

СТРУКТУРНО-ГЕОМЕТРИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Р.С. Карпов, О.А. Кошельская, М.А. Солдатенко

НИИ кардиологии Томского научного центра СО РАМН,

директор – акад. РАМН Р.С. Карпов

Резюме. Целью исследования явилось изучение патогенетических особенностей структурно-геометрической модели ЛЖ при ассоциации АГ и сахарного диабета (СД). Включено 290 пациентов с сочетанием АГ и СД типа 2 (гр.АГ+СД) и 79 - эссенциальной гипертонией (гр.ЭГ) без нарушений толерантности к углеводам в возрасте 35-60 лет. Состояние структурно-геометрической модели ЛЖ определяли методом эхокардиографии. Зависимость величины индексов массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) и относительной толщины стенки ЛЖ изучали методом множественного регрессионного анализа. В качестве независимых вариантов использовали показатели суточного профиля АД, гликемического контроля, липидтранспортной функции крови, содержание в плазме инсулина, альдостерона, кортизола, активность ренина крови, значения индекса инсулинорезистентности (ИР) QUICKI.

Гипертрофия ЛЖ у пациентов гр.АГ+СД при прочих равных условиях выявлялась чаще, чем в гр.ЭГ (50% против 38% случаев, $p<0,05$) за счет более высокой доли эксцентрической гипертрофии ЛЖ: 27,6% случаев против 16,5% ($p<0,05$). Возрастание величины ИММЛЖ в общей гр.АГ+СД было ассоциировано с САД-24ч и базальной инсулинемией ($R^2=0,4229$). Если у мужчин существенный вклад в этот процесс вносили повышение среднего АД-24ч и избыточная масса тела ($R^2=0,4778$), то у женщин – диспропорциональный рост САД-24ч, избыточная масса тела и возрастание степени ИР ($R^2=0,4778$). Получены результаты о связанных с полом различиях в механизмах увеличения массы миокарда у пациентов с сочетанием АГ и СД. Показано, что у женщин с сочетанием патологии гиперинсулинемия/ИР вносят более значимый, чем у

мужчин, вклад в процесс возрастания массы миокарда. Ни у мужчин, ни у женщин с диабетом гиперинсулинемия/ИР не являлись значимыми детерминантами утолщения стенок ЛЖ.

Ключевые слова: *ремоделирование левого желудочка, артериальная гипертония, сахарный диабет, гиперинсулинемия/инсулинорезистентно*

Как известно, нарушение толерантности к углеводам (НТУ) ассоциируется с возрастанием массы ЛЖ [7, 9, 8, 14-17]. Рядом авторов показаны характерные для этой связи половые особенности [9, 16], что, однако, подтверждается не во всех исследованиях [7, 14]. В последние годы была доказана независимая роль сахарного диабета (СД) в развитии ГЛЖ [7, 15]. Тем не менее, до настоящего времени не существует ясности относительно патогенеза и характера структурно-функциональных изменений левого желудочка (ЛЖ) при АГ, ассоциированной с СД. Целью нашего исследования явилось изучение особенностей ремоделирования ЛЖ у больных АГ, ассоциированной с СД типа 2, и определение факторов, вносящих существенный вклад в формирование структурно-геометрических изменений сердца при сочетании патологии.

Материалы и методы

В исследование включены 290 пациентов с сочетанием АГ и СД типа 2 (группа АГ+СД) и 79 - эссенциальной гипертонией (гр.ЭГ) в возрасте 35-60 лет. Из исследования исключали пациентов с АГ 3-й степени, вторичными формами АГ, тяжелым течением СД и выраженной сопутствующей патологией. Основные клинические данные включенных пациентов представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Состояние структуры ЛЖ оценивали по данным эхокардиографии (ЭхоКг) в М, В, и доплер-режимах. Исследования выполняли на ультразвуковых сканерах “Sim-5000Plus” (“Esaote-Biomedica”, Италия-Россия), “ACUSON” 128 XP/10 (США) и “Aloka SSD 2200 Vario View” (Япония) по общепринятой методике из парастернального и апикального доступов в 2-,4- и 5-камерном

сечении. Массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) рассчитывали по формуле, предложенной R.Devereux [5]. Наличие гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ) констатировали при наличии двух или трех ее признаков: значениях толщины межжелудочковой перегородки и/или задней стенки ЛЖ в конце диастолы - 11 мм и более и величине индекса ММЛЖ (ИММЛЖ) $> 134 \text{ г/м}^2$ для мужчин и значения ИММЛЖ $> 110 \text{ г/м}^2$ для женщин [9]. Тип геометрической модели ЛЖ определяли, исходя из значений ИММЛЖ и индекса относительной толщины стенки ЛЖ (ОТС) [13].

Для определения патогенетических особенностей структурно-геометрических изменений миокарда ЛЖ при сочетании АГ и СД мы провели комплексное клинико-инструментальное и лабораторное обследование включенных пациентов. По данным суточного мониторирования АД (“SpaceLabs Medical” 90207, США) определяли его среднесуточные, среднедневные и средненочные значения. Оценивали уровень базальной и постпрандиальной гликемии, гликированного гемоглобина, содержание липидов крови. Концентрацию инсулина исследовали радиоиммунным методом наборами INSULIN RIA DSL-1600 (США) и ХОП Института Биохимии АН Беларуси. Оценка чувствительности тканей к инсулину выполнялась на основе расчета количественного контрольного индекса чувствительности к инсулину QUICKI по формуле: $\text{QUICKI} = 1 / [\log(I_0) + \log(G_0)]$, где I_0 – базальная гликемия (мг/дл), G_0 – базальная инсулинемия (мМЕ/мл) [12]. Содержание в плазме кортизола, альдостерона и активность ренина крови оценивали с помощью радиоиммунологических наборов фирмы “Immunotech” (Чехия).

Статистический анализ осуществлялся с использованием пакета SAS 8.0. Оценка взаимосвязи между качественными переменными проводилась с использованием анализа таблиц сопряженности и критерия согласия χ^2 (при объеме выборки более 50 и частотах более 5) или (при невыполнении этих требований) точного критерия Фишера. При изучении зависимости количественных признаков использовали метод множественного регрессионного анализа с пошаговым включением независимых вариантов. Величина уровня значимости для включения признака в уравнение регрессии

задавалась 0,1, а для исключения из уравнения регрессии – 0,15. Качество регрессионной модели оценивалось по величине квадрата множественного коэффициента корреляции R^2 . Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в исследовании принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Гипертрофия ЛЖ регистрировалась у 145 (50%) пациентов гр.АГ+СД и у 30 (38%) - гр.ЭГ ($p=0,0350$). Это соответствует многим литературным данным, в которых показано, что наличие нарушения толерантности к углеводам (НТУ) и сахарный диабет (СД) ассоциируется с повышенной ММЛЖ [7-9;14-17].

Как представлено на рисунке 1, у пациентов АГ, ассоциированной с СД, более часто, чем в группе с ЭГ, выявлялась эксцентрическая ГЛЖ: в 27,6% случаев против 16,5% ($p=0,0484$), тогда как при ЭГ имела место тенденция к большей частоте регистрации нормальной геометрии ЛЖ. Доля концентрической ГЛЖ и концентрического ремоделирования ЛЖ в той и другой группе не различались. Оказалось также, что среди пациентов гр.АГ+СД имела тенденция к более высокой доле женщин с эксцентрической ГЛЖ, в сравнении с таковой у женщин с ЭГ (73,4% против 60,2%).

Рисунок 1.

Поскольку сравниваемые группы больных были сопоставимы по основным клиническим данным, можно полагать, что более частая встречаемость эксцентрической ГЛЖ при сочетании АГ и СД обусловлена ее более ранним развитием, в сравнении с пациентами ЭГ без НТУ.

Для определения комбинации факторов, вносящих статистически значимый вклад в увеличение ИММЛЖ у больных основной и контрольной групп, была использована пошаговая линейная регрессионная процедура, включившая все изученные клинические, гемодинамические и лабораторные показатели. В таблице 2 представлены результаты этого анализа для величины ИММЛЖ у больных основной группы.

Таблица 2.

Как видно, существенный вклад в возрастание величины ИММЛЖ при сочетании АГ и СД вносили САД-24ч и базальная инсулинемия ($R^2=0,4229$). Это отчасти согласуется с результатами исследования Strong Heart Study, в котором толщина стенки ЛЖ и ММЛЖ у пациентов СД имели независимую ассоциацию с пожилым возрастом и более высоким уровнем САД [4]. Выявленная нами прямая взаимосвязь между ММЛЖ и базальным уровнем инсулина крови подтверждает вовлеченность в патогенез ГЛЖ при сочетании АГ и СД гиперинсулинемии, что признается многими авторами [1, 2, 5, 18, 19]. У пациентов гр.ЭГ, статистически значимый вклад в изменение величины ИММЛЖ вносили уровень ДАД-24ч и возраст ($R^2=0,1744$), однако, поскольку полученная модель не отличалась высокими характеристиками, мы не сочли возможным интерпретировать эти данные.

Далее, в основной группе пациентов (табл. 3 и 4) мы применили пошаговую линейную регрессионную процедуру, чтобы определить группы факторов, вносящих существенный вклад в структурно-геометрические изменения ЛЖ у больных СД в зависимости от пола. В качестве зависимых переменных использовали значения ММЛЖ и ОТС ЛЖ (как индекса концентрических типов ремоделирования сердца).

Таблица 3.

Таблица 4.

Как видно, увеличение ММЛЖ у мужчин было ассоциировано лишь со средним АД-24ч и индексом массы тела, тогда как у женщин статистически значимыми детерминантами увеличения ММЛЖ были: САД-24ч (прямая связь), ДАД-24ч (обратная связь), индекс QUICKI и индекс массы тела. Ни у мужчин, ни у женщин не было установлено взаимосвязей ОТС ЛЖ с инсулинемией или индексом QUICKI.

Полученные данные свидетельствуют о том, что у пациентов с сочетанием АГ и СД имеют место различия в механизмах увеличения ММЛЖ в зависимости от пола: если у мужчин этот процесс, главным образом, определяется повышением АД и избыточной массой тела или ожирением, то у

женщин, помимо этих же механизмов, важное значение принадлежит возрастанию степени инсулинорезистентности. Поскольку мы не обнаружили взаимосвязей индекса ОТС ЛЖ с гиперинсулинемией/ИР, а индекс QUICKI являлся одной из детерминант увеличения ММЛЖ, но не утолщения его стенок, логично предполагать, что развитие эксцентрической ГЛЖ у женщин, в отличие от мужчин, может иметь более тесную связь с гиперинсулинемией/инсулинорезистентностью, чем концентрические типы ремоделирования сердца. Вместе с тем, у мужчин с сочетанием патологии статистически значимого вклада гиперинсулинемии/инсулинорезистентности в механизмы прироста массы миокарда и его гипертрофии отмечено не было.

Как известно, литературные данные о характере структурно-геометрических особенностей ЛЖ у пациентов СД содержат весьма противоречивые сведения: от признания, что диабетический статус *per se* ассоциирован с концентрическим типом ГЛЖ [3, 7, 15] до утверждения, что НТУ и СД предрасполагают к развитию эксцентрической ГЛЖ [9] за счет повышенного внеклеточного объема [11], что особенно характерно для женщин [5]. В этом исследовании у пациентов СД не было получено независимой связи между ММЛЖ и ОТС ЛЖ – индексом концентрической ГЛЖ, что объясняется авторами наличием у большинства их пациентов, преимущественно женщин, эксцентрической ГЛЖ [5]. Полученные нами результаты поддерживают именно эту концепцию и делают очевидным существование при сочетании АГ и СД связанных с полом особенностей структурно-геометрических изменений ЛЖ. Нельзя исключить, что у большинства женщин с сочетанием АГ и СД, составивших это исследование, воздействие инсулина на массу миокарда опосредуется его влиянием на реабсорбцию натрия и воды [4] с развитием перегрузки объемом и формированием эксцентрической ГЛЖ, тогда как прямые трофические эффекты гиперинсулинемии [10, 16], на этих сроках заболевания реализуются реже.

Таким образом, для селективной группы пациентов с сочетанием АГ и СД типа 2, в сравнении с ЭГ без НТУ, при прочих равных условиях характерно более

раннее развитие структурно-геометрических изменений сердца. При ассоциации АГ и СД имеют место связанные с полом различия в механизмах увеличения массы миокарда: если у мужчин существенный вклад в этот процесс вносят повышение среднего АД-24ч и избыточная масса тела, то у женщин – диспропорциональный рост САД-24ч, избыточная масса тела и возрастание степени инсулинорезистентности. Ни у мужчин, ни у женщин с сочетанием АГ и СД гиперинсулинемия/инсулинорезистентность не являются статистически значимыми детерминантами утолщения стенок ЛЖ.

STRUCTURAL AND GEOMETRICAL CHANGES OF LEFT VENTRICULAR IN ARTERIAL HYPERTENSION ASSOCIATED WITH DIABETES MELLITUS

R. Karpov, O. Koshelskaya, M. Soldatenko

Institute of Cardiology, Tomsk, Russia

The aim of the study was to investigate left ventricular (LV) remodeling pattern in hypertensive diabetic patients and its associations with haemodynamic and non-haemodynamic factors. A total number of 290 hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus and 79 patients with essential hypertension were included. LV remodeling pattern was assessed by echocardiography. Relations of indices of LV mass and of relative wall thickness (RWT) with independent variants were studied by stepwise multiple regression analysis. Blood pressure (BP) was estimated by a 24h recording. There were estimated: plasma levels of the lipids, HbA1, basal and postprandial glucose, insulinemia as well as aldosterone, renin and cortisol serum levels. Insulin resistance ratio was calculated as a QUICKI index.

Compared to the control group, the prevalence of eccentric hypertrophy (EH) was significantly higher (27,6%, vs 16,5%, $p<0,05$). Stepwise multiple regression analysis revealed that LV mass index was positively associated with systolic BP-24h and with basal insulinemia ($R^2=0,4229$) in the whole group of hypertensive diabetic patients. Increase of LV mass index was associated with mean BP-24h and body mass index in males ($R^2=0,4778$) and with systolic BP-24h (positive correlation), diastolic BP-24h (negative correlation), body mass index and index QUICKI in females ($R^2=0,4778$).

We have shown sex-related differences in development of structural and geometrical changes of LV in hypertensive diabetic patients. Our data demonstrate that increase of LV mass in hypertensive diabetic females has a closer relationship with hyperinsulinemia and insulin resistance than in hypertensive diabetic males. Hyperinsulinemia and QUICKI index were not associated with RWT index in diabetic males and females.

Литература

1. Конради А.О., Жукова А.В., Винник Т.А. с соавт. Структурно-функциональные параметры миокарда у больных гипертонической болезнью в зависимости от массы тела, типа ожирения и состояния углеводного обмена // Артер. гипертензия. – 2002. – Т.1. – С. 12-16.
2. Шляхто Е.В., Конради А.О., Захаров Д.В. Структурно-функциональные изменения миокарда у больных гипертонической болезнью // Кардиология. – 1999. – Т.2. – С. 49-55.
3. Bella J.N., Devereux R.B., Roman M.J. et al. Separate and joint effects of systemic hypertension and diabetes mellitus on left ventricular structure and function in american Indians (The Strong Heart Study) // Am. J. Cardiol. – 2001. – Vol. 87. – P. 1260-1265.
4. DeFronzo R.A., Cooke C.R., Andres R. et al. The effect of insulin on renal handling of sodium, potassium, calcium, and phosphate in man // J. Clin. Invest. – 1975. – Vol.55. – P. 845-855.
5. Devereux R.B., Lutas E.M., Casale P.N. et al. Standardization of M-mode echocardiographic left ventricular anatomic measurements // J. Am. Coll. Cardiol. – 1984. – Vol. 4. – P. 1222-1230.
6. Devereux R.B., Reichek N. Echocardiographic assessment of left ventricular mass in man // Circulation. – 1977. – Vol. 55. – P. 613-618.
7. Devereux R.B., Roman M.J., Paranicas M. et al. Impact of diabetes on cardiac structure and function: the Strong Heart Study // Circulation. – 2000. – Vol. 101. – P. 2271-2276.
8. Grossman E., Shemesh J., Shamiss A. et al. Left ventricular mass in diabetes-hypertension // Arch. Intern. Med. – 1992. – Vol.152. – P. 1001-1004.
9. Henry R.M. A., Kamp O., Kostense P.J. et al. Left ventricular mass increases with deteriorating glucose tolerance, especially in women: independence on increased arterial stiffness or decreased flow-mediated dilation: the Horn Study // Diabetes Care. – 2004. – Vol.27. – P. 522-529.

10. Hill D.J., Millner D.G. Insulin as a growth factor // *Pediatr. Res.* – 1985. – Vol. 19. – P. 879-886.
11. Jermendy G., Istvanffy M., Kammerer L. et al. Circulating blood volumes in diabetic patients // *Exp. Clin. Endocrin.* – 1986. – Vol. 88. – P. 123-125.
12. Katz A., Nambi S. et al. Quantitative Insulin Sensitivity Chek Index: a simple, accurate method for assessing insulin snsitivity in humans // *Cl. Endocrinol. Metabol.* – 2000. – Vol. 85. – P. 2410-2420.
13. Koren M.J., Devereux R.B., Casale P.N. et al. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension // *Ann. Intern. Med.* – 1991. – Vol. 114. – P. 345-352.
14. Lee M., Gardin J.M., Lynch J.C. et al. Diabetes mellitus and echocardiographic left ventricular function in free-living elderly men and women: the Cardiovascular Health Study // *Am. Heart J.* – 1997. – Vol. 133. – P. 36-43.
15. Palmieri V., Bella J.N., Arnett D.K. et al. Effect of type 2 diabetes mellitus on left ventricular geometry and systolic function in hypertensive subjects: the HyperGEN Study // *Circulation.* – 2001. – Vol. 103. – P.102-107.
16. Reaven G.M., Lithell H., Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities: the role of insulin resistance and sympathoadrenal system // *N. Eng. J. Med.* – 1996. – Vol.334. – P. 374-381.
17. Rutter M.K., Parise H., Benjamin E.J. et al. Impact of glucose intolerance and insulin resistance on cardiac structure and function: sex-related differences in the Framingham Heart Study // *Circulation.* – 2003. – Vol. 107. –P. 448-454.
18. Simone G., Palmieri V., Bella J.N. et al. Association of left ventricular hypertrophy with metabolic risk factors: the HyperGEN study // *J. Hypertens.* – 2002. – Vol. 20. – P. 323-331.
19. Uusitupa M., Pyorala K. Relationship of blood pressure and left ventricular mass to serum insulin levels in newly diagnosed non-insulin-

dependent (type 2) diabetic patients and in non-diabetic subjects // Diabetes Res. – 1987. – Vol. 4. – P. 19-25.

20. Verdecchia P., Reboldi G., Schillaci et al. Circulating insulin and insulin growth factor-1 are independent determinants of left ventricular mass and geometry in essential hypertension // Circulation. – 1999. – Vol. 100. – P. 1802-1807.



Рис. 1. Распределение типов геометрической модели и гипертрофии ЛЖ у пациентов группы АГ+СД (n=290) и ЭГ (n=79).

Примечание: * - $p < 0,05$ vs гр. ЭГ

Таблица 1

Клиническая характеристика включенных в исследование больных

Показатель	Клинические показатели	
	гр. АГ+СД (n = 290)	гр. ЭГ (n = 79)
Пол (муж/жен)	98 (33,8%) / 192 (66,2%)	34 (43%) / 45 (57%)
Возраст, годы	51,9 ± 5,9	50,4 ± 7,7
Возрастные группы, лет:		
35 – 39	6 (2,1%)	3 (3,8%)
40 – 54	212 (73,1%)	55 (69,6%)
55 – 60	72 (24,8%)	21 (26,6%)
Продолжительность АГ, годы	10,9 ± 8,6	8,0 ± 6,0
Продолжительность СД, годы	7,8 ± 6,4	–
Распределение АГ по степени:		
1-я	196 (67,6%)	51 (64,6%)
2-я	94 (32,4%)	28 (35,4%)
САД-24 ч, мм. рт. ст.	137,9 ± 16,9	136,1 ± 14,5
ДАД-24 ч, мм. рт. ст.	82,1 ± 9,9	84,5 ± 8,6
Распределение СД по степени тяжести:		
-легкой	64 (22,1%)	-
-средней	228 (77,9%)	
Индекс массы тела, кг/м ²	31,8 ± 4,9	29,1 ± 4,3
Базальная гликемия, ммоль/л	8,33 ± 3,41	5,02 ± 1,04*
HbA _{1c} , %	8,98 ± 2,0	6,42 ± 1,07*
Общий холестерин крови, ммоль/л	6,32 ± 1,29	6,13 ± 1,00
Вид сахароснижающей терапии (число больных):		
- диета	36 (12,4%)	-
- инсулинотерапия (ИТ)	27 (9,3%)	
- пероральные сахароснижающие препараты (ПСП)	220 (75,9%)	
- комбинация ИТ + ПСП	7 (2,4%)	

Примечание: * - p< 0,01 в сравнении с гр.АГ+СД

Таблица 2

**Результаты линейного регрессионного анализа взаимосвязей
индекса массы миокарда ЛЖ у больных группе АГ+СД**

Показатели	Параметр	Ошибка параметра	p	Стандартизованная оценка
Базальная инсулинемия	1,66390	0,50105	0,0020	0,40489
САД – 24 ч	0,97678	0,24695	0,0003	0,48225

Примечание: $R^2 = 0,4229$

Таблица 3

**Результаты линейного регрессионного анализа взаимосвязей массы
миокарда ЛЖ у мужчин группе АГ+СД**

Показатели	Параметр	Ошибка параметра	p	Стандартизованная оценка
Среднее-24ч	5,08893	1,66474	0,0065	0,53221
Индекс массы тела	13,74572	5,43398	0,0204	0,44040

Примечание: $R^2 = 0,4778$

Таблица 4

**Результаты линейного регрессионного анализа взаимосвязей
массы миокарда ЛЖ у женщин группы АГ+СД**

Показатели	Параметр	Ошибка параметра	p	Стандартизованная оценка
САД-24ч	2,69560	0,76441	0,0014	0,79219
ДАД-24ч	-2,99389	1,38856	0,0392	- 0,48528
Индекс QUICKI	-406,9683	211,485	0,0638	- 0,27123
Индекс массы тела	3,42564	2,24770	0,1380	0,21612

Примечание: $R^2 = 0,4778$