяє прогнозувати ризик розвитку серцево-судинних подій, включаючи маніфестацію ІХС в найближчі 10 років. Прогнозований ризик має 2 градації: низький ($< 20\%$) і високий ($> 20\%$). Для розрахунку ризику враховуються наступні фактори: стать, вік, куріння, ЗХС, ХСЛПВЩ рівень артеріального тиску, цукровий діабет.

Стратифікація загального серцево-судинного ризику згідно рекомендацій Європейського товариства з вивчення гіпертензії ESH (2013) на категорії низького, помірнього, високого і дуже високого ризику, залежно від САТ, ДАТ, наявності факторів ризику, безсимптомного ураження органів мішеней, діабету, стадії хронічного захворювання нирок або клінічно маніфестних серцево-судинних захворювань. Класифікація на низький, помірний, високий і дуже високий ризик у рекомендаціях збережена і означає 10-річний загальний серцево-судинний ризик відповідно до визначення, даними в рекомендаціях Європейського товариства кардіологів ESC з профілактики 2012р.

Шкала DRS (The Diabetes Risk Score), дає змогу прогнозувати 10 - річний ризик розвитку ЦД 2 типу, який потребуватиме медикаментозного лікування. Враховується вік, зріст, ІМТ, ОТ, антигіпертензивна терапія, наявність високих показників глюкози в анамнезі, рівень фізичної активності протягом тижня, вживання овочів і фруктів. Сума балів: < 9 балів - низький ризик, ≥ 9 балів - високий ризик.

Шкала IRIS-II дає змогу прогнозувати ризик розвитку мікро- та макросудинних ускладнень цукрового діабету.

2.4.5 Статистичний аналіз результатів дослідження.

На основі отриманих даних була створена база даних в системі Excel (Microsoft Office 2010, США) та в системі програмного пакету IBM Statistics SPSS 17. Статистичну обробку результатів проводили за допомогою пакета аналізу Microsoft Excel та за допомогою процесора програмного забезпечення IBM Statistics SPSS 17 з виконанням наступних аналізів: стандартні методи описової статистики, що включали в себе визначення середньої арифметичної

величини- m , моди, медіани та розмаху вибірки, максимального та мінімального значення її величин, коефіцієнта достовірності- P . Відмінність вважали достовірною при $P < 0,05$. Достовірність отриманих даних вираховували методом парного двохвибіркового тесту з використанням t -критерію Стюдента для середніх величин або використовували двохвибірковий незалежний t -тест для середніх величин в групах з непараметричним розподілом після визначення характеру розподілу. Також проводили багатофакторний регресійний аналіз, кореляційний аналіз для незалежних варіант та парний факторний кореляційний аналіз з обрахунком коефіцієнта кореляції за Spearman- r . Кореляцію між двома варіантами вважали достовірною при рівні вірогідності $p < 0,05$. Сила кореляційного зв'язку (r) вважалася прямою сильною при $0,7 \leq r \leq 0,99$, середньою при $0,3 \leq r \leq 0,69$ та слабкою при $0,2 \leq r \leq 0,49$. Також проводився мультифакторний лінійний регресійний аналіз для визначення незалежності зв'язку.

РОЗДІЛ 3

РОЗПОВСЮДЖЕНІСТЬ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ, ПОРУШЕНЬ ЛІПІДНОГО ТА ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ В МІСЬКІЙ ПОПУЛЯЦІЇ УКРАЇНИ ЗАЛЕЖНО ВІД СТУПЕНЮ ТА ТИПУ ОЖИРІННЯ

3.1. Розповсюдженість артеріальної гіпертензії в міській популяції України залежно від ступеню та типу ожиріння

За даними популяційного дослідження, яке проводилось м. Дніпропетровськ нормальну масу тіла мали лише 29,3% населення, а 70,7% мали сумарно надлишкову масу тіла та ожиріння I-III ступеню. Серед них надлишкову масу тіла мали 39,18 % , ожиріння I ступеню 22,75% , ожиріння II ступеню 7,78% та ожиріння III ступеню -1,03% населення. (Рис.3.1.1)

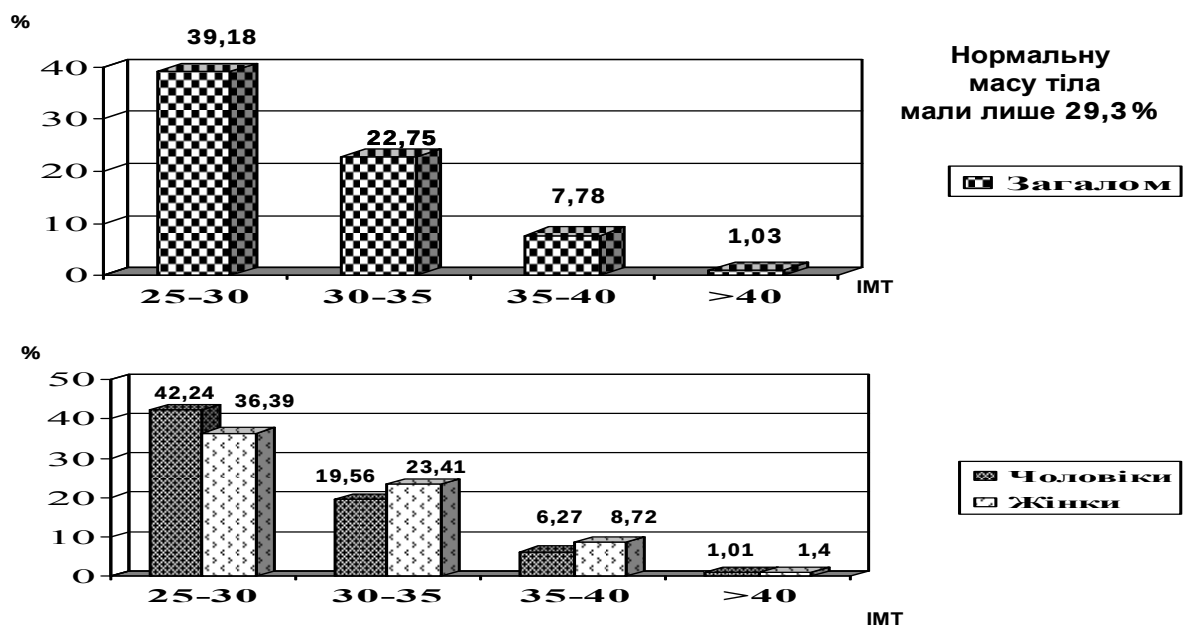


Рис. 3.1.1 Поширеність надлишкової маси тіла та ожиріння в популяції.

Враховуючи той факт, що в Україні існує дефіцит широкомасштабних популяційних досліджень кардіометаболічних факторів ризику, метою даного дослідження був субаналіз поширеності та виявлення артеріальної гіпертензії серед когорти респондентів з надлишковою масою тіла та ожирінням, в залежності від ступеню та типу ожиріння в рамках великого популяційного визначення факторів ризику, проведеного нами в Україні на міській популяції в

2009-2013 рр. Поширеність надлишкової маси тіла та ожиріння в залежності від віку в міській популяції України представлена в таблиці 3.1.1. Серед обстежених чоловіків та жінок відмічається зменшення відсотку респондентів з нормальною масою тіла з віком. Так, в віковій когорті 30-39 років відсоток чоловіків з нормальною масою тіла становив $(36,9 \pm 4,3)$, тоді як серед чоловіків 60-69 років він зменшився до $(28,6 \pm 6,7)$ ($P < 0,01$).

Таблиця 3.1.1

Поширеність надлишкової маси тіла та ожиріння в залежності від віку в міській популяції України (%)

Вік (роки)	Нормальна маса тіла(%)		Надлишкова маса тіла(%)		Ожиріння Іст. (%)		Ожиріння Іст. (%)		Ожиріння ІІІ ст.(%)	
	Чоло-віки	Жін-ки	Чоло-віки	Жін-ки	Чоло-віки	Жін-ки	Чоло-віки	Жін-ки	Чоло-віки	Жін-ки
30-39	$36,9 \pm 4,3$	$47,7 \pm 4,8$	$41,3 \pm 4,4$	$28,7 \pm 4,4$	$12,6 \pm 2,9$	$15,3 \pm 3,3$	$9,1 \pm 2,7$	$2,8 \pm 1,6$	-	$1,9 \pm 1,4$
40-49	$26,8 \pm 3,8$ *	$30,7 \pm 4,4$ *	$41,2 \pm 4,3$	$41,5 \pm 4,7$ *	$25,9 \pm 3,8$ **	$17,0 \pm 3,6$	$5,1 \pm 1,9$	$8,9 \pm 2,7$	-	$0,85 \pm 0,85$
50-59	$30,5 \pm 3,8$	$19,6 \pm 2,9$ ** ^	$37,8 \pm 3,9$	$33,9 \pm 3,4$	$23,5 \pm 3,5$ *	$30,3 \pm 3,3$ ** ^^	$7,5 \pm 2,2$	$14,4 \pm 2,6$ **	$0,7 \pm 0,7$	$1,7 \pm 0,97$
60-69	$28,6 \pm 6,7$	$16,9 \pm 3,6$ ** ^	$48,6 \pm 7,8$	$41,5 \pm 4,7$ *	$16,9 \pm 5,02$	$31,0 \pm 4,2$ ** ^	$3,3 \pm 3,3$	$8,8 \pm 2,5$ *	$3,3 \pm 3,3$	$1,1 \pm 1,1$

Примітки:

1. * - $P < 0,05$; ** - $P < 0,01$ у порівнянні з 1 групою; 2. ^ - $P < 0,05$; ^^ - $P < 0,01$ у порівнянні з 2 групою.

Відсоток жінок з нормальною масою тіла віком 30-39 років становив $(47,7 \pm 4,8)$ і відповідно, зменшувався з віком. В віковій когорті 60-69 років відсоток жінок з нормальною масою тіла становив $(16,9 \pm 3,6)$ ($P < 0,01$). Навпаки, відсоток респондентів з надлишковою масою тіла та ожирінням, як серед чоловіків, так і серед жінок, збільшувався з віком обстежуваних. Поширеність ожиріння ІІІ ст. серед чоловіків в віковій когорті 30-39 та 40-49 років не зареєстровано в зв'язку з відсутністю таких пацієнтів серед обстежених респондентів. В цілому спостерігалась тенденція до збільшення відсотку респондентів з надлишковою масою тіла та ожирінням з віком

обстежуваних, як серед чоловіків, так і серед жінок. Для аналізу поширеності артеріальної гіпертензії враховувалися дані про виявлення підвищення САД ≥ 140 мм рт. ст. та / або ДАТ ≥ 90 мм рт. ст. при дворазовому вимірі артеріального тиску на 1 -й і 2-й хвилині дослідження, враховувався також існуючий анамнез гіпертензії, у тому числі відомості про прийом антигіпертензивних препаратів. В проведеному популяційному дослідженні артеріальна гіпертензія виявлена у 45,7% обстежених, за гендерним розподілом у 37,6% чоловіків та 52,8% жінок. Серед обстежених з нормальною масою тіла (291 особа), артеріальна гіпертензія виявлена у 87 респондентів, що складає 29,8 %. Відмічалось прогресивне збільшення виявлення АГ у респондентів з нормальною масою тіла в віковому аспекті. Так, у респондентів в віковій групі 30-39 років, до якої увійшло 97 респонденти АГ виявлена у 14 осіб, що становить 14,4% випадків в данній віковій категорії; у віці 40-49 років, до якої увійшло 65 респондентів, АГ виявлена у 17 осіб, що складає 26,2%; в віковій когорті 50-59 років було зареєстровано 90 респондентів, серед них у 36 осіб була виявлена АГ, що становить 40,0% і у віці 60-69 років, до якої увійшло 39 респонденти, у 20 зареєстрована АГ, тобто розповсюдженість АГ досягла 51,3%. (Таблиця 3.1.2.)

Серед осіб з надлишковою масою тіла (383 респонденти), у 180 респондентів виявлена АГ, що становить 46,9% тобто на 17,1 % більше ніж у респондентів з нормальною масою тіла. У респондентів з надлишковою масою тіла в віковій групі 30-39 років, до якої увійшло 90 респондентів АГ виявлена у 28 осіб, що становить 31,1 % випадків в данній віковій категорії; у віковій когорті 40-49 років, до якої увійшло 95 респондентів, у 38 зареєстрована АГ, тобто у 40,0 % обстежених; в віковій категорії 50-59 років, до якої увійшло 130 осіб, у 67 виявлена АГ, що становить 51,2% ; і в віці 60-69 років, до якої увійшло 68 респондентів, у 47 виявлена АГ, отже, розповсюдженість АГ досягнула 69,5 %. В цілому, зі збільшенням маси тіла та віком спостерігалось збільшення загального показника виявлення АГ в популяції.

Серед осіб з ожирінням I ступеню (234 респонденти), у 146 обстежених виявлена АГ, що становить 62,3%. У респондентів з ожирінням I ступеня в віковій групі 30-39 років, до якої увійшло 40 осіб, АГ виявлена у 17, що становить 42,5 %; в віці 40-49 років, до якої увійшло 49 респондентів, у 21 зареєстрована АГ, що складає 42,0%; в віковій категорії 50-59 років, до якої увійшов 101 респондент, в 71 виявлена АГ, що становить – 69,6%; і в віці 60-69 років, що складалась з 45 осіб, у 37 діагностувалась АГ, отже, розповсюдженість АГ досягнула 82,2% . Серед осіб з ожирінням II- III ступеня (92 респонденти), у 69 зареєстрована АГ, що становить 75,0% . У респондентів з ожирінням II- III ступеня в віковій групі 30-39 років, до якої увійшло 14 осіб, АГ виявлена у 9 респондентів, що становить 60,0 %; в віці 40-49 років, до когорти яких увійшов 21 респондент, в 15 виявлена АГ, що складає 71,4%; в віковій категорії 50-59 років, до якої увійшла 41 особа, в 30 зареєстрована АГ, що становить 73,1 % та в віковій когорті 60-69 років, що складалась з 16 осіб, у 15 була зареєстрована АГ, тобто розповсюдженість АГ досягнула 93,7% (Рисунок 3.1.2).

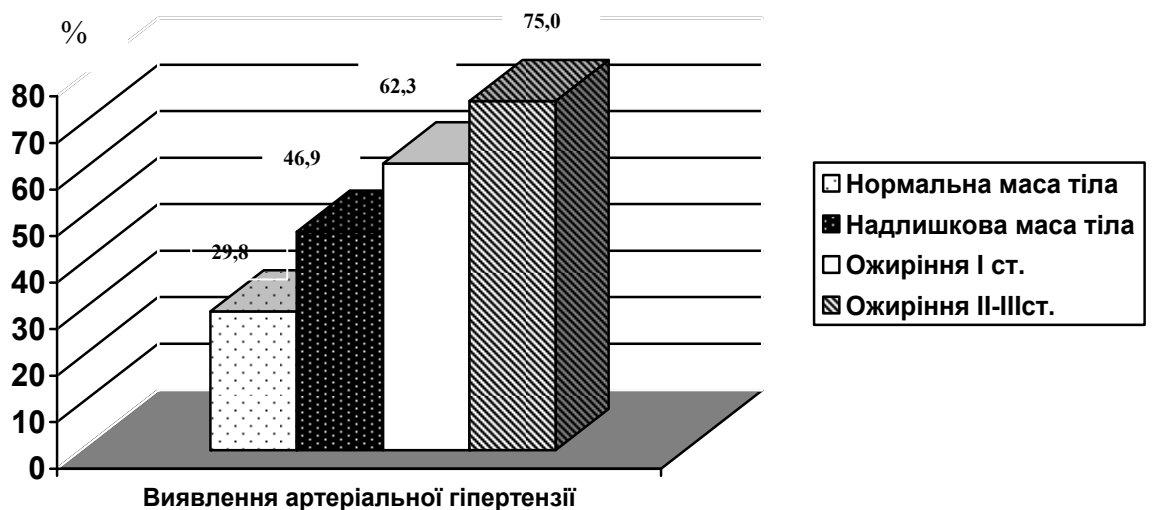


Рис. 3.1.2 Виявлення артеріальної гіпертензії залежно від ступеню ожиріння в міській популяції України (%)

Аналогічний аналіз проведено з урахуванням гендерних відмінностей, та в групах з надлишковою масою тіла та різними ступенями ожиріння. Так, серед обстежених з нормальною масою тіла артеріальна гіпертензія за гендерним розподілом виявлена у 30,2% чоловіків та 29,5% жінок. У респондентів в віковій групі 30-39 років у 15,6% чоловіків та 13,5% жінок; в віковій групі 40-49 років у 29,4% чоловіків та 22,5% жінок; в віковій когорті 50-59 років – в 40,0% чоловіків та 40,0 % жінок, та в віці 60-69 років розповсюдженість АГ становила 40,0% у чоловіків та 63,2% у жінок. Таким чином, у респондентів з нормальною масою тіла відсоток виявлення артеріальної гіпертензії був вищим серед чоловіків і збільшувався з віком, проте в жіночій когорті зареєстровано більш стрімке виявлення АГ з віком обстежених (Таблиця 3.1.2).

Серед осіб з надлишковою масою тіла за гендерним розподілом АГ виявлена у 41,3% чоловіків та 52,6 % жінок. У респондентів з надлишковою масою тіла в віковій групі 30-39 років у 30,4% чоловіків та 32,4 % жінок; в віці 40-49 років – у 46,2 % чоловіків та 32,6 % жінок; в віковій категорії 50-59 років – у 39,3% чоловіків та 60,2 % жінок і в віці 60-69 років розповсюдженість АГ досягнула 60 % чоловіків та 75,0 % у жінок. В когорті обстежених з надлишковою масою тіла, починаючи з 50-59 років зареєстровано переважання

Таблиця 3.1.2

Розподіл виявлення артеріальної гіпертензії за гендерними ознаками , віком та індексом маси тіла в міській популяції України (%)

Групи	Чоловіки (n=468)	Чоловіки (n=468) , вік (роки)				Жінки (n=532)	Жінки (n=532), вік (роки)			
		30-39 (n=132)	40-49 (n=137)	50-59 (n=149)	60-69 (n=50)		30-39 (n=106)	40-49 (n=111)	50-59 (n=193)	60-69 (n=122)
Нормальна маса тіла (n=291)	30,2%	15,6%	29,4%	40,0%	40,0%	29,5%	13,5%	22,5%	40,0%	63,2%
Надлишкова маса тіла (n=383)	41,3%	30,4%	46,2%	39,3%	60,0%	52,6%	32,4%	32,6%	60,2%	75,0%
Ожиріння I ст. (n=234)	59,1%	26,3%	50,0%	77,8%	72,7%	64,2%	57,1%	25,0%	65,2%	85,3%
Ожиріння II- III ст.(n=92)	75,0%	62,5%	55,5%	75,0%	66,7%	80,0%	57,1%	83,3%	75,0%	100,0%

виявлення АГ серед жінок, і в віковій категорії 60-69 років цей показник становив 75,0%, на відміну від чоловіків – 60,0%. В цілому, зі збільшенням маси тіла та віком спостерігалось збільшення загального показника виявлення АГ в популяції.

Серед осіб з ожирінням I ступеню за гендерним розподілом АГ зареєстрована в 59,1% чоловіків та 64,2% жінок. У респондентів з ожирінням I ступеня в віковій групі 30-39 років АГ виявлена у 26,3% чоловіків та 57,1% жінок; в віці 40-49 років – у 50,0% чоловіків та 25,0% жінок, в віковій категорії 50-59 років – у 77,8% чоловіків та 65,2% жінок і в віці 60-69 років розповсюдженість АГ досягнула 72,7% у чоловіків та 85,3% у жінок.

Серед осіб з ожирінням II- III ступеня артеріальна гіпертензія виявлена у 75,0% чоловіків та 80,0 % жінок. У респондентів з ожирінням II- III ступеня в віковій групі 30-39 років АГ виявлена у 62,5% чоловіків та 57,1% жінок; в віці 40-49 років – у 55,5% чоловіків та 83,3% жінок, в віковій категорії 50-59 років у 75% чоловіків та 75,0% жінок і в віці 60-69 років розповсюдженість АГ досягнула 66,7% у чоловіків та 100% у жінок.

За результатами проведеного аналізу встановлено, що зі збільшенням маси тіла та віком спостерігається збільшення загального показника виявлення АГ в популяції. Отже, можна зробити висновок, що частота виявлення артеріальної гіпертензії прямо пропорційно залежить не тільки від віку, а й від ступеню ожиріння, тобто відбувається її зростання зі збільшенням маси тіла.

На другому етапі нашої роботи ми проаналізували виявлення артеріальної гіпертензії в міській популяції України в залежності від типу ожиріння. Дані результати були проаналізовані в залежності від типу абдомінального ожиріння визначеного за критеріями АНА (2013) та ESC (2012). Так, відповідно до Європейських критеріїв серед жінок з ОТ < 80см (107 респондентів), у 29,9 % виявлена артеріальна гіпертензія. Тоді, як у жінок з ОТ $\geq$ 80см (425 респондентів) артеріальна гіпертензія виявлена у 57,2 % жінок. За результатами аналізу відповідно АНА (2013), у жінок з ОТ < 88 см (213 респондентів) АГ виявлена у 33,8 %, а з ОТ $\geq$ 88см (319 респондентів) АГ

виявлена у 63,6 % (Таблиця 3.1.3). Отримані дані свідчать, про те, що при визначенні абдомінального ожиріння за обома критеріями спостерігається збільшення частоти виявлення АГ серед жінок міської популяції України при виникненні даного фактору ризику. Схожа тенденція спостерігалась і серед чоловіків. Так, за критеріями Європейського товариства кардіологів (2012), серед чоловіків з $OT < 94$ см (176 респондентів), у 22,2% виявлена артеріальна гіпертензія. Тоді, як у чоловіків з $OT \geq 94$ см (292 респонденти) артеріальна гіпертензія виявлена у 44,1 %. За результатами аналізу відповідно АНА (2013), у обстежених чоловіків з $OT < 102$ см (299 респондентів) АГ виявлена у 28,7 %, а з $OT \geq 102$ см (169 респонденти) АГ виявлена у 47,3%. Отже, визначено, що в проаналізованій міській популяції населення України нормальну масу тіла мали лише 29,3% населення, а 70,7% мали сумарно надлишкову масу тіла та ожиріння I-III ступеню. Відмічалась тенденція до збільшення поширеності надлишкової маси тіла та ожиріння з віком обстежуваних, як серед чоловіків, так і серед жінок. Встановлено, що з збільшенням маси тіла та віком зростає виявлення АГ в популяції. Відсоток виявлення АГ в популяції збільшився з 29,8% при нормальній масі тіла до 75% при ожирінні II-III ступенів. Виявлено, що незалежно від статі, поява та прогресування абдомінального типу ожиріння асоціюється зі збільшенням виявлення артеріальної гіпертензії. Так, відповідно до Рекомендацій ESC (2012 р.), у жінок з $OT \geq 80$ см артеріальна гіпертензія виявлена у 57,2 %, у чоловіків з $OT \geq 94$ см у 44,1 %. За критеріями АНА (2013) у жінок з $OT \geq 88$ см АГ виявлена у 63,6 % , у чоловіків з $OT \geq 102$ см у 47,3% відповідно.

Виявлення артеріальної гіпертензії в залежності від типу ожиріння серед жінок та чоловіків міської популяції України представлено в таблиці 3.1.3

Таблиця 3.1.3

Виявлення артеріальної гіпертензії в залежності від типу ожиріння серед жінок та чоловіків міської популяції України

Жінки (n=532)	Окружність талії			
	<80 см	≥80 см	<88 см	≥88 см
Виявлення артеріальної гіпертензії	29,9%	57,2%	33,8%	63,6%
Чоловіки (n=468)	Окружність талії			
	<94 см	≥94 см	<102 см	≥102 см
Виявлення артеріальної гіпертензії	22,2%	44,1%	28,7%	47,3%

3.2. Розповсюдженість порушень ліпідного обміну в міській популяції України залежно від ступеню і типу ожиріння

За даними проведенного нами дослідження встановлено, що поширеність гіперхолестеринемії в міській популяції складає в середньому 69,4 % (62,3% у чоловіків та 71,8% у жінок). При цьому зареєстровано збільшення поширеності з віком. Ми проаналізували розповсюдженість дисліпідемій в міській популяції в залежності від маси тіла та віку. Так, серед респондентів з нормальною масою тіла (291 особа), ізольована гіперхолестеринемія була виявлена у 146 (50,2%). Відмічалось збільшення виявлення ізольованої гіперхолестеринемії у респондентів з нормальною масою тіла в віковому аспекті. Так, у респондентів в віковій групі 30-39 років, до якої увійшло 97 осіб, ізольована гіперхолестеринемія виявлена у 40 (41,2%); в віці 40-49 років, до якої увійшло 65 респондентів, в 33 виявлена ізольована гіперхолестеринемія, що складає 50,8% випадків в данній віковій категорії; в віковій групі 50-59 років, яка складалася з 90 осіб, ізольована гіперхолестеринемія виявлена в 54, що складає 60%, та в віковій когорті 60-69 років, до якої увійшло 39 осіб, ізольована гіперхолестеринемія виявлена в 19, тобто розповсюдженість ізольованої гіперхолестеринемії становила 48,7%. Серед осіб з надлишковою масою тіла (383 респонденти), у 163 (42,6%) виявлена ізольована гіперхолестеринемія. У

респондентів з надлишковою масою тіла в віковій групі 30-39 років, до якої увійшло 90 осіб, ізольована гіперхолестеринемія виявлена у 27, що складає 30%; у віковій когорті 40-49 років, до якої увійшло 95 респондентів, у 42 зареєстрована ізольована гіперхолестеринемія, тобто у 44,2 % обстежених; в віковій категорії 50-59 років, до якої увійшло 130 осіб, в 64 виявлена ізольована гіперхолестеринемія, що складає 49,6%; і в віці 60-69 років до якої увійшло 68 респондентів, у 30 виявлена ізольована гіперхолестеринемія, отже, розповсюдженість ізольованої гіперхолестеринемії становила 43,5%. Серед осіб з ожирінням I ступеню (234 респонденти), у 87 (37,1%) виявлена ізольована гіперхолестеринемія. У респондентів з ожирінням I ступеня у віковій групі 30-39 років, до якої увійшло 40 осіб, ізольована гіперхолестеринемія виявлена у 18, тобто в 45% випадків; в віці 40-49 років, до якої увійшло 49 респондентів, в 18 виявлена ізольована гіперхолестеринемія, що становило 36%, в віковій категорії 50-59 років, до якої увійшов 101 респондент, в 34 виявлена ізольована гіперхолестеринемія, що складає 33,3% випадків в данній віковій категорії; і в віці 60-69 років, що складалась з 45 осіб ізольована гіперхолестеринемія виявлена у 18 респондентів і складала 40%. Серед осіб з ожирінням II ступеня (83 респонденти), у 22 (26,5%) виявлена ізольована гіперхолестеринемія. У респондентів з ожирінням II ступеня у віковій групі 30-39 років, до якої увійшло 13 респондентів, ізольована гіперхолестеринемія виявлена у 5 (38,5%) випадків ;в віковій когорті 40-49 років, яка складалась з 19 осіб в 3 виявлена ізольована гіперхолестеринемія, що складає 15,8%; в віковій категорії 50-59 років, до якої увійшло 38 респондентів, ізольована гіперхолестеринемія виявлена в 24 і становить 63,2%; та в віці 60-69 років, до якої увійшло 13 осіб, ізольована гіперхолестеринемія виявлена у 3, що становить 23,1%. Серед осіб з ожирінням III ступеня (9 респондентів), у 3 виявлена ізольована гіперхолестеринемія, що складає 33,3%. В віковому аспекті дана група не розглядалась, враховуючи малу кількість респондентів з ожирінням III ступеня.

Аналогічний аналіз проведено з урахуванням гендерних відмінностей в групах з надлишковою масою тіла та різними ступенями ожиріння. Так, серед

респондентів з нормальною масою тіла, за гендерним розподілом ізолювана гіперхолестеринемія була виявлена в 45,6% чоловіків та 54,9% жінок. У респондентів в віковій групі 30-39 років в 44,4% чоловіків та 38,5% жінок, в віці 40-49 років в 44,1% чоловіків та 58,1% жінок, в віковій категорії 50-59 років – в 56% чоловіків та 65% жінок і в віці 60-69 років розповсюдженість ізолюваної гіперхолестеринемії виявлена у 25% чоловіків та 73,7% жінок. Таким чином, у респондентів з нормальною масою тіла відсоток виявлення ізолюваної гіперхолестеринемії був вищим серед жінок і збільшувався з віком обстежених. Серед осіб з надлишковою масою тіла за гендерним розподілом ізолювана гіперхолестеринемія виявлена в 29,6% чоловіків та 55,2% жінок. У респондентів з надлишковою масою тіла в віковій групі 30-39 років в 25% чоловіків та 38,2% жінок; в віці 40-49 років в 30,8% чоловіків та 60,5% жінок; в віковій категорії 50-59 років в 35,7% чоловіків та 60,3% жінок і в віці 60-69 років розповсюдженість ізолюваної гіперхолестеринемії становила 24% у чоловіків та 54,6% у жінок. Серед осіб з ожирінням I ступеня ізолювана гіперхолестеринемія виявлена у 30% чоловіків та 41,6% жінок. У респондентів з ожирінням I ступеня у віковій групі 30-39 років в 26,3% чоловіків та 61,9% жінок, в віці 40-49 років в 47,1% чоловіків та 12,5% жінок, в віковій категорії 50-59 років в 58,3% чоловіків та 19,7% жінок і в віці 60-69 років розповсюдженість ізолюваної гіперхолестеринемії становила 27,3% у чоловіків та 44,1% у жінок. Серед осіб з ожирінням II ступеня за гендерним розподілом ізолювана гіперхолестеринемія виявлена у 20% чоловіків та 30,2% жінок. У респондентів з ожирінням II ступеня у віковій групі 30-39 років ізолювана гіперхолестеринемія виявлена у 25% чоловіків та 60% жінок, в віці 40-49 років в 11,1% чоловіків та 20 жінок, в віковій категорії 50-59 років – в 25% чоловіків та 80,8% жінок і в віці 60-69 років розповсюдженість ізолюваної гіперхолестеринемії становила 0% у чоловіків та 25% у жінок. Серед осіб з ожирінням III ступеня ізолювана гіперхолестеринемія виявлена у 0 % чоловіків та у 43,9 % жінок.

Гіпертригліцеридемія ($> 1,7\%$ моль / л) виявлена в середньому у третини обстежених респондентів або в 31,7% випадків (35,6% чоловіків і 26,2% жінок).

Як для чоловіків, так і для жінок відзначено збільшення гіпертригліцеридемії з віком. Ізольована гіпертригліцеридемія ($> 1,7$ ммоль/л) виявлена в 3,8% респондентів з нормальною масою тіла, серед них у 6,7% чоловіків та 0,7% жінок. В віковій групі 30-39 років у обстежених з нормальною масою тіла ізольована гіпертригліцеридемія виявлена у 5,2 % випадків, (серед чоловіків в 0% та 11,1 % у жінок); в віці 40-49 років в 4,6 %, (у 5,9 % чоловіків та 3,2 % жінок); в віковій категорії 50-59 років в 2,2 %, (у 4% чоловіків та 0% жінок) і в віці 60-69 років розповсюдженість ізольованої гіпертригліцеридемії становила 2,6 %, (у 5,0 % чоловіків та 0 % жінок). Нами проаналізовано розповсюдженість ізольованої гіпертригліцеридемії у осіб з надлишковою масою тіла. Серед обстежених цієї когорти у 3,7% виявлена ізольована гіпертригліцеридемія, у 5,3% чоловіків та 2,1 % жінок. У респондентів з надлишковою масою тіла в віковій групі 30-39 років ізольована гіпертригліцеридемія виявлена у 6,7% випадків, (у 3,6% чоловіків та 11,8% жінок); в віці 40-49 років – в 3,2%, (у 5,85% чоловіків та 0% жінок); в віковій категорії 50-59 років – в 3,1%, (у 7,1% чоловіків та 0% жінок) і в віці 60-69 років розповсюдженість ізольованої гіпертригліцеридемії становила 1,5%, (в 4 % чоловіків та 0 % жінок). Серед осіб з ожирінням I ступеня в 4,2% виявлена ізольована гіпертригліцеридемія. Серед них у 4% чоловіків та 4,4% жінок. У респондентів з ожирінням I ступеня у віковій групі 30-39 років ізольована гіпертригліцеридемія виявлена у 2,5% випадків (у 15,8 % чоловіків та 0% жінок), в віці 40-49 років – в 6% (у 8,8% чоловіків та 0% жінок), в віковій категорії 50-59 років – в 6,9% (у 11,1% чоловіків та 4,5% жінок) і в віці 60-69 років розповсюдженість ізольованої пертригліцеридемії становила 4,4% (у 9,1% чоловіків та 2,9% жінок). Серед осіб з ожирінням II ступеня ізольована гіпертригліцеридемія виявлена в 8,4 % респондентів. Серед них у 23,3 % чоловіків та 0 % жінок. Серед осіб з ожирінням III ступеня ізольована гіпертригліцеридемія виявлена в 11,1 %.

В обстеженій популяції спостерігалось зростання виявлення відсотку комбінованої дисліпідемії з збільшенням маси тіла та з віком. Так, серед респондентів з нормальною масою тіла комбінована дисліпідемія була виявлена

у 7,9%. За гендерним розподілом у 10,7% чоловіків та 4,9% жінок. В віковій групі 30-39 років комбінована дисліпідемія виявлена у 4,1% випадків (у 6,7% чоловіків та 1,9% жінок), в віці 40-49 років – в 6,2% (у 8,8% чоловіків та 3,2% жінок), в віковій категорії 50-59 років – в 10% (у 16% чоловіків та 2,5% жінок) і в віці 60-69 років розповсюдженість комбінованої дисліпідемії становила 15,4% (у 10,0% чоловіків та 21,1% жінок). У обстежених з надлишковою масою тіла комбінована дисліпідемія виявлена в 26,6 %, серед них у 32,8% чоловіків та 20,6% жінок. В віковій групі 30-39 років у 25,6% випадків (серед чоловіків 30,4 % та 17,7% серед жінок); в віці 40-49 років в 29,5% (у 34,6% чоловіків та 23,3% жінок); в віковій категорії 50-59 років в 22,5% (у 32,1% чоловіків та 15,1% жінок) і в віці 60-69 років розповсюдженість комбінованої дисліпідемії становила 31,9% (у 36% чоловіків та 29,6% жінок). У осіб з ожирінням I ступеня, комбінована дисліпідемія виявлена у 42,2%. Серед них у 43% чоловіків та 41,6 % жінок. В віковій групі 30-39 років у 22,5% випадків (серед чоловіків 21,1% та 23,8% серед жінок); в віці 40-49 років в 48% (в 32,4% чоловіків та 81,3% жінок); в віковій категорії 50-59 років в 49% (у 22,2% чоловіків та 63,6% жінок) і в віці 60-69 років розповсюдженість комбінованої дисліпідемії становила 35,6% (у 45,5% чоловіків та 32,4% жінок). У осіб з ожирінням II ступеня, комбінована дисліпідемія виявлена в 47% респондентів. Серед них у 43,3% чоловіків та 49,1% жінок. В віковій групі 30-39 років у 15,4% випадків (серед чоловіків 12,5% та 20% серед жінок); в віці 40-49 років в 68 % (у 66,6% чоловіків та 70% жінок); в віковій категорії 50-59 років в 15,8% (у 50% чоловіків та 0% жінок) і в віці 60-69 років розповсюдженість комбінованої дисліпідемії становила 38,5% (у 0% чоловіків та 41,7% жінок. У осіб з ожирінням III ступеня, комбінована дисліпідемія виявлена у 44,4%. За гендерним розподілом у 100% чоловіків та 28,6% жінок.

Розповсюдження порушень ліпідного обміну в залежності від маси тіла в міській популяції України представлена на рисунку 3.2.1.

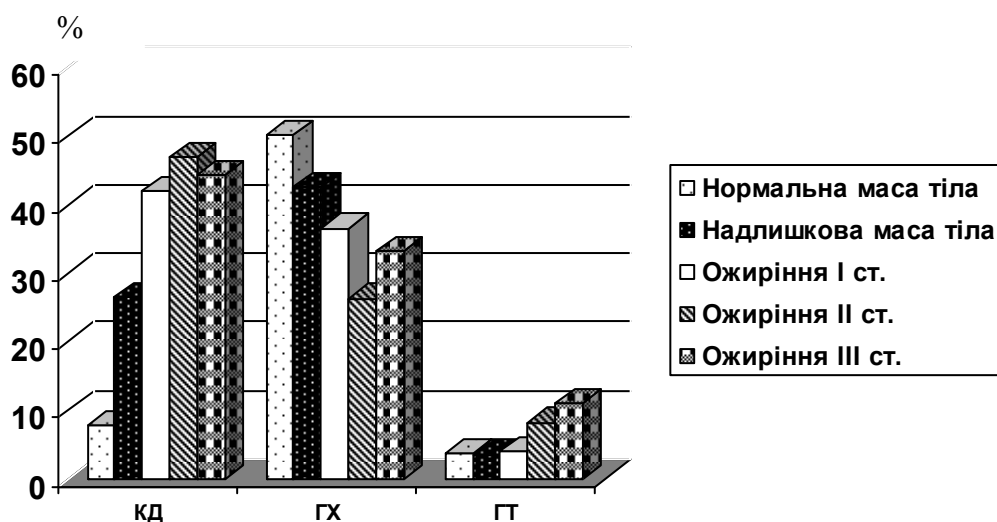


Рис. 3.2.1. Розповсюдження порушень ліпідного обміну в залежності від маси тіла в міській популяції України

Примітки: КД –комбінована дисліпідемія, ГХ – гіперхолестеринемія, ГТ – гіпертригліцеридемія

Нами проаналізовані показники порушень ліпідного обміну в залежності від маси тіла в міській популяції України, а також окремо серед чоловіків та жінок. Отримані результати наведені в таблицях (табл. 3.2.1, 3.2.2, 3.2.3) Поширеність низького рівня ХС-ЛПВЩ (<1,0 ммоль / л для чоловіків і <1,3 ммоль / л для жінок) виявилася не надто характерною рисою для обстеженої популяції. Всього лише 18,3% респондентів (10,4% чоловіків і 24,6% жінок) у середньому мали фактор ризику ССЗ у вигляді зниження ХС-ЛПВЩ.

Таблиця 3.2.1

Показники порушень ліпідного обміну в залежності від маси тіла в міській популяції України

Групи	Вік, роки	ІМТ(кг/м ²)	ХС (ммоль/л)	ЛПНЩ (ммоль/л)	ЛПВЩ (ммоль/л)	ТГ (ммоль/л)
Нормальна маса тіла	46,5±0,6	22,6±0,1	5,3±0,1	3,2±0,5	1,48±0,01	1,2±0,04
Надлишкова маса тіла	49,1±0,5*	27,5±0,1*	5,6±0,1	3,5±0,1	1,4±0,01*	1,6±0,0*
Ожиріння І ст.	51,2±0,6*	32,0±0,1*	5,9±0,1*	3,8±0,1	1,4±0,02*	1,9±0,1*
Ожиріння ІІ ст.	50,7±1,0*	37,0±0,2*	5,7±0,1	3,5±0,1	1,34±0,0*	2,0±0,1*
Ожиріння ІІІ ст.	50,1±3,6	43,1±0,7*	5,6±0,2	3,4±0,2	1,4±0,06*	1,6±0,0*

Примітка: * - P<0,01 у порівнянні з першою групою

Так, в когорті респондентів з нормальною масою тіла рівень ЛПВЩ становив (1,48±0,01) ммоль/л, тоді як в групі респондентів з ожирінням ІІ ст. (1,34±0,03) ммоль/л (P < 0,01), та в групі респондентів з ожирінням ІІІ ст. (1,4±0,06) ммоль/л (P < 0,01). (Таблиця 3.2.1).

Таблиця 3.2.2

Показники порушень ліпідного обміну в залежності від маси тіла в міській
популяції України серед чоловіків

Групи	Вік, роки	ІМТ(кг/м ²)	ХС (ммоль/л)	ЛПНЩ (ммоль/л)	ЛПВЩ (ммоль/л)	ТГ (ммоль/л)
Нормальна маса тіла	47,1± 0,9	22,8± 0,1	5,2±0,1	3,3±0,1	1,4±0,02	1,3±0,1
Надлишко ва маса тіла	47,1± 0,8	27,5± 0,1 [*]	5,5±0,1	3,5±0,1	1,27±0,02 [*]	1,75±0,1
Ожиріння І ст.	48,7± 0,9	31,7± 0,1 [*]	5,9±0,1 [*]	3,7±0,1	1,29±0,04 [*]	2,1±0,1 [*]
Ожиріння ІІ ст.	46,2± 1,8 [*]	37,1± 0,3 [*]	5,4±0,2	3,6±0,2	1,2±0,05 [*]	2,3±0,2 [*]
Ожиріння ІІІ ст.	58,5± 4,5 [*]	44,3± 1,4 [*]	6,2±0,0 [*]	3,7±0,6	1,5±0,1 [*]	2,1±0,3 [*]

Примітка: ^{*} - $p < 0,01$ у порівнянні з першою групою

У той же час поширеність в обстеженій популяції високого рівня найбільш прогностично значущого ХС-ЛПНЩ ($> 3,0$ ммоль / л) була досить висока і становила в середньому 68,1% (68,1 для чоловіків і 66,0% для жінок). Як для чоловіків, так і для жінок відзначено збільшення гіпертригліцеридемії з збільшенням маси тіла. Так, в когорті респондентів з нормальною масою серед чоловіків рівень ТГ становив (1,3±0,1) ммоль/л, тоді як в групі респондентів з ожирінням ІІ ст. (2,3±0,2) ммоль/л ($P < 0,01$), та в групі респондентів з ожирінням ІІІ ст. (2,1±0,3) ммоль/л. Відсутність достовірності з даною групою, пояснюється малою кількістю респондентів, які увійшли до групи з ожирінням ІІІ ст., як серед чоловіків, так і серед жінок (Таблиця 3.2.2., 3.2.3).

Таблиця 3.2.3

Показники порушень ліпідного обміну в залежності від маси тіла в міській популяції України серед жінок

Групи	Вік, роки	ІМТ(кг/м ²)	ХС (ммоль/л)	ЛПНЩ (ммоль/л)	ЛПВЩ (ммоль/л)	ТГ (ммоль/л)
Нормальна маса тіла	45,8±0,9	22,4±0,2	5,3±0,1	3,2±0,1	1,58±0,02	1,02±0,1
Надлишко ва маса тіла	51,1±0,7*	27,4±0,0*	5,8±0,1	3,6±0,1	1,5±0,01*	1,4±0,04*
Ожиріння І ст.	52,9±0,8*	32,3±0,0*	6,2±0,1*	3,8±0,1*	1,4±0,02*	1,7±0,1*
Ожиріння ІІ ст.	53,2±1,1*	37±0,2*	5,9±0,2*	3,5±0,1	1,4±0,02*	1,9±0,1*
Ожиріння ІІІ ст.	47,7±4,1	42,7±0,8*	5,4±0,2	3,3±0,2	1,4±0,01*	1,5±0,2

Примітка: * - $p < 0,01$ у порівнянні з першою групою

В когорті респондентів з нормальною масою серед жінок рівень ТГ становив (1,02±0,1) ммоль/л, тоді як в групі респондентів з ожирінням ІІ ст. (1,9±0,1) ммоль/л ($P < 0,01$), та в групі респондентів з ожирінням ІІІ ст. (1,5±0,2) ммоль/л (Таблиця 3.2.3). Аналіз стану ліпідного обміну продемонстрував поглиблення проявів дисліпідемії при зростанні абдомінального ожиріння серед чоловіків міської популяції України, в той час як серед жінок чіткої закономірності виявлено не було. Так, відповідно до Рекомендацій Європейського товариства кардіологів ESC (2012р.) у чоловіків з ОТ≥94 см виявлено 73,9 % дисліпідемій, за критеріями Американської асоціації серця АНА (2013) у чоловіків з ОТ≥ 102 см виявлено 79,8% порушень ліпідного обміну. Отримані нами дані наведені в табл. 3.2.4.

Таблиця 3.2.4.

Розповсюдженість дисліпідемій в залежності від типу ожиріння серед чоловіків
в міській популяції України

Чоловіки (n=468)	Окружність талії			
	<94 см	≥94 см	<102 см	≥102 см
Ізольована гіперхолестеринемія	40,9%	27,7%	35,5%	27,2%
Ізольована гіпертригліцеридемія	5,1%	4,7%	3,7%	6,5%
Комбінована дисліпідемія	14,2%	41,4%	23,1%	46,2%
Всього дисліпідемій	60,2%	73,9%	62,2%	79,8%

Таким чином, ступінь та прояви абдомінального ожиріння асоціюються з вираженими порушеннями ліпідного обміну, розвитком комбінованої дисліпідемії, гіперхолестеринемії та гіпертригліцеридемії.

Отже, визначено, що в проаналізованій міській популяції населення України нормальну масу тіла мали лише 29,3% населення, а 70,7% мали сумарно надлишкову масу тіла та ожиріння I-III ступеню, відсоток виявлення гіперхолестеринемії в популяції склав 69,4%, причому всі прояви порушень ліпідного обміну збільшувалися зі збільшенням ступеню ожиріння та з віком. Встановлено, що паралельно зі зростанням маси тіла спостерігається зростання виявлення ізольованої гіпертригліцеридемії на тлі зменшення виявлення відсотку ізольованої гіперхолестеринемії, що зумовлене перерозподілом паралельно зі зростанням ІМТ, порушень ліпідного обміну за рахунок збільшення відсотку виявлення комбінованої дисліпідемії від 7,9% при нормальній масі тіла до 44,4% при ожирінні III ступеню. Виявлено, що у чоловіків, поява та прогресування абдомінального типу ожиріння асоціюється зі збільшенням виявлення порушень ліпідного обміну, в той час як серед жінок аналогічної чіткої закономірності не виявлено.

3.3. Розповсюдженість порушень вуглеводного обміну в міській популяції України залежно від ступеню і типу ожиріння

Наступним етапом нашої роботи був аналіз порушень вуглеводного обміну в міській популяції в залежності від маси тіла та віку. Серед респондентів з нормальною масою тіла, до яких увійшла 291 особа інсулінорезистентність була виявлена у 49 осіб, що становило 16,8 %. У респондентів в віковій групі 30-39 років з нормальною масою тіла, до якої увійшло 97 осіб, в 18 виявлена інсулінорезистентність, тобто в 18,6%; в віці 40-49 років, до яких увійшло 65 респондентів в 9 виявлена інсулінорезистентність, що становить 13,9 % ; в віковій категорії 50-59 років, що складалася з 90 осіб, у 17 діагностувалась інсулінорезистентність, що становить 18,9 % і в віковій групі 60-69 років, до якої увійшло 39 осіб, в 5 виявлена інсулінорезистентність, тобто розповсюдженість інсулінорезистентності становила 12,8 %. Серед респондентів з надлишковою масою тіла, до якої увійшло 383 особи, інсулінорезистентність виявлена у 147, що складає 38,4 %. У респондентів в віковій групі 30-39 років, до якої увійшло 90 осіб, в 40 виявлена інсулінорезистентність, що складає 44,4 %; в віці 40-49 років, до якої увійшло 95 респонденти, інсулінорезистентність виявлена в 32, що складає 33,7 %; в віковій категорії 50-59 років, до якої увійшло 130 осіб – в 47 виявлена інсулінорезистентність, що складає 36,4 % і в віці 60-69 років, до якої увійшло 68 осіб, ІР виявлена в 28 осіб, що складає 40,6 %.

Серед респондентів з ожирінням І ступеню, до яких увійшло 234 особи, інсулінорезистентність виявлена 144 осіб, що складає 61,5 % У респондентів в віковій групі 30-39 років, до якої увійшло 40 осіб, інсулінорезистентність виявлена в 23 респондентів, тобто – в 57,5 % ; в віці 40-49 років, до якої увійшло 49 респондентів інсулінорезистентність виявлена в 23 осіб, що становить 46 %; в віковій категорії 50-59 років, до якої увійшов 101 респондент, в 70 виявлена інсулінорезистентність, що складає 68,6 % ,і в віці 60-69 років, що складалась з 45 осіб, інсулінорезистентність виявлена в 68,9 %. Серед когорти респондентів з ожирінням II-III ступеню, до яких увійшло 92

особи, інсулінорезистентність виявлена в 71, що становить 77,2 %. У респондентів в віковій групі 30-39 років, до якої увійшло 14 осіб, в 10 виявлена інсулінорезистентність, що складає 71,4 %; у віці 40-49 років, до яких увійшло 21 особа, інсулінорезистентність виявлена в 15, тобто в 71,4 %; у віковій категорії 50-59 років, що складалась з 41 особи, в 31 виявлена інсулінорезистентність, що становить 75,6%, і у віці 60-69, до яких увійшло 16 респондентів, у 15 виявлена ІР, що складає 93,8%. З збільшенням маси тіла та з віком спостерігалось збільшення відсотку виявлення інсулінорезистентності серед респондентів.

Аналогічний аналіз проведено з урахуванням гендерних відмінностей та в групах з надлишковою масою тіла та різними ступенями ожиріння. Так, серед респондентів з нормальною масою тіла, за гендерним розподілом інсулінорезистентність виявлена у 12,8 % чоловіків та 21,1 % жінок. У респондентів в віковій групі 30-39 років з в 6,7 % чоловіків та 28,9 % жінок; в віці 40-49 років ІР виявлено в 11,8 % чоловіків та 16,1 % жінок; в віковій категорії 50-59 років у 20 % чоловіків та 17,5 % жінок і в віці 60-69 років розповсюдженість інсулінорезистентності становила 10 % у чоловіків та 15,8 % у жінок. Серед респондентів з надлишковою масою тіла за гендерним розподілом інсулінорезистентність виявлена в 37 % чоловіків та 39,7 % жінок. У респондентів в віковій групі 30-39 років у 42,9 % чоловіків та 47,1 % жінок; в віці 40-49 років інсулінорезистентність виявлена у 30,8 % чоловіків та 37,2 % жінок; в віковій категорії 50-59 років в 30,4 % чоловіків та 41,1 % жінок і в віці 60-69 років ІР виявлена в у 52 % чоловіків та 34,1 % жінок. Серед респондентів з ожирінням І ступеню, за гендерним розподілом інсулінорезистентність виявлена у 57 % чоловіків та 63,5 % жінок. У респондентів в віковій групі 30-39 років в 47,4 % чоловіків та 66,7 % жінок; в віці 40-49 років інсулінорезистентність виявлена у 47,1 % чоловіків та 43,8 % жінок; в віковій категорії 50-59 років в 66,7 % чоловіків та 69,7 % жінок і в віці 60-69 років ІР виявлена в у 72,7 % чоловіків та 67,6 % жінок. Серед респондентів з ожирінням II-III ступеню, за гендерним розподілом інсулінорезистентність виявлена у 76,7 % чоловіків та 77,4 % жінок. У респондентів в віковій групі

30-39 років в 87,5 % чоловіків та 60 % жінок; у віці 40-49 років інсулінорезистентність виявлена в 77,7 % чоловіків та 60 % жінок; у віковій категорії 50-59 років у 66,7 % чоловіків та 76,9 % жінок і у віці 60-69 років ІР виявлена в 100 % обстежених. Отже, зі збільшенням маси тіла та з віком збільшувався відсоток виявлення ІР.

Прогресування абдомінального ожиріння у жінок та чоловіків супроводжувалось поглибленням порушень вуглеводного обміну у вигляді збільшення пацієнтів з проявами ІР. Так серед когорти жінок з ОТ < 80см, до якої увійшло 107 осіб, інсулінорезистентність виявлена у 42 (39,3 %), з ОТ ≥ 80см, до якої увійшло 425 осіб у 200 виявлена інсулінорезистентність (47,1 %). У обстежених з ОТ < 88 см, до яких увійшло 213 осіб, інсулінорезистентність виявлена у 89 (41,8 %), з ОТ ≥ 88см, до яких увійшло 319 осіб у 161 (50,4 %). Схожа тенденція спостерігалась в чоловічих групах. Так серед чоловіків з ОТ < 94см, до яких увійшло 176 осіб, інсулінорезистентність виявлена у 25 (14,2 %), з ОТ ≥ 94см, до яких увійшло 292 респонденти у 145 (49,6 %). У обстежених з ОТ < 102 см, до яких увійшло 299 особи, інсулінорезистентність виявлена у 73 (24,4 %), з ОТ ≥ 102см, до яких увійшло 169 осіб у 97 виявлена інсулінорезистентність (57,4 %).

Відсоток обстежених з порушеною толерантністю до глюкози серед респондентів з нормальною масою тіла склав 23,4%. За гендерним розподілом у 36,2 % чоловіків та 9,9 % жінок. У респондентів в віковій групі 30-39 років з нормальною масою тіла в 16,5 % (у 24,4 % чоловіків та 9,6 % жінок); в віці 40-49 років порушена толерантність до глюкози виявлена в 24,6 % (у 38,2 % чоловіків та 7,5 % жінок) і в віці 60-69 років розповсюдженість порушеної толерантності до вуглеводів становила 33,3 % (у 50,0 % чоловіків та 15,8 % жінок). Серед респондентів з надлишковою масою тіла порушена толерантність до вуглеводів виявлена у 29,7 % (у 41,3 % чоловіків та 18,6 % жінок). У респондентів в віковій групі 30-39 років в 35,5 % (у 50 % чоловіків та 11,8 % жінок); в віці 40-49 років порушена толерантність до глюкози виявлена в 25,3 % (у 34,6 % чоловіків та 14 % жінок); в віковій категорії 50-59 років в 31,8 % (у 41 % чоловіків та 24,7 % жінок) і в віці 60-69 років порушена толерантність

до вуглеводів виявлена в 24,6 % (в 36 % чоловіків та 18 % жінок). Серед респондентів з ожирінням I ступеня порушена толерантність до вуглеводів виявлена у 42,6 % (у 53 % чоловіків та 35 % жінок). У респондентів в віковій групі 30-39 років – в 50 % (у 63,2 % чоловіків та 38,1 % жінок); в віці 40-49 років порушена толерантність до вуглеводів виявлена – в 54 % (у 55,9 % чоловіків та 50 % жінок); в віковій категорії 50-59 років – в 41,2 % (у 44,4 % чоловіків та 39,4 % жінок) і в віці 60-69 років порушена толерантність до вуглеводів виявлена в 40 % (у 54,5 % чоловіків та 35,3 % жінок). Серед респондентів з ожирінням II-III ступеню порушена толерантність до вуглеводів виявлена у 36,9 % (у 43,7 % чоловіків та 33,3 % жінок). У респондентів у віковій групі 30-39 років – у 0 %, у віці 40-49 років порушена толерантність до вуглеводів виявлена – у 23,8 % респондентів (у 44,4 % чоловіків та 30 % жінок); в віковій категорії 50-59 років – у 26,8 % (у 33,3 % чоловіків та 26,9 % жінок) і у віці 60-69 років порушена толерантність до вуглеводів виявлена у 12,5 % осіб, в 0% чоловіків та 13,3% чоловіків.

В залежності від проявів абдомінального ожиріння серед жінок з ОТ < 80см порушена толерантність до вуглеводів виявлена у 20 (18,0 %), з ОТ ≥ 80см у 98 (23,0 %) . У обстежених з ОТ < 88 см порушена толерантність до вуглеводів виявлена у 48 (22,7 %), з ОТ ≥ 88см у 70 (22,0 %). Схожа тенденція спостерігалась в чоловічих групах. Так серед чоловіків з ОТ < 94см порушена толерантність до вуглеводів виявлена у 68(38,6 %), з ОТ ≥ 94см у 129 (44,2 %) . У обстежених з ОТ < 102 см порушена толерантність до вуглеводів виявлена у 117 (39,1 %), з ОТ ≥ 102см у 80 (47,3 %).

Серед обстежених з нормальною масою тіла ЦД був діагностований у 3,4%. За гендерним розподілом у 3,3% чоловіків та 3,5% жінок. У респондентів в віковій групі 30-39 років з нормальною масою тіла ЦД не виявлено, але у 18,6% була виявлена IP, в 23,4 % порушена толерантність до вуглеводів, в віці 40-49 років ЦД виявлено – в 1,5 % (у 3 % чоловіків та 0 % жінок); в віковій категорії 50-59 років – в 4,4 % (у 6,0% чоловіків та 2,5 % жінок) і в віці 60-69 років розповсюдженість ЦД становила 12,8 % (у 5,0 % чоловіків та 21 % жінок). У обстежених з надлишковою масою тіла ЦД виявлено в 5,5 %, серед

них у 3,7 % чоловіків та 7,2 % жінок. В віковій групі 30-39 років у 3,3 % випадків (серед чоловіків 0 % та 8,8 % серед жінок); в віці 40-49 років – в 2,1 % (у 0 % чоловіків та 4,6 % жінок); в віковій категорії 50-59 років – в 7,8 % (у 7,2 % чоловіків та 8,2 % жінок) і в віці 60-69 років розповсюдженість ЦД становила 8,7 % (у 12 % чоловіків та 7 % жінок. У обстежених з ожирінням I ступеня ЦД виявлено у 11,4 % серед них у 15 % чоловіків та 8,8 % жінок. В віковій групі 30-39 років у 0 % випадків; в віці 40-49 років – в 12 % (у 14,7 % чоловіків та 6,25 % жінок); в віковій категорії 50-59 років – в 11,8 % (у 19,4 % чоловіків та 7,6 % жінок) і в віці 60-69 років розповсюдженість ЦД становила 17,8 % (у 27,3 % чоловіків та 14,7 % жінок). У обстежених з ожирінням II- III ступеню ЦД виявлено в 16,3 %, серед них у 26,7 % чоловіків та 11,7 % жінок. В віковій групі 30-39 років у 38,5 % випадків (серед чоловіків 62,5 % та 0 % жінок); в віці 40-49 років – в 31,6 % (у 44,4 % чоловіків та 20 % жінок), в віковій категорії 50-59 років – в 28,9 % (у 25 % чоловіків та 30,8 % жінок) і в віці 60-69 років розповсюдженість ЦД становила 56,3 % (у 100 % чоловіків та 46,6 % жінок). (рис.3.3.1)

В залежності від проявів абдомінального ожиріння виявлення ЦД розподілилось наступним чином. Серед жінок з $OT < 80\text{см}$ ЦД виявлено у 8 (8,2 %), з $OT \geq 80\text{см}$ у 30 (7,1 %) . У обстежених з $OT < 88\text{ см}$ ЦД виявлено у 19 (8,9 %), з $OT \geq 88\text{см}$ у 19 (5,9 %). Серед чоловіків з $OT < 94\text{см}$ ЦД виявлено у 4 (2,3 %), з $OT \geq 94\text{см}$ у 31 (10,6 %) . У обстежених з $OT < 102\text{ см}$ ЦД виявлено у 12 (4,0 %), з $OT \geq 102\text{см}$ у 23 (13,6 %).

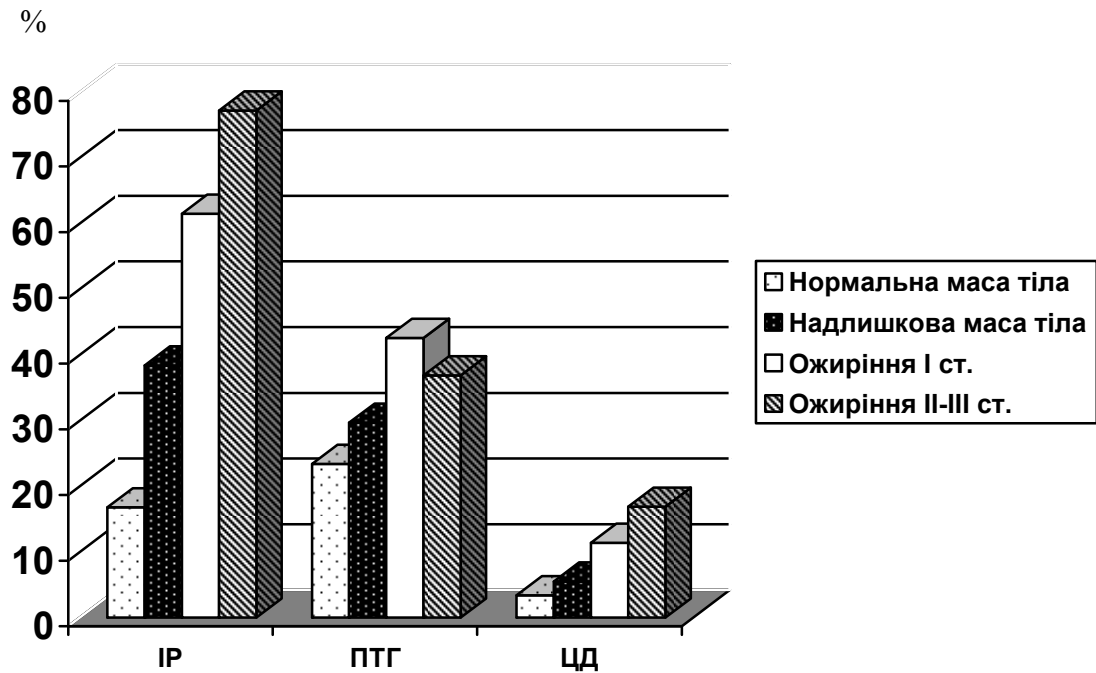


Рис. 3.3.1 Росповсюдження порушень вуглеводного обміну залежно від маси тіла в міській популяції України.

Примітки: IP – інсулінорезистентність, ПТГ – порушення толерантності до глюкози, ЦД – цукровий діабет.

Нами проаналізовані показники порушень вуглеводного обміну залежно від ступеню ожиріння в міській популяції України, серед жінок та чоловіків. Отримані дані наведені в таблицях 3.3.1, 3.3.2, 3.3.3

Спостерігалось достовірне збільшення рівнів інсуліну, глюкози та індексу НОМА з збільшенням маси тіла. Так, в когорті респондентів з нормальною масою тіла індекс НОМА становив $(1,86 \pm 0,1)$ ммоль/л, тоді як в групі респондентів з ожирінням II-III ст. $(4,9 \pm 0,4)$ ммоль/л ($P < 0,01$) (Таблиця 3.3.1)

Показники порушень вуглеводного обміну в залежності від ожиріння в міській популяції України.

Групи	Вік, роки	ІМТ(кг/м ²)	Інсулін (мкМЕ/мл)	Глюкоза (ммоль/л)	НОМА (умов.од.)
Нормальна маса тіла n=291	46,5±0,6	22,6±0,1	8,6±0,4	5,2±0,1	1,86±0,1
Надлишкова маса тіла n=383	49,1± 0,5 [*]	27,5± 0,1 [*]	12,2±0,4 [*]	5,5±0,1	2,9±0,1 [*]
Ожиріння І ст. n=234	51,2±0,6 [*]	32± 0,1 [*]	15,9±0,7 [*]	6,2±0,2 [*]	4,6±0,4 [*]
Ожиріння II- IIIст. n=92	50,7±1,2 [*]	39,0±1,2 [*]	19,2±1,3 [*]	6,4±0,1 [*]	4,9±0,4 [*]

Примітка: ^{*} - $p < 0,01$ у порівнянні з першою групою

Серед чоловіків з нормальною масою тіла індекс НОМА становив (1,76±0,2) ммоль/л, тоді як в групі респондентів з ожирінням II-IIIст. (5,3±0,9) ммоль/л ($P < 0,01$) (Таблиця 3.3.2).

Схожа тенденція спостерігалась в жіночих групах. Так, серед жінок з нормальною масою тіла індекс НОМА становив (1,98±0,1) ммоль/л, тоді як в групі респондентів з ожирінням II-III ст. (4,8±0,4) ммоль/л ($P < 0,01$) (Таблиця 3.3.3). Ожиріння тісно пов'язане з порушеннями вуглеводного обміну. Збільшення маси тіла супроводжується розвитком порушення толерантності до глюкози та ЦД, що веде до підвищення серцево-судинного ризику. Поява ознак абдомінального ожиріння при ОТ більше 80 см у жінок та більше 94 см у чоловіків, також супроводжується появою порушень вуглеводного та ліпідного обмінів.

Таблиця 3.3.2

Показники порушень вуглеводного обміну в залежності від ожиріння в міській популяції України серед чоловіків.

Групи	Вік, роки	ІМТ(кг/м ²)	Інсулін (мкМЕ/мл)	Глюкоза (ммоль/л)	НОМА (умов.од.)
Нормальна маса тіла n=149	47,1±0,9	22,8±0,1	7,9±0,6	5,4±0,1	1,76±0,2
Надлишкова маса тіла n=189	47,1±0,8	27,5±0,1*	10,9±0,5*	5,6±0,1	2,5±0,1*
Ожиріння І ст. n=100	48,7±0,9	31,7±0,1*	16,9±1,5*	6,5±0,3*	5,2±0,8*
Ожиріння II-III ст n=32	52,2±1,8*	40,1±1,6*	19,7±2,1*	6,3±0,3*	5,3±0,9*

Примітка: * - $p < 0,01$ у порівнянні з першою групою

Дане популяційне дослідження, яке проводилось м. Дніпропетровськ дозволило виявити такі фактори ССР, що модифікуються, як дисліпідемія, ІР, ПТГ, ЦД. Як видно з отриманих результатів, прогресування ступеню ожиріння в цілому, так і проявів абдомінального ожиріння асоціюється з збільшенням виявлення порушень ліпідного та вуглеводного обмінів, що значно підвищує серцево-судинний ризик.

Таблиця 3.3.3

Показники порушень вуглеводного обміну в залежності від ожиріння в міській популяції України серед жінок.

Групи	Вік, роки	ІМТ(кг/м ²)	Інсулін (мкМЕ/мл)	Глюкоза (ммоль/л)	НОМА (умов.од.)
Нормальна маса тіла n=142	45,8±0,9	22,4±0,2	9,3±0,5	4,92±0,1	1,98±0,1
Надлишкова маса тіла n=194	51,1±0,7*	27,4±0,1*	13,4±0,7*	5,3±0,1*	3,2±0,2*
Ожиріння І ст. n=134	52,9±0,8*	32,3±0,1*	15,2±0,6*	6,1±0,2*	4,1±0,3*
Ожиріння II-III ст. n=60	53,2±1,1*	39±1,2*	18,9±1,7*	6,6±0,2*	4,8±0,4*

Примітка: * - $p < 0,01$ у порівнянні з першою групою

В результаті роботи визначено, що в проаналізованій міській популяції населення України нормальну масу тіла мали лише 29,3% населення, а 70,7% мали сумарно надлишкову масу тіла та ожиріння I-III ступеню, відсоток виявлення порушень вуглеводного обміну збільшувалися зі збільшенням ступеню ожиріння та з віком. Виявлено, що зі збільшенням маси тіла та з віком, зростає виявлення порушень вуглеводного обміну. Так, відсоток виявлення ІР збільшився з 16,8 % при нормальній масі тіла до 77,2 % при ожирінні II-III ступеню, відсоток виявлення ПТГ збільшився з 23,4 % при нормальній масі тіла до 36,9 % при ожирінні II-III ступеню, та відсоток виявлення ЦД з 3,4% до 16,3% відповідно. Встановлено, що прогресування АО у жінок та чоловіків супроводжувалось поглибленням порушень вуглеводного обміну у вигляді збільшення пацієнтів з проявами ІР, ПТГ та ЦД.

Матеріали розділу висвітлені в публікаціях:

1. Мітченко О. І. Поширеність артеріальної гіпертензії у міській популяції України залежно від ступеня та типу ожиріння / Мітченко О. І., Мамедов М. Н., Колесник Т. В., Дєєв А. Д., Романов В. Ю., Кулик О. Ю., Шкрьоба А. О. // Міжнародний ендокринологічний журнал.– 2015. – № 3 (67). – С. 13–19. (Автор приймав участь в обстеженні пацієнтів, провів статистичну обробку даних, аналіз отриманих результатів та підготовку статті до друку).
2. Мітченко О. І. Поширення порушень вуглеводного обміну в міській популяції України залежно від ступеня і типу ожиріння / Мітченко О. І., Мамедов М. Н., Колесник Т. В., Дєєв А. Д., Романов В. Ю., Кулик О. Ю., Шкрьоба А. О. // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2015. – № 4 (68). – С. 11–16. (Автор приймав участь в обстеженні хворих, провів статистичну обробку даних та підготовку статті до друку).
3. Мітченко О. І. Поширеність порушень ліпідного обміну в міській популяції України залежно від ступеня й типу ожиріння / Мітченко О. І., Мамедов М. Н., Колесник Т. В., Дєєв А. Д., Романов В. Ю., Кулик О. Ю.,

Шкрьоба А. О. // Міжнародний ендокринологічний журнал.— 2015. — № 5 (69). — С. 13–18. (Автор приймав участь в обстеженні хворих, провів статистичну обробку даних, аналіз отриманих результатів та підготовку статті до друку).

4. Кулик О.Ю. Виявлення артеріальної гіпертензії в міській популяції України залежно від ступеня та типу ожиріння / О. Ю. Кулик, О. І. Мітченко, Т. В. Колесник, Г. О. Шкрьоба, В. Ю. Романов, І. В. Чулаєвська // Український кардіологічний журнал. — 2015. — Дод. 1: матеріали XVI Нац. конгр. кардіологів України, (Київ, 23–25 вересня 2015 р.). — С. 73. (Автор самостійно провів обстеження пацієнтів та статистичний аналіз дослідження, сформулював текст тез, прийняв участь у підготовці стендової доповіді).

РОЗДІЛ 4.

АНАЛІЗ ЛЕПТИНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ У ХВОРИХ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ ТА МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ ЗАЛЕЖНО ВІД ПОРУШЕНЬ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ

4.1 Гендерні та вікові відмінності рівнів лептину у пацієнтів з метаболічним синдромом та їх залежність від ступеню ожиріння

Метою даного фрагменту роботи було вивчити рівні лептину у хворих з гіпертонічною хворобою та ожирінням в залежності від статі, віку та ступеню ожиріння. За результатами первинної оцінки стану лептину у хворих з артеріальною гіпертензією на фоні метаболічного синдрому проаналізовано рівні цієї субстанції в сироватці крові хворих в залежності від ступеню ожиріння окремо у жінок (табл. 4.1.1) і чоловіків (табл. 4.1.2).

Таблиця 4.1.1

Рівні лептину у жінок з МС в залежності від ступеню ожиріння.

Клінічні групи	Вік, роки	Жінки				
		Лептин (нг/мл)	ОТ (см)	ОС (см)	ОТ/ОС (умов.од.)	ІМТ (кг/м ²)
Надл. маса	50,4±2,6	24,4±6,7	90,4±1,9	105,7±2,4	0,86 ±0,01	27,7± 0,5
Ожир. 1 ст.	54,9±1,7	25,4±3,5	99,8±1,3 **	106,6±1,6	0,90± 0,01	31,8 ±0,3
Ожир. 2 ст.	56,8±2,5	34,7±5,7	108,9±1,9 ** ^^	115,2±2,7 ** ^	0,94± 0,03 *	37,6± 0,4 **
Ожир. 3 ст.	53,9±1,9	37,2±7,4	123±3,9 ** ^^	117,4±1,7 ** ^^	1,05± 0,03 **	42,9±1,1 ** ^

Примітка: 1. * - P<0,05; ** - P<0,01 у порівнянні з 1 групою; 2. ^ - P<0,05; ^^ - P<0,01 у порівнянні з 2 групою.

Як видно з отриманих результатів, рівні лептину у всіх групах жінок були вищими, ніж у обстежених чоловіків. Причому рівні лептину збільшувалися паралельно із зростанням як маси тіла в цілому, що можна було простежити за паралельним підвищенням досліджуваної субстанції зі зростанням ступеню

ожиріння, так і з проявами абдомінального типу ожиріння, що прослідковувалось за результатами збільшення об'єму талії та співвідношенням об'єму талії до об'єму стегон.

Найнижчі рівні лептину ($24,4 \pm 6,7$) нг/мл спостерігались у жінок з надлишковою масою тіла та мінімальними ознаками абдомінального ожиріння, що склали першу групу (ОТ до ОС ($0,87 \pm 0,02$)). Рівні лептину почали збільшуватись у жінок, починаючи з другої групи, до якої ввійшли пацієнти з ожирінням I ст. ($25,4 \pm 3,5$) нг/мл, хоча вони незначно відрізнялись від значення цього показника у хворих першої групи. Лінійна тенденція до зростання лептину була відмічена в третій групі ($34,7 \pm 5,7$) нг/мл, до якої ввійшли пацієнти з ожирінням II ст., а найвищий рівень гормону серед усіх груп був зафіксований в четвертій групі з ожирінням III ст. ($37,2 \pm 7,4$) нг/мл. Вказані зміни рівнів лептину відбувались на фоні не тільки росту ІМТ, але і збільшення проявів абдомінального ожиріння. Схожі тенденції були виявлені у чоловіків: майже не відрізнялись між собою та від нормативних величин рівні лептину у пацієнтів з надлишковою масою тіла ($2,8 \pm 1,1$) нг/мл та без ознак ожиріння ($3,8 \pm 0,5$) нг/мл (табл. 4.1.2). Починаючи з другої групи, до якої ввійшли пацієнти з I ст. ожиріння, відмічається достовірне ($P < 0,05$) збільшення рівня лептину ($11,9 \pm 2,2$) нг/мл в порівнянні з першою групою, а у пацієнтів з ожирінням III ст., він збільшився приблизно у п'ять разів проти першої групи і досяг найвищого значення ($16,6 \pm 6,1$) нг/мл серед порівнювальних груп.

Гіперлептинемія відмічається у жінок вже починаючи з надлишкової маси тіла і прогресує прямо пропорційно проявам абдомінального ожиріння та ступеня ожиріння. У чоловіків з надлишковою масою тіла та пацієнтів з метаболічним синдромом з нормальною масою тіла рівні лептину практично не відрізнялись від норми. Починаючи з ожиріння I ст. спостерігається значне підвищення рівнів лептину, яке має прямий зв'язок з зростанням проявів абдомінального ожиріння. Таким чином, у чоловіків з метаболічним синдромом

Таблиця 4.1.2

Рівні лептину у чоловіків з МС в залежності від ступеню ожиріння

Клініч ні групи	Вік, роки	Чоловіки				
		Лептин (нг/мл)	ОТ (см)	ОС (см)	ОТ/ОС (умов.од.)	ІМТ (кг/м ²)
Надл. маса	49,0±15	2,8±1,1	104,5±2,5	101,5±0,5	1,05±0,05	29,5±0,5
Ожир. 1 ст.	57,6±1,1	11,9±2,2 *	105,1± 1,9	103,1±1,3	1,01±0,03	32,1 ±0,4
Ожир. 2 ст.	55,8±3,1	8,5± 1,9	113,6±2,7 [*]	107,6±3,8 *	1,1 ±0,03	36,3± 0,5 [*]
Ожир. 3ст.	51,8±6,6	16,6±6,1 *	138,3±9,5 ** ^^	122,0± 3,1 ** ^^	1,1± 0,05	43,8 ±1,9 ^{**} ^

Примітка: 1. * - $P<0,05$; ** - $P<0,01$ у порівнянні з 1 групою; 2. ^ - $P<0,05$; ^^ - $P<0,01$ у порівнянні з 2 групою.

незалежно від ступеню ожиріння, рівні лептину нижчі чим у жінок; рівні лептину як у жінок так і у чоловіків з МС збільшуються паралельно з збільшенням ІМТ та проявів АО. У жінок гіперлептинемія спостерігається вже при надлишковій масі тіла, в той час як у чоловіків, починаючи з ожиріння І ст. Нами вивчалися вікові відмінності рівнів лептину у хворих з МС в залежності від статі та порушень вуглеводного обміну. В групах аналізу у хворих з МС визначено, що рівень лептину зростає з віком, незалежно від статі. Так, у жінок найменші значення лептину визначено у хворих віком < 50 років ($24,9\pm1,1$ нг/мл), що достовірно відрізняється від рівнів лептину у хворих старших > 55 років ($34,4\pm1,7$ нг/мл), ($P<0,01$) (табл.4.3). У жінок 3 групи, яку склали пацієнти з МС > 55 років, в порівнянні з першою групою, до якої ввійшли пацієнти з МС < 50 років, відмічається більш виражене збільшення ІМТ (на 9%) ніж ОТ (на 0,4%). В групах обстежених чоловіків рівні лептину у пацієнтів з МС молодше 50 років ($4,9\pm0,8$ нг/мл), достовірно відрізнялись від рівнів лептину ($11,4\pm1,2$ нг/мл), ($P<0,01$) у хворих старше 55 років. (табл.4.1.3) В відмінності від жінок, у чоловіків 3 групи в порівнянні з першою відмічається більш виражене збільшення, як об'єма талії ОТ (на 16,1%) так і ІМТ (на 15%)

Таблиця 4.1.3

Рівні лептину у жінок з МС в залежності від віку

Жінки					
Групи	Вік, роки	Лептин (нг/мл)	ОТ (см)	ІМТ (кг/м ²)	НОМА (умов.од.)
1 гр.	<50	24,9±1,1	105,8±5,2	33,1±1,8	3,5±1,1
2 гр.	50-55	27,8±4,0	104,7±2,8	34,7±1,2	3,6±1,3
3 гр.	>55	34,4±1,7**	106,3±2,9	36,1±1,2	4,3±0,8*

Примітка : 1. * - P<0,05; ** - P<0,01 у порівнянні з 1 групою

Збільшення рівня лептину у чоловіків та жінок старших вікових груп асоціювалось з прогресивним збільшенням виявляємості і тяжкості порушень вуглеводного обміну.

Таблиця 4.1.4

Рівні лептину у чоловіків з МС в залежності від віку

Чоловіки					
№ п/п	Вік, роки	Лептин (нг/мл)	ОТ (см)	ІМТ (кг/м ²)	НОМА (умов.од.)
1 гр.	<50	4,9±0,8	99,5±5,4	29,9±2,8	1,6±0,6
2 гр.	50-55	8,4±2,3	110±5,3	32,5±2,6	4,9±1,1*
3 гр.	>55	11,4±1,2*	112,9±4,6	34,4±1,5	3,6±0,7*

Примітка : 1. * - P<0,05; ** - P<0,01 у порівнянні з 1 групою

Наступною ознакою, характерною для груп аналізу, було збільшення із віком виявлення у хворих порушень вуглеводного обміну. Так, у жінок: в 1 гр.

ЦД відсутній, ПТГ становить 22%, відсутність ПТГ- 78%; в 2 гр.-ЦД-9%, ПТГ-18%, відсутність ПТГ-73%; в 3 гр. - ЦД-23%, ПТГ-36%, відсутність ПТГ-41%. Дане збільшення порушень вуглеводного обміну асоціюється у жінок із зростанням ознак ІР в групах аналізу. У чоловіків також виявлено збільшення порушень вуглеводного обміну в старших вікових групах. Так, в групі < 50 років ЦД виявлено у 17% хворих, відсутність ПТГ у 83%; в групі 50-55 років ЦД-43%, ПТГ-14%, відсутність ПТГ-43%; в групі старше 55 років ЦД-50%, ПТГ-12,5 %, відсутність ПТГ-37,5%. Однак, прямого паралелізму із зростанням ознак інсулінорезистентності у чоловіків з віком не виявлено, що можливо пов'язано із меншою кількістю обстежених хворих –чоловіків. Таким чином, з віком, у жінок та чоловіків з МС відмічається прогресування виявлення порушень вуглеводного обміну, що супроводжується збільшенням рівнів лептину.

Отже, виявлено, що незалежно від ступеню ожиріння , чоловіки з МС мають нижчі рівні лептину порівняно з жінками. У жінок і чоловіків з МС з віком спостерігається збільшення рівнів лептину зі збереженням гендерних відмінностей у нормативних величинах. Виявлено збільшення у чоловіків і жінок рівнів лептину з віком, що асоціюється з прогресуванням проявів порушень вуглеводного обміну.

4.2 Взаємозв'язок лептинорезистентності, профілю артеріального тиску та структурно-функціональних характеристик міокарда у хворих з гіпертонічною хворобою та метаболічним синдромом.

Метою даного фрагменту роботи було вивчити взаємозв'язок між лептинорезистентністю, профілем артеріального тиску та структурно-функціональними характеристиками міокарда у хворих з гіпертонічною хворобою та метаболічним синдромом. Аналіз рівнів лептину та рецепторів до лептину у жінок з ГХ та МС продемонстрував, що найвищі рівні лептину ($61,96 \pm 9,51$ нг/мл) були зареєстровані у жінок 4 гр., до якої увійшли пацієнтки з ГХ, МС та ЦД з найвищими значеннями ІМТ, на відміну від рівнів лептину пацієнток 1 гр., без проявів порушень вуглеводного обміну ($27,99 \pm 5,65$ нг/мл).

Навпаки концентрація sOb-R рецепторів була найвищою ($19,14 \pm 1,94$ нг/мл) у жінок 1 гр., і зменшувалась відповідно з збільшенням проявів порушень вуглеводного обміну та з збільшенням маси тіла. Таким чином, найнижча концентрація sOb-R рецепторів була виявлена у жінок з МС та ЦД, що увійшли до 4 групи ($14,44 \pm 1,60$ нг/мл). У жінок цієї групи був виявлений найбільший індекс маси тіла (ІМТ) ($33,03 \pm 1,52$ кг/м²), на відміну від жінок 1 гр., без порушень вуглеводного обміну у яких показник ІМТ був найнижчим серед порівнюваних груп і відповідно становив ($27,44 \pm 1,41$ кг/м²). При аналізі ДМАТ зростання рівнів лептину та зменшення рівнів sOb-R рецепторів асоціювалось зі зростанням систолічного та діастолічного артеріального тиску. Деякі дослідники вважають лептин одним із засобів регуляції АТ. Доказом цього є те, що рецептори до лептину виявлені в клітинах мозкової речовини надниркових залоз, що може свідчити про регуляцію лептином синтезу вазопресорів катехоламінів. У той же час, високий рівень катехоламінів знижує виділення лептину шляхом активації бета-адренергічних рецепторів. Іншим механізмом підвищення АТ під дією лептину є активація симпатичної нервової системи під його впливом, що призводить не тільки до збільшення теплоутворення і використання енергії, але й до підвищення АТ [170]. Так, у жінок 1 гр. без порушень вуглеводного обміну середній офісний АТ склав 143/87 мм рт. ст., тоді як у пацієток 4 гр. він становив 162/90 мм рт. ст. (Таблиця 4.2.1) При аналізі ДМАТ також спостерігалось зростання САТ та ДАТ у пацієток 4 групи, що асоціювалось з зростанням рівнів лептину, вільного лептинового індексу та зменшенням рівнів sOb-R рецепторів. Виявлено корелятивний зв'язок між рівнем лептину, та САТ ($r=0,50$, $p<0,001$) і ДАТ ($r=0,41$, $p=0,004$). Корелятивний зв'язок між вільним лептиновим індексом та САТ становив ($r=0,46$, $p=0,002$) та ДАТ ($r=0,39$, $p<0,01$). При аналізі ДМАТ, при визначенні добового індексу САТ та ДАТ, у пацієток з збільшенням проявів порушень вуглеводного обміну було виявлено порушення добового ритму АТ, в структурі якого переважали пацієнти з недостатнім зниженням САТ і ДАТ вночі («Non-dipper») та підвищенням САТ і ДАТ вночі («Night piker»). Серед пацієток 1 групи було виявлено 18 % пацієнтів з ритмом «Non-

dipper» САТ і 0 % ДАТ. Тоді як у пацієток 4 групи було виявлено 70 % пацієнтів з ритмом «Non-dipper» САТ і 30% ДАТ та 30 % пацієнтів з ритмом «Night piker» САТ і 40 % ДАТ (Таблиця 4.2.2). Таким чином у жінок з ГХ, МС та ЦД достовірно частіше діагностується несприятливий добовий профіль АТ у порівнянні з жінками без порушень вуглеводного обміну, що асоціюється з зростанням ознак лептинорезистентності.

Схожа тенденція була отримана в чоловічих групах, де спостерігалась зворотня залежність між рівнями sOb-R рецепторів і проявами гіперлептинемії та рівнями артеріального тиску. Найвищу концентрацію рівнів лептину було виявлено у пацієнтів 4 гр., ($52,52 \pm 12,24$ нг/мл), до якої увійшли чоловіки з МС та ЦД, що достовірно відрізнялось від рівнів лептину пацієнтів 1 гр. ($12,42 \pm 2,73$ нг/мл). без порушень вуглеводного обміну. Прогресування ознак

Таблиця 4.2.1

Лептин, розчинні рецептори до лептину та показники добового моніторингу артеріального тиску у жінок з ГХ та МС

Групи	Лептин (нг/мл)	Рецеп- тори до лептину (нг/мл)	ВЛП (умов. од.)	САТ оф.	ДАТ оф.	САТ доба, мм рт.ст.	ДАТ доба, мм рт.ст.	САТ день, мм рт.ст.	ДАТ день, мм рт.ст.	САТ ніч, мм рт.ст.	ДАТ ніч, мм рт.ст.	ДІС	ДІД
1	27,99± 5,65	19,14± 1,94	1,67± 0,33	143,0± 1,4	87,5± 2,5	137,4± 1,3	81,6± 1,9	138,6± 1,5	76,6± 2,3	122,9± 2,4	73,5± 3,0	13,± 1,5	20,± 0,2
2	39,84± 9,04	17,50± 2,58	2,47± 0,57	148,8± 2,3	85,4± 2,9	141,6± 1,8	80,3± 2,7	141,2± 1,9	78,1± 2,9	133,5± 4,9	68,5± 3,5	2,9± 2,5	8,5± 2,2
3	46,46± 7,56*	17,32± 1,91	2,85± 0,58	152,0± 2,1	87,5± 2,2	147,3± 2,3	84,2± 2,8	142,6± 4,2	80,7± 3,8	137,7± 3,5	73,1± 3,7	2,6± 1,8*	7,5± 2,6*
4	61,96± 9,51**	14,44± 1,60	4,77± 0,83**	162,5± 4,2	90,5± 2,2	152,0± 3,3	87,9± 1,6	146,7± 2,9	80,2± 3,3	140,4± 7,9*	72,2± 3,3	0,5± 3,1*	3,5± 2,7**

Примітка: * - P<0,05; ** - P<0,01 у порівнянні з першою групою

гіперлептинемії також асоціювалось з тенденцією до зменшення рівнів sOb-R рецепторів, які були найнижчими ($15,6 \pm 1,25$ нг/мл) у пацієнтів 4 гр., а найвищими у пацієнтів 1гр. ($20,09 \pm 4,02$ нг/мл). У чоловіків 4 гр. був виявлений найбільший індекс маси тіла ($IMT = 35,70 \pm 0,91$ кг/м²). У чоловіків 1гр., без порушень вуглеводного обміну ІМТ був найнижчим серед порівнюваних груп і відповідно становив ($27,27 \pm 1,69$ кг/м²).

Таблиця 4.2.2

Рівень лептину, розчинних рецепторів до лептину та профіль АТ у жінок з ГХ та МС

Групи	Лептин (нг/мл)	Рецептори до лептину (нг/мл)	ВЛІ (умов. од.)	Over Dipper		Dipper		Non-dipper		Night-picker	
				CAT %	DAT %	CAT %	DAT %	CAT %	DAT %	CAT %	DAT %
1	$27,99 \pm 5,65$	$19,14 \pm 1,94$	$1,67 \pm 0,33$	0	55	82	45	18	0	0	0
2	$39,84 \pm 9,04$	$17,50 \pm 2,58$	$2,47 \pm 0,57$	0	8	25	25	58	59	17	8
3	$46,46 \pm 7,56^*$	$17,32 \pm 1,91$	$2,85 \pm 0,58$	0	10	20	30	50	50	30	10
4	$61,96 \pm 9,51^{**}$	$14,44 \pm 1,60$	$4,77 \pm 0,83^{**}$	0	0	0	30	70	30	30	40

Примітка: * - $P < 0,05$; ** - $P < 0,01$ у порівнянні з 1 групою

Зростання рівнів лептину та зменшення рівнів sOb-R рецепторів асоціювалось зі зростанням систолічного та діастолічного артеріального тиску. Так, у чоловіків 1 гр. без порушень вуглеводного обміну середній офісний АТ склав 145/90 мм рт. ст., тоді як у пацієнтів 4 гр. він становив 165/91 мм рт. ст (Таблиця 4.2.3)

Таблиця 4.2.3

Лептин, розчинні рецептори до лептину та показники добового моніторування артеріального тиску у чоловіків з ГХ та МС

Групи	Лептин (нг/мл)	Рецеп- тори до лептину (нг/мл)	ВЛІ (умов. од.)	САТ оф.	ДАТ оф.	САТ доба, мм рт.ст.	ДАТ доба, мм рт.ст.	САТ день, мм рт.ст.	ДАТ день, мм рт.ст.	САТ ніч, мм рт.ст.	ДАТ ніч, мм рт.ст.	ДІС	ДІД
1	12,42± 2,73	20,09± 4,02	0,73± 0,19	145,4± 1,2	86,8± 2,1	140,8± 1,6	84,2± 1,6	137,0± 1,1	82,1± 0,8	121,7± 2,1	76,3± 1,6	11± 1,3	18± 1,9
2	38,52± 11,06	16,80± 2,56	2,30± 0,41	151,6± 2,7	86,7± 1,4	142,5± 2,5	81,0± 1,8	142,7± 3,4	84,3± 2,2	124,5± 4,5	72,3± 2,6	6,4± 1,3	12,5± 2,6
3	40,48± 6,37	16,07± 1,28	2,55± 0,69*	152,8± 2,6	87,7± 2,3	143,4± 2,2	82,3± 3,2	140,3± 3,2	81,4± 2,8	135,7± 3,7	76,4± 3,6	2,5± 1,1	2,7± 1,5
4	52,52± 12,24*	15,60± 1,25	3,93± 1,27*	165,7± 3,6	91,4± 3,5	157,1± 2,3	86,1± 3,1	152,1± 2,6	82,1± 0,9	146,8± 8,4	74,0± 8,4	-5± 2,8	2,5± 2,8

Примітка: * - $P < 0,05$; ** - $P < 0,01$ у порівнянні з першою групою

При аналізі ДМАТ також спостерігалось зростання САТ та ДАТ у пацієнтів 4 групи, що асоціювалось з зростанням рівнів лептину, ВЛІ та зменшенням рівнів sOb-R рецепторів. Як і в жіночих групах було виявлено корелятивний зв'язок між рівнем лептину та САТ ($r=0,55$, $p<0,001$) та з рівнем ДАТ ($r=0,32$, $p=0,38$). Відповідно між ВЛІ та цими показниками: з САТ ($r=0,59$, $p<0,0001$) та ДАТ ($r=0,31$, $p=0,39$). Схожа тенденція спостерігалась в групах чоловіків. Серед пацієнтів 1 групи було виявлено 27 % пацієнтів з ритмом «Non-dipper» САТ і 0 % ДАТ. Тоді як у пацієнтів 4 групи було виявлено 71 % пацієнтів з ритмом «Non-dipper» САТ і 57% ДАТ та 29 % пацієнтів з ритмом «Night picker» САТ і 29 % ДАТ (Таблиця 4.2.4). Отже, у чоловіків з ГХ, МС та ЦД, так як і у жінок, достовірно частіше діагностується несприятливий добовий профіль АТ у порівнянні з пацієнтами без порушень вуглеводного обміну, що асоціюється з зростанням ознак лептинорезистентності.

Таблиця 4.2.4

Рівень лептину, розчинних рецепторів до лептину та профіль АТ у чоловіків з ГХ та МС

Групи	Лептин (нг/мл)	Рецептори до лептину (нг/мл)	ВЛІ (умов. од.)	Over Dipper		Dipper		Non-dipper		Night-picker	
				САТ %	ДАТ %	САТ %	ДАТ %	САТ %	ДАТ %	САТ %	ДАТ %
1	12,42±2,73	20,09±4,02	0,73±0,19	0	36	73	64	27	0	0	0
2	38,52±11,06*	16,80±2,56	2,30±0,41*	0	23	23	44	77	33	0	0
3	40,48±6,37**	16,07±1,28	2,55±0,69*	0	0	0	0	78	78	22	22
4	52,52±12,24*	15,60±1,25	3,93±1,27*	0	0	0	14	71	57	29	29

Примітка: * - $P<0,05$; ** - $P<0,01$ у порівнянні з 1 групою

Також були проаналізовані рівні лептину, розчинних рецепторів до лептину та структурно-функціональні характеристики міокарда у жінок з ГХ та МС (Таблиця 4.2.5, 4.2.6)

Таблиця 4.2.5

Рівень лептину, розчинних рецепторів до лептину та структурно-функціональні характеристики міокарда у жінок з ГХ та МС

Групи	Лептин (нг/мл)	Рецепто- ри до лептину (нг/мл)	ВЛП (умов.од.)	ЛП, см	Товщи- на МШП, см	Товщи- на ЗСЛП, см	ВТС ЛП, см	ММЛШ, г	ІММЛШ ₁ г/м ²	ІММЛШ ₂ г/м ^{2,7}	ФВ %
1	27,99±5,65	19,14±1,9	1,67±0,33	3,7±0,1	0,8±0,03	0,8±0,03	0,35± 0,01	152,3± 9,7	102,45± 14,3	39,81± 2,33	65,63± 1,25
2	39,84±9,04	17,50±2,5	2,47±0,57	3,9±0,07	1,0±0,04	1,0±0,02	0,41± 0,01	226,66± 13,44	125,25± 7,81	60,33± 4,35	59,83± 1,47
3	46,46±7,56 *	17,32±1,9	2,85±0,58	3,8±0,09	1,0±0,05	1,0±0,03	0,43± 0,02	210,27± 8,39 [*]	111,54± 11,68	56,27± 5,65	61,63± 1,63
4	61,96±9,51 **	14,44±1,6	4,77±0,83 **	3,95±0,1	1,3±0,03	1,1±0,04	0,49± 0,03	258,90± 11,70 [*]	133,8± 7,67	70,5± 4,25 [*]	56,1± 1,24

Примітка: * - P<0,05; ** - P<0,01 у порівнянні з 1 групою

Таблиця 4.2.6

Рівень лептину, розчинних рецепторів до лептину та структурно-функціональні характеристики міокарда у чоловіків з ГХ та МС

Групи	Лептин (нг/мл)	Рецепто- ри до лептину (нг/мл)	ВЛП (умов.од.)	ЛП, см	Товщи- на МШП, см	Товщи- на ЗСЛП, см	ВТС ЛП, см	ММЛШ, г	ІММЛШ ₁ г/м ²	ІММЛШ ₂ г/м ^{2,7}	ФВ %
1	12,42±2,73	20,09±4,0	0,73±0,19	3,6±0,05	0,9±0,02	0,8± 0,02	0,36± 0,01	164,18± 11,06	85,09± 7,35	36,36± 2,68	62,09± 1,51
2	38,52±11,0 *	16,80±2,5	2,30±0,41 **	3,9±0,09	1,1±0,04	1,02± 0,03	0,40± 0,02	241,2± 11,96	112,0± 6,88	50,70± 3,23	62,0± 1,74
3	40,48±6,37 **	16,07±1,2	2,55±0,69 [*]	4,01±0,0	1,1±0,04	1,04± 0,02	0,40± 0,01	246,2± 7,92 [*]	115,9± 7,00	55,90± 3,85	60,2± 1,67
4	52,52±12,2 **	15,60±1,2	3,93±1,27 [*]	4,7±0,22	1,2±0,04	1,13± 0,03	0,43± 0,01	298,4± 8,31 [*]	138,2± 9,11 [*]	70,7± 5,10	53,2± 2,33

Примітка: * - P<0,05; ** - P<0,01 у порівнянні з 1 групою

За допомогою двох індексацій МЛШ та обрахованої ВТС міокарду ЛШ було визначено різні типи ремоделювання ЛШ у хворих з гіпертонічною хворобою та метаболічним синдромом. (Таблиця 4.2.7, 4.2.8)

Таблиця 4.2.7

Типи ремоделювання ЛШ у жінок з гіпертонічною хворобою та метаболічним синдромом

Групи	Нормальна геометрія ЛШ		Концентричне ремоделювання ЛШ		Ексцентрична ГЛШ		Концентрична ГЛШ	
	ІМЛШ1	ІМЛШ2	ІМЛШ1	ІМЛШ2	ІМЛШ1	ІМЛШ2	ІМЛШ1	ІМЛШ2
1	64%	55%	9%	9%	18%	27%	9%	9%
2	8%	8%	17%	8%	50%	42%	25%	42%
3	20%	10%	40%	30%	10%	20%	30%	40%
4	0%	0%	0%	0%	10%	20%	90%	80%

Так серед пацієнток 1 групи, ГЛШ за ІМЛШ1 діагностувалась у 36 %, за ІМЛШ2 – у 45 %, у пацієнток 4 групи з ГХ, МС та ЦД, ГЛШ була виявлена у 100%, за ІМЛШ 1 ексцентрична гіпертрофія ЛШ виявлена в 10% та концентрична ГЛШ в 90%, за ІМЛШ2 в 20% виявлена ексцентрична ГЛШ та 80% концентрична ГЛШ. У чоловіків 1 групи, ГЛШ за ІМЛШ1 діагностувалась у 27%, за ІМЛШ2 – у 19%, у пацієнтів 4 групи з ГХ, МС та ЦД, ГЛШ була виявлена у 86% за ІМЛШ 1 та в 100% за ІМЛШ2, ексцентрична гіпертрофія ЛШ виявлена в 14% та концентрична ГЛШ в 72% за ІМЛШ1 та 29% та 71% за ІМЛШ2 відповідно. Відповідно до отриманих результатів, нормальна геометрія лівого шлуночка за ІМЛШ1 була визначена в меншому відсотку випадків, в порівнянні з ІМЛШ2, в жіночих та чоловічих групах. Отримані дані підтверджують, що визначення ГЛШ з використанням індексації ММЛШ до росту ^{2,7} у порівнянні з використанням індексації МЛШ до ППТ, дозволяє оптимізувати виявлення даного фактору ризику у пацієнтів з ожирінням.

Таблиця 4.2.8

Типи ремоделювання ЛШ у чоловіків з гіпертонічною хворобою та метаболічним синдромом

Групи	Нормальна геометрія ЛШ		Концентричне ремоделювання ЛШ		Ексцентрична ГЛШ		Концентрична ГЛШ	
	ІМЛШ1	ІМЛШ2	ІМЛШ1	ІМЛШ2	ІМЛШ1	ІМЛШ2	ІМЛШ1	ІМЛШ2
1	81%	73%	9%	9%	10%	18%	0%	0%
2	44%	33%	11%	22%	11%	12%	34%	33%
3	34%	33%	11%	11%	11%	11%	44%	45%
4	14%	0%	0%	0%	14%	29%	72%	71%

Серед пацієнтів з гіпертонічною хворобою та метаболічним синдромом переважали концентрична та ексцентрична гіпертофія, найменш сприятливі за прогнозом розвитку серцево-судинних ускладнень. Виявлення ГЛШ в обстежуваних групах асоціювалось з проявами лептинорезистентності.

Таким чином, в обстежуваних групах, як серед жінок так і серед чоловіків з гіпертонічною хворобою та метаболічним синдромом поряд з порушеннями вуглеводного обміну, що асоціювалось з зростанням рівнів лептину, зменшенням концентрації sOb-R рецепторів, зростанням співвідношення лептину до розчинних рецепторів до лептину була виявлена залежність з ехокардіографічними параметрами, які відображають геометрію лівого шлуночка. В результаті проведення кореляційного аналізу виявлено позитивний зв'язок лептину, ВЛІ з товщиною задньої стінки, ВТС, ІМЛШ2 в жіночих та чоловічих групах. Так, в жіночих групах корелятивний зв'язок між лептином та товщиною ЗСЛШ ($r=0,52$, $p<0,0001$), ВТС ($r=0,46$, $p<0,001$). Визначена кореляція з ІММЛШ2 ($r=0,39$, $p=0,012$). Схожа тенденція спостерігалась в чоловічих групах. При проведенні кореляційного аналізу корелятивний зв'язок був виявлений між рівнем лептину та ІМЛШ2 ($r=0,48$, $p=0,004$). Відповідно визначена кореляція з ВТС ($r=0,28$, $p=0,39$) та товщиною

ЗСЛШ ($r=0,38$, $p=0,17$). Результати мультифакторного регресійного аналізу для лептину представлені в таблиці 4.2.9

Таблиця 4.2.9

Результати мультифакторного регресійного аналізу для лептину

Групи	Жінки	Чоловіки
Мультифакторіальна регресійна модель для лептину	• ІМТ($\beta=0,426$, $p=0,004$)	• ІМТ($\beta=0,416$, $p=0,011$) • НОМА ($\beta=0,301$, $p=0,038$)

Результати мультифакторного регресійного аналізу для вільного лептинового індексу представлені в таблиці 4.2.10.

Таблиця 4.2.10

Результати мультифакторного регресійного аналізу для індексу вільного лептину

Групи	Жінки	Чоловіки
Мультифакторіальна регресійна модель для лептину	• ІМТ($\beta=0,277$, $p=0,035$) • ХСЛПВІЩ($\beta=-0,528$, $p<0,001$)	• ІМТ($\beta=0,319$, $p=0,047$) • Глюкоза ($\beta=0,334$, $p=0,039$)

Таким чином, серед пацієнтів з гіпертонічною хворобою та метаболічним синдромом з зростанням порушень вуглеводного обміну достовірно частіше діагностується несприятливий добовий профіль АТ, переважає концентрична та ексцентрична гіпертрофія міокарда. Так як ГЛШ, є суттєвим фактором ризику серцево-судинних захворювань та асоціюється з гіперлептинемією та лептинорезистентністю, визначення цих показників може використовуватись для своєчасного виявлення хворих з високим серцево-судинним ризиком. Отже, виявлено, що у хворих з ГХ та МС лептинорезистентність за визначенням вільного лептинового індексу, асоціюється з несприятливим добовим профілем

АТ. Встановлено корелятивний зв'язок між рівнями лептину, вільного лептинового індексу та показниками САТ і ДАТ в жіночих та чоловічих групах, що може дозволити розглядати гіперлептинемію та лептинорезистентність, як предиктор розвитку АГ. Визначено, що у пацієнтів з ГХ, МС та ЦД ознаки лептинорезистентності асоціюються з несприятливим добовим профілем АТ, а саме серед жінок виявлено 70 % пацієток з ритмом «Non-dipper» САТ і 30% ДАТ та 30 % пацієток з ритмом «Night piker» САТ і 40 % ДАТ; серед чоловіків 71 % пацієнтів з ритмом «Non-dipper» САТ і 57% ДАТ та 29 % пацієнтів з ритмом «Night piker» САТ і 29 % ДАТ. Встановлено паралелізм між розвитком лептинорезистентності і формуванням гіпертрофії міокарда: виявлено середній корелятивний зв'язок з відносною товщиною стінок лівого шлуночка в жіночих ($r=0,46$, $p<0,001$) та чоловічих ($r=0,28$, $p=0,39$) групах та з ІММЛШ2 серед жінок ($r=0,39$, $p=0,012$) та чоловіків ($r=0,48$, $p=0,004$), що може свідчити про можливість використання ознак лептинорезистентності для більш широкого виявлення хворих кардіометаболічного ризику.

4.3 Взаємозв'язок між лептинорезистентністю, інсулінорезистентністю та станом ліпідного обміну у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та метаболічним синдромом

Метою даного фрагменту роботи було вивчити взаємозв'язок між лептинорезистентністю за визначенням рівнів лептину та sOb-R рецепторів з одного боку та показниками ліпідного та вуглеводного обмінів з іншого, у хворих з гіпертонічною хворобою та метаболічним синдромом.

Аналіз рівнів лептину та рецепторів до лептину у жінок з ГХ та МС в залежності від вираженості порушень вуглеводного обміну продемонстрував, що найвищі рівні лептину ($61,96 \pm 9,51$ нг/мл) були зареєстровані у жінок 4 гр., до якої увійшли пацієнтки з ГХ, МС та ЦД з найвищими значеннями ІМТ, на відміну від рівнів лептину пацієнток 1 гр., без проявів порушень вуглеводного обміну ($27,99 \pm 5,65$ нг/мл). Навпаки концентрація sOb-R рецепторів була найвищою ($19,14 \pm 1,94$ нг/мл) у жінок 1 гр., і зменшувалась відповідно з збільшенням проявів порушень вуглеводного обміну та з збільшенням маси тіла. Таким чином, найнижча концентрація sOb-R рецепторів була виявлена у жінок з МС та ЦД, що увійшли до 4 групи ($14,44 \pm 1,60$ нг/мл). У жінок цієї групи був виявлений найбільший індекс маси тіла (ІМТ) ($33,03 \pm 1,52$ кг/м²), на відміну від жінок 1 гр., без порушень вуглеводного обміну у яких показник ІМТ був найнижчим серед порівнюваних груп і відповідно становив ($27,44 \pm 1,41$ кг/м²). Зростання рівнів лептину та зменшення рівнів sOb-R рецепторів асоціювалось з порушеннями ліпідного обміну. Максимальні значення холестерину були виявлені у жінок 4 гр., і становили ($6,34 \pm 0,4$ ммоль/л), найнижчі показники холестерину були зареєстровані у жінок 1 гр. і відповідно становили ($4,82 \pm 0,1$ ммоль/л). В порівнюваних групах з зростанням порушень вуглеводного обміну відмічалось збільшення показників тригліцеридів (Таблиця 4.3.1).

Таблиця 4.3.1

Характеристика ліпідного обміну, рівнів лептину й розчинних рецепторів до лептину у групах жінок з ГХ та МС

Показники	Групи			
	1	2	3	4
Лептин (нг/мл)	27,99±5,65	39,84±9,04	46,46±7,56*	61,96±9,51 **
Рецептори до лептину (нг/мл)	19,14±1,94	17,50±2,58	17,32±1,91	14,44±1,60
ВЛІ (умов.од.)	1,67±0,33	2,47±0,57	2,85±0,58	4,77±0,83** ^
ІМТ(кг/м²)	27,27±1,69	31,92±2,03	32,01±3,65	35,70±0,91 **
ОТ (см)	78,72±2,28	86,41±2,74	94,00±5,55	101,20±1,8*
Холестерин (ммоль/л)	4,82±0,1	5,54±0,13 **	5,68±0,3 **	6,34±0,4 **
ТГ (ммоль/л)	1,17±0,2	1,59±0,2	1,74±0,1	2,06±0,2*
ЛПВЩ (ммоль/л)	1,32±0,04	1,19±0,04	1,17±0,03**	1,11±0,05 **
ЛПНЩ (ммоль/л)	2,87±0,5	4,37±0,47**	4,1±0,39 *	4,4±0,33 **

Примітки:

1. * - $P < 0,05$; ** - $P < 0,01$ у порівнянні з 1 групою; 2. ^ - $P < 0,05$ у порівнянні з 2 групою

У пацієток 1 гр., без проявів порушень вуглеводного обміну рівні тригліцеридів становили (1,17±0,2 ммоль/л), на відміну від пацієток 4 гр., до якої ввійшли пацієнтки з цукровим діабетом (2,06±0,2 ммоль/л). У них рівень тригліцеридів виявився найвищим серед порівнюваних груп. В обстежуваних групах з зростанням порушень вуглеводного обміну спостерігалось зниження ХС ЛПВЩ, найвищі показники були виявлені у пацієток 1гр., без порушень вуглеводного обміну і становили (1,32±0,04 ммоль/л), найнижчі, відповідно, у пацієток 4 гр. з цукровим діабетом (1,11±0.05 ммоль/л). Рівні ХС ЛПНЩ збільшувались відповідно з

зростанням порушень вуглеводного обміну. Так, найвищі показники ХС ЛПНЩ були зареєстровані у жінок 4 гр. ($4,4 \pm 0,33$ ммоль/л) на відміну від жінок 1 гр. ($2,87 \pm 0,5$ ммоль/л). Схожа тенденція була отримана в чоловічих групах, де спостерігалась зворотня залежність між рівнями sOb-R рецепторів і проявами гіперлептинемії та інсулінорезистентності з збереженням гендерних відмінностей. Найвищу концентрацію рівнів лептину було виявлено у пацієнтів 4 гр., ($52,52 \pm 12,24$ нг/мл), до якої увійшли чоловіки з МС та ЦД, що достовірно відрізнялось від рівнів лептину пацієнтів 1 гр. ($12,42 \pm 2,73$ нг/мл). без порушень вуглеводного обміну. Прогресування ознак гіперлептинемії також асоціювалось з тенденцією до зменшення рівнів sOb-R рецепторів, які були найнижчими ($15,6 \pm 1,25$ нг/мл) у пацієнтів 4 гр., а найвищими у пацієнтів 1 гр. ($20,09 \pm 4,02$ нг/мл). У чоловіків 4 гр. був виявлений найбільший індекс маси тіла ($IMT = 35,70 \pm 0,91$ кг/м²). У чоловіків 1 гр., без порушень вуглеводного обміну ІМТ був найнижчим серед порівнюваних груп і відповідно становив ($27,27 \pm 1,69$ кг/м²). Зростання рівнів лептину та зменшення рівнів sOb-R рецепторів асоціювалось з порушеннями ліпідного обміну. Максимальні значення холестерину були виявлені у чоловіків 4 гр., і становили ($6,1 \pm 0,2$ ммоль/л), найнижчі показники холестерину були зареєстровані у чоловіків 1 гр. і відповідно становили ($4,92 \pm 0,2$ ммоль/л). В порівнюваних групах з зростанням порушень вуглеводного обміну відмічалось збільшення показників тригліцеридів. У пацієнтів 1 гр., без проявів порушень вуглеводного обміну рівні тригліцеридів становили ($1,25 \pm 0,1$ ммоль/л), на відміну від пацієнтів 4 гр., до якої увійшли чоловіки з цукровим діабетом ($2,25 \pm 0,4$ ммоль/л). У них рівень тригліцеридів виявився найвищим серед порівнюваних груп. В обстежуваних групах з зростанням порушень вуглеводного обміну спостерігалось зниження ХС ЛПВЩ, найвищі показники були виявлені у пацієнтів 1 гр., без порушень вуглеводного обміну і становили ($1,15 \pm 0,06$ ммоль/л), найнижчі, відповідно, у пацієнтів 4 гр. з цукровим діабетом ($0,9 \pm 0,1$ ммоль/л). Рівні ХС ЛПНЩ збільшувались відповідно з зростанням порушень вуглеводного обміну. Так, найвищі показники ХС ЛПНЩ були зареєстровані у чоловіків 4 гр. ($3,8 \pm 0,2$ ммоль/л) на відміну від чоловіків 1 гр. ($2,08 \pm 0,02$ ммоль/л). Співвідношення рівнів лептину до рівнів тригліцеридів

збільшувався у пацієнтів паралельно з збільшенням проявів вуглеводного обміну, ліпідних порушень, зростанням рівнів лептину та зменшенням концентрації sOb-R рецепторів. Відповідно цей показник становив ($12,6 \pm 3,5$ умов.од) у чоловіків 1гр.та ($46,6 \pm 21,7$) у чоловіків 4гр., до якої увійшли пацієнти з цукровим діабетом (Таблиця 4.3.2).

Таблиця 4.3.2

Характеристика ліпідного обміну, рівнів лептину й розчинних рецепторів до лептину у групах чоловіків з ГХ та МС

Показники	Групи			
	1	2	3	4
Лептин (нг/мл)	$12,42 \pm 2,73$	$38,52 \pm 11,0^*$	$40,48 \pm 6,37^{**}$	$52,52 \pm 12,24^{**}$
Рецептори до лептину (нг/мл)	$20,09 \pm 4,02$	$16,80 \pm 2,56$	$16,07 \pm 1,28$	$15,60 \pm 1,25$
Лептин/Рецептори до лептину (умов.од.)	$0,73 \pm 0,19$	$2,30 \pm 0,41^{**}$	$2,55 \pm 0,69^*$	$3,93 \pm 1,27^*$
ІМТ(кг/м ²)	$27,27 \pm 1,69$	$31,92 \pm 2,03$	$34,00 \pm 0,38^*$	$35,70 \pm 0,91^{**}$
Холестерин (ммоль/л)	$4,92 \pm 0,2$	$5,42 \pm 0,1^*$	$5,31 \pm 0,2$	$6,1 \pm 0,2^{**}$
ТГ (ммоль/л)	$1,25 \pm 0,1$	$2,3 \pm 0,7$	$1,57 \pm 0,1^*$	$2,25 \pm 0,4^*$
ЛПВЩ (ммоль/л)	$1,15 \pm 0,06$	$1,17 \pm 0,08$	$1,06 \pm 0,06$	$0,9 \pm 0,1^*$
ЛПНЩ (ммоль/л)	$2,08 \pm 0,02$	$3,04 \pm 0,04^{**}$	$3,5 \pm 0,2^{**}$	$3,8 \pm 0,2^{**}$

Примітки:

1. * - $P < 0,05$; ** - $P < 0,01$ у порівнянні з 1 групою; 2. ^ - $P < 0,05$; ^^ - $P < 0,01$ у порівнянні з 2 групою

Нами був проаналізований розподіл дисліпідемій в обстежуваних групах. Так, у жінок 1 групи без порушень вуглеводного обміну гіперхолестеринемія була виявлена у 36%, гіпертригліцеридемія у 27% обстежуваних. В 2 групі, до якої увійшли пацієнтки з ГХ, МС та інсулінорезистентністю гіперхолестеринемія була

виявлена у 58%, комбінована дисліпідемія у 33% пацієток. В 3 групі пацієток з ГХ, МС та порушеною толерантністю до вуглеводів гіперхолестеринемія була виявлена у 10%, гіпертригліцеридемія у 10% та комбінована дисліпідемія у 70% обстежених. В 4 групі, до якої увійшли жінки з ГХ, МС та цукровим діабетом найбільший відсоток становила комбінована дисліпідемія у 80% обстежуваних, гіперхолестеринемія становила 20% . (Рисунок 4.3.1)

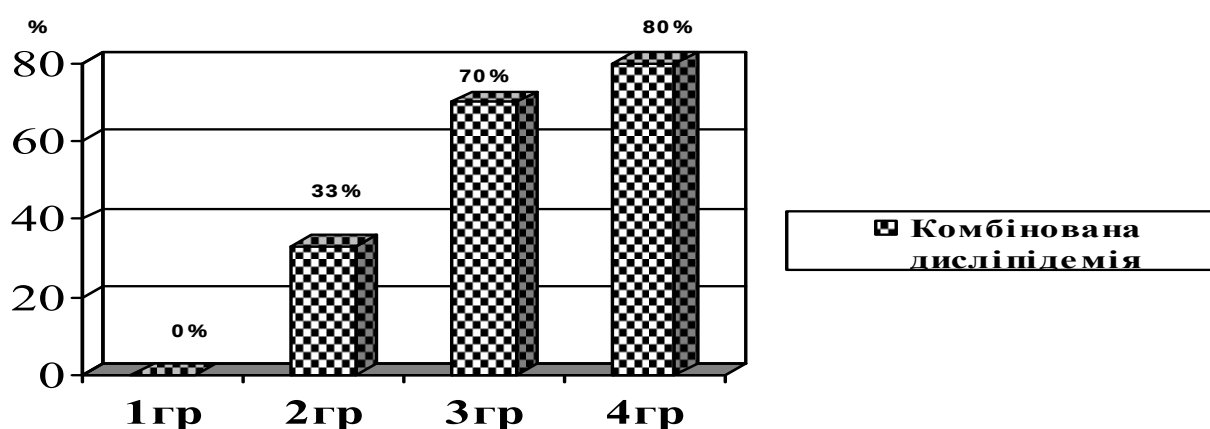


Рисунок 4.3.1 Розподіл комбінованої дисліпідемії в жіночих групах.

Серед чоловіків в 1 групі гіперхолестеринемія була зареєстрована у 54%, та комбінована дисліпідемія у 9% обстежуваних. В 2 групі, до якої увійшли чоловіки з ГХ, МС та інсулінорезистентністю гіперхолестеринемія була виявлена у 33%, комбінована дисліпідемія у 55% пацієнтів. В 3 групі пацієнтів з ГХ, МС та порушеною толерантністю до вуглеводів гіперхолестеринемія була виявлена у 44%, гіпертригліцеридемія у 11% та комбінована дисліпідемія у 33% обстежених. В 4 групі, до якої увійшли чоловіки з ГХ, МС та цукровим діабетом гіперхолестеринемія була виявлена у 12% осіб, тоді як найбільший відсоток становила комбінована дисліпідемія у 75% обстежуваних (Рисунок 4.3.2).

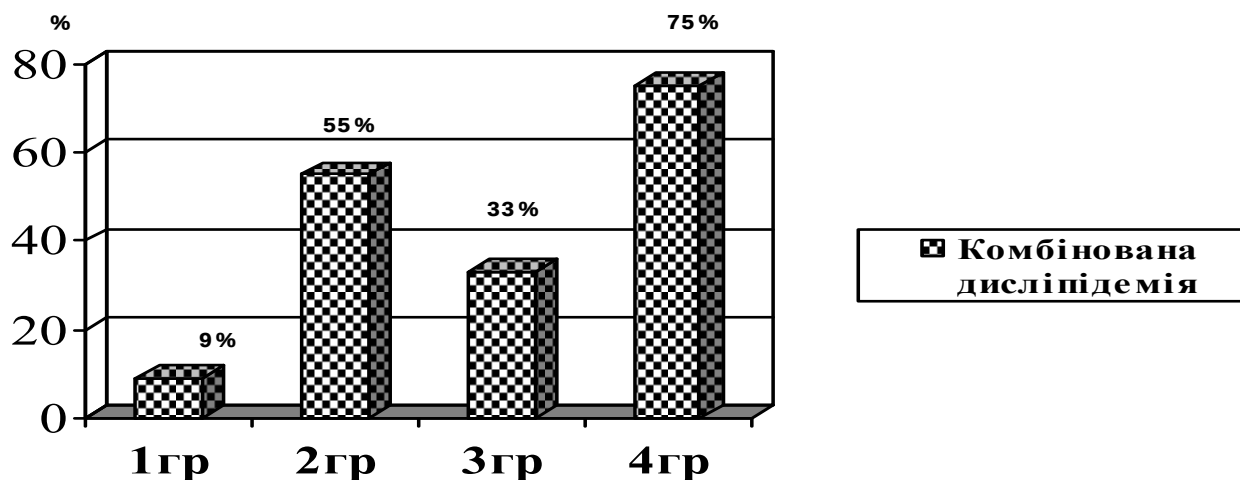


Рисунок 4.3.2 Розподіл комбінованої дисліпідемії в чоловічих групах.

Таким чином, в обстежуваних групах, як серед жінок так і серед чоловіків з гіпертонічною хворобою та метаболічним синдромом поряд з порушеннями вуглеводного обміну, що асоціювалось з зростанням рівнів лептину, зменшенням концентрації sOb-R рецепторів, зростанням співвідношення лептину до розчинних рецепторів до лептину відмічалось збільшення порушень ліпідного обміну, що характеризувалось зростанням рівнів холестерину, тригліцеридів, холестерину ліпопротеїнів низької щільності, та зменшенням концентрації холестерину ліпопротеїнів високої щільності. В результаті проведення кореляційного аналізу виявлено позитивний зв'язок вільного лептинового індексу з глюкозою, інсуліном та індексом НОМА в жіночих та чоловічих групах. Так, в жіночих групах, найтісніший корелятивний зв'язок виявлений між вільним лептиновим індексом та індексом НОМА ($r=0,63$, $p<0,0001$). Визначена кореляція з рівнем глюкози ($r=0,41$, $p=0,05$) та рівнем інсуліну ($r=0,60$, $p<0,0001$). Схожа тенденція спостерігалась в чоловічих групах. При проведенні кореляційного аналізу найбільш тісний корелятивний зв'язок був виявлений між вільним лептиновим індексом та індексом

НОМА ($r=0,51$, $p<0,0001$). Відповідно визначена кореляція з рівнем глюкози ($r=0,42$, $p<0,05$) та рівнем інсуліну ($r=0,49$, $p=0,012$).

Отже, встановлено, що у пацієнтів з ГХ та МС, незалежно від статі, при збільшенні маси тіла та прогресуванні порушень вуглеводного обміну спостерігалось поглиблення порушень ліпідного обміну за рахунок збільшення загального ХС, ХС ЛПНЩ, концентрації тригліцеридів та зниженні рівня ХС ЛПВЩ, що асоціюється з появою гіперлептинемії та зменшенням концентрації sOB-R рецепторів, що може бути проявами лептинорезистентності. Виявлено, що в групах жінок з ГХ та МС поглиблення зрушень вуглеводного обміну асоціювалось з збільшенням відсотку виявлення дисліпідемій, так комбінована дисліпідемія була виявлена в найбільшому відсотку серед порівнюваних груп (80%) у жінок з ГХ, МС та ЦД. В чоловічих групах чіткої закономірності знайдено не було, але найбільший відсоток виявлення комбінованої дисліпідемії також був у чоловіків з ГХ, МС та ЦД і відповідно становив (75%). У хворих з ГХ та МС встановлено тісний прямий корелятивний зв'язок між важкістю порушень вуглеводного і ліпідного обміну та співвідношенням рівня лептину до рівня sOB-R, найбільші значення якого були виявлені у жінок ($4,77\pm0,83$) та чоловіків ($3,93\pm1,27$) з ГХ, МС та ЦД в порівнянні з групами хворих без порушень вуглеводного обміну ($1,67\pm0,33$) та ($0,73\pm0,19$) відповідно. Найтісніший корелятивний зв'язок виявлений між вільним лептиновим індексом та індексом НОМА ($r=0,63$, $p<0,0001$) в жіночих та чоловічих групах ($r=0,51$, $p<0,0001$) відповідно, що може свідчити про можливість використання співвідношення лептину до sOB-R рецепторів, як маркера лептинорезистентності для більш широкого виявлення хворих кардіометаболічного ризику.

4.4 Аналіз лептинорезистентності в залежності від кількості компонентів метаболічного синдрому.

Багато науковців приділяють велику увагу визначенню вільного лептинового індексу (лептин/ sOb-R рецептори), який використовують при аналізі прогресування перебігу лептинорезистентності.

Нами був проаналізований цей показник у групах, що вивчалися. Як видно, з отриманих результатів цей показник зростав із збільшенням проявів інсулінорезистентності, збільшенням ІМТ та ОТ. Серед жінок найвищий вільний лептиновий індекс реєструвався в 4гр. ($4,77 \pm 0,83$ умов.од.), до якої увійшли жінки з МС та ЦД з найбільшими значеннями ІМТ та ОТ і достовірно відрізнявся від його характеристик жінок 1гр. ($1,67 \pm 0,33$ умов.од.). Схожа тенденція спостерігалась в чоловічих групах: найвище співвідношення лептин/ sOb-R рецепторів було виявлено у чоловіків 4 гр. ($3,93 \pm 1,27$ умов.од.), що достовірно відрізнялось від цього показника у пацієнтів 1 гр. ($0,73 \pm 0,19$ умов.од.).

Наступним етапом дослідження був аналіз рівнів лептину та розчинних рецепторів до лептину у хворих з гіпертонічною хворобою та метаболічним синдромом в залежності від кількості ознак метаболічного синдрому. Концентрація sOb-R рецепторів була найнижчою ($14,4 \pm 2,0$ нг/мл), а рівень лептину найвищим ($54,8 \pm 16,9$ нг/мл) у жінок, які мали найбільшу кількість проявів МС (5) і асоціювалась з максимальними проявами ІР, за даними НОМА-індексу ($11,2 \pm 3,3$ умов.од.) (Таблиця 4.4.1).

Таблиця 4.4.1

Рівень лептину та розчинних рецепторів до лептину у жінок з ГХ та МС залежно від кількості компонентів МС

Критерії МС	Вік	Лептин (нг/мл)	Рецептори до лептину (нг/мл)	Інсулін (МОд/мл)	ОТ (см)	Глюкоза (ммоль/л)	ТГ (ммоль/л)	ЛПВЩ (ммоль/л)	НОМА-індек (умов.од)
3	53,9±3,1	43,2±4,8	15,2±1,2	22,3±2,6	87,3±3,6	5,3±0,2	1,4±0,3	1,3±0,06	5,2±0,7
4	57,9±4,3	52,8±13,8	14,5±1,1	23,3±8,5	99,9±6,9	6,8±0,7	1,2±0,1	1,3±0,04	6,7±1,7
5	58,5±7,5	54,8±16,9 [*]	14,4±2,0	33,6±9,7	91,5±5,2	7,9±1,3 [*]	1,8±0,2	1,15±0,1	11,2±3,3 [*]

Примітки: ^{*} - P<0,05; ^{**} - P<0,01 у порівнянні з 1 групою

Таблиця 4.4.2

Рівень лептину та розчинних рецепторів до лептину у чоловіків з ГХ та МС залежно від кількості компонентів МС.

Крите- рії МС	Вік	Лептин (нг/мл)	Рецептори до лептину (нг/мл)	Інсулін (МОд/мл)	ОТ (см)	Глюкоза (ммоль/л)	ТГ (ммоль/л)	ЛПВЩ (ммоль/л)	НОМА- індекс (умов.од)
3	56,7±2,6	26,5±4,6	16,5±1,5	18.6±4,1	108,3±5,5	5,3±0,3	1,5±0,3	1,1±0,1	4,8±0,7
4	40,8±4,1	40,6±8,2	15,4±1,4	28,1±3,1	109,6±5,0	5,5±0,2	2,8±0,8	1,2±0,06	6,8±0,6
5	57,7±6,4	72,2±23, 9**	14,4±2,0	30,1±11,7	115,9±4,7	8,5±1,3*	2,9±0,2	1,0±0,1	10,9±4,0*

Примітки: * - P<0,05; ** - P<0,01 у порівнянні з 1 групою

Схожа тенденція була виявлена і в чоловічих групах, де також спостерігався зворотній зв'язок між рівнями sOb-R рецепторів, проявами гіперлептинемії та інсулінорезистентності (Таблиця 4.4.2) Найвища концентрація sOb-R рецепторів ($16,5 \pm 1,5$ нг/мл) була виявлена у хворих з наявністю трьох критеріїв МС та нижчими серед порівнювальних груп характеристиками лептинемії ($26,5 \pm 4,6$ нг/мл), інсулінемії ($18,6 \pm 4,1$ МОд/мл) та НОМА-індексу ($4,8 \pm 0,7$ умов.од.). Прогресування ознак гіперлептинемії ($72,2 \pm 23,9$) нг/мл та ІР (НОМА-індекс дорівнював $10,9 \pm 4,0$ умов.од), асоціювалось з тенденцією до зменшення рівнів sOb-R рецепторів, які були найнижчими ($14,4 \pm 2,0$ нг/мл) у чоловіків з п'ятьма ознаками МС. Незалежно від статі, прогресування ознак МС супроводжувалося зростанням рівнів лептину поряд із формуванням резистентності до лептину, маркером якої було зниження концентрації розчинних рецепторів до лептину в сироватці крові обстежених пацієнтів.

Таким чином, використання співвідношення рівня лептину до рівня розчинного рецептору до лептину, для ідентифікації лептинорезистентності, дозволить своєчасно виявляти контингент хворих з високим серцево-судинним ризиком.

Отже, збільшення ознак МС у хворих з ГХ асоціюється з зростанням проявів гіперлептинемії поряд з формуванням резистентності до лептину, маркером якої є зниження рівня лептинових рецепторів. Встановлено, що чим більшим було співвідношення рівня лептину до рівня sOB-R у хворих з ГХ та МС, тим більш глибокими були визначені порушення вуглеводного обміну, що може свідчити про тісний зв'язок гіперлептинемії та лептинорезистентності з формуванням кардіометаболічного ризику.

Матеріали розділу висвітлені в публікаціях:

1. Мітченко О.І. Лептинорезистентність у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та метаболічним синдромом / Мітченко О. І., Романов В. Ю., Кулик О. Ю., Шкрюба Г. О. // Український кардіологічний журнал. – 2014. – № 2. – С. 31–35. (Автор самостійно обстежив хворих, провів статистичну обробку даних та

підготовку статті до друку).

2. Мітченко О. І. Лептинорезистентність, стан вуглеводного та ліпідного обмінів у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та метаболічним синдромом / Мітченко О. І., Романов В. Ю., Кулик О. Ю. // Український кардіологічний журнал. – 2015. – № 2. – С. 58–64. (Автор самостійно обстежив хворих, провів статистичну обробку, порівняльний аналіз та інтерпретацію результатів дослідження, сформулював висновки, приймав участь у написанні і підготовці статті до друку).

3. Мітченко О. І. Лептинорезистентність, профіль артеріального тиску та структурно-функціональні характеристики міокарда у пацієнтів із гіпертонічною хворобою та метаболічним синдромом / О. І. Мітченко, В. Ю. Романов, О. Ю. Кулик, Л. В. Якушко // Український медичний часопис. – 2015. – № 4 (108) – С. 91–94. (Автор самостійно обстежив хворих, провів статистичну обробку даних та підготовку статті до друку).

4. Мітченко О. І. Гендерні та вікові відмінності рівнів лептину у пацієнтів з метаболічним синдромом / Мітченко О. І., Романов В. Ю., Кулик О. Ю., Чулаєвська І. В., Ілюшина Г. Я., Якушко Л. В. // Український кардіологічний журнал. – 2006. – Спец. вип. : матеріали Міжнар. форуму «Кардіологія вчора, сьогодні, завтра». – С. 136–140. (Здобувач особисто обстежив хворих, провів статистичну обробку даних, сформулював висновки, приймав участь у підготовці статті до друку).

5. Пат. 80492 Україна, МПК(2013.01) А61В 5/00. Спосіб прогнозування розвитку лептинорезистентності та пов'язаного з нею метаболічного синдрому / О. І. Мітченко, О. Ю. Кулик, В. Ю. Романов, Т. В. Беляєва, А. О. Логвіненко, І. В. Чулаєвська. – № 201301201 ; заявл. 31.01.13 ; опубл. 27.05.13, Бюл. № 10. (Автор самостійно обстежив хворих, провів статистичну обробку даних, приймав участь у підготовці заявки на патент).

6. Kulyk O. Leptin resistance in patients with hypertension and metabolic syndrome / O. Kulyk, O. Mitchenko, V. Romanov, I. Chulaevska, T. Belyaeva, A. Shkroba // Journal of Hypertension. – 2014. – Vol. 32. – P. e171. (Здобувач самостійно проводив всі обстеження пацієнтів, статистичну обробку даних та прийняв участь у написанні тез)

РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКУ МІЖ ЛЕПТИНОРЕЗИСТЕНТНІСТЮ ТА СЕРЦЕВО-СУДИННИМ РИЗИКОМ У ХВОРИХ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ ТА МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

Метою даного фрагменту роботи було вивчити взаємозв'язок між лептинорезистентністю та серцево-судинним ризиком у хворих з гіпертонічною хворобою та метаболічним синдромом.

Аналіз рівнів лептину та рецепторів до лептину у жінок з ГХ та МС продемонстрував, що найвищі рівні лептину ($61,96 \pm 9,51$ нг/мл) були зареєстровані у жінок 4 гр., до якої увійшли пацієнтки з ГХ, МС та ЦД з найвищими значеннями ІМТ, на відміну від рівнів лептину пацієнток 1 гр., без проявів порушень вуглеводного обміну ($27,99 \pm 5,65$ нг/мл). Навпаки концентрація sOb-R рецепторів була найвищою ($19,14 \pm 1,94$ нг/мл) у жінок 1 гр., і зменшувалась відповідно з збільшенням проявів порушень вуглеводного обміну та з збільшенням маси тіла. Таким чином, найнижча концентрація sOb-R рецепторів була виявлена у жінок з МС та ЦД, що увійшли до 4 групи ($14,44 \pm 1,60$ нг/мл). У жінок цієї групи був виявлений найбільший індекс маси тіла (ІМТ) ($33,03 \pm 1,52$ кг/м²), на відміну від жінок 1 гр., без порушень вуглеводного обміну у яких показник ІМТ був найнижчим серед порівнюваних груп і відповідно становив ($27,44 \pm 1,41$ кг/м²). Виявлено корелятивний зв'язок між рівнем лептину, ОТ ($r=0,52$, $p<0,001$) та ІМТ ($r=0,56$, $p<0,001$). Корелятивний зв'язок між вільним лептиновим індексом та ОТ становив ($r=0,60$, $p<0,0001$), з ІМТ ($r=0,61$, $p<0,0001$). Встановлено середній корелятивний зв'язок між рівнем лептину, загального холестерину ($r=0,49$, $p<0,001$), рівнем тригліцеридів ($r=0,32$, $p=0,036$) та зворотній корелятивний зв'язок з ХСЛПВЩ ($r=-0,47$, $p=0,014$) (Таблиця 5.1). Корелятивний зв'язок був вищим між вільним лептиновим індексом та цими ж показниками. Так корелятивний зв'язок між вільним лептиновим індексом та рівнем загального холестерину ($r=0,49$, $p<0,001$), рівнем тригліцеридів ($r=0,37$, $p<0,01$) та зворотній

корелятивний зв'язок з ХСЛПВЩ ($r=-0,56$, $p<0,0001$). Також відмічався корелятивний зв'язок лептину з рівнем глюкози ($r=0,34$, $p<0,05$) та вільного лептинового індексу з рівнем глюкози ($r=0,48$, $p<0,0001$). В групах виявлено корелятивний зв'язок між рівнем лептину, та САТ ($r=0,50$, $p<0,001$) і ДАТ ($r=0,41$, $p=0,04$). Корелятивний зв'язок між вільним лептиновим індексом та САТ становив ($r=0,46$, $p=0,002$) та ДАТ ($r=0,39$, $p<0,01$) відповідно.

Таблиця 5.1

Показники, які корелювали із рівнем лептину (за Спірменом) в жіночих групах.

Показник	Коефіцієнт кореляції			
	Жінки		Чоловіки	
	R	p	R	p
ІМТ	0,560	$p<0,01$	0,480	$p<0,05$
ОТ	0,520	$p<0,001$	0,420	$p<0,05$
Маса тіла	0,673	$p<0,0001$	0,572	$p<0,001$
Глюкоза	0,480	$p<0,0001$	0,340	$p=0,05$
Інсулін	0,488	$p<0,001$	0,440	$p=0,012$
НОМА	0,520	$p<0,0001$	0,475	$p=0,04$
ХС	0,490	$p<0,001$	0,320	$p<0,05$
ХС ЛПВЩ	-0,478	$p=0,014$	-0,387	$p=0,012$
Офісний САТ	0,500	$p<0,001$	0,550	$p<0,001$
Офісний ДАТ	0,410	$p=0,04$	0,320	$p=0,38$
Товщина МШП	0,433	$p=0,004$	0,331	$p=0,39$
Товщина Зст.	0,516	$p<0,0001$	0,380	$p=0,17$
ВТС	0,460	$p<0,001$	0,281	$p=0,39$
ММЛШ	0,463	$p=0,002$	0,331	$p=0,37$
ІММЛШ2	0,390	$p=0,012$	0,480	$p=0,004$

Схожа тенденція була отримана в чоловічих групах. Найвищу концентрацію рівнів лептину було виявлено у пацієнтів 4 гр., ($52,52\pm12,24$ нг/мл), до якої увійшли чоловіки з МС та ЦД, що достовірно відрізнялось від рівнів лептину пацієнтів 1 гр. ($12,42\pm2,73$ нг/мл) без порушень вуглеводного обміну. Прогресування ознак гіперлептинемії також асоціювалось з тенденцією до зменшення рівнів sOb-R рецепторів, які були найнижчими ($15,6\pm1,25$ нг/мл) у пацієнтів 4 гр., а найвищими у

пацієнтів 1гр. ($20,09 \pm 4,02$ нг/мл). У чоловіків 4 гр. був виявлений найбільший індекс маси тіла ($IMT = 35,70 \pm 0,91$ кг/м²). У чоловіків 1гр., без порушень вуглеводного обміну ІМТ був найнижчим серед порівнюваних груп і відповідно становив ($27,27 \pm 1,69$ кг/м²). Як і в жіночих групах було виявлено корелятивний зв'язок між рівнем лептину та САТ ($r = 0,55$, $p < 0,001$) та з рівнем ДАТ ($r = 0,32$, $p = 0,38$). Відповідно між вільним лептиновим індексом та цими показниками: з САТ ($r = 0,59$, $p < 0,0001$) та ДАТ ($r = 0,31$, $p = 0,39$). В чоловічих групах також виявлено корелятивний зв'язок між рівнем лептину, ОТ ($r = 0,42$, $p < 0,05$) та ІМТ ($r = 0,48$, $p < 0,05$) (Таблиця 5.2).

Таблиця 5.2

Показники, які корелювали із рівнем індексу вільного лептину (за Спірменом) в жіночих групах.

Показник	Коефіцієнт кореляції			
	Жінки		Чоловіки	
	R	p	R	p
ІМТ	0,610	$p < 0,0001$	0,440	$p < 0,05$
ОТ	0,600	$p < 0,0001$	0,360	$p = 0,016$
ОТ/ОС	0,344	$p = 0,026$	0,405	$p = 0,012$
Маса тіла	0,588	$p < 0,0001$	0,432	$p = 0,007$
Глюкоза	0,480	$p < 0,001$	0,480	$p < 0,05$
Інсулін	0,60	$p < 0,0001$	0,490	$p = 0,012$
НОМА	0,630	$p < 0,0001$	0,510	$p < 0,0001$
ХС	0,490	$p < 0,001$	0,360	$p = 0,027$
ХС ЛПВЩ	-0,560	$p < 0,0001$	-0,411	$p < 0,05$
Офісний САТ	0,460	$p = 0,002$	0,590	$p < 0,0001$
Товщина МШП	0,474	$p = 0,002$	0,388	$p = 0,016$
Товщина Зст.	0,557	$p < 0,0001$	0,358	$p = 0,027$
ВТС	0,460	$p = 0,002$	0,280	$p < 0,024$
ММЛШ	0,406	$p = 0,008$	0,371	$p = 0,024$
ІММЛШ2	0,460	$p = 0,002$	0,390	$p = 0,016$

Корелятивний зв'язок між вільним лептиновим індексом та ОТ становив ($r=0,36$, $p<0,05$) та ІМТ ($r=0,44$, $p<0,05$). Встановлено корелятивний зв'язок між рівнем лептину, та загального холестерину ($r=0,32$, $p<0,05$), корелятивний зв'язок між вільним лептиновим індексом та рівнем загального холестерину ($r=0,36$, $p<0,05$) відповідно. Також відмічався корелятивний зв'язок лептину з рівнем глюкози ($r=0,34$, $p=0,05$) та вільного лептинового індексу з рівнем глюкози ($r=0,48$, $p<0,05$) відповідно. Отже, в результаті проведеного аналізу виявлено корелятивний зв'язок лептину та вільного лептинового індексу з такими факторами серцево-судинного ризику, як ОТ, ІМТ, холестерин, тригліцериди, ХСЛПВЩ, глюкозою та рівнем артеріального тиску в жіночих та чоловічих групах.

З метою оцінки серцево-судинного ризику, всім хворим було проведено стратифікацію серцево-судинного ризику з використанням шкал SCORE, SCORE_{HDL} (з врахуванням ХЛПВЩ), SCORE_{BMI} (з врахуванням ІМТ), PROCAM, DRS, FRAMINGHAM. Відповідно до показника ССР, що було отримано при використанні шкал, хворі у групах були віднесені до однієї з чотирьох груп ризику – низького, помірного, високого чи дуже високого.

При використанні шкали SCORE, серед жінок 1-ої групи було виявлено 9 % пацієнток з низьким та 91% пацієнток з помірним ризиком, тоді, як у пацієнток 3-ої групи, до якої увійшли пацієнтки з ГХ, МС та порушеною толерантністю до вуглеводів 30% мали помірний ризик, 70% високий ризик; пацієнтки 4-ої групи, до якої увійшли пацієнтки з ГХ, МС та цукровим діабетом 100% мали дуже високий ризик відповідно (Таблиця 5.3). При використанні шкали SCORE_{HDL}, було виявлено 27 % пацієнток низького ризику та 73 % пацієнток помірного ризику в 1-ій групі; 20 % пацієнток помірного ризику, 80% високого ризику в 3-й групі; пацієнтки 4-ої групи 100% мали дуже високий ризик відповідно. При використанні шкали SCORE_{BMI}, було виявлено 18 % пацієнток низького ризику та 82 % пацієнток

помірного ризику в 1-ій групі; 20 % пацієток помірного ризику, 80 % пацієток високого ризику в 3-ій групі; пацієтки 4-ої групи 100% мали дуже високий ризик відповідно. (Таблиця 5.3). Найвищі рівні ССР в обох групах спостерігались при використанні шкали SCORE_{BMI}, що було пов'язано з наявністю надлишкової маси тіла та ожиріння в обстежуваних групах.

Таблиця 5.3

Стратифікація загального серцево-судинного ризику за допомогою шкали SCORE серед жінок

Шкала	Ризик	Відсоток пацієнтів у групах			
		1-а	2-а	3-я	4-а
SCORE	Низький (SCORE < 1 %)	9%	0	0	0
	Помірний (1 ≤ SCORE < 5 %)	91%	100%	30%	0
	Високий (5 ≤ SCORE < 10 %)	0	0	70%	0
	Дуже високий (≥ 10 %)	0	0	0	100%
SCORE _{HDL}	Низький (SCORE < 1 %)	27%	42%	0	0
	Помірний (1 ≤ SCORE < 5 %)	73%	58%	20%	0
	Високий (5 ≤ SCORE < 10 %)	0	0	80%	0
	Дуже високий (≥ 10 %)	0	0	0	100%
SCORE _{BMI}	Низький (SCORE < 1 %)	18%	33%	0	0
	Помірний (1 ≤ SCORE < 5 %)	82%	67%	20%	0
	Високий (5 ≤ SCORE < 10 %)	0	0	80%	0
	Дуже високий (≥ 10 %)	0	0	0	100%

Схожа тенденція виявлена в чоловічих групах. При використанні шкали SCORE, серед чоловіків 1-ої групи було виявлено 82 % пацієнтів з помірним та 18 % пацієнтів з високим ризиком, тоді, як у пацієнтів 3-ої групи, до якої увійшли пацієнти з ГХ, МС та порушеною толерантністю до вуглеводів 20% мали помірний ризик, 80% високий ризик; пацієнти 4-ої групи, до якої увійшли пацієнти з ГХ, МС та цукровим діабетом 100% мали дуже високий ризик відповідно (Таблиця 5.4). При використанні шкали SCORE_{HDL}, було виявлено 73 % пацієнтів помірного ризику та 27 % пацієнтів високого ризику в 1-ій групі; 30 % пацієнтів помірного ризику, 70% високого ризику в 3-й групі, пацієнти 4-ої групи 100% мали дуже високий ризик відповідно. При використанні шкали SCORE_{BMI}, було виявлено 46 % пацієнтів помірного ризику, 54 % пацієнтів високого ризику в 1-ій групі; 10 % пацієток помірного ризику, 90 % пацієнтів високого ризику в 3-ій групі; пацієнти 4-ої групи 100% мали дуже високий ризик відповідно. (Таблиця 5.4).

Таблиця 5.4

Стратифікація загального серцево-судинного ризику за допомогою шкали SCORE серед чоловіків

Шкала	Ризик	Відсоток пацієнтів у групах			
		1-а	2-а	3-я	4-а
SCORE	Низький ($\text{SCORE} < 1 \%$)	0	0	0	0
	Помірний ($1 \leq \text{SCORE} < 5 \%$)	82%	80%	20%	0
	Високий ($5 \leq \text{SCORE} < 10 \%$)	18%	20%	80%	0
	Дуже високий ($\geq 10 \%$)	0	0	0	100%
SCORE _{HDL}	Низький ($\text{SCORE} < 1 \%$)	0	0	0	0
	Помірний ($1 \leq \text{SCORE} < 5 \%$)	73%	60%	30%	0
	Високий ($5 \leq \text{SCORE} < 10 \%$)	27%	40%	70%	0
	Дуже високий ($\geq 10 \%$)	0	0	0	100%
SCORE _{BMI}	Низький ($\text{SCORE} < 1 \%$)	0	0	0	0
	Помірний ($1 \leq \text{SCORE} < 5 \%$)	46%	20%	10%	0
	Високий ($5 \leq \text{SCORE} < 10 \%$)	54%	80%	90%	0
	Дуже високий ($\geq 10 \%$)	0	0	0	100%

При використанні шкали PROCAM, у жінок 1-ої групи 100% пацієнтів мали низький ризик; в 3-ій групі 80% мали низький ризик, 20% високий ризик (Таблиця 5.5).

Таблиця 5.5

Серцево-судинний ризик за шкалою PROCAM серед жінок

Шкала	Ризик	Відсоток пацієнтів у групах			
		Жінки			
		1-а	2-а	3-я	4-а
PROCAM	Низький	100%	100%	80%	0
	Високий	0	0%	20%	100%

Серед чоловіків 1-ої групи також 100 % мали низький ризик, серед чоловіків 3-ої групи 70% мали низький ризик, 30% високий ризик. У чоловіків та жінок 4-ої групи 100% пацієнтів мали високий ризик розвитку гострих коронарних подій в найближчі 10 років (Таблиця 5.6).

Таблиця 5.6

Серцево-судинний ризик за шкалою PROCAM серед чоловіків

Шкала	Ризик	Відсоток пацієнтів у групах			
		Чоловіки			
		1-а	2-а	3-я	4-а
PROCAM	Низький	100%	90%	70%	0
	Високий	0	10%	30%	100%

При використанні шкали FRAMINGHAM, у жінок 1-ої групи 100% пацієнток мали низький ризик, в 3-ій групі 90% мали низький ризик, 10% високий ризик (Таблиця 5.7).

Таблиця 5.7

Серцево-судинний ризик за шкалою FRAMINGHAM

Шкала	Ризик	Відсоток пацієнтів у групах			
		Жінки			
		1-а	2-а	3-я	4-а
FRAMINGHAM	Низький	100%	100%	90%	0
	Високий	0	0	10%	100%

Серед чоловіків 1-ої групи також 100% пацієнтів мали низький ризик, в 3-ій групі 70% мали низький ризик та 30% високий ризик (Таблиця 5.8).

Таблиця 5.8

Серцево-судинний ризик за шкалою FRAMINGHAM

Шкала	Ризик	Відсоток пацієнтів у групах			
		Чоловіки			
		1-а	2-а	3-я	4-а
FRAMINGHAM	Низький	100%	100%	70%	0
	Високий	0	0	30%	100%

Нами проводилась стратифікація загального серцево-судинного ризику в залежності від САТ, ДАТ, наявності факторів ризику, безсимптомного ураження

органів-мішеней, діабету, хронічної хвороби нирок та клінічно манифестуючих серцево-судинних захворювань, згідно ESH 2013 (таблиця 5.9, 5.10)

Таблиця 5.9

Стратифікація загального кардіоваскулярного ризику (ESH 2013)

Шкала	Ризик	Відсоток пацієнтів у групах			
		Жінки			
		1-а	2-а	3-я	4-а
ESH 2013	Низький		8%		
	Помірний	91%	67%	70%	0
	Високий	9%	25%	30%	100%
	Дуже високий				

Таблиця 5.10.

Стратифікація загального кардіоваскулярного ризику (ESH 2013)

Шкала	Ризик	Відсоток пацієнтів у групах			
		Чоловіки			
		1-а	2-а	3-я	4-а
ESH 2013	Низький				
	Помірний	100%	90%	60%	
	Високий		10%	40%	100%
	Дуже високий				

У жінок 1-ої групи 91% пацієнок мали помірний ризик, 9% високий; в 3-ій групі 70% мали помірний ризик, 30% високий ризик (Таблиця 5.9). Серед чоловіків 1-ої групи 100% пацієнтів мали помірний ризик, в 3-ій групі 60% мали помірний ризик та 40% високий ризик (Таблиця 5.10).

При використанні шкали DRS, у жінок 1-ої групи 73% пацієнок мали низький ризик, 27% високий ризик; в 3-ій групі 20% мали низький ризик, 80% високий ризик. (Таблиця 5.11). Серед чоловіків 1-ої групи 91% мали низький ризик, 9% мали високий ризик. Серед чоловіків 3-ої групи 10% мали низький ризик, 90% високий ризик.

Таблиця 5.11

Серцево-судинний ризик за шкалою DRS

Шкала	Ризик	Відсоток пацієнтів у групах			
		Жінки			
		1-а	2-а	3-я	4-а
DRS	Низький	73%	50%	20%	0
	Високий	27%	50%	80%	100%
Шкала	Ризик	Відсоток пацієнтів у групах			
		Чоловіки			
		1-а	2-а	3-я	4-а
DRS	Низький	91%	60%	10%	0
	Високий	9%	40%	90%	100%

Отже, найчастіше високий ризик визначався у групах жінок та чоловіків 3-ої групи з ГХ, МС та ПТГ, пацієнти 4-ої групи мали дуже високий ризик в 100%, так як цю групу склали пацієнти з ГХ, МС та ЦД. Додаткове використання шкал SCORE, що враховує ІМТ мало переваги, що було пов'язано з наявністю надлишкової маси тіла та ожиріння в обстежуваних групах. В групах, виявлення ССР за європейськими шкалами ризику асоціювалось з зростанням проявів лептинорезистентності, за визначенням ВЛІ від $31,67 \pm 0,33$ в групі жінок з ГХ, МС без порушень вуглеводного обміну до $4,77 \pm 0,8$ в групі жінок з ГХ, МС та ЦД та з $0,73 \pm 0,19$ до $3,93 \pm 1,2$ в чоловічих групах відповідно. Аналіз ризику мікро- та макросудинних ускладнень при ЦД за шкалою IRIS-II показав, що у жінок 4 групи з ГХ, МС та ЦД 70 % пацієнток мали високий ризик ускладнень, тоді як в чоловічих групах 60 % відповідно. Це асоціювалось з найбільшими проявами лептинорезистентності, за визначенням ВЛІ, який становив $5,45 \pm 1,09$ в групі жінок високого ризику за шкалою IRIS-II, проти жінок низького ризику за цією ж шкалою, у яких цей показник становив $3,1 \pm 0,5$. Схожа тенденція відмічалась в чоловічих групах, у яких ВЛІ становив $4,5 \pm 1,6$ в групі чоловіків високого ризику за шкалою IRIS-II, проти чоловіків низького ризику $3,4 \pm 1,3$ відповідно.

В результаті проведеного аналізу виявлено, що у хворих з ГХ та МС лептинорезистентність асоціюється з більшою кількістю виявлення факторів ССР. Встановлено корелятивний зв'язок між ВЛІ та факторами ССР такими, як ОТ,

ІМТ, ХС, ТГ, ХСЛПВЩ, глюкозою та рівнем АТ в жіночих та чоловічих групах. Визначено, що обрахування серцево-судинного ризику у хворих з ГХ та МС за стандартною шкалою SCORE не дозволяє максимально виділити когорту хворих з високим серцево-судинним ризиком, оскільки не враховує вплив на його рівень надлишкової маси тіла та порушень вуглеводного обміну. Додаткове використання шкал PROCAM, FRAMINGHAM, DRS дозволяє оптимізувати виявлення хворих з високим та дуже високим кардіометаболічним ризиком.

Матеріали розділу висвітлені в публікаціях:

1. Кулик О.Ю. Лептинорезистентність та серцево-судинний ризик у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та метаболічним синдромом / Кулик О. Ю., Мітченко О. І., Романов В. Ю., Якушко Л. В. // Український кардіологічний журнал. – 2015. – № 5. – С. 85–92. (Автор самостійно обстежив хворих, провів статистичну обробку даних та підготовку статті до друку).

2. Мітченко О.І. Лептинорезистентність у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та метаболічним синдромом / Мітченко О. І., Романов В. Ю., Кулик О. Ю., Шкрюба Г. О. // Український кардіологічний журнал. – 2014. – № 2. – С. 31–35. (Автор самостійно обстежив хворих, провів статистичну обробку даних та підготовку статті до друку).

3. Мітченко О.І. Лептинорезистентність, профіль артеріального тиску та структурно-функціональні характеристики міокарда у пацієнтів із гіпертонічною хворобою та метаболічним синдромом / О. І. Мітченко, В. Ю. Романов, О. Ю. Кулик, Л. В. Якушко // Український медичний часопис. – 2015. – № 4 (108) – С. 91–94. (Автор самостійно обстежив хворих, провів статистичну обробку даних та підготовку статті до друку).

4. Мітченко О. І. Лептинорезистентність, стан вуглеводного та ліпідного обмінів у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та метаболічним синдромом / Мітченко О. І., Романов В. Ю., Кулик О. Ю. // Український кардіологічний журнал. – 2015. – № 2. – С. 58–64. (Автор самостійно обстежив хворих, провів статистичну обробку, порівняльний аналіз та інтерпретацію результатів дослідження, сформулював висновки, приймав участь у написанні і підготовці статті до друку).

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

За результатами епідеміологічних та клінічних спостережень ожиріння залишається одним з основних факторів серцево-судинного ризику (ССР). Останнім часом велика увага приділяється проблемам формування метаболічного синдрому в осіб з надлишковою масою тіла та серцево-судинною патологією, що обумовлено результатами ряду широкомасштабних багатоцентрових досліджень Buffalo Health Study, Framingham Study, XENDOS, які показали тісний взаємозв'язок між ожирінням, артеріальною гіпертензією і дисліпідемією, а також у зв'язку з високою поширеністю метаболічного синдрому серед населення. Ожиріння, поширеність якого неухильно зростає в усьому світі тісно пов'язане з ростом смертності і частоти розвитку цукрового діабету, артеріальної гіпертензії, серцево-судинних і онкологічних захворювань. З 90-х років XX сторіччя розпочато вивчення ендокринної функції жирової тканини, зокрема, лептину – гормону, який секретується жировими клітинами та циркулює в крові у вільній та зв'язаній формах [9]. В фізіологічних умовах лептин відіграє провідну роль у попередженні розвитку ожиріння: при його зростанні, за рахунок передачі сигналу у гіпоталамус та активації специфічних центрів, зменшується відчуття голоду та збільшується витрата енергії. Проте, при ожирінні збільшення секреції лептину не призводить до посилення його ефектів у зв'язку з розвитком лептинорезистентності та гальмуванням пострецепторних механізмів проведення гормонального сигналу [21,22]. Серед науковців існує неоднозначність уявлень щодо активності лептину та його взаємозв'язку з кардіометаболічними факторами ризику, що обумовлює необхідність подальшого дослідження ендокринної функції жирової тканини з метою стратифікації хворих високого кардіометаболічного ризику, що зумовило проведення даного дослідження.

Метою дослідження була розробка шляхів оптимізації оцінки кардіометаболічного ризику серед пацієнтів з ГХ та МС за рахунок визначення ендокринної активності жирової тканини, шляхом аналізу рівнів лептину, розчинних рецепторів до лептину та їх співвідношення в поєднанні з традиційними факторами ризику. Для досягнення мети були поставлені задачі:

1. Провести аналіз поширеності артеріальної гіпертензії, порушень ліпідного та вуглеводного обмінів в міській популяції України залежно від ступеню та типу ожиріння.
2. Оцінити взаємозв'язок між лептинорезистентністю, профілем артеріального тиску та структурно-функціональними характеристиками міокарда у хворих з ГХ та МС.
3. Вивчити рівні лептину, розчинних рецепторів до лептину та їх співвідношення, з урахуванням гендерних відмінностей у хворих з ГХ та МС в залежності від ступеня ожиріння та порушень ліпідного і вуглеводного обмінів.
4. Вивчити взаємозв'язок між лептинорезистентністю та серцево-судинним ризиком у хворих з ГХ та МС.

Проведене дослідження включало аналіз популяційного дослідження в м. Дніпропетровськ, який стосувався 1000 респондентів (468 чоловіків та 532 жінки) в віці 30-69 років, в залежності від ступеню та типу ожиріння та обстеження 160 пацієнтів з ГХ, II стадії, 1–2 ступеня та МС на базі відділення дисліпідемій ДУ «Національного наукового центру «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України. Проведено аналіз епідеміологічних характеристик міської популяції залежно від ступеню та типу ожиріння, окремо для чоловіків ($n=468$) та жінок ($n=532$). Респонденти були поділені на наступні групи: 1-у групу обстежених склали пацієнти з нормальною масою тіла ($n=291$); до 2-ї групи увійшли пацієнти з надлишковою масою тіла ($n=383$); до 3-ї групи пацієнти ожирінням I ст. ($n=234$); до 4-ї групи пацієнти з ожирінням II ст. – III ст. ($n=92$). Кожна група була розподілена на підгрупи в залежності від віку: 30–39 років, 40–49 років, 50–59 років, 60–69 років. Також респонденти були розподілені в залежності від типу абдомінального ожиріння (АО) визначеного за критеріями ESC (2012) та АНА (2013). Жінки були розподілені на групи з ОТ < 80 см ($n=107$), та з ОТ ≥ 80 см ($n=425$); та групи з ОТ < 88 см ($n=213$) та ОТ ≥ 88 см ($n=319$) відповідно. Чоловіки розділені на групи з ОТ < 94 см ($n=176$), з ОТ ≥ 94 см ($n=292$) та з ОТ < 102 см ($n=299$) і ОТ ≥ 102 см ($n=169$) відповідно.

На другому етапі роботи на базі відділення дисліпідемій ДУ «Національного Наукового центру «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН

України проведено обстеження 160 пацієнтів з ГХ та МС, 90 жінок (середній вік $53,09 \pm 0,7$), 70 чоловіків (середній вік $53,01 \pm 1,1$).

Критерії включення в дослідження: хворі на гіпертонічну хворобу з метаболічним синдромом.

Критерії виключення з дослідження: наявність клінічних проявів ІХС, СН II–III ст., важких хронічних супутніх захворювань.

Діагноз ГХ встановлювався відповідно до рекомендацій Європейського товариства з вивчення гіпертензії (ESH)/Європейського товариства кардіологів (ESC) у 2013 році, та рекомендаціями Української асоціації кардіологів (2011, 2014 рр.) на основі комплексу клінічних, лабораторних та інструментальних методів досліджень. У 160 (100 %) пацієнтів було діагностовано ГХ II стадії, ступінь 1–2. У 84 пацієнтів визначали рівень SOB-R рецепторів, серед них 43 жінки (середній вік $54,06 \pm 0,5$) та 41 чоловік (середній вік $52,44 \pm 1,0$). Беручи до уваги гендерні норми рівнів лептину, складені наступні клінічні групи окремо для жінок та чоловіків: 1-у групу обстежених склали пацієнти з ГХ та МС без порушень вуглеводного обміну; до 2-ї групи увійшли пацієнти з ГХ, МС та інсулінорезистентністю (ІР) без ЦД та ПТГ; до 3-ї групи пацієнти з ГХ, МС та порушеною толерантністю до вуглеводів (ПТГ); до 4-ї групи пацієнти з ГХ, МС та цукровим діабетом (ЦД). Також пацієнти були розподілені на групи : 1-а – пацієнти з ГХ, МС і надлишковою масою тіла; 2-а – пацієнти з ГХ, МС і ожирінням I ст.; 3-а – пацієнти з ГХ, МС і ожирінням II ст.; 4-а – пацієнти з ГХ, МС і ожирінням III ст. При подальшому аналізі пацієнти були розподілені на 3 клінічні групи в залежності від віку: 1 – хворі з ГХ та МС < 50 років; 2 – хворі з ГХ та МС 50–55 років; 3 – хворі з ГХ та МС > 55 років. Для вирішення поставлених у роботі задач всім пацієнтам проводили комплекс клінічних, інструментальних та лабораторних досліджень. Методи дослідження включали антропометричні обстеження (зріст, маса тіла, ІМТ, окружність талії і стегон (ОТ, ОС) та їх співвідношення); добове моніторування АТ (ДМАТ); двомірна ехокардіографія; стан вуглеводного обміну на підставі дослідження рівнів глюкози та інсуліну крові натщесерце (з визначенням індексу НОМА); ліпідний профіль за допомогою визначення рівнів ЗХС (загального холестерину), ТГ (тригліцеридів),

ХСЛПВЩ, ХЛПНЩ (холестерину ліпопротеїнів низької щільності); визначення рівнів лептину, розчинних рецепторів до лептину з подальшим розрахунком їх співвідношення - Л/розчинні рецептори до лептину, статистичний аналіз отриманих результатів з обрахуванням серцево-судинного ризику за стандартними шкалами.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програмного забезпечення Exel (Microsoft Office 2010, США) та за допомогою процесора програмного забезпечення IBM Statistics SPSS 17 з виконанням наступних аналізів: стандартні методи описової статистики, визначення коефіцієнта достовірності-Р. Відмінність вважали достовірною при $P < 0,05$. Достовірність отриманих даних вираховували методом парного двохвибіркового тесту з використанням t-критерію Стюдента для середніх величин. Також проводили кореляційний аналіз за Spearman та багатофакторний регресійний аналіз. Кореляцію між двома варіантами вважали достовірною при рівні вірогідності $p < 0,05$. Сила кореляційного зв'язку (r) вважалася прямою сильною при $0,7 \leq r \leq 0,99$, середньою при $0,3 \leq r \leq 0,69$ та слабкою при $0,2 \leq r \leq 0,49$.

Як відомо, у ХХІ столітті проблема надмірної ваги та ожиріння, а також вплив їх на формування серцево-судинного ризику, стає все більш актуальною. За даними популяційного дослідження, яке проводилось м. Дніпропетровськ нормальну масу тіла мали лише 29,3% населення, а 70,7% мали сумарно надлишкову масу тіла та ожиріння I-III ступеню. Серед них надлишкову масу тіла мали 39,18 % , ожиріння I ступеню 22,75% , ожиріння II ступеню 7,78% та ожиріння III ступеню -1,03% населення. В останні роки відзначається постійне збільшення числа осіб із зайвою масою тіла, особливо серед працездатного населення. Як відомо, надлишкова вага є незалежним фактором, який провокує серцево-судинні захворювання, а ожиріння ставлять в один ряд із такими факторами ризику як підвищення артеріального тиску та куріння. Враховуючи той факт, що в Україні існує дефіцит широкомасштабних популяційних досліджень кардіометаболічних факторів ризику, метою даного дослідження був субаналіз поширеності та виявлення артеріальної гіпертензії серед когорти респондентів з надлишковою масою тіла та ожирінням, в залежності від ступеню та типу ожиріння в рамках великого популяційного визначення факторів

ризика, проведеного нами в Україні на міській популяції в 2009-2013 рр. [166]. У багатьох клінічних дослідженнях встановлено взаємозв'язок між підвищенням АТ і збільшенням маси тіла [167]. Дослідження Community Hypertension Evaluation Clinic Study за оцінкою взаємозв'язку ожиріння з артеріальною гіпертензією показало, що ймовірність підвищення АТ у осіб середнього віку (40-64 роки) з надмірною масою тіла була на 50 % вище, ніж в осіб з нормальною масою тіла, і вдвічі вище, ніж в осіб того ж віку, але з дефіцитом маси тіла [168].

Серед обстежених чоловіків та жінок відмічається зменшення відсотку респондентів з нормальною масою тіла з віком. Так, в віковій когорті 30-39 років відсоток чоловіків з нормальною масою тіла становив $(36,9 \pm 4,3)$, тоді як серед чоловіків 60-69 років він зменшився до $(28,6 \pm 6,7)$ ($P < 0,01$). Відсоток жінок з нормальною масою тіла віком 30-39 років становив $(47,7 \pm 4,8)$ і відповідно, зменшувався з віком. В віковій когорті 60-69 років відсоток жінок з нормальною масою тіла становив $(16,9 \pm 3,6)$ ($P < 0,01$). В цілому спостерігалась тенденція до збільшення відсотку респондентів з надлишковою масою тіла та ожирінням з віком обстежуваних, як серед чоловіків, так і серед жінок.

В основі розвитку АГ при ожирінні лежить ІР. В багатьох дослідженнях відзначена позитивна кореляція між рівнем артеріального тиску і концентрацією інсуліну в крові. На тлі гіперінсулінемії посилюється зворотний транспорт натрію і води в нирках, що призводить до гіперволемії. Вважають, що ІР призводить до зниження активності мембранного ферменту $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ - залежної АТФ-ази, що веде до накопичення іонів Na^+ всередині клітин, в тому числі і в гладком'язевих елементах судин та підвищує їх чутливість до пресорної дії катехоламінів і ангіотензину. Однак це не єдиний механізм участі гіперінсулінемії в дестабілізації АТ. Інсулін бере участь в регуляції активності СНС у відповідь на прийом їжі. Підвищення активності центральних відділів СНС призводить до гіперсимпатикотонії на периферії. В теперішній час вивчення нейробіології ожиріння показало, що у хворих на ожиріння, активність СНС в кровоносних судинах нирок і скелетних м'язах збільшена, що підтверджує нейрогенний характер АГ при ожирінні. Активація САС при ожирінні в основному є наслідком ІР в

результаті зменшення розподілу щільності інсулінових рецепторів на збільшених за розмірами і кількісно адипоцитах, а також надлишкової продукції лептину. Стимуляція активності САС призводить до стимуляції тканинних факторів росту, що веде до гіпертрофії елементів судинної стінки - зокрема м'язової оболонки і інтими. Підвищення тонуусу САС супроводжується активацією РААС, що сумарно призводить до підвищення артеріального тиску[169,170].

В проведеному популяційному дослідженні артеріальна гіпертензія виявлена у 45,7% обстежених, за гендерним розподілом у 37,6% чоловіків та 52,8% жінок. Серед обстежених з нормальною масою тіла (291 особа), артеріальна гіпертензія виявлена у 87 респондентів, що складає 29,8 %. Відмічалось прогресивне збільшення виявлення АГ у респондентів з нормальною масою тіла в віковому аспекті. Так, у респондентів в віковій групі 30-39 років, до якої увійшло 97 респонденти АГ виявлена у 14 осіб, що становить 14,4% випадків в данній віковій категорії; у віці 40-49 років, до якої увійшло 65 респондентів, АГ виявлена у 17 осіб, що складає 26,2%; в віковій когорті 50-59 років було зареєстровано 90 респондентів, серед них у 36 осіб була виявлена АГ, що становить 40,0% і у віці 60-69 років, до якої увійшло 39 респонденти, у 20 зареєстрована АГ, тобто розповсюдженість АГ досягла 51,3%. Серед осіб з надлишковою масою тіла (383 респонденти), у 180 респондентів виявлена АГ, що становить 46,9% тобто на 17,1 % більше ніж у респондентів з нормальною масою тіла. У респондентів з надлишковою масою тіла в віковій групі 30-39 років, до якої увійшло 90 респондентів АГ виявлена у 28 осіб, що становить 31,1 % випадків в данній віковій категорії; у віковій когорті 40-49 років, до якої увійшло 95 респондентів, у 38 зареєстрована АГ, тобто у 40,0 % обстежених; в віковій категорії 50-59 років, до якої увійшло 130 осіб, у 67 виявлена АГ, що становить 51,2% ; і в віці 60-69 років, до якої увійшло 68 респондентів, у 47 виявлена АГ, отже, розповсюдженість АГ досягнула 69,5 %. В цілому, зі збільшенням маси тіла та віком спостерігалось збільшення загального показника виявлення АГ в популяції.

Серед осіб з ожирінням І ступеню (234 респонденти), у 146 обстежених виявлена АГ, що становить 62,3%. У респондентів з ожирінням І ступеня в віковій

групі 30-39 років, до якої увійшло 40 осіб, АГ виявлена у 17, що становить 42,5 %; в віці 40-49 років, до якої увійшло 49 респондентів, у 21 зареєстрована АГ, що складає 42,0%; в віковій категорії 50-59 років, до якої увійшов 101 респондент, в 71 виявлена АГ, що становить – 69,6%; і в віці 60-69 років, що складалась з 45 осіб, у 37 діагностувалась АГ, отже, розповсюдженість АГ досягнула 82,2% .

Серед осіб з ожирінням II- III ступеня (92 респонденти), у 69 зареєстрована АГ, що становить 75,0% . У респондентів з ожирінням II- III ступеня в віковій групі 30-39 років, до якої увійшло 14 осіб, АГ виявлена у 9 респондентів, що становить 60,0 %; в віці 40-49 років, до когорти яких увійшов 21 респондент, в 15 виявлена АГ, що складає 71,4%; в віковій категорії 50-59 років, до якої увійшла 41 особа, в 30 зареєстрована АГ, що становить 73,1 % та в віковій когорті 60-69 років, що складалась з 16 осіб, у 15 була зареєстрована АГ, тобто розповсюдженість АГ досягнула 93,7%.

Так, серед обстежених з нормальною масою тіла артеріальна гіпертензія за гендерним розподілом виявлена у 30,2% чоловіків та 29,5% жінок. У респондентів в віковій групі 30-39 років у 15,6% чоловіків та 13,5% жінок; в віковій групі 40-49 років у 29,4% чоловіків та 22,5% жінок; в віковій когорті 50-59 років – в 40,0% чоловіків та 40,0 % жінок, та в віці 60-69 років розповсюдженість АГ становила 40,0% у чоловіків та 63,2% у жінок. Таким чином, у респондентів з нормальною масою тіла відсоток виявлення артеріальної гіпертензії був вищим серед чоловіків і збільшувався з віком, проте в жіночій когорті зареєстровано більш стрімке виявлення АГ з віком обстежених.

Серед осіб з надлишковою масою тіла за гендерним розподілом АГ виявлена у 41,3% чоловіків та 52,6 % жінок. У респондентів з надлишковою масою тіла в віковій групі 30-39 років у 30,4% чоловіків та 32,4 % жінок; в віці 40-49 років – у 46,2 % чоловіків та 32,6 % жінок; в віковій категорії 50-59 років – у 39,3% чоловіків та 60,2 % жінок і в віці 60-69 років розповсюдженість АГ досягнула 60 % чоловіків та 75,0 % у жінок. В когорті обстежених з надлишковою масою тіла, починаючи з 50-59 років зареєстровано переважання виявлення АГ серед жінок, і в віковій категорії 60-69 років цей показник становив 75,0%, на відміну від чоловіків –

60,0%. В цілому, зі збільшенням маси тіла та віком спостерігалось збільшення загального показника виявлення АГ в популяції.

Серед осіб з ожирінням I ступеню за гендерним розподілом АГ зареєстрована в 59,1% чоловіків та 64,2% жінок. У респондентів з ожирінням I ступеня в віковій групі 30-39 років АГ виявлена у 26,3% чоловіків та 57,1% жінок; в віці 40-49 років – у 50,0% чоловіків та 25,0% жінок, в віковій категорії 50-59 років – у 77,8% чоловіків та 65,2% жінок і в віці 60-69 років розповсюдженість АГ досягнула 72,7% у чоловіків та 85,3% у жінок.

Серед осіб з ожирінням II- III ступеня артеріальна гіпертензія виявлена у 75,0% чоловіків та 80,0 % жінок. У респондентів з ожирінням II- III ступеня в віковій групі 30-39 років АГ виявлена у 62,5% чоловіків та 57,1% жінок; в віці 40-49 років – у 55,5% чоловіків та 83,3% жінок, в віковій категорії 50-59 років у 75% чоловіків та 75,0% жінок і в віці 60-69 років розповсюдженість АГ досягнула 66,7% у чоловіків та 100% у жінок.

За результатами проведеного аналізу, зі збільшенням маси тіла та віком спостерігалось збільшення загального показника виявлення АГ в популяції.

На другому етапі нашої роботи ми проаналізували виявлення артеріальної гіпертензії в міській популяції України в залежності від типу ожиріння. Дані результати були проаналізовані в залежності від типу абдомінального ожиріння визначеного за критеріями АНА (2013) та ESC (2012). Так, відповідно до Європейських критеріїв серед жінок з ОТ < 80см (107 респондентів), у 29,9 % виявлена артеріальна гіпертензія. Тоді, як у жінок з ОТ $\geq$ 80см (425 респондентів) артеріальна гіпертензія виявлена у 57,2 % жінок. За результатами аналізу відповідно АНА (2013), у жінок з ОТ < 88 см (213 респондентів) АГ виявлена у 33,8 %, а з ОТ $\geq$ 88см (319 респондентів) АГ виявлена у 63,6 %. Отримані дані свідчать, про те, що при визначенні абдомінального ожиріння за обома критеріями спостерігається збільшення частоти виявлення АГ серед жінок міської популяції України при виникненні даного фактору ризику.

Схожа тенденція спостерігалась і серед чоловіків. Так, за критеріями Європейського товариства кардіологів (2012), серед чоловіків з ОТ < 94 см (176

респондентів), у 22,2% виявлена артеріальна гіпертензія. Тоді, як у чоловіків з $OT \geq 94$ см (292 респонденти) артеріальна гіпертензія виявлена у 44,1 %. За результатами аналізу відповідно АНА (2013), у обстежених чоловіків з $OT < 102$ см (299 респондентів) АГ виявлена у 28,7 %, а з $OT \geq 102$ см (169 респонденти) АГ виявлена у 47,3%. Наші дані співпадають з даними міжнародних досліджень, в яких доведена позитивна кореляція між ОТ та АГ. За даними Фремінгемського дослідження, ОТ на 1 см призводить до підвищення АТ приблизно на 1 мм рт. ст. [4].

В результаті проведеного аналізу визначено, що в проаналізованій міській популяції населення України нормальну масу тіла мали лише 29,3% населення, а 70,7% мали сумарно надлишкову масу тіла та ожиріння I-III ступеню. Відмічалась тенденція до збільшення поширеності надлишкової маси тіла та ожиріння з віком обстежуваних, як серед чоловіків, так і серед жінок. Встановлено, що з збільшенням маси тіла та віком зростає виявлення АГ в популяції. Відсоток виявлення АГ в популяції збільшився з 29,8% при нормальній масі тіла до 75% при ожирінні II-III ступенів. Виявлено, що незалежно від статі, поява та прогресування абдомінального типу ожиріння асоціюється зі збільшенням виявлення артеріальної гіпертензії. Так, відповідно до Рекомендацій ESC (2012 р.), у жінок з $OT \geq 80$ см артеріальна гіпертензія виявлена у 57,2 %, у чоловіків з $OT \geq 94$ см у 44,1 %. За критеріями АНА (2013) у жінок з $OT \geq 88$ см АГ виявлена у 63,6 %, у чоловіків з $OT \geq 102$ см у 47,3% відповідно.

Дані Національного інституту здоров'я США свідчать, що з підвищенням ІМТ прогресивно підвищується концентрація ЗХС, що значно підвищує ризик розвитку ІХС. Основним предиктором розвитку дисліпідемії при ожирінні вважають набуту ІР. Вільні жирні кислоти (ВЖК), що вивільняються внаслідок інтенсивного ліполізу в вісцеральних адипоцитах у великій кількості надходять у ворітну вену і печінку. В умовах ІР і надлишку ВЖК порушується обмін ліпідів, збільшується продукція ХСЛПНЩ, ТГ та зниження вмісту ХСЛПВЩ і розвивається атерогенна дисліпідемія. Часте поєднання АГ і дисліпідемії пояснюють також

безпосереднім впливом гіперхолестеринемії та дисліпопротеїнемії на тонус периферичних судин і, отже, і на рівень АТ [170,171,172].

Встановлено, що поширеність гіперхолестеринемії в міській популяції складає в середньому 69,4 % (62,3% у чоловіків та 71,8% у жінок). При цьому зареєстровано збільшення поширеності з віком. Серед респондентів з нормальною масою тіла (291 особа), ізольована гіперхолестеринемія була виявлена у 50,2%. Відмічалось збільшення виявлення ізольованої гіперхолестеринемії у респондентів з нормальною масою тіла в віковому аспекті. Так, у респондентів в віковій групі 30-39 років, ізольована гіперхолестеринемія виявлена у 41,2%; в віці 40-49 років у 50,8% ; в віковій групі 50-59 років у 60%, та в віковій когорті 60-69 років у 48,7% відповідно.

Серед осіб з надлишковою масою тіла (383 респонденти), у 42,6% виявлена ізольована гіперхолестеринемія. У респондентів з надлишковою масою тіла в віковій групі 30-39 років ізольована гіперхолестеринемія виявлена у 30%; у віковій когорті 40-49 років у 44,2 % обстежених; в віковій категорії 50-59 років у 49,6%; і в віці 60-69 у 43,5% відповідно.

Серед осіб з ожирінням I ступеню (234 респонденти), у 37,1% виявлена ізольована гіперхолестеринемія. У респондентів з ожирінням I ступеня у віковій групі 30-39 років ізольована гіперхолестеринемія виявлена в 45% випадків; в віці 40-49 років у 36%, в віковій категорії 50-59 років у 33,3% випадків; і в віці 60-69 у 40% відповідно.

Серед осіб з ожирінням II ступеня (83 респонденти), у 26,5% виявлена ізольована гіперхолестеринемія. У респондентів з ожирінням II ступеня у віковій групі 30-39 років, ізольована гіперхолестеринемія виявлена у 38,5% випадків; в віковій когорті 40-49 років у 15,8%; в віковій категорії 50-59 років у 63,2%; та в віці 60-69 років ізольована гіперхолестеринемія виявлена у 23,1%.

Серед осіб з ожирінням III ступеня (9 респондентів), ізольована гіперхолестеринемія виявлена у 33,3%. В віковому аспекті дана група не розглядалась, враховуючи малу кількість респондентів з ожирінням III ступеня.

Аналогічний аналіз проведено з урахуванням гендерних відмінностей в групах з надлишковою масою тіла та різними ступенями ожиріння.

Так, серед респондентів з нормальною масою тіла, за гендерним розподілом ізольована гіперхолестеринемія була виявлена в 45,6% чоловіків та 54,9% жінок. У респондентів в віковій групі 30-39 років в 44,4% чоловіків та 38,5% жінок, в віці 40-49 років в 44,1% чоловіків та 58,1% жінок, в віковій категорії 50-59 років – в 56% чоловіків та 65% жінок і в віці 60-69 років розповсюдженість ізольованої гіперхолестеринемії виявлена у 25% чоловіків та 73,7% жінок. Таким чином, у респондентів з нормальною масою тіла відсоток виявлення ізольованої гіперхолестеринемії був вищим серед жінок і збільшувався з віком обстежених.

Серед осіб з надлишковою масою тіла за гендерним розподілом ізольована гіперхолестеринемія виявлена в 29,6% чоловіків та 55,2% жінок. У респондентів з надлишковою масою тіла в віковій групі 30-39 років в 25% чоловіків та 38,2% жінок; в віці 40-49 років в 30,8% чоловіків та 60,5% жінок; в віковій категорії 50-59 років в 35,7% чоловіків та 60,3% жінок і в віці 60-69 років розповсюдженість ізольованої гіперхолестеринемії становила 24% у чоловіків та 54,6% у жінок.

Серед осіб з ожирінням I ступеня ізольована гіперхолестеринемія виявлена у 30% чоловіків та 41,6% жінок. У респондентів з ожирінням I ступеня у віковій групі 30-39 років в 26,3% чоловіків та 61,9% жінок, в віці 40-49 років в 47,1% чоловіків та 12,5% жінок, в віковій категорії 50-59 років в 58,3% чоловіків та 19,7% жінок і в віці 60-69 років розповсюдженість ізольованої гіперхолестеринемії становила 27,3% у чоловіків та 44,1% у жінок.

Серед осіб з ожирінням II ступеня за гендерним розподілом ізольована гіперхолестеринемія виявлена у 20% чоловіків та 30,2% жінок. У респондентів з ожирінням II ступеня у віковій групі 30-39 років ізольована гіперхолестеринемія виявлена у 25% чоловіків та 60% жінок, в віці 40-49 років в 11,1% чоловіків та 20 жінок, в віковій категорії 50-59 років – в 25% чоловіків та 80,8% жінок і в віці 60-69 років розповсюдженість ізольованої гіперхолестеринемії становила 0% у чоловіків та 25% у жінок.

Серед осіб з ожирінням III ступеня ізольована гіперхолестеринемія виявлена у 0 % чоловіків та у 43,9 % жінок.

Гіпертригліцеридемія ($> 1,7\%$ моль / л) виявлена в середньому у третини обстежених респондентів або в $31,7\%$ випадків ($35,6\%$ чоловіків і $26,2\%$ жінок). Як для чоловіків, так і для жінок відзначено збільшення гіпертригліцеридемії з віком. Ізольована гіпертригліцеридемія ($> 1,7$ ммоль/л) виявлена в $3,8\%$ респондентів з нормальною масою тіла, серед них у $6,7\%$ чоловіків та $0,7\%$ жінок. В віковій групі 30-39 років у обстежених з нормальною масою тіла ізольована гіпертригліцеридемія виявлена у $5,2\%$ випадків, (серед чоловіків в 0% та $11,1\%$ у жінок); в віці 40-49 років в $4,6\%$, (у $5,9\%$ чоловіків та $3,2\%$ жінок); в віковій категорії 50-59 років в $2,2\%$, (у 4% чоловіків та 0% жінок) і в віці 60-69 років розповсюдженість ізольованої гіпертригліцеридемії становила $2,6\%$, (у $5,0\%$ чоловіків та 0% жінок).

Нами проаналізовано розповсюдженість ізольованої гіпертригліцеридемії у осіб з надлишковою масою тіла. Серед обстежених цієї когорти у $3,7\%$ виявлена ізольована гіпертригліцеридемія, у $5,3\%$ чоловіків та $2,1\%$ жінок. У респондентів з надлишковою масою тіла в віковій групі 30-39 років ізольована гіпертригліцеридемія виявлена у $6,7\%$ випадків, (у $3,6\%$ чоловіків та $11,8\%$ жінок); в віці 40-49 років – в $3,2\%$, (у $5,85\%$ чоловіків та 0% жінок); в віковій категорії 50-59 років – в $3,1\%$, (у $7,1\%$ чоловіків та 0% жінок) і в віці 60-69 років розповсюдженість ізольованої гіпертригліцеридемії становила $1,5\%$, (в 4% чоловіків та 0% жінок).

Серед осіб з ожирінням I ступеня в $4,2\%$ виявлена ізольована гіпертригліцеридемія. Серед них у 4% чоловіків та $4,4\%$ жінок. У респондентів з ожирінням I ступеня у віковій групі 30-39 років ізольована гіпертригліцеридемія виявлена у $2,5\%$ випадків (у $15,8\%$ чоловіків та 0% жінок), в віці 40-49 років – в 6% (у $8,8\%$ чоловіків та 0% жінок), в віковій категорії 50-59 років – в $6,9\%$ (у $11,1\%$ чоловіків та $4,5\%$ жінок) і в віці 60-69 років розповсюдженість ізольованої пертригліцеридемії становила $4,4\%$ (у $9,1\%$ чоловіків та $2,9\%$ жінок).

Серед осіб з ожирінням II ступеня ізольована гіпертригліцеридемія виявлена в $8,4\%$ респондентів. Серед них у $23,3\%$ чоловіків та 0% жінок. Серед осіб з ожирінням III ступеня ізольована гіпертригліцеридемія виявлена в $11,1\%$.

В обстеженій популяції спостерігалось зростання виявлення відсотку комбінованої дисліпідемії з збільшенням маси тіла та з віком. Так, серед респондентів з нормальною масою тіла комбінована дисліпідемія була виявлена у 7,9%. За гендерним розподілом у 10,7% чоловіків та 4,9% жінок. В віковій групі 30-39 років комбінована дисліпідемія виявлена у 4,1% випадків (у 6,7% чоловіків та 1,9% жінок), в віці 40-49 років – в 6,2% (у 8,8% чоловіків та 3,2% жінок), в віковій категорії 50-59 років – в 10% (у 16% чоловіків та 2,5% жінок) і в віці 60-69 років розповсюдженість комбінованої дисліпідемії становила 15,4% (у 10,0% чоловіків та 21,1% жінок).

У обстежених з надлишковою масою тіла комбінована дисліпідемія виявлена в 26,6 %, серед них у 32,8% чоловіків та 20,6% жінок. В віковій групі 30-39 років у 25,6% випадків (серед чоловіків 30,4 % та 17,7% серед жінок); в віці 40-49 років в 29,5% (у 34,6% чоловіків та 23,3% жінок); в віковій категорії 50-59 років в 22,5% (у 32,1% чоловіків та 15,1% жінок) і в віці 60-69 років розповсюдженість комбінованої дисліпідемії становила 31,9% (у 36% чоловіків та 29,6% жінок).

У осіб з ожирінням I ступеня, комбінована дисліпідемія виявлена у 42,2%. Серед них у 43% чоловіків та 41,6 % жінок. В віковій групі 30-39 років у 22,5% випадків (серед чоловіків 21,1% та 23,8% серед жінок); в віці 40-49 років в 48% (в 32,4% чоловіків та 81,3% жінок); в віковій категорії 50-59 років в 49% (у 22,2% чоловіків та 63,6% жінок) і в віці 60-69 років розповсюдженість комбінованої дисліпідемії становила 35,6% (у 45,5% чоловіків та 32,4% жінок).

У осіб з ожирінням II ступеня, комбінована дисліпідемія виявлена в 47% респондентів. Серед них у 43,3% чоловіків та 49,1% жінок. В віковій групі 30-39 років у 15,4% випадків (серед чоловіків 12,5% та 20% серед жінок); в віці 40-49 років в 68 % (у 66,6% чоловіків та 70% жінок); в віковій категорії 50-59 років в 15,8% (у 50% чоловіків та 0% жінок) і в віці 60-69 років розповсюдженість комбінованої дисліпідемії становила 38,5% (у 0% чоловіків та 41,7% жінок).

У осіб з ожирінням III ступеня, комбінована дисліпідемія виявлена у 44,4%. За гендерним розподілом у 100% чоловіків та 28,6% жінок. У осіб з ожирінням III ступеня, комбінована дисліпідемія виявлена у 44,4%. За гендерним розподілом у

100% чоловіків та 28,6% жінок. Були проаналізовані показники порушень ліпідного обміну в залежності від маси тіла в міській популяції України, а також окремо серед чоловіків та жінок. Поширеність низького рівня ХС-ЛПВЩ ($<1,0$ ммоль / л для чоловіків і $<1,3$ ммоль / л для жінок) виявилася не надто характерною рисою для обстеженої популяції. Всього лише 18,3% респондентів (10,4% чоловіків і 24,6% жінок) у середньому мали фактор ризику ССЗ у вигляді зниження ХС-ЛПВЩ. Так, в когорті респондентів з нормальною масою тіла рівень ЛПВЩ становив $(1,48 \pm 0,01)$ ммоль/л, тоді як в групі респондентів з ожирінням Іст. $(1,34 \pm 0,03)$ ммоль/л ($P < 0,01$), та в групі респондентів з ожирінням ІІІ ст. $(1,4 \pm 0,06)$ ммоль/л ($P < 0,01$).

У той же час поширеність в обстеженій популяції високого рівня найбільш прогностично значущого ХС-ЛПНЩ ($> 3,0$ ммоль / л) була досить висока і становила в середньому 68,1% (68,1 для чоловіків і 66,0% для жінок).

Як для чоловіків, так і для жінок відзначено збільшення гіпертригліцеридемії з збільшенням маси тіла. Так, в когорті респондентів з нормальною масою серед чоловіків рівень ТГ становив $(1,3 \pm 0,1)$ ммоль/л, тоді як в групі респондентів з ожирінням Іст. $(2,3 \pm 0,2)$ ммоль/л ($P < 0,01$), та в групі респондентів з ожирінням ІІІ ст. $(2,1 \pm 0,3)$ ммоль/л. Відсутність достовірності з даною групою, пояснюється малою кількістю респондентів, які ввійшли до групи з ожирінням ІІІ ст., як серед чоловіків, так і серед жінок. В когорті респондентів з нормальною масою серед жінок рівень ТГ становив $(1,02 \pm 0,1)$ ммоль/л, тоді як в групі респондентів з ожирінням Іст. $(1,9 \pm 0,1)$ ммоль/л ($P < 0,01$), та в групі респондентів з ожирінням ІІІ ст. $(1,5 \pm 0,2)$ ммоль/л.

Аналіз стану ліпідного обміну продемонстрував поглиблення проявів дисліпідемії при зростанні абдомінального ожиріння серед чоловіків міської популяції України, в той час як серед жінок чіткої закономірності виявлено не було. Так, відповідно до Рекомендацій ESC (2012р.) у чоловіків з $OT \geq 94$ см виявлено 73,9 % дисліпідемій, за

критеріями АНА (2013) у чоловіків з $OT \geq 102$ см виявлено 79,8% порушень ліпідного обміну.

Таким чином, визначено, що в проаналізованій міській популяції населення України нормальну масу тіла мали лише 29,3% населення, а 70,7% мали сумарно надлишкову масу тіла та ожиріння I-III ступеню, відсоток виявлення гіперхолестеринемії в популяції склав 69,4%, причому всі прояви порушень ліпідного обміну збільшувалися зі збільшенням ступеню ожиріння та з віком.

Встановлено, що паралельно зі зростанням маси тіла спостерігається зростання виявлення ізольованої гіпертригліцеридемії на тлі зменшення виявлення відсотку ізольованої гіперхолестеринемії, що зумовлене перерозподілом паралельно зі зростанням ІМТ, порушень ліпідного обміну за рахунок збільшення відсотку виявлення комбінованої дисліпідемії від 7,9% при нормальній масі тіла до 44,4% при ожирінні III ступеню. Виявлено, що у чоловіків, поява та прогресування абдомінального типу ожиріння асоціюється зі збільшенням виявлення порушень ліпідного обміну, в той час як серед жінок аналогічної чіткої закономірності не виявлено

Одним із факторів, які погіршують прогноз серцево-судинних захворювань, є порушення вуглеводного обміну, в тому числі ЦД 2 типу. Останнім часом поширеність ЦД 2 типу прийняла масштаби епідемії. За оцінками експертів ВООЗ, в даний час в світі налічується 285 млн хворих на ЦД. Прогнозується, що до 2025 р. загальна поширеність ЦД може досягнути 380 млн чоловік, тобто 6,3 % населення планети. Збільшення маси тіла є ризиком ЦД і часто передуює клінічним проявам захворювання. Близько 65 % випадків ЦД «зобов'язані» своєю появою наявності надлишкової маси тіла [173].

В основі розвитку ЦД 2 типу лежить зниження чутливості інсулінових рецепторів тканин і запізнена відповідь секреції інсуліна β -клітинами підшлункової залози на підвищення рівня глюкози крові та неможливість В-клітин підшлункової залози забезпечити достатню кількість інсуліну для потреб організму. Спочатку В-клітини підшлункової залози, як правило, в змозі адаптуватися до метаболічних навантажень, але з часом відбувається вичерпання адаптаційних можливостей

підшлункової залози, в результаті чого спостерігається зменшення маси В-клітин, в основному за рахунок апоптозу або запрограмованої смерті клітин. По мірі прогресування ЦД прогресує погіршення стану В-клітин, точка незворотності виникає, коли лікування ЦД потребує призначення інсуліну. Метаболічний стрес при ожирінні і ЦД 2 типу пов'язаний з ліпотоксичністю, глюкотоксичністю, дією запальних цитокінів та лептину, всі ці фактори являють собою хибне коло, яке призводить до зменшення маси В - клітин і її недостатності [174,175].

Ми проаналізували розповсюдженість виявлення порушень вуглеводного обміну в міській популяції в залежності від маси тіла та віку.

Так, серед респондентів з нормальною масою тіла, до яких увійшла 291 особа інсулінорезистентність була виявлена у 16,8 %. У респондентів в віковій групі 30-39 років з нормальною масою тіла в 18,6%; в віці 40-49 років у 13,9 % ; в віковій категорії 50-59 років у 18,9 % і в віковій групі 60-69 років у 12,8 % відповідно.

Серед респондентів з надлишковою масою тіла, до якої увійшло 383 особи, інсулінорезистентність виявлена у 38,4 %. У респондентів в віковій групі 30-39 років у 44,4 %; в віці 40-49 років у 33,7 %; в віковій категорії 50-59 років у 36,4 % і в віці 60-69 років в 40,6 % відповідно.

Серед респондентів з ожирінням I ступеню, до яких увійшло 234 особи, інсулінорезистентність виявлена у 61,5 % У респондентів в віковій групі 30-39 років в 57,5 %; в віці 40-49 років у 46 %; в віковій категорії 50-59 років у 68,6 % ,і в віці 60-69 років в 68,9 % відповідно.

Серед когорти респондентів з ожирінням II-III ступеню, до яких увійшло 92 особи, інсулінорезистентність виявлена в 77,2 %. У респондентів в віковій групі 30-39 років у 71,4 %; у віці 40-49 років в 71,4 % ; у віковій категорії 50-59 років у 75,6%, і у віці 60-69 в 93,8%. З збільшенням маси тіла та з віком спостерігалось збільшення відсотку виявлення інсулінорезистентності серед респондентів.

Аналогічний аналіз проведено з урахуванням гендерних відмінностей та в групах з надлишковою масою тіла та різними ступенями ожиріння.

Так, серед респондентів з нормальною масою тіла, за гендерним розподілом інсулінорезистентність виявлена у 12,8 % чоловіків та 21,1 % жінок. У респондентів

в віковій групі 30-39 років з в 6,7 % чоловіків та 28,9 % жінок; в віці 40-49 років ІР виявлено в 11,8 % чоловіків та 16,1 % жінок; в віковій категорії 50-59 років у 20 % чоловіків та 17,5 % жінок і в віці 60-69 років розповсюдженість інсулінорезистентності становила 10 % у чоловіків та 15,8 % у жінок.

Серед респондентів з надлишковою масою тіла за гендерним розподілом інсулінорезистентність виявлена в 37 % чоловіків та 39,7 % жінок. У респондентів в віковій групі 30-39 років у 42,9 % чоловіків та 47,1 % жінок; в віці 40-49 років інсулінорезистентність виявлена у 30,8 % чоловіків та 37,2 % жінок; в віковій категорії 50-59 років в 30,4 % чоловіків та 41,1 % жінок і в віці 60-69 років ІР виявлена в у 52 % чоловіків та 34,1 % жінок.

Серед респондентів з ожирінням І ступеню, за гендерним розподілом інсулінорезистентність виявлена у 57 % чоловіків та 63,5 % жінок. У респондентів в віковій групі 30-39 років в 47,4 % чоловіків та 66,7 % жінок; в віці 40-49 років інсулінорезистентність виявлена у 47,1 % чоловіків та 43,8 % жінок; в віковій категорії 50-59 років в 66,7 % чоловіків та 69,7 % жінок і в віці 60-69 років ІР виявлена в у 72,7 % чоловіків та 67,6 % жінок.

Серед респондентів з ожирінням II-III ступеню, за гендерним розподілом інсулінорезистентність виявлена у 76,7 % чоловіків та 77,4 % жінок. У респондентів в віковій групі 30-39 років в 87,5 % чоловіків та 60 % жінок; у віці 40-49 років інсулінорезистентність виявлена в 77,7 % чоловіків та 60 % жінок; у віковій категорії 50-59 років у 66,7 % чоловіків та 76,9 % жінок і у віці 60-69 років ІР виявлена в 100 % обстежених.

Отже, зі збільшенням маси тіла та з віком збільшувався відсоток виявлення інсулінорезистентності.

Прогресування абдомінального ожиріння у жінок та чоловіків супроводжувалось поглибленням порушень вуглеводного обміну у вигляді збільшення пацієнтів з проявами ІР. Так серед когорти жінок з ОТ < 80см інсулінорезистентність виявлена у 39,3 %, з ОТ ≥ 80см у 47,1 %. У обстежених з ОТ < 88 см інсулінорезистентність виявлена у 41,8 % , з ОТ ≥ 88см у 50,4 %. Схожа тенденція спостерігалась в чоловічих групах. Так серед чоловіків з ОТ < 94см

інсулінорезистентність виявлена у 14,2 %, з $OT \geq 94$ см у 49,6 %. У обстежених з $OT < 102$ см інсулінорезистентність виявлена у 24,4 %, з $OT \geq 102$ см у 57,4 %.

Відсоток обстежених з порушеною толерантністю до глюкози серед респондентів з нормальною масою тіла склав 23,4%. За гендерним розподілом у 36,2 % чоловіків та 9,9 % жінок. У респондентів в віковій групі 30-39 років з нормальною масою тіла в 16,5 % (у 24,4 % чоловіків та 9,6 % жінок); в віці 40-49 років порушена толерантність до глюкози виявлена в 24,6 % (у 38,2 % чоловіків та 7,5 % жінок) і в віці 60-69 років розповсюдженість порушеної толерантності до вуглеводів становила 33,3 % (у 50,0 % чоловіків та 15,8 % жінок).

Серед респондентів з надлишковою масою тіла порушена толерантність до вуглеводів виявлена у 29,7 % (у 41,3 % чоловіків та 18,6 % жінок). У респондентів в віковій групі 30-39 років в 35,5 % (у 50 % чоловіків та 11,8 % жінок); в віці 40-49 років порушена толерантність до глюкози виявлена в 25,3 % (у 34,6 % чоловіків та 14 % жінок); в віковій категорії 50-59 років в 31,8 % (у 41 % чоловіків та 24,7 % жінок) і в віці 60-69 років порушена толерантність до вуглеводів виявлена в 24,6 % (в 36 % чоловіків та 18 % жінок).

Серед респондентів з ожирінням I ступеня порушена толерантність до вуглеводів виявлена у 42,6 % (у 53 % чоловіків та 35 % жінок). У респондентів в віковій групі 30-39 років – в 50 % (у 63,2 % чоловіків та 38,1 % жінок); в віці 40-49 років порушена толерантність до вуглеводів виявлена – в 54 % (у 55,9 % чоловіків та 50 % жінок); в віковій категорії 50-59 років – в 41,2 % (у 44,4 % чоловіків та 39,4 % жінок) і в віці 60-69 років порушена толерантність до вуглеводів виявлена в 40 % (у 54,5 % чоловіків та 35,3 % жінок).

Серед респондентів з ожирінням II-III ступеню порушена толерантність до вуглеводів виявлена у 36,9 % (у 43,7 % чоловіків та 33,3 % жінок). У респондентів у віковій групі 30-39 років – у 0 %, у віці 40-49 років порушена толерантність до вуглеводів виявлена – у 23,8 % респондентів (у 44,4 % чоловіків та 30 % жінок); в віковій категорії 50-59 років – у 26,8 % (у 33,3 % чоловіків та 26,9 % жінок) і у віці 60-69 років порушена толерантність до вуглеводів виявлена у 12,5 % осіб, в 0% чоловіків та 13,3% чоловіків.

В залежності від проявів абдомінального ожиріння серед жінок з $OT < 80\text{см}$ порушена толерантність до вуглеводів виявлена у 18,0 %, з $OT \geq 80\text{см}$ у 23,0 %. У обстежених з $OT < 88\text{ см}$ порушена толерантність до вуглеводів виявлена у 22,7 %, з $OT \geq 88\text{см}$ у 22,0 %. Схожа тенденція спостерігалась в чоловічих групах. Так серед чоловіків з $OT < 94\text{см}$ порушена толерантність до вуглеводів виявлена у 38,6 %, з $OT \geq 94\text{см}$ у 44,2 %. У обстежених з $OT < 102\text{ см}$ порушена толерантність до вуглеводів виявлена у 39,1 %, з $OT \geq 102\text{см}$ у 47,3 %.

Серед обстежених з нормальною масою тіла цукровий діабет був діагностований у 3,4%. За гендерним розподілом у 3,3% чоловіків та 3,5% жінок. У респондентів в віковій групі 30-39 років з нормальною масою тіла цукрового діабету не виявлено, але у 18,6% була виявлена інсулінорезистентність, в 23,4 % порушена толерантність до вуглеводів, в віці 40-49 років цукровий діабет виявлено – в 1,5 % (у 3 % чоловіків та 0 % жінок); в віковій категорії 50-59 років – в 4,4 % (у 6,0% чоловіків та 2,5 % жінок) і в віці 60-69 років розповсюдженість цукрового діабету становила 12,8 % (у 5,0 % чоловіків та 21 % жінок).

У обстежених з надлишковою масою тіла цукровий діабет виявлено в 5,5 %, серед них у 3,7 % чоловіків та 7,2 % жінок. В віковій групі 30-39 років у 3,3 % випадків (серед чоловіків 0 % та 8,8 % серед жінок); в віці 40-49 років – в 2,1 % (у 0 % чоловіків та 4,6 % жінок); в віковій категорії 50-59 років – в 7,8 % (у 7,2 % чоловіків та 8,2 % жінок) і в віці 60-69 років розповсюдженість цукрового діабету становила 8,7 % (у 12 % чоловіків та 7 % жінок).

У обстежених з ожирінням I ступеня ЦД виявлено у 11,4 % серед них у 15 % чоловіків та 8,8 % жінок. В віковій групі 30-39 років у 0 % випадків; в віці 40-49 років – в 12 % (у 14,7 % чоловіків та 6,25 % жінок); в віковій категорії 50-59 років – в 11,8 % (у 19,4 % чоловіків та 7,6 % жінок) і в віці 60-69 років розповсюдженість ЦД становила 17,8 % (у 27,3 % чоловіків та 14,7 % жінок).

У обстежених з ожирінням II- III ступеню ЦД виявлено в 16,3 %, серед них у 26,7 % чоловіків та 11,7 % жінок. В віковій групі 30-39 років у 38,5 % випадків (серед чоловіків 62,5 % та 0 % жінок); в віці 40-49 років – в 31,6 % (у 44,4 % чоловіків та 20 % жінок), в віковій категорії 50-59 років – в 28,9 % (у 25 %

чоловіків та 30,8 % жінок) і в віці 60-69 років розповсюдженість цукрового діабету становила 56,3 % (у 100 % чоловіків та 46,6 % жінок).

В залежності від проявів абдомінального ожиріння виявлення цукрового діабету розподілилось наступним чином. Серед жінок з $OT < 80\text{см}$ ЦД виявлено у 8,2 %, з $OT \geq 80\text{см}$ у 7,1 %. У обстежених з $OT < 88\text{ см}$ ЦД виявлено у 8,9 % , з $OT \geq 88\text{см}$ у 5,9 %. Серед чоловіків з $OT < 94\text{см}$ ЦД виявлено у 2,3 %, з $OT \geq 94\text{см}$ у 10,6 %. У обстежених з $OT < 102\text{ см}$ ЦД виявлено у 4,0 %, з $OT \geq 102\text{см}$ у 13,6 %.

Нами проаналізовані показники порушень вуглеводного обміну в залежності від ступеню ожиріння в міській популяції України, серед жінок та чоловіків. Спостерігалось достовірне збільшення рівнів інсуліну, глюкози та індексу НОМА з збільшенням маси тіла. Так, в когорті респондентів з нормальною масою тіла індекс НОМА становив $(1,86 \pm 0,1)$ ммоль/л, тоді як в групі респондентів з ожирінням II-III ст. $(4,9 \pm 0,4)$ ммоль/л ($P < 0,01$). Серед чоловіків з нормальною масою тіла індекс НОМА становив $(1,76 \pm 0,2)$ ммоль/л, тоді як в групі респондентів з ожирінням II-III ст. $(5,3 \pm 0,9)$ ммоль/л ($P < 0,01$) Схожа тенденція спостерігалась в жіночих групах. Так, серед жінок з нормальною масою тіла індекс НОМА становив $(1,98 \pm 0,1)$ ммоль/л, тоді як в групі респондентів з ожирінням II-III ст. $(4,8 \pm 0,4)$ ммоль/л ($P < 0,01$)

Виявлено, що зі збільшенням маси тіла та з віком, зростає виявлення порушень вуглеводного обміну. Так, відсоток виявлення інсулінорезистентності збільшився з 16,8 % при нормальній масі тіла до 77,2 % при ожирінні II-III ступеню, відсоток виявлення порушень толерантності до глюкози збільшився з 23,4 % при нормальній масі тіла до 36,9 % при ожирінні II-III ступеню, та відсоток виявлення цукрового діабету з 3,4% до 16,3% відповідно. Встановлено, що прогресування абдомінального ожиріння у жінок та чоловіків супроводжувалось поглибленням порушень вуглеводного обміну у вигляді збільшення пацієнтів з проявами ІР, ПТГ та ЦД.

Окремим аспектом проблеми МС є гендерні особливості розвитку МС. Розповсюдженість МС серед дорослого населення, яка оцінювалась по критеріям

2001 р., досить висока, і в США складає 23,7% (24% серед чоловіків і 23,4% – серед жінок). При цьому в вікових групах від 20 до 49 років МС частіше спостерігається у чоловіків, в групах 50-69 років поширеність МС практично однакова в чоловіків та жінок, а у осіб старше 70 років частіше спостерігається у жінок. Збільшення в порівнянні з чоловіками частоти МС у жінок старших вікових груп обумовлено настанням менопаузи [176]. Метою одного з фрагментів роботи було вивчити рівні лептину у хворих з гіпертонічною хворобою та ожирінням в залежності від статі, віку та ступеню ожиріння.

Як видно з отриманих результатів, рівні лептину у всіх групах жінок були вищими, ніж у обстежених чоловіків. Причому рівні лептину збільшувалися паралельно із зростанням як маси тіла в цілому, що можна було простежити за паралельним підвищенням досліджуваної субстанції зі зростанням ступеню ожиріння, так і з проявами абдомінального типу ожиріння, що прослідковувалось за результатами збільшення об'єму талії та співвідношенням об'єму талії до об'єму стегон.

Найнижчі рівні лептину ($24,4 \pm 6,7$) нг/мл спостерігались у жінок з надлишковою масою тіла та мінімальними ознаками абдомінального ожиріння, що склали першу групу (ОТ до ОС ($0,87 \pm 0,02$)). Рівні лептину почали збільшуватись у жінок, починаючи з другої групи, до якої увійшли пацієнти з ожирінням I ст. ($25,4 \pm 3,5$) нг/мл, хоча вони незначно відрізнялись від значення цього показника у хворих першої групи. Лінійна тенденція до зростання лептину була відмічена в третій групі ($34,7 \pm 5,7$) нг/мл, до якої увійшли пацієнти з ожирінням II ст., а найвищий рівень гормону серед усіх груп був зафіксований в четвертій групі з ожирінням III ст. ($37,2 \pm 7,4$) нг/мл. Вказані зміни рівнів лептину відбувались на фоні не тільки росту ІМТ, але і збільшення проявів абдомінального ожиріння. Схожі тенденції були виявлені у чоловіків.

Нами вивчались вікові відмінності рівнів лептину у хворих з метаболічним синдромом в залежності від статі та порушень вуглеводного обміну. В групах аналізу у хворих з метаболічним синдромом визначено, що рівень лептину зростає з віком, незалежно від статі. Так, у жінок найменші значення лептину визначено у

хворих віком < 50 років ($24,9 \pm 1,1$ нг/мл), що достовірно відрізняється від рівнів лептину у хворих старших > 55 років ($34,4 \pm 1,7$ нг/мл), ($P < 0,01$) У жінок 3 групи, яку склали пацієнти з МС > 55 років, в порівнянні з першою групою, до якої ввійшли пацієнти з МС < 50 років, відмічається більш виражене збільшення ІМТ (на 9%) ніж ОТ (на 0,4%). В групах обстежених чоловіків рівні лептину у пацієнтів з МС молодше 50 років ($4,9 \pm 0,8$ нг/мл), достовірно відрізнялись від рівнів лептину ($11,4 \pm 1,2$ нг/мл), ($P < 0,01$) у хворих старше 55 років. В відмінності від жінок, у чоловіків 3 групи в порівнянні з першою відмічається більш виражене збільшення, як об'єма талії ОТ (на 16,1%) так і ІМТ (на 15%). Збільшення рівня лептину у чоловіків та жінок старших вікових груп асоціювалось з прогресивним збільшенням виявляємості і тяжкості порушень вуглеводного обміну. Так, у жінок: в 1 гр. ЦД відсутній, ПТГ становить 22%, відсутність ПТГ- 78%; в 2 гр.-ЦД-9%, ПТГ-18%, відсутність ПТГ-73%; в 3 гр. - ЦД-23%, ПТГ-36%, відсутність ПТГ-41%. У чоловіків також виявлено збільшення порушень вуглеводного обміну в старших вікових групах. Так, в групі < 50 років ЦД виявлено у 17% хворих, відсутність ПТГ у 83%; в групі 50-55 років ЦД-43%, ПТГ-14%, відсутність ПТГ-43%; в групі старше 55 років ЦД-50%, ПТГ-12,5 %, відсутність ПТГ-37,5%. Отже, з віком, у жінок та чоловіків з МС відмічається прогресування виявлення порушень вуглеводного обміну, що супроводжується збільшенням рівнів лептину. Виявлено, що незалежно від ступеня ожиріння, чоловіки з МС мають нижчі рівні лептину порівняно з жінками. У жінок і чоловіків з МС з віком спостерігається збільшення рівнів лептину зі збереженням гендерних відмінностей у нормативних величинах.

Для хворих на ожиріння та АГ характерно одночасне підвищення як перед-, так і постнавантаження. При цьому преднавантаження пов'язане в основному зі збільшенням ОЦК, а постнавантаження - з факторами, що підвищують опір артеріального кровотоку. Крім того, негемодинамічні фактори, такі як підвищення адипокінів (лептину та кардіотрофіну-1), активація симпатичної нервової системи (СНС), ренін-ангіотензинової системи (РАС) та інсулінорезистентність можуть сприяти розвитку ГЛШ [177]. Враховуючи те, що ожиріння сприяє появі ендотеліальної дисфункції, вважають, що реакція АТ у відповідь на

гіперлептинемією вища у пацієнтів з ожирінням, ніж в осіб з нормальною масою тіла. Останнім часом з'являються відомості про патологічний зв'язок лептину з ГЛШ [178,179].

Тому метою наступного фрагменту роботи було вивчити взаємозв'язок між лептинорезистентністю, профілем артеріального тиску та структурно-функціональними характеристиками міокарда у хворих з ГХ та МС.

Аналіз рівнів лептину та рецепторів до лептину у жінок з ГХ та МС продемонстрував, що найвищі рівні лептину ($61,96 \pm 9,51$ нг/мл) були зареєстровані у жінок 4 гр., до якої увійшли пацієнтки з ГХ, МС та ЦД з найвищими значеннями ІМТ, на відміну від рівнів лептину пацієнток 1 гр., без проявів порушень вуглеводного обміну ($27,99 \pm 5,65$ нг/мл). Навпаки концентрація sOb-R рецепторів була найвищою ($19,14 \pm 1,94$ нг/мл) у жінок 1 гр., і зменшувалась відповідно з збільшенням проявів порушень вуглеводного обміну та з збільшенням маси тіла. Таким чином, найнижча концентрація sOb-R рецепторів була виявлена у жінок з МС та ЦД, що увійшли до 4 групи ($14,44 \pm 1,60$ нг/мл). У жінок цієї групи був виявлений найбільший індекс маси тіла (ІМТ) ($33,03 \pm 1,52$ кг/м²), на відміну від жінок 1 гр., без порушень вуглеводного обміну у яких показник ІМТ був найнижчим серед порівнюваних груп і відповідно становив ($27,44 \pm 1,41$ кг/м²). При аналізі ДМАТ зростання рівнів лептину та зменшення рівнів sOb-R рецепторів асоціювалось зі зростанням САТ та ДАТ. Деякі дослідники вважають лептин одним із засобів регуляції АТ. Доказом цього є те, що рецептори до лептину виявлені в клітинах мозкової речовини надниркових залоз, що може свідчити про регуляцію лептином синтезу вазопресорів катехоламінів. У той же час, високий рівень катехоламінів знижує виділення лептину шляхом активації бета-адренергічних рецепторів. Іншим механізмом підвищення АТ під дією лептину є активація симпатичної нервової системи під його впливом, що призводить не тільки до збільшення теплоутворення і використання енергії, але й до підвищення АТ [179,180,181]. Так, у жінок 1 гр. без порушень вуглеводного обміну середній офісний АТ склав 143/87 мм рт. ст., тоді як у пацієнток 4 гр. він становив 162/90 мм рт. ст. При аналізі ДМАТ також спостерігалось зростання САТ та ДАТ у пацієнток

4 групи, що асоціювалось з зростанням рівнів лептину, вільного лептинового індексу та зменшенням рівнів sOb-R рецепторів. При аналізі ДМАТ, при визначенні добового індексу САТ та ДАТ, у пацієнток з збільшенням проявів порушень вуглеводного обміну було виявлено порушення добового ритму АТ, в структурі якого переважали пацієнти з профілем «Non-dipper» та «Night piker». Серед пацієнток 1 групи було виявлено 18 % пацієнтів з ритмом «Non-dipper» САТ і 0 % ДАТ. Тоді як у пацієнток 4 групи було виявлено 70 % пацієнтів з ритмом «Non-dipper» САТ і 30% ДАТ та 30 % пацієнтів з ритмом «Night piker» САТ і 40 % ДАТ. Як відомо, несприятливими у прогностичному відношенні вважаються такі типи добового профілю, як феномени non-dipper та night-peakers, оскільки недостатнє зниження АТ у нічний період асоціюється з великою частотою перенесеного інсульту, більш частим розвитком гіпертрофії міокарду лівого шлуночка, частотою та ступенем мікроальбумінурії [181,182]. Схожа тенденція була отримана в чоловічих групах, де спостерігалась зворотня залежність між рівнями sOb-R рецепторів і проявами гіперлептинемії та рівнями артеріального тиску. Найвищу концентрацію рівнів лептину було виявлено у пацієнтів 4 гр., ($52,52 \pm 12,24$ нг/мл), до якої увійшли чоловіки з МС та ЦД, що достовірно відрізнялось від рівнів лептину пацієнтів 1 гр. ($12,42 \pm 2,73$ нг/мл). без порушень вуглеводного обміну. Прогресування ознак гіперлептинемії також асоціювалось з тенденцією до зменшення рівнів sOb-R рецепторів, які були найнижчими ($15,6 \pm 1,25$ нг/мл) у пацієнтів 4 гр., а найвищими у пацієнтів 1гр. ($20,09 \pm 4,02$ нг/мл). У чоловіків 4 гр. був виявлений найбільший індекс маси тіла ($IMT = 35,70 \pm 0,91$ кг/м²). У чоловіків 1гр., без порушень вуглеводного обміну ІМТ був найнижчим серед порівнюваних груп і відповідно становив ($27,27 \pm 1,69$ кг/м²). Зростання рівнів лептину та зменшення рівнів sOb-R рецепторів асоціювалось зі зростанням САТ та ДАТ. Так, у чоловіків 1 гр. без порушень вуглеводного обміну середній офісний АТ склав 145/90 мм рт. ст., тоді як у пацієнтів 4 гр. він становив 165/91 мм рт. ст. При аналізі ДМАТ також спостерігалось зростання САТ та ДАТ у пацієнтів 4 групи, що асоціювалось з зростанням рівнів лептину, вільного лептинового індексу та зменшенням рівнів sOb-R рецепторів. При визначенні добового індексу САТ та ДАТ, у чоловіків з

збільшенням проявів порушень вуглеводного обміну було виявлено порушення добового ритму АТ, в структурі якого також переважали пацієнти з профілем «Non-dipper» та «Night piker». Серед пацієнтів 1 групи було виявлено 27 % пацієнтів з ритмом «Non-dipper» САТ і 0 % ДАТ. Тоді як у пацієнтів 4 групи було виявлено 71 % пацієнтів з ритмом «Non-dipper» САТ і 57% ДАТ та 29 % пацієнтів з ритмом «Night piker»САТ і 29 % ДАТ. Отже, у чоловіків з ГХ, МС та ЦД, так як і у жінок, достовірно частіше діагностується несприятливий добовий профіль АТ у порівнянні з пацієнтами без порушень вуглеводного обміну, що асоціюється з зростанням ознак лептинорезистентності.

За даними літератури гіперлептинемія спостерігається у пацієнтів з гіпертрофією ЛШ, але конкретний механізм впливу лептину на гіпертрофію кардіоміоцитів на теперішній час залишається нез'ясованим. З одного боку введення екзогенного лептину призводить до зниження маси тіла та реверсії гіпертрофії міокарда, з іншого – при наявності резистентності до лептину та інсуліну в осіб з АГ відбувається збільшення товщини стінок ЛШ[183,184].

За допомогою двох індексаций МЛШ та обрахованої ВТС міокарду ЛШ було визначено різні типи ремоделювання ЛШ у хворих з гіпертонічною хворобою та метаболічним синдромом. Так серед пацієток 1 групи, ГЛШ за ІМЛШ1 діагностувалась у 36 %, за ІМЛШ2 – у 45 %, у пацієток 4 групи з ГХ, МС та ЦД, ГЛШ була виявлена у 100%, за ІМЛШ 1 ексцентрична гіпертрофія ЛШ виявлена в 10% та концентрична ГЛШ в 90%, за ІМЛШ2 в 20% виявлена ексцентрична ГЛШ та 80% концентрична ГЛШ. У чоловіків 1 групи, ГЛШ за ІМЛШ1 діагностувалась у 27%, за ІМЛШ2 – у 19%, у пацієнтів 4 групи з ГХ, МС та ЦД, ГЛШ була виявлена у 86% за ІМЛШ 1 та в 100% за ІМЛШ2, ексцентрична гіпертрофія ЛШ виявлена в 14% та концентрична ГЛШ в 72% за ІМЛШ1 та 29% та 71% за ІМЛШ2 відповідно. Відповідно до отриманих результатів, нормальна геометрія лівого шлуночка за ІМЛШ1 була визначена в меншому відсотку випадків, в порівнянні з ІМЛШ2, в жіночих та чоловічих групах. Отримані дані підтверджують, що визначення ГЛШ з використанням індексаций ММЛШ до росту ^{2,7} у порівнянні з використанням індексаций МЛШ до ППТ, дозволяє оптимізувати виявлення даного

фактору ризику у пацієнтів з ожирінням. Серед пацієнтів з гіпертонічною хворобою та метаболічним синдромом переважали концентрична та ексцентрична гіпертрофія, найменш сприятливі за прогнозом розвитку серцево-судинних ускладнень. Виявлення ГЛШ в обстежуваних групах асоціювалось з проявами лептинорезистентності.

Таким чином, виявлено, що у хворих з ГХ та МС лептинорезистентність за визначенням вільного лептинового індексу, асоціюється з несприятливим добовим профілем АТ. Визначено, що у пацієнтів з ГХ, МС та ЦД ознаки лептинорезистентності асоціюються з несприятливим добовим профілем АТ, а саме серед жінок виявлено 70 % пацієнок з ритмом «Non-dipper» САТ і 30% ДАТ та 30 % пацієнок з ритмом «Night piker» САТ і 40 % ДАТ; серед чоловіків 71 % пацієнтів з ритмом «Non-dipper» САТ і 57% ДАТ та 29 % пацієнтів з ритмом «Night piker» САТ і 29 % ДАТ. Встановлено паралелізм між розвитком лептинорезистентності і формуванням гіпертрофії міокарда, що може свідчити про можливість використання ознак лептинорезистентності для більш широкого виявлення хворих кардіометаболічного ризику.

Метою наступного фрагменту роботи було вивчити взаємозв'язок між лептинорезистентністю за визначенням рівнів лептину та sOb-R рецепторів з одного боку та показниками ліпідного та вуглеводного обмінів з іншого, у хворих з гіпертонічною хворобою та метаболічним синдромом.

Максимальні значення холестерину були виявлені у жінок 4 гр., і становили ($6,34 \pm 0,4$ ммоль/л), найнижчі показники холестерину були зареєстровані у жінок 1 гр. і відповідно становили ($4,82 \pm 0,1$ ммоль/л). В порівнюваних групах з зростанням порушень вуглеводного обміну відмічалось збільшення показників тригліцеридів. У пацієнок 1 гр., без проявів порушень вуглеводного обміну рівні тригліцеридів становили ($1,17 \pm 0,2$ ммоль/л), на відміну від пацієнок 4 гр., до якої увійшли пацієнтки з цукровим діабетом ($2,06 \pm 0,2$ ммоль/л). У них рівень тригліцеридів виявився найвищим серед порівнюваних груп. Основним предиктором розвитку дисліпідемії при ожирінні, вважають набуту інсулінорезистентність. В умовах гіперінсулінемії та зниження чутливості до інсуліну в жировій тканині, відбувається

посилення ліполізу і збільшення доставки вільних жирних кислот у печінку, що веде до збільшення продукції холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), гіпертригліцеридемії та зниження вмісту ХС ЛПВЩ [185,186,187]. В обстежуваних групах зі зростанням порушень вуглеводного обміну спостерігалось зниження ХС ЛПВЩ, найвищі показники були виявлені у пацієток 1гр., без порушень вуглеводного обміну і становили $(1,32 \pm 0,04 \text{ ммоль/л})$, найнижчі, відповідно, у пацієток 4 гр. з цукровим діабетом $(1,11 \pm 0,05 \text{ ммоль/л})$. Рівні ХС ЛПНЩ збільшувались відповідно з зростанням порушень вуглеводного обміну. Так, найвищі показники ХС ЛПНЩ були зареєстровані у жінок 4 гр. $(4,4 \pm 0,33 \text{ ммоль/л})$ на відміну від жінок 1 гр. $(2,87 \pm 0,5 \text{ ммоль/л})$. Схожа тенденція була отримана в чоловічих групах, де спостерігалась зворотня залежність між рівнями sOb-R рецепторів і проявами гіперлептинемії та інсулінорезистентності з збереженням гендерних відмінностей. Найвищу концентрацію рівнів лептину було виявлено у пацієнтів 4 гр., $(52,52 \pm 12,24 \text{ нг/мл})$, до якої увійшли чоловіки з МС та ЦД, що достовірно відрізнялось від рівнів лептину пацієнтів 1 гр. $(12,42 \pm 2,73 \text{ нг/мл})$. без порушень вуглеводного обміну. Прогресування ознак гіперлептинемії також асоціювалось з тенденцією до зменшення рівнів sOb-R рецепторів, які були найнижчими $(15,6 \pm 1,25 \text{ нг/мл})$ у пацієнтів 4 гр., а найвищими у пацієнтів 1гр. $(20,09 \pm 4,02 \text{ нг/мл})$. У чоловіків 4 гр. був виявлений найбільший індекс маси тіла $(\text{ІМТ} = 35,70 \pm 0,91 \text{ кг/м}^2)$. У чоловіків 1гр., без порушень вуглеводного обміну ІМТ був найнижчим серед порівнюваних груп і відповідно становив $(27,27 \pm 1,69 \text{ кг/м}^2)$. Зростання рівнів лептину та зменшення рівнів sOb-R рецепторів асоціювалось з порушеннями ліпідного обміну. Максимальні значення холестерину були виявлені у чоловіків 4 гр., і становили $(6,1 \pm 0,2 \text{ ммоль/л})$, найнижчі показники холестерину були зареєстровані у чоловіків 1 гр. і відповідно становили $(4,92 \pm 0,2 \text{ ммоль/л})$. В порівнюваних групах з зростанням порушень вуглеводного обміну відмічалось збільшення показників тригліцеридів. У пацієнтів 1 гр., без проявів порушень вуглеводного обміну рівні тригліцеридів становили $(1,25 \pm 0,1 \text{ ммоль/л})$, на відміну від пацієнтів 4 гр., до якої увійшли чоловіки з цукровим діабетом $(2,25 \pm 0,4 \text{ ммоль/л})$. У них рівень тригліцеридів виявився найвищим серед порівнюваних груп.

В обстежуваних групах з зростанням порушень вуглеводного обміну спостерігалось зниження ХС ЛПВЩ, найвищі показники були виявлені у пацієнтів 1гр., без порушень вуглеводного обміну і становили ($1,15 \pm 0,06$ ммоль/л), найнижчі, відповідно, у пацієнтів 4 гр. з цукровим діабетом ($0,9 \pm 0,1$ ммоль/л). Рівні ХС ЛПНЩ збільшувались відповідно з зростанням порушень вуглеводного обміну. Так, найвищі показники ХС ЛПНЩ були зареєстровані у чоловіків 4 гр. ($3,8 \pm 0,2$ ммоль/л) на відміну від чоловіків 1 гр. ($2,08 \pm 0,02$ ммоль/л). Нами був проаналізований розподіл дисліпідемій в обстежуваних групах. Так, у жінок 1 групи без порушень вуглеводного обміну гіперхолестеринемія була виявлена у 36%, гіпертригліцеридемія у 27% обстежуваних. В 2 групі, до якої увійшли пацієнтки з ГХ, МС та інсулінорезистентністю гіперхолестеринемія була виявлена у 58%, комбінована дисліпідемія у 33% пацієнток. В 3 групі пацієнток з ГХ, МС та порушеною толерантністю до вуглеводів гіперхолестеринемія була виявлена у 10%, гіпертригліцеридемія у 10% та комбінована дисліпідемія у 70% обстежених. В 4 групі, до якої увійшли жінки з ГХ, МС та цукровим діабетом найбільший відсоток становила комбінована дисліпідемія у 80% обстежуваних, гіперхолестеринемія становила 20%.

Серед чоловіків в 1 групі гіперхолестеринемія була зареєстрована у 54%, та комбінована дисліпідемія у 9% обстежуваних. В 2 групі, до якої увійшли чоловіки з ГХ, МС та інсулінорезистентністю гіперхолестеринемія була виявлена у 33%, комбінована дисліпідемія у 55% пацієнтів. В 3 групі пацієнтів з ГХ, МС та порушеною толерантністю до вуглеводів гіперхолестеринемія була виявлена у 44%, гіпертригліцеридемія у 11% та комбінована дисліпідемія у 33% обстежених. В 4 групі, до якої увійшли чоловіки з ГХ, МС та цукровим діабетом гіперхолестеринемія була виявлена у 12% осіб, тоді як найбільший відсоток становила комбінована дисліпідемія у 75% обстежуваних. Таким чином, в обстежуваних групах, як серед жінок так і серед чоловіків з гіпертонічною хворобою та метаболічним синдромом поряд з порушеннями вуглеводного обміну, що асоціювалось з зростанням рівнів лептину, зменшенням концентрації sOb-R рецепторів, зростанням співвідношення лептину до розчинних рецепторів до лептину відмічалось збільшення порушень

ліпідного обміну, що характеризувалось зростанням рівнів холестерину, тригліцеридів, холестерину ліпопротеїнів низької щільності, та зменшенням концентрації холестерину ліпопротеїнів високої щільності. Встановлено корелятивний зв'язок між ВЛІ та кардіометаболічними параметрами, який в порядку зменшення, для жінок становить: НОМА ($r=0,63$, $p<0,0001$) $\Rightarrow$ ІМТ($r=0,61$, $p<0,0001$) $\Rightarrow$ ОТ ($r=0,60$, $p<0,0001$) $\Rightarrow$ ХС($r=0,49$, $p<0,001$) $\Rightarrow$ $\Rightarrow$ САТ($r=0,46$, $p=0,002$) $\Rightarrow$ ВТС($r=0,46$, $p=0,002$) $\Rightarrow$ ІММЛШ 2 ($r=0,46$, $p=0,002$) $\Rightarrow$ $\Rightarrow$ ДАТ ($r=0,39$, $p<0,01$); для чоловіків відповідно: САТ($r=0,59$, $p<0,0001$) $\Rightarrow$ ІМТ($r=0,54$, $p<0,0001$) $\Rightarrow$ НОМА ($r=0,51$, $p<0,0001$) $\Rightarrow$ ІММЛШ 2 ($r=0,39$, $p=0,016$) ОТ ($r=0,36$, $p=0,016$) $\Rightarrow$ ХС($r=0,36$, $p=0,027$) $\Rightarrow$ ВТС($r=0,28$, $p<0,024$). За даними літератури низький рівень (SOB-R) і низька фракція специфічно зв'язаного лептину є маркерами лептинорезистентності, яка незалежно пов'язана з ІР і абдомінальним ожирінням і може служити додатковим компонентом МС [188,189,190].

Отже, встановлено, що у пацієнтів з ГХ та МС, незалежно від статі, при збільшенні маси тіла та прогресуванні порушень вуглеводного обміну спостерігалось поглиблення порушень ліпідного обміну за рахунок збільшення загального ХС, ХС ЛПНЩ, концентрації тригліцеридів та зниженні рівня ХС ЛПВЩ, що асоціюється з появою гіперлептинемії та зменшенням концентрації sOB-R рецепторів, що може бути проявами лептинорезистентності. Виявлено, що в групах жінок з ГХ та МС поглиблення зрушень вуглеводного обміну асоціювалось з збільшенням відсотку виявлення дисліпідемій, так комбінована дисліпідемія була виявлена в найбільшому відсотку серед порівнюваних груп (80%) у жінок з ГХ, МС та ЦД. В чоловічих групах чіткої закономірності знайдено не було, але найбільший відсоток виявлення комбінованої дисліпідемії також був у чоловіків з ГХ, МС та ЦД і відповідно становив (75%). У хворих з ГХ та МС встановлено тісний прямий корелятивний зв'язок між важкістю порушень вуглеводного і ліпідного обміну та співвідношенням рівня лептину до рівня sOB-R, найбільші значення якого були виявлені у жінок ($4,77\pm0,83$) та чоловіків ($3,93\pm1,27$) з ГХ, МС та ЦД в порівнянні з групами хворих без порушень вуглеводного обміну ($1,67\pm0,33$) та ($0,73\pm0,19$) відповідно.

Наступним етапом дослідження був аналіз рівнів лептину та розчинних рецепторів до лептину у хворих з гіпертонічною хворобою та метаболічним синдромом в залежності від кількості ознак метаболічного синдрому. Концентрація sOb-R рецепторів була найнижчою ($14,4 \pm 2,0$ нг/мл), а рівень лептину найвищим ($54,8 \pm 16,9$ нг/мл) у жінок, які мали найбільшу кількість проявів МС (5) і асоціювалась з максимальними проявами ІР, за даними НОМА-індексу ($11,2 \pm 3,3$ умов.од.) За сучасним уявленням зниження рівнів sOb-R рецепторів та підвищення фракції вільного лептину являються маркерами лептинорезистентності, яка незалежно зв'язана з проявами ІР та АО [190,191,192].

Схожа тенденція була виявлена і в чоловічих групах, де також спостерігався зворотній зв'язок між рівнями sOb-R рецепторів, проявами гіперлептинемії та інсулінорезистентності. Найвища концентрація sOb-R рецепторів ($16,5 \pm 1,5$ нг/мл) була виявлена у хворих з наявністю трьох критеріїв МС та нижчими серед порівнювальних груп характеристиками лептинемії ($26,5 \pm 4,6$ нг/мл), інсулінемії ($18,6 \pm 4,1$ МОд/мл) та НОМА-індексу ($4,8 \pm 0,7$ умов.од.).

Отже, збільшення ознак МС у хворих з ГХ асоціюється з зростанням проявів гіперлептинемії поряд з формуванням резистентності до лептину, маркером якої є зниження рівня лептинових рецепторів. Встановлено, що чим більшим було співвідношення рівня лептину до рівня sOB-R у хворих з ГХ та МС, тим більш глибокими були визначені порушення вуглеводного обміну, що може свідчити про тісний зв'язок гіперлептинемії та лептинорезистентності з формуванням кардіометаболічного ризику.

Загальновідомим є часте поєднання з артеріальною гіпертензією таких факторів ризику, як абдомінальне ожиріння, гіпертригліцеридемія, зниження рівня ХС ЛПВЩ та підвищення рівня глюкози, що формують поняття метаболічного синдрому. Одним із компонентів метаболічного синдрому є абдомінальне ожиріння. Як відомо, жирова тканина є ендокринним органом, синтезуючим велику кількість адипоцитокінів. Лептин – пептидний гормон, який продукується білою жировою тканиною, приймає участь в регуляції харчової поведінки і енергообміну [193,194,195,196,197]. Метою одного з фрагментів роботи було вивчити

взаємозв'язок між лептинорезистентністю та серцево-судинним ризиком у хворих з гіпертонічною хворобою та метаболічним синдромом.

Всім хворим було проведено стратифікацію серцево-судинного ризику з використанням шкал SCORE, SCORE_{HDL} (з врахуванням ХЛПВЩ), SCORE_{BMI} (з врахуванням ІМТ), PROCAM, DRS, FRAMINGHAM. Відповідно до показника ССР, що було отримано при використанні шкал, хворі у групах були віднесені до однієї з чотирьох груп ризику – низького, помірного, високого чи дуже високого.

При використанні шкали SCORE, серед жінок 1-ої групи було виявлено 9 % пацієнток з низьким та 91% пацієнток з помірним ризиком, тоді, як у пацієнток 3-ої групи, до якої увійшли пацієнтки з ГХ, МС та порушеною толерантністю до вуглеводів 30% мали помірний ризик, 70% високий ризик; пацієнтки 4-ої групи, до якої увійшли пацієнтки з ГХ, МС та цукровим діабетом 100% мали дуже високий ризик відповідно. При використанні шкали SCORE_{HDL}, було виявлено 27 % пацієнток низького ризику та 73 % пацієнток помірного ризику в 1-ій групі; 20 % пацієнток помірного ризику, 80% високого ризику в 3-й групі; пацієнтки 4-ої групи 100% мали дуже високий ризик відповідно. При використанні шкали SCORE_{BMI}, було виявлено 18 % пацієнток низького ризику та 82 % пацієнток помірного ризику в 1-ій групі; 20 % пацієнток помірного ризику, 80 % пацієнток високого ризику в 3-ій групі; пацієнтки 4-ої групи 100% мали дуже високий ризик відповідно. Найвищі рівні ССР в обох групах спостерігались при використанні шкали SCORE_{BMI}, що було пов'язано з наявністю надлишкової маси тіла та ожиріння в обстежуваних групах.

Схожа тенденція виявлена в чоловічих групах. При використанні шкали SCORE, серед чоловіків 1-ої групи було виявлено 82 % пацієнтів з помірним та 18 % пацієнтів з високим ризиком, тоді, як у пацієнтів 3-ої групи, до якої увійшли пацієнти з ГХ, МС та порушеною толерантністю до вуглеводів 20% мали помірний ризик, 80% високий ризик; пацієнти 4-ої групи, до якої увійшли пацієнти з ГХ, МС та цукровим діабетом 100% мали дуже високий ризик відповідно. При використанні

шкали SCORE_{HDL}, було виявлено 73 % пацієнтів помірнього ризику та 27 % пацієнтів високого ризику в 1-ій групі; 30 % пацієнтів помірнього ризику, 70% високого ризику в 3-й групі, пацієнти 4-ої групи 100% мали дуже високий ризик відповідно. При використанні шкали SCORE_{BMI}, було виявлено 46 % пацієнтів помірнього ризику, 54 % пацієнтів високого ризику в 1-ій групі; 10 % пацієнток помірнього ризику, 90 % пацієнтів високого ризику в 3-ій групі; пацієнти 4-ої групи 100% мали дуже високий ризик відповідно. При використанні шкали PROCAM, у жінок 1-ої групи 100% пацієнтів мали низький ризик; в 3-ій групі 80% мали низький ризик, 20% високий ризик. Серед чоловіків 1-ої групи також 100 % мали низький ризик, серед чоловіків 3-ої групи 70% мали низький ризик, 30% високий ризик. У чоловіків та жінок 4-ої групи 100% пацієнтів мали високий ризик розвитку гострих коронарних подій в найближчі 10 років. При використанні шкали FRAMINGHAM, у жінок 1-ої групи 100% пацієнток мали низький ризик, в 3-ій групі 60% мали низький ризик, 40% високий ризик. Серед чоловіків 1-ої групи також 100% пацієнтів мали низький ризик, в 3-ій групі 50% мали низький ризик та 50% високий ризик.

Згідно стратифікації серцево-судинного ризику (ESH 2013) у жінок 1-ої групи 91% пацієнток мали помірний ризик, 9% високий; в 3-ій групі 70% мали помірний ризик, 30% високий ризик. Серед чоловіків 1-ої групи 100% пацієнтів мали помірний ризик, в 3-ій групі 60% мали помірний ризик та 40% високий ризик.

При використанні шкали DRS, у жінок 1-ої групи 73% пацієнток мали низький ризик, 27% високий ризик; в 3-ій групі 20% мали низький ризик, 80% високий ризик. Серед чоловіків 1-ої групи 91% мали низький ризик, 9% мали високий ризик. Серед чоловіків 3-ої групи 10% мали низький ризик, 90% високий ризик.

Отже, найчастіше високий ризик визначався у групах жінок та чоловіків 3-ої групи з ГХ, МС та порушеною толерантністю до вуглеводів, пацієнти 4-ої групи мали дуже високий ризик в 100%, так як цю групу склали пацієнти з ГХ, МС та цукровим діабетом. Додаткове використання шкал SCORE, що враховує ІМТ мало переваги, що було пов'язано з наявністю надлишкової маси тіла та ожиріння в

обстежуваних групах. В групах, виявлення серцево-судинного ризику за європейськими шкалами ризику асоціювалось з зростанням проявів лептинорезистентності, за визначенням вільного лептинового індексу від $31,67 \pm 0,33$ в групі жінок з ГХ, МС без порушень вуглеводного обміну до $4,77 \pm 0,8$ в групі жінок з ГХ, МС та цукровим діабетом та з $0,73 \pm 0,19$ до $3,93 \pm 1,2$ в чоловічих групах відповідно. Отже, визначення лептинорезистентності, може використовуватись для своєчасного виявлення хворих з високим серцево-судинним ризиком.

В результаті проведеного аналізу виявлено, що у хворих з ГХ та МС лептинорезистентність, за визначенням вільного лептинового індексу, асоціюється з більшою кількістю виявлення факторів серцево-судинного ризику. Встановлено корелятивний зв'язок між вільним лептиновим індексом та факторами серцево-судинного ризику такими, як ОТ, ІМТ, холестерин, тригліцериди, ХСЛПВЩ, глюкозою та рівнем артеріального тиску в жіночих та чоловічих групах. Визначено, що обрахування серцево-судинного ризику у хворих з ГХ та МС за стандартною шкалою SCORE не дозволяє максимально виділити когорту хворих з високим серцево-судинним ризиком, оскільки не враховує вплив на його рівень надлишкової маси тіла та порушень вуглеводного обміну. Додаткове використання шкал PROCAM, FRAMINGHAM, DRS дозволяє оптимізувати виявлення хворих з високим та дуже високим кардіометаболічним ризиком.

ВИСНОВКИ

В дисертаційній роботі вирішено актуальне завдання кардіології – оптимізація оцінки ССР серед пацієнтів з ГХ та МС, за допомогою аналізу ендокринної функції жирової тканини та визначення лептинорезистентності.

1. Визначено, що в проаналізованій міській популяції населення України нормальну масу тіла мали лише 29,3 % населення, а 70,7 % мали сумарно надлишкову масу тіла та ожиріння I–III ступеню. Паралельно зі зростанням маси тіла та ОТ спостерігається достовірне ($p < 0,05$) збільшення відсотку виявлення пацієнтів з ГХ (з 29,8 % при нормальній масі тіла до 75 % при ожирінні II–III ст.), порушень вуглеводного обміну (ЦД з 3,4 % до 16,3 %) та ліпідного обміну (комбінованої дисліпідемії з 7,9 % до 44,4 %, відповідно).

2. Виявлено, що поряд з існуванням гендерних відмінностей нормативних рівнів лептину, зі збільшенням маси тіла та прогресуванням порушень вуглеводного обміну у чоловіків та жінок спостерігалась незалежна від статі тенденція до зростання лептину та відносної недостатності кількості SOB-R рецепторів, що слугує маркером лептинорезистентності, за визначенням ВЛІ, яка асоціюється зі збільшенням відсотку виявлення хворих з несприятливим добовим профілем АТ (non-dipper на 52 %, night-peaker на 30 % у жінок та на 44 % і 29 % у чоловіків, відповідно).

3. Встановлено, що у пацієнтів з ГХ та МС, при збільшенні маси тіла та прогресуванні порушень вуглеводного обміну, поряд зі зростанням вільного лептинового індексу спостерігалось поглиблення порушень ліпідного обміну за рахунок збільшення відсотку виявлення комбінованої дисліпідемії в 80 % у жінок та у 75 % у чоловіків.

4. Встановлено, що корелятивний зв'язок між ВЛІ та факторами ССР в порядку поступового зменшення для жінок становить: НОМА $\Rightarrow$ ІМТ $\Rightarrow$ ОТ $\Rightarrow$ ХС $\Rightarrow$ САТ $\Rightarrow$ ВТС $\Rightarrow$ ІММЛШ2 $\Rightarrow$ ДАТ. Схожі закономірності спостерігались і в чоловічих групах, але найбільша кореляція ВЛІ була виявлена з САТ $\Rightarrow$ ІМТ $\Rightarrow$ НОМА $\Rightarrow$ ІММЛШ2 $\Rightarrow$ ОТ $\Rightarrow$ ХС $\Rightarrow$ ВТС, що вказує на доцільність використання ВЛІ для

виявлення хворих високого кардіометаболічного ризику.

5. Прогресування лептинорезистентності асоціювалось зі зростанням серцево-судинного ризику за стандартними шкалами, але використання шкали SCORE_{ВМІ} у хворих з надлишковою масою тіла та ожирінням дозволяє додатково виявити хворих високого ризику. У пацієнтів з ГХ, МС та ЦД високий ризик ускладнень за шкалою IRIS-II, у жінок 70 %, у чоловіків 60 % асоціювався з найбільшими проявами лептинорезистентності, за визначенням вільного лептинового індексу, який становив $5,45 \pm 1,09$ в групі жінок та $4,5 \pm 1,6$ в групі чоловіків відповідно, що дозволяє використовувати ВЛІ у якості додаткового критерію раннього виявлення ускладнень ЦД 2 типу.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для виділення когорти високого серцево-судинного ризику хворим на ГХ з МС рекомендовано визначати вільний лептиновий індекс для верифікації стану лептинорезистентності, у якості додаткового прогностичного маркеру.

2. Враховуючи тісну асоціацію між вільним лептиновим індексом та кардіометаболічним ризиком, розрахованим за шкалою IRIS-II, доцільно використовувати ВЛІ для прогнозування макро- і мікросудинних ускладнень ЦД 2 типу.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Коваленко В. М. Стрес і хвороби системи кровообігу/ Коваленко В. М., Корнацький В.М.-«СПД ФО Коломійчин В.Ю.»-Київ., 2015.-354 с.
2. Bastien M. Overview of epidemiology and contribution of obesity to cardiovascular disease/ Bastien, M., Poirier, P., Lemieux, I., Després, J. P.// Progress in cardiovascular diseases.-2014.-Vol.- 56(4).-P. 369-381.
3. Bluher M. Adipose tissue dysfunction contributes to obesity related metabolic diseases/ Bluher M. // Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism.- 2013.-Vol.27(2).-P. 163-177.
4. Hubert H. B. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study/ Hubert H. B., Feinleib, M., McNamara P. M., Castelli W. P. // Circulation.-1983.-Vol.-67(5).-P.- 968-977.
5. Dorn J. M. Body Mass Index and Mortality in a General Population Sample Women of Men and Women The Buffalo Health Study/ Dorn J. M., Schisterman E. F., Winkelstein W., Trevisan M. //American journal of epidemiology.-1997.-Vol.- 146(11).-P.- 919-931.
6. Torgerson J. S. Review: Preventing diabetes in the obese: the XENDOS study and its context/ Torgerson, J. S.// The British Journal of Diabetes & Vascular Disease.- 2004.- Vol.-4(1).-P.-22-27.
7. Zheng H. Obesity and mortality risk: new findings from body mass index trajectories/ Zheng H., Tumin, D., Qian, Z. // American journal of epidemiology.- 2013.-Vol.- 178(11).-P.- 1591-1599.
8. Bittel D. C. Adipose tissue content, muscle performance and physical function in obese adults with type 2 diabetes mellitus and peripheral neuropathy/ Bittel D. C., Bittel A. J., Tuttle L. J., Hastings M. K., Commean P. K., Mueller M. J., Sinacore D. R.// Journal of Diabetes and its Complications.-2015.-Vol.- 29(2).-P.- 250-257.
9. Mantzoros C. S. Leptin in human physiology and pathophysiology/ Mantzoros C. S., Magkos F., Brinkoetter M., Sienkiewicz E., Dardeno T. A., Kim S. Y., Koniaris

- A.// American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism.-2011.-Vol. -301(4).-P. E567-E584.
10. Cottrell E. C. Leptin receptors/ Cottrell E. C., Julian G. Mercer.// Appetite Control. Springer Berlin Heidelberg.- 2012.-P.- 3-21.
 11. Harlan S. M. Ablation of the leptin receptor in the hypothalamic arcuate nucleus abrogates leptin-induced sympathetic activation/ Harlan S. M., Morgan D. A., Agassandian K., Guo D. F., Cassell M. D., Sigmund C. D., Rahmouni K. // Circulation research.-2011.-Vol.108(7).-P. 808-812.
 12. Caro J. F. Decreased cerebrospinal-fluid/serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance/ Caro J. F., Kolaczynski J. W., Nyce M. R., Ohannesian J. P., Opentanova I., Goldman W. H., Considine R. V. //The Lancet.- 1996.-Vol.-348(9021).-P.- 159-161.
 13. Münzberg H. Leptin, obesity, and leptin resistance/ Münzberg H., Heymsfield S.// Leptin. Springer International Publishing.- 2015.-P.- 67-78.
 14. Schaab M. Novel regulatory mechanisms for generation of the soluble leptin receptor: implications for leptin action/ Schaab M., Kausch H., Klammt J., Nowicki M., Anderegg U., Gebhardt R., Kratzsch J. //PLoS One 7.4 (2012): e34787.
 15. Oliveira R. D. Leptin receptor gene polymorphisms are associated with adiposity and metabolic alterations in Brazilian individuals/ Oliveira R. D., Cerda A., Genvigir F. D. V., Sampaio M. F., Armaganijan D., Bernik M.S., Hirata R. D. // Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia.-2013.-Vol. 57(9).-P.- 677-684.
 16. Kaur K. Association between Leptin and Lipid Profile among Women/ Kaur K., Sidhu S., Kaur G. //Annual Research & Review in Biology.-2014.-Vol.- 4(5).-P.- 728.
 17. Мітченко О.І. Дисліпідемії: діагностика, профілактика та лікування/Мітченко О.І., Лутай М.І.// Методичні рекомендації Асоціації кардіологів України. Київ-2011р.- С.-48.

18. McCann J. C. A multicomponent nutrient bar promotes weight loss and improves dyslipidemia and insulin resistance in the overweight/obese: chronic inflammation blunts these improvements/ McCann J. C., Shigenaga M. K., Mietus-Snyder M. L., Lal A., Suh J. H., Krauss R. M., McHugh T. H. // The FASEB Journal.-2015.-Vol.- 29(8).-P.- 3287-3301.
19. Мітченко О.І. Діагностика і лікування метаболічного синдрому, цукрового діабету, предіабету і серцево-судинних захворювань: рекомендації асоціації кардіологів України та асоціації ендокринологів України/ Мітченко О.І., Карпачов В.В.// Серцево-судинні захворювання: рекомендації з діагностики, профілактики та лікування / За ред. В.М. Коваленка, М.І. Лутая. — К.: Моріон.-2011.-С. 68-79.
20. Goforth P. B. Leptin acts via lateral hypothalamic area neurotensin neurons to inhibit orexin neurons by multiple GABA-independent mechanisms/ Goforth P. B., Leininger G. M., Patterson C. M., Satin L. S., Myers M. G. //The Journal of Neuroscience.-2014.-Vol.- 34(34).-P.-11405-11415.
21. Коваленко А. Н. Системные радиационные синдромы /Коваленко А. Н., Коваленко В. В. //Николаев: Изд-во НГТУ им. Петра Могилы. – 2008.- С.153-162.
22. Martin G. Defining Clinical Leptin Resistance - Challenges and Opportunities/Martin G., Myers Jr., Steven B. Heymsfield//Cell Metab.-2012.- Vol.15(2).-P.150-156.)
23. Owecki M. Leptin, soluble leptin receptors, free leptin index, and their relationship with insulin resistance and BMI: high normal BMI is the threshold for serum leptin increase in humans/ Owecki M., Nikisch E., Miczke A., Pupek-Musialik D., Sowiński J.//Hormone and metabolic research. -2010.-Vol.- 42(8).- P.- 585-589.
24. James W. The obesity epidemic, metabolic syndrome and future prevention strategies / W. James, N. Rigby, R. Leach // Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil. – 2004. – Vol. 11. – P. 3-8.

25. Мищенко Л.А. Метаболический синдром./ Здоров'я України.-2007.- № 10.- С. 24-25.
26. Братусь В.В. Ожирение, инсулинорезистентность, метаболический синдром: фундаментальные и клинические аспекты ./ Братусь В.В., Талаева Т.В., Шумаков В.А.— К.: Четверта хвиля.- 2009. - С.- 416.
27. Беспалова И. Д. Влияние гиперлептинемии на качество жизни больных гипертонической болезнью с метаболическим синдромом/ Беспалова И. Д., Калюжин В. В., Рязанцева Н. В., Медянцев Ю. А., Осихов И. А., Мурашев Б. Ю.// Артериальная гипертензия.-2013.-Vol.- 19(5).
28. Приходько В. Ю. Оптимизация антигипертензивной терапии у больных с высоким метаболическим риском: результаты исследования/ Приходько, В. Ю., Кононенко, Е. А., Кашковский, Д. О., Гоголь, О. В., & Приходько, В. М. // Ліки України.-2013.-№ 8.-С.- 40-47.
29. Гідзинська І.М. Метаболічний синдром та серцево-судинний ризик: сучасний погляд на проблему./ Гідзинська І.М., Мороз Г.З., Ласиця Т.С., Безугла М.В.// Артериальная гипертензия.-2 (22)-2012.- С.21-27.
30. Dawber T. R. Coronary heart disease in the Framingham study/ Dawber T. R., Moore F. E., Mann G. V. // International journal of epidemiology.-2015.-Vol.- 44(6).-P.- 1767-1780.
31. Демидова Т.Ю. Ожирение и инсулинорезистентность // Трудный пациент.- 2006.- №7.- С. 87 – 93.
32. Yun J.E. Impact of Metabolic Syndrome Independent of Insulin Resistance on the Development of Cardiovascular Disease./ Yun J.E., Soyoung W., Sung J., Sun Ha Jee.// Circulation Journal.-2012.-Vol.76.-P.2443-2448.
33. Ye J. Mechanisms of insulin resistance in obesity./ Ye J.// Frontiers of medicine. - 2013.-Vol. 7 (1).- P.14-24.
34. Perry R. J. The role of hepatic lipids in hepatic insulin resistance and type 2 diabetes./ Perry R. J., Samuel V. T., Petersen K. F.// Nature.-2014.- Vol. 510(7503).-P. 84-91.

35. Soleimani M. Insulin resistance and hypertension: new insights / Soleimani M. // *Kidney international*.-2015.- Vol. 87(3).-P. 497-499.
36. Reaven, G. M. Relationships among insulin resistance, type 2 diabetes, essential hypertension, and cardiovascular disease: similarities and differences/ Reaven, G. M. // *The Journal of Clinical Hypertension*.-2011.-Vol.13(4).-P.238-243.
37. Muniyappa R. Role of insulin resistance in endothelial dysfunction / Muniyappa R., Sowers J. R.// *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*.-2013.- Vol.14(1).-P. 5-12.
38. Ткаченко В.І. Аналіз поширеності та захворюваності на цукровий діабет серед населення світу та України за 2003–2013 рр./ *Ліки України*//.-2014.- №4 (21).- С. 55-59
39. Токарчук Н. І. Лептин-як фактор розвитку ожиріння у дітей раннього віку/ Токарчук Н. І.// *Вісник Вінницького національного медичного університету*.- 2014.- № 2 (18).- С.- 537-540.
40. Сіренко Ю.М. Метаболічний синдром у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та метаболічні ефекти різних антигіпертензивних препаратів / Ю.М. Сіренко, О.Л. Рековець, С.Ю. Савицький, Є.А. Павлюк // *Артериальная гипертензия*. - 2010. - № 4.- С. 42-56.
41. Harwood, H. J. The adipocyte as an endocrine organ in the regulation of metabolic homeostasis / Harwood, H. J. // *Neuropharmacology*.-2012.-Vol. 63(1).-P. 57-75.
42. Grundy, S. M. Adipose tissue and metabolic syndrome: too much, too little or neither / Grundy, S. M. // *European journal of clinical investigation*.-2015.-Vol. 45(11).-P. 1209-1217.
43. Чубриева С.Ю. Жировая ткань как эндокринный орган (обзор литературы)/Чубриева С.Ю., Глухов А.М., Зайчик Н.В. // *Вестник Санкт-Петербургского университета*.-2008.- выпуск 1.- С.32-44.
44. Adamczak M. The adipose tissue as an endocrine organ / Adamczak M., Wiecek A. // *In Seminars in nephrology*.-2013.- Vol. 33(1).-P.2-13.

45. Соколова Л. К. Метаболический синдром и ассоциированные с ним заболевания: критерии диагностики, принципы терапии. Обзор литературы и собственные данные / Соколова Л. К. // Ліки України.-2012.-№ 10.-С. 14-19.
46. Prasad H. Metabolic syndrome: definition and therapeutic implications/ Prasad H., Ryan D. A., Celzo M. F., Stapleton D.// Postgraduate medicine.-2012.-Vol.124(1).-P. 21-30.
47. Nikolopoulou A. Obesity and metabolic syndrome as related to cardiovascular disease/ Nikolopoulou A., Kadoglou N. // Expert review of cardiovascular therapy.-2012.-Vol. 10(7).-P. 933-939.
48. Repas T. Obesity and dyslipidemia / Repas T. //South Dakota medicine: the journal of the South Dakota State Medical Association. – 2011. – Vol. 64 (7). – P. 241- 247.
49. Зуєв К. О. Роль вісцеральної жирової тканини у розвитку гормонально-метаболических порушень у хворих на цукровий діабет 2-го типу з ожирінням та артеріальною гіпертензією/ Зуєв К. О.// Міжнародний ендокринологічний журнал.-2014.-№ 4.-С.-57-62.
50. Porter S. A. Abdominal subcutaneous adipose tissue: a protective fat depot?/ Porter S. A., Massaro J. M., Hoffmann U., Vasan R. S., O'Donnel C. J., Fox C. S.// Diabetes Care.-2009.-Vol. 32(6).-P. 1068–1075.
51. Bremer A.A. Adipose tissue dysregulation in patients with metabolic syndrome./ Bremer A.A., Devaraj S., Afify A., Jialal I.//Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.-2011.-Vol. 96(11).-P. E1782–E1788.
52. Grundy S.M. Metabolic syndrome pandemic.//Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.-2008.-Vol. 28(4).- P. 629–636.
53. Lee A. Prediction of future risk of insulin resistance and metabolic syndrome based on Korean boy'smetabolite profiling./ Lee A., Jang H. B., Ra M., Choi Y., Lee H.J., Park J., Kang J.H.// Obesity Research & Clinical Practice.-2015.-Vol. 9(4).- P 336–345.

54. Guo S. Insulin signaling, resistance, and metabolic syndrome: insights from mouse models into disease mechanisms./ Guo S.//The Journal of Endocrinology.- 2014.-Vol. 220 (2).-P. -T1–T23.
55. Kimm H. Associations between lipid measures and metabolic syndrome, insulin resistance and adiponectin./Kimm H., Lee S.W., Lee H.S., Shim K.W., Cho C. Y., Jee S.H.// Circulation Journal.-2010.- Vol. 74 (5).-P. 931–937.
56. Pittas A.G. Adipocytokines and insulin resistance / A.G. Pittas, N.A. Joseph, A.S. Greenberg // J. Clin. Endocrinol.Metab. – 2004. – Vol. 89(2). – P. 477-452.
57. Yadav A. Role of leptin and adiponectin in insulin resistance./ Yadav A., Kataria M.A., Saini V.// Clinica Chimica Acta.-2013.- Vol. 417.-P. 80–84.
58. Ding Y. Association of homeostasis model assessment of insulin resistance, adiponectin, and low-grade inflammation with the course of the metabolic syndrome./ Ding Y., Li S., Ma R.L., Guoa H., Zhanga M., Liua J.M., Guoa S.X. // Clinical Biochemistry.-2015.- Vol. 48(7-8).-P. 503–507.
59. Fox C.S. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the framingham heart study./ Fox C.S., Massaro J.M., Hoffmann U.// Circulation.-2007.-Vol. 116 (1).-P. 39–48.
60. Groop L. Pathogenesis of type 2 diabetes: the relative contribution of insulin resistance and impaired insulin secretion./ Groop L.// International Journal of Clinical Practice.-2000.- Vol. 113.-P. 3–13.
61. Mantzoros C.S. The role of leptin in human obesity and disease: A review of current evidence./ Mantzoros C.S. //Ann Intern Med.- 1999.-Vol.130.-P.671—680.
62. Leibel R.L. The role of leptin in the control of body weight./ Leibel R.L.// Nutr Rev.- 2002.-Vol. 60 (10).-P.15-19.
63. Kershaw E.E. Adipose tissue as an endocrine organ./ Kershaw E.E., Flier J.S.// Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.-2004.-Vol. 89(6).-P. 2548–2556.
64. Berg A. H. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease./ Berg A. H., Scherer P. E.// Circulation Research.-2005.-Vol. 96 (9).-P. 939–949.

65. Gallagher D. Changes in adipose tissue depots and metabolic markers following 1-year diet and exercise intervention in overweight and obese patients with type 2 diabetes./ Gallagher D., Heshka S., Kelley D.E.// *Diabetes Care*.-2014.-Vol. 37(12).-P. 3325–3332.
66. Gallagher D. Adipose tissue distribution is different in type 2 diabetes./ Gallagher D., Kelley D.E., Yim J.E.// *The American Journal of Clinical Nutrition*.-2009.-Vol. 89(3).-P.807–814.
67. Lee M. Adipose tissue heterogeneity: implication of depot differences in adipose tissue for obesity complications./ Lee M., Wu Y., Fried S.K.// *Molecular Aspects of Medicine*.-2013.-Vol. 34(1).-P. 1–11.
68. Smith M.M., Minson C.T. Obesity and adipokines: effects on sympathetic overactivity./ Smith M.M., Minson C.T. // *Journal of Physiology*.-2012.-Vol. 590 (8).-P. 1787–1801.
69. Schutte A. Leptin: a cardiovascular perspective./ Schutte A., Schutte K.// *JEMDSA*.- 2012.-Vol. -17(2).-P. 72-76.
70. Sahu A. Leptin signaling in the hypothalamus: emphasis on energy homeostasis and leptin resistance./ Sahu A. // *Frontiers in Neuroendocrinology*.-2003.- Vol. 24 (4).-P. 225–253.
71. Аметов А.С. Влияние лептина на регуляцию массы тела./ Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Целиковская А.Л. // *Сердечная недостаточность*. – 2001. – Т. 2, № 3. – С. 309-311.
72. Мітченко О.І. Адипокіни та їх співвідношення у хворих з метаболічним синдромом./ Мітченко О.І., Романов В.Ю., Яновська К.О. // *Український кардіологічний журнал*. – 2011. – № 6. – С. 71-78.
73. Friedman J.M. Leptin and the Regulation of Body Weight./ Friedman J.M.// *Journal of Medical Sciences*.-2010.- Vol 3(3).- P. 146–153.
74. Ren J. Leptin and hyperleptinemia – from friend to foe for cardiovascular function./ Ren J. // *J. Endocrinol*. – 2004. – Vol. 181. – P. 1-10.
75. Correia M.L. Leptin, obesity and cardiovascular disease./ Correia M.L., Haynes W.G. // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens*. – 2004. – Vol. 13 (2). – P. 215-223.

76. Чубенко Е.А. Значение лептина в формировании метаболического синдрома (обзор литературы)/ Чубенко Е.А., Беляева О.Д., Беркович О.А., Баранова Е.И. // Проблемы женского здоровья.-2010, том 5, №1, -С. 45-60.
77. Houseknecht K.L., Baile C.A., Matteri R.L., Spurlock M.E. The biology of leptin: a review./ Houseknecht K.L., Baile C.A., Matteri R.L., Spurlock M.E.// Journal of Animal Science.-1998.-Vol. 76(5).-P.1405–1420.
78. Greenberg A.S. Obesity and the role of adipose tissue in inflammation and metabolism./ Greenberg A.S., Obin M.S.// American Journal of Clinical Nutrition.-2006.-Vol. 83 (2).- P. 461S–465S.
79. Sahin D.S. Association with leptin gene c.-2548 G>A polymorphism, serum leptin levels, and body mass index in Turkish obese patients./ Sahin D.S., Tumer C., Demir C., Celik M., Ucar E., Gunesacar R. //Cell Biochemistry and Biophysics.-2013.-Vol. 65(2).-P. 243–247.
80. Franek E. G. A leptin gene polymorphism in obese subjects is associated with serum leptin concentration and bone mass./ Franek E., Nowak J., Safranow K.// Polskie Archiwum Medycyny Wewnetrznej.-2010.-Vol. 120 (5).- P.175–180.
81. Paracchini V. Genetics of leptin and obesity: a HuGE review./ Paracchini V., Pedotti P., Taioli E.// American Journal of Epidemiology.-2005.-Vol. 162 (2).- P. 101–114.
82. Simonds S. E. Leptin mediates the increase in blood pressure associated with obesity/ Simonds S. E., Pryor J. T., Ravussin E., Greenway F. L., Dileone R., Allen A. M., Myers, M. G. //Cell.-2014.-Vol.- 159(6).-P.- 1404-1416.
83. Nguyen T. The obesity epidemic and its impact on hypertension/ Nguyen T., Lau D. C. // Canadian Journal of Cardiology.-2012.-Vol. 28(3).-P. 326-333.
84. Allison M. A. Higher leptin is associated with hypertension: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis/ Allison M. A., J. H. Morgan, C. Clelland, Rifkin D., Shimbo D., Criqui M. H. // Journal of human hypertension.-2013.-Vol. 27(10).-P. 617-622.
85. Simonds S. E. Hypertension in obesity: is leptin the culprit?/ Simonds S. E., Cowley M. A. //Trends in neurosciences.-2013.-Vol. 36(2).-P.121-132.

86. Abramson J. L. Body mass index, leptin, and ambulatory blood pressure variability in healthy adults/ Abramson J. L., Lewis C., Murrah N. V. // *Atherosclerosis*.-2011.-Vol. 214(2).-P. 456-461.
87. Постникова Е.В. Клинико-патогенетическое значение эндотелиальной дисфункции в формировании ожирения у детей/ Постникова Е. В., Смирнов И. Е., Маслова О. И., Намазова-баранова, Л. С. // *Российский педиатрический журнал*.-2013.- № 5.-С.36-40.
88. Uslu S. Relationship between adipocytokines and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus/ Uslu S., Kebapcı N., Kara M., Bal C.// *Experimental and therapeutic medicine*.-2012.-Vol. 4(1).-P. 113-120.
89. Grontved A. Association between plasma leptin and blood pressure in two population-based samples of children and adolescents/ Grontved A., Steene-Johannessen J., Kynde I., Franks P. W., Helge J. W., Froberg K., Andersen L. B. // *Journal of hypertension*.-2011.-Vol. 29(6). P.- 1093-1100.
90. Farr O. M. Leptin applications in 2015: what have we learned about leptin and obesity?/ Farr O. M., Gavrieli A., Mantzoros C. S. // *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*.-2015.-Vol.22(5).P.-353-359.
91. Zhou Y. Leptin signaling and leptin resistance/ Zhou Y., Rui L.// *Frontiers of medicine*.-2013.-Vol. 7(2).-P. 207-222.
92. Jung C. H. Molecular mechanisms of central leptin resistance in obesity/ Jung C. H., Kim M. S.// *Archives of pharmacal research*.-2013.-Vol. 36(2).-P. 201-207.
93. Mantzoros C. S. Leptin in human physiology and pathophysiology/ Mantzoros C. S., Magkos F., Brinkoetter M., Sienkiewicz E., Dardeno T. A., Kim S. Y., Koniaris A. // *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*.-2011.-Vol. 301(4).P.-E567-E584.
94. Bouret S. G. Distinct roles for specific leptin receptor signals in the development of hypothalamic feeding circuits/ Bouret S. G., Bates S. H., Chen S., Myers M. G., Simerly R. B.// *The Journal of Neuroscience*.-2012.-Vol. 32(4).-P. 1244-1252.
95. Dubern B. Leptin and leptin receptor-related monogenic obesity/ Dubern B., Clement K. // *Biochimie*.-2012.-Vol. 94(10).-P. 2111-2115.

96. Carpenter B. Structure of the human obesity receptor leptin-binding domain reveals the mechanism of leptin antagonism by a monoclonal antibody/ Carpenter B., Hemsworth G. R., Wu Z., Maamra M., Strasburger C. J., Ross R. J., Artymiuk P. J. // *Structure*.-2012.-Vol.- 20(3).-P. 487-497.
97. Nasrallah M. P. Overview of the physiology and pathophysiology of leptin with special emphasis on its role in the kidney/ Nasrallah M. P., Ziyadeh F. N.// *In Seminars in nephrology*.-2013.- Vol. 33 (1).- p. 54-65.
98. Park H. K. Physiology of leptin: energy homeostasis, neuroendocrine function and metabolism/ Park H. K., Ahima R. S.// *Metabolism*.-2015.-Vol. 64(1)/-P. 24-34.
99. Tanida M. Leptin receptor signaling in the hypothalamus regulates hepatic autonomic nerve activity via phosphatidylinositol 3-kinase and AMP-activated protein kinase/ Tanida M., Yamamoto N., Morgan D. A., Kurata Y., Shibamoto T., Rahmouni K. // *The Journal of Neuroscience*.-2015.-Vol.- 35(2).-P.-474-484.
100. Mark A. L. Selective leptin resistance revisited/ Mark A. L.// *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*.-2013.- Vol. 305(6).-P.- R566-R581.
101. Бояринова М.А. Адипокины и кардиометаболический синдром/ Бояринова М. А., Ротарь О. П., Конради А. О. // *Артериальная гипертензия*.-2014.-Vol.- 20(5).-P. 422-432.
102. Luo N. Neuropeptide Y and agouti-related peptide mediate complementary functions of hyperphagia and reduced energy expenditure in leptin receptor deficiency/ Luo N., Marcelin G., Liu S. M., Schwartz G., Chua Jr. S.// *Endocrinology*.-2011.-Vol. 152(3).-P.- 883-889.
103. De Lartigue G. Diet-induced obesity leads to the development of leptin resistance in vagal afferent neurons/ De Lartigue G., de la Serre C. B., Espero E., Lee J., Raybould H. E. // *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*.-2011.-Vol. 301(1).P.- E187-E195.
104. Al-Daghri N. M. Gender dependent association of 25-hydroxyvitamin D and circulating leptin in saudi subjects: influence of dyslipidemia. *International journal of clinical and experimental medicine*.-2015.-Vol.-8(7).-P.-11160.

105. O'Rahilly S. 20 YEARS OF LEPTIN: What we know and what the future holds/
O'Rahilly S. // Journal of Endocrinology.-2014.-Vol.223(1).-P.-E1-E3.
106. Sun Q. Leptin and Soluble Leptin Receptor Levels in Plasma and Risk of Type 2
Diabetes in U.S. Women A Prospective Study/ Sun Q, van Dam RM, Meigs JB,
Franco OH, Mantzoros CS // Diabetes. -2010.-Vol. 59(3).-P. 611–618.
107. Schaab M. The soluble leptin receptor/ Schaab M., Kratzsch J. //Best Practice &
Research Clinical Endocrinology & Metabolism.-2015.-Vol. 29(5).-P. 661-670.
108. Reinehr T. Circulating soluble leptin receptor, leptin, and insulin resistance before
and after weight loss in obese children/ Reinehr T., Kratzsch J., Kiess W. and
Andler W. // International Journal of Obesity.- 2005.-Vol. 29.-P.1230–1235.
109. Serke H. Leptin-deficient (ob/ob) mouse ovaries show fatty degeneration,
enhanced apoptosis and decreased expression of steroidogenic acute regulatory
enzyme/ Serke H., Nowicki M., Kosacka J., Schröder T., Klötting N., Blüher M.,
Spaniel-Borowski K.// International journal of obesity.-2012.-Vol. 36(8).-P.-1047-
1053.
110. Hamnvik OP.R. Soluble leptin receptor and leptin are associated with baseline
adiposity and metabolic risk factors, and predict adiposity, metabolic syndrome,
and glucose levels at 2-year follow-up: the Cyprus Metabolism Prospective Cohort
Study/ Ole-Petter R. Hamnvik, Xiaowen Liu, Michael Petrou, Huizhi Gong, John
P. Chamberland, Esther H. Kim, Costas A. Christophi, Stefanos N. Kales, David C.
Christiani, Christos S. Mantzoros// Metabolism - Clinical and Experimental.-
2011.-Vol.60(7).-P.-987-993.
111. Ogawa Takeo. Relationships between serum soluble leptin receptor level and
serum leptin and adiponectin levels, insulin resistance index, lipid profile, and
leptin receptor gene polymorphisms in the Japanese population / Takeo Ogawa,
Hiroshi Hirose, Yukihiro Yamamoto, Kanako Nishikai, Kiichi Miyashita, Haruo
Nakamura, Ikuo Saito, Takao Saruta// Metabolism - Clinical and Experimental.-
2004.- Vol.-53(7).-P. 879-885.

112. Myers MG, Cowley MA, Munzberg H. Mechanisms of leptin action and leptin resistance/ Myers MG, Cowley MA, Munzberg H. // *Annu.Rev.Physiol.*- 2008.- Vol.70.-P.-537–556.
113. Dam J., Jockers R., Guerre-Millo M., Clément K. Leptin Receptors and Mechanism of Action/ Dam J., Jockers R., Guerre-Millo M., Clément K.// In *Leptin*. Springer International Publishing.-2015.-P.15-24.
114. Pan W. Endothelial leptin receptor mutation provides partial resistance to diet-induced obesity/ Pan W., Hsueh H., Cornelissen-Guillaume G. G., Jayaram B., Wang Y., Tu, H., Kastin A. J. // *Journal of Applied Physiology*.-2012.-Vol. 112(8).-P.- 1410-1418.
115. Wolk R, Deb A, Caplice NM, Somers VK. Leptin receptor and functional effects of leptin in human endothelial progenitor cells/ Wolk R, Deb A, Caplice NM, Somers VK. // *Atherosclerosis*. -2005.-Vol. 183.-P. 131–139.
116. Tartaglia L. A. The leptin receptor/ Tartaglia L. A.// *The Journal of Biological Chemistry*.-1997.- Vol. 272 (10).-P. 6093–6096.
117. Fei H. Anatomic localization of alternatively spliced leptin receptors (Ob-R) in mouse brain and other tissues/ Fei H., Okano H. J., Li C.// *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*.-1997.- Vol. 94(13).- P. 7001–7005.
118. Dubern B. Leptin and leptin receptor-related monogenic obesity/Dubern B., Clement K. // *Biochimie*. – 2012. – Vol. 94(10). – P. 2111-2115.
119. Rezai-Zadeh K. Leptin receptor neurons in the dorsomedial hypothalamus are key regulators of energy expenditure and body weight, but not food intake./ Rezai-Zadeh K., Yu S., Jiang Y., Laque A., Schwartzenburg C., Morrison C. D., Munzberg, H.// *Molecular metabolism*.-2014.-Vol. 3(7).-P.- 681-693.
120. Yamazaki Y. Clinical impact of the leptin to soluble leptin receptor ratio on subclinical carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes./ Yamazaki Y., Emoto M., Morioka T., Kawano N., Lee E., Urata H., Shoji T. // *Journal of atherosclerosis and thrombosis*.-2013.-Vol.-20(2).-P.-186-194.

121. Yu D. Effects of body fat on the associations of high-molecular-weight adiponectin, leptin and soluble leptin receptor with metabolic syndrome in Chinese. / Yu D., Yu Z., Sun Q., Sun L., Li H., Song J., Zhang G.// PloS one .- 2011.-Vol.-6 (2).-P.- e16818.
122. Радченко О. М. Артеріальна гіпертензія та лептин/ Радченко О. М., Кіт З. М., Радченко Л. М. // Буковинський медичний вісник.-2013.- № 4 (17).-С. 117-120.
123. Catli G. The relation of leptin and soluble leptin receptor levels with metabolic and clinical parameters in obese and healthy children./ Catli G., Anik A., Tuhan H. U., Kume T., Bober E., Abaci A.// Peptides.-2014.-Vol.- 56.-P.- 72-76.
124. Qi Sun. Leptin and Soluble Leptin Receptor Levels in Plasma and Risk of Type 2 Diabetes in U.S. Women A Prospective Study/ Qi Sun, Rob M., Oscar H. Franco. // Diabetes.- 2010.-Vol.-59(3).-P. 611–618.
125. Faria A. P. Leptin and leptin receptor gene polymorphisms are associated with clinical and metabolic parameters in resistant hypertension/ Faria A. P., Modolo R., Ritter A., Sabbatini A. R., Barbaro N. R., Correa N. B., Moreno H. //Journal of the American Society of Hypertension.-2015.-Vol. 9(4).-P.- e104.
126. Tsai P. Systemic and placental leptin and its receptors in pregnancies associated with obesity/ Tsai P., Davis J., Bryant-Greenwood G. // Reproductive Sciences.- 2015.-Vol.- 22(2).-P. 189-197.
127. Moraes Martins C. J. Association between leptin and its soluble receptor with cardiometabolic risk factors in a Brazilian population/ Moraes Martins C. J., Genelhu V., Sanjuliani A. F., Cabello P. H., Francischetti E. A. // European journal of internal medicine.-2012.-Vol.-23(6).-P.- e131-e135.
128. Karmazyn M. Leptin as a cardiac pro-hypertrophic factor and its potential role in the development of heart failure/ Karmazyn M., Rajapurohitam V.// Current pharmaceutical design.-2014.-Vol.- 20(4).-P.- 646-651.
129. Owecki M. Free leptin index as a marker for leptin action in diabetes and obesity: leptin and soluble leptin receptors relationship with HbA1c./Owecki M, Nikisch E, Miczke A.// Neuro Endocrinol Lett.- 2010.-Vol.-31(5).-P.- 679-683.

130. Yun J. E. Association of the leptin to high-molecular-weight adiponectin ratio with metabolic syndrome./ Yun J. E., Won S., Mok Y., Cui W., Kimm H., Jee S.H.// *Endocrine Journal*.-2011.- Vol. 58 (9).-P. 807–815.
131. Owecki M. Leptin, soluble leptin receptors, free leptin index, and their relationship with insulin resistance and BMI: high normal BMI is the threshold for serum leptin increase in humans/ Owecki M, Nikisch E, Miczke A, Pupek-Musialik D, Sowiński J.//*Horm Metab Res*.-2010.-Vol.-42(8).-P.585-589.
132. Kurajoh M. Plasma leptin level is associated with cardiac autonomic dysfunction in patients with type 2 diabetes: HSCAA study/ Kurajoh M., Koyama H., Kadoya M., Naka M., Miyoshi A., Kanzaki A., Yamamoto T. // *Cardiovascular diabetology*.-2015.-Vol.-14(1).-P.- 1-8.
133. Könner A. C., Brüning, J. C. (2012). Selective insulin and leptin resistance in metabolic disorders/ Könner A. C., Brüning, J. C.// *Cell metabolism*.-2012.-Vol.- 16(2).-P.-144-152.
134. Pan H. Advances in understanding the interrelations between leptin resistance and obesity/ Pan H., Guo J., Su Z. // *Physiology & behavior*.-2014.-Vol.- 130.-P. 157-169.
135. Wang X. Leptin resistance and obesity in mice with deletion of methyl-CpG-binding protein 2 (MeCP2) in hypothalamic pro-opiomelanocortin (POMC) neurons/ Wang X., Lacza Z., Sun,Y. E., Han W. // *Diabetologia*.-2014.-Vol. - 57(1).-P.- 236-245.
136. Park H. K. Physiology of leptin: energy homeostasis, neuroendocrine function and metabolism/ Park H. K., Ahima R. S. // *Metabolism*.-2015.-Vol.- 64(1).-P.- 24-34
137. Rabe K. Adipokines and insulin resistance./ Rabe K., Lehrke M., Parhofer K.G., Broedl U.C. // *Molecular Medicine*.-2008.- Vol. 14 (11-12).-P. 741–751.
138. Kratzsch J. Circulating soluble leptin receptor and free leptin index during childhood, puberty, and adolescence/ Kratzsch J., Lammert A., Bottner A., Seidel B., Mueller G., Thiery J., Kiess W.// *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*.-2002.-Vol.- 87(10).-P. -4587-4594.

139. Thomopoulos C. Free leptin is associated with masked hypertension in nonobese subjects a cross-sectional study/ Thomopoulos C., Papadopoulos D., Papazachou O., Bratsas A., Massias S., Anastasiadis G., Makris T. // *Hypertension*.-2009.-P.-53(6).-P.- 965-972.
140. Ingelsson E. Circulating ghrelin, leptin, and soluble leptin receptor concentrations and cardiometabolic risk factors in a community-based sample/ Ingelsson E., Larson M. G., Yin X., Wang T. J., Meigs J. B., Lipinska I., Vasan R. S. // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*.-2008.-Vol.-93(8).-P.- 3149-3157.
141. Dalamaga M. Higher fetuin-A, lower adiponectin and free leptin levels mediate effects of excess body weight on insulin resistance and risk for myelodysplastic syndrome/ Dalamaga M., Karmaniolas K., Chamberland J., Nikolaidou A., Lekka A., Dionyssiou-Asteriou A., Mantzoros C. S.// *Metabolism*.-2013.-Vol.-62(12).-P.- 1830-1839.
142. Considine R. V. Measurement of Circulating Leptin and Soluble Leptin Receptors/ Considine R. V. // *Leptin. – Springer International Publishing*.-2015. – C. 39-43.
143. Heilbronn L. K. Relationship between serum resistin concentrations and insulin resistance in nonobese, obese, and obese diabetic subjects/ Heilbronn L. K., Rood J., Janderoova L., Albu J. B., Kelley D. E., Ravussin E., Smith S. R. // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*.-2004.-Vol.-89(4).-P.-1844-1848.
144. Holm J. Tracking of leptin, soluble leptin receptor, and the free leptin index during weight loss and regain in children/ Holm J., Gamborg M., Ward L., Gammeltoft S., Kaas-Ibsen K., Heitmann B., Sorensen T. // *Obesity facts*.-2011.-Vol.- 4(6).-P.- 461-468.
145. Donoso M. A. Increased leptin/adiponectin ratio and free leptin index are markers of insulin resistance in obese girls during pubertal development/ Donoso M. A., Munoz-Calvo M. T., Barrios V., Martinez G., Hawkins F., Argente J. // *Hormone Research in Paediatrics*.-2013.-Vol.- 80(5).-P.-363-370.

146. Sáinz N. Leptin resistance and diet-induced obesity: central and peripheral actions of leptin/ Sáinz N., Barrenetxe J., Moreno-Aliaga M. J., Martínez J. //Metabolism.-2015.-Vol.- 64(1).-P.-35-46.
147. Ogier V. Obesity is associated with decreasing levels of the circulating soluble leptin receptor in humans/ Ogier V., Ziegler O., Mejean L., Nicolas J. P., Stricker-Krongrad A. // International journal of obesity and related metabolic disorders: journal of the International Association for the Study of Obesity.-2002.-Vol.- 26(4).-P.- 496-503.
148. Yiannikouris F. Adipokines and blood pressure control/ Yiannikouris F., Gupte M., Putnam K., Cassis L. //Current opinion in nephrology and hypertension.- 2010.-Vol.-19(2).-P.- 195.
149. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012) // Eur. Heart J.-2012.-Vol.33.-P.1635-1701.
150. Сіренко Ю.М. Клінічні рекомендації з артеріальної гіпертензії Європейського товариства гіпертензії (ESH) та Європейського товариства кардіологів (ESC) 2013 року. // Артериальная гипертензия.-2013.-№4 (30).-С 160.
151. AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Obesity Society // Circulation.– 2013.–Vol. 11.– P. 45–90.
152. WHO MONICA Project. MONICA Manual. (1998–1999).
<http://www.thl.fi/publications/monica/manual/index.htm>
153. SAS/STAT User's Guide, Version 6, Forth Edition, Vol.1 & 2, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA, 1990.
154. Mancia G. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)/ Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., Redon J., Zanchetti A., Bohm M., Galderisi M.// Blood pressure.-2013.-Vol.- 22(4).-P.- 193-278.

155. Свіщенко Є. П. Робоча група з артеріальної гіпертензії Української асоціації кардіологів (2011). Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії: Посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії/Свіщенко ЄП, Багрій АЕ, Єна ЛМ та співавт //К.: ННЦ «Інститут кардіології ім. МД Стражеска. – 2011.
156. Alberti K. Harmonizing the metabolic syndrome a joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; national heart, lung, and blood institute; American heart association; world heart federation; international atherosclerosis society; and international association for the study of obesity./ Alberti K., Eckel R., Grundy S., Zimmet P., Cleeman I., Donato K., Smith S. //Circulation.-2009.-Vol.- 120(16).-P.- 1640-1645.
157. Ковальова О. Н. Особливості параметрів добового моніторування артеріального тиску у хворих із коморбідністю ожиріння та гіпертонічної хвороби/ Ковальова О. Н., Ситіна І. В. // Міжнародний ендокринологічний журнал.-2013.- (5).-С.- 21-25.
158. Lang RM. Recommendations for chamber quantification / RM. Lang, M. Bierig, RB. Devereux // Eur J Echocardiogr. – 2006. –Vol. 7. – P. 79–108.
159. Koren MJ. Left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension / MJ. Koren, RB. Devereux, PN. Casale // Ann Intern Med. – 1991. – Vol. 114. – P. 345–352.
160. Armstrong AC. LV mass assessed by echocardiography and CMR, cardiovascular outcomes and medical practice / AC. Armstrong, S. Gidding , O. Gjesdal // JACC Cardiovasc Imaging – 2012. - Vol.5. – P. 837–848.
161. Chirinos JA. Left ventricular mass: allometric scaling, normative values, effect of obesity and prognostic performance / JA. Chirinos, P. Segers, ML. De Buyzere // Hypertension. – 2010. – Vol. 56. – P. 91–98/
162. Волков В. И. Интенсивная гиполипидемическая терапия/ Волков В. И. // Ліки України.-2013.- (8).-С.- 18-25.

163. Reiner Z. Guidelines for the management of dyslipidaemias. *European Heart Journal*. – 2011. – Vol. 32. – P. 1769–1818.
164. Seaquist E. R. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society/ Seaquist E. R., Anderson J., Childs B., Cryer P., Dagogo-Jack, S., Fish L., Vigersky, R.// *Diabetes care*.-2013.-Vol. 36(5).-P.-1384-1395.
165. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Relationship between baseline risk factors and coronary heart disease and total mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial/ *Preventive Medicine*.-1986.-Vol.-15(3).-P.- 254-273.
166. Митченко Е.І. Современный профиль факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в городской популяции Украины/ Митченко Е.І., Мамедов М.Н., Колесник Т.В. и др.// *Український кардіологічний журнал*.- 2013; Додаток 4. Матеріали XIV Національного конгресу кардіологів України.-С.- 76-83.
167. Allison D.B. Body mass index and all-cause mortality among people age 70 and over: the longitudinal study of aging/ Allison D.B., Gallagher D., Heo M. // *Int. J. Obesity*.– 1997.– Vol. 21.–P. 424–431.
168. Weber M. A. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community/ Weber M. A., Schiffrin E. L., White W. B., Mann S., Lindholm L. H., Kenerson J. G., Cohen D. L. // *The journal of clinical hypertension*.-2014.- Vol.- 16(1).-P.- 14-26.
169. Коваленко В. М. Метаболічний синдром: механізми розвитку, значення як фактора серцево-судинного ризику, принципи діагностики та лікування/ Коваленко В. М., Талаєва Т. В., Козлюк А. С. // *Український кардіологічний журнал*.-2013.-№ 5.-С.80-87.
170. Singh A.K. Obesity and dyslipidemia/ Singh A.K., Singh S.K., Agrawal N., Gopal K. // *Int J Biol Med Res*. -2011.-Vol.2(3).-P. 824-828
171. Сергієнко Л. Ю. (2014). Патогенетична роль лептинорезистентності гестаційного генезу в порушенні харчової поведінки, розвитку ожиріння та

- репродуктивних розладах/ Сергієнко Л. Ю.// Ендокринологія.-2014.-№ 4 (19).-С.- 348-358.
172. Ford E. S. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey/Ford E. S., Giles W. H., Dietz W. H.// Jama.-2002.-Vol.- 287(3).-P.- 356-359.
 173. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus //Diabetes care. – 2013. – Т. 36. – №. Supplement 1. – С.- S67-S74.
 174. Hales C. N. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis/ Hales C. N., Barker D. J. //International journal of epidemiology. – 2013. – Vol. 42. – №. 5. – P. 1215-1222.
 175. Meier J. J. Role of reduced β -cell mass versus impaired β -cell function in the pathogenesis of type 2 diabetes /Meier J. J., Bonadonna R. C. //Diabetes care. – 2013. – Vol. 36. – №. 2. – P.- S113-S119.
 176. Beltrán-Sánchez H. Prevalence and trends of metabolic syndrome in the adult US population, 1999–2010/ Beltrán-Sánchez H., Harhay M. O., Harhay M. M., McElligott S. // Journal of the American College of Cardiology.-2013.-Vol. 62(8).-P.- 697-703.
 177. Vasan R. S. Cardiac function and obesity/ Vasan R. S. //Heart.-2003.-Vol.- 89(10).-P.- 1127-1129.
 178. Hajer G. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases / G. Hajer, T. van Haeften, F. Visseren //European heart journal. – 2008. – Vol. 29 (24). – P. 2959-2971.
 179. Pladevall M. The association between leptin and left ventricular hypertrophy: a population-based cross-sectional study/ Pladevall M., Williams K., Guyer H., Sadurní J., Falces C., Ribes A., Haffner S.// Journal of hypertension.-2003.-Vol.- 21(8).-P.- 1467-1473.
 180. Yadav A. Role of leptin and adiponectin in insulin resistance/ Yadav A., Kataria M. A., Saini V. // Clinica Chimica Acta.-2013.-Vol.- 417.-P.- 80-84.
 181. Allison M. A. Higher leptin is associated with hypertension: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis/ Allison M. A., Ix J. H., Morgan C., McClelland R. L.,

- Rifkin D., Shimbo D., Criqui, M. H.// *Journal of human hypertension*.-2013.-Vol.-27(10).-P.- 617-622.
182. Pladevall M. A single factor underlies the metabolic syndrome A confirmatory factor analysis/ Pladevall M., Singal B., Williams L. K., Brotons C., Guyer H., Sadurni J., Zimmet P. Z. // *Diabetes care*.-2006.-Vol.-29(1).-P.- 113-122.
 183. Salvetti G. Prevalence of left ventricular hypertrophy and determinants of left ventricular mass in obese women/ Salvetti G., Pucci A., Fierabracci P., Ceccarini G., Palagi C., Delle Donne M. G., Pinchera A.// *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention*.-2012.-Vol.- 19(1).-P.- 33-39.
 184. Cuspidi C. Left-ventricular hypertrophy and obesity: a systematic review and meta-analysis of echocardiographic studies/ Cuspidi C., Rescaldani M., Sala C., Grassi G.// *Journal of hypertension*.-2014.-Vol.- 32(1).-P.- 16-25.
 185. Nakamura Y. Relation of serum leptin and adiponectin level to serum C-reactive protein: the INTERLIPID study/ Nakamura Y., Ueshima H., Okuda N., Miura K., Kita Y., Okamura T., Stamler, J.// *International journal of vascular medicine*.-2013.
 186. Stelzer I. Link between leptin and interleukin-6 levels in the initial phase of obesity related inflammation/ Stelzer I., Zelzer S., Raggam R. B., Prüller F., Truschnig-Wilders M., Meinitzer A., Reeves G. // *Translational Research*.-2012.-Vol.- 159(2).-P.-118-124.
 187. Derosa G. Adipocytokine levels in obese and non-obese subjects: an observational study/ Derosa G., Fogari, E., D'Angelo A., Bianchi L., Bonaventura A., Romano D., Maffioli P.// *Inflammation*.-2013.-Vol.- 36(4).-P.- 914-920.
 188. Lewandowski K. Free leptin, bound leptin, and soluble leptin receptor in normal and diabetic pregnancies/ Lewandowski K., Horn R., O'Callaghan C. J., Dunlop D., Medley G. F., Brabant G.// *The journal of clinical endocrinology & metabolism*.-1999.-Vol.- 84(1).-P.-300-306.
 189. Thomopoulos C. Free leptin is associated with masked hypertension in nonobese subjects a cross-sectional study/ Thomopoulos C., Papadopoulos D., Papazachou

- O., Bratsas A., Massias S., Anastasiadis G., Makris T.// Hypertension.-2009.-Vol.- 53(6).-P.- 965-972.
190. Letizia Hribal M. Role of C reactive protein in leptin resistance/ Letizia Hribal M., Vanessa Fiorentino T., Sesti G.//Current pharmaceutical design.-2014.-Vol.- 20(4).-P.- 609-615.
 191. Sáinz N. Leptin resistance and diet-induced obesity: central and peripheral actions of leptin/ Sáinz N., Barrenetxe J., Moreno-Aliaga M. J., Martínez J. A. //Metabolism.-2015.-Vol.- 64(1).-P.- 35-46.
 192. Finegold J. A. Mortality from ischaemic heart disease by country, region, and age: statistics from World Health Organisation and United Nations/ Finegold J. A., Asaria P., Francis D. P. //International journal of cardiology.-2013.-Vol.- 168(2).-P.- 934-945.
 193. Tchernof A. Pathophysiology of human visceral obesity: an update/ Tchernof A., Després J. // Physiological reviews.-2013.-Vol.- 93(1).-P.- 359-404.
 194. Schwartz M. W. Leptin and the brain: then and now/ Schwartz M. W., Baskin D. G.// The Journal of clinical investigation.-2013.-Vol.- 123(6).-P.-2344-2345.
 195. Townsend N. Cardiovascular disease in Europe—epidemiological update 2015/Townsend N., Nichols M., Scarborough P., Rayner M. //European heart journal.-2015.-P.-428.
 196. Perry R. J. Leptin reverses diabetes by suppression of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis/ Perry R. J., Zhang X. M., Zhang D., Kumashiro N., Camporez, J. P., Cline G. W., Shulman, G. I. //Nature medicine.-2014.-Vol.- 20(7).-P.- 759-763.
 197. Pattyn N. The effect of exercise on the cardiovascular risk factors constituting the metabolic syndrome/ Pattyn N., Cornelissen V. A., Eshghi R. T., Vanhees L.// Sports medicine.-2013.-Vol.- 43(2).-P.- 121-133.