

Object and research methods. 150 patients with moderate myopia and complex myopic astigmatism of a weak degree in both eyes were examined, among whom the diagnosis of neurasthenia was established in 62 patients, among whom there were 15 men and 47 women, aged 28.3 ± 4.21 years. Independent distance visual acuity in patients was 0.045 ± 0.01 IU, and maximum corrected visual acuity was 0.88 ± 0.13 IU. To study accentuations of the patients' character, we used "Shmisk's Questionnaire"; for the study of personal characteristics – "Methodology of multi-faceted personality research". The statistical processing of the research results was carried out using the methods of mathematical statistics.

Research results. In this study, we found that neurasthenia occurs in 41.3% of myopic patients; significant fatigue during mental or physical exertion dominates among their complaints. Patients with myopia with neurasthenia are characterized by a hypochondriac fixation on physical health disorders; demonstrative behavior; affective rigidity; prudence and caution. Men were characterized by dominance and women by restraint and passivity of behavior. In 80.6% of cases in such patients, clear accentuations of character were found; among them, 64% had mixed accents, and 36% had pure accentuations. In the structure of pure accentuations, the demonstrative one prevailed; among all accentuations – emotional, cyclothymic and exalted. In these individuals, demonstrative character accentuation was statistically significantly correlated with L-desire to present oneself in a favorable light; pedantic – with Pa-paranoia and Pt-psychasthenia; excitable – with L-desire to present oneself in a favorable light, Pd-psychopathy, Pa-paranoia, Pt-psychasthenia and Sc-schizoid. The anxious accentuation of character in these patients is statistically significantly combined with Pd-psychopathy, Pa-paranoia, Pt-psychasthenia; emotional – with Pa-paranoia; cyclothymic – with Pd-psychopathy, Pa-paranoia, Pt-psychasthenia and Ma-hypomania; exalted – with Pa-paranoia, Pt-psychasthenia.

Conclusions. Determining the prevalence of nosogenia in patients with myopia, studying their etiopathogenesis and diagnostic features, understanding the impact on the somatic and psychological state of the patient, the nature of combined (drug and surgical) treatment – all this should be the basis for developing programs for their rehabilitation after surgical correction.

Key words: myopia, neurasthenia, character accentuations, personal characteristics, nosogenies

ORCID and contributionship / ORCID кожного автора та його внесок до статті:

Drozov V. O.: <https://orcid.org/0000-0001-6565-5858> ^{CDE}

Skrypnik R. L.: <https://orcid.org/0000-0002-3546-4193> ^{ABF}

Conflict of interest / Конфлікт інтересів:

The authors declare no conflict of interest. / Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Corresponding author / Адреса для кореспонденції

Drozov Volodymyr Oleksiiovych / Дроздов Володимир Олексійович

British Ophthalmological Center / Британський офтальмологічний центр

Ukraine, 01004, Kyiv, 3a Krutyi Uzviz str. / Адреса: Україна, 01004, м. Київ, вул. Крутий Узвіз 3а

Tel.: +380677571077 / Тел.: +380677571077

E-mail: vladimirandco@gmail.com

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis, C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article, E – Critical review, F – Final approval of the article / A – концепція роботи та дизайн, B – збір та аналіз даних, C – відповідальність за статистичний аналіз, D – написання статті, E – критичний огляд, F – остаточне затвердження статті.

Received 10.07.2024 / Стаття надійшла 10.07.2024 року

Accepted 19.11.2024 / Стаття прийнята до друку 19.11.2024 року

DOI 10.29254/2077-4214-2024-4-175-349-361

UDC 616.12-008.331.1:616.379-008.64]-056.25-078-085

Dunaieva I. P.

CARDIOMETABOLIC PHENOTYPES IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION, TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND OBESITY AND THEIR KEY INDICATORS

Kharkiv National Medical University (Kharkiv, Ukraine)

innadunaieva@gmail.com

This paper examines the peculiarities of cardiometabolic phenotypes in patients with arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus, and obesity. The key markers reflecting changes in the cardiovascular and renal systems, including cardiotrophin-1, catestatin, and neutrophil gelatinase-associated lipocalin, were identified.

This study was aimed at identifying the peculiarities of cardiometabolic phenotypes and early markers of pathology development in patients with combined conditions of arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus, and obesity.

211 patients were included in the study, divided into four groups depending on comorbidity. Clinical, laboratory, and instrumental techniques, including analysis of lipid and carbohydrate profiles, as well as levels of heart failure markers, and assessment of heart structure and function using ultrasound diagnostics were used.

Three cardiometabolic phenotypes of patients were identified depending on comorbidity. The levels of such markers as cardiotrophin-1, NT-proBNP, and NGAL were found to be significantly correlated with the risk of cardiovascular and renal impairment. Patients with combined pathology exhibit the most pronounced disorders.

It was established that developing individualized approaches to diagnosis and therapy based on cardiometabolic phenotypes can contribute to the early detection of complications and reduce cardiovascular risk in patients with comorbidities.

Key words: cardiometabolic phenotypes, arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus, obesity, cardiotrophin-1, NT-proBNP, NGAL.

Connection of the publication with planned research works.

This publication is a part of the scientific research dedicated to the "Determination of immunocytokine imbalance in comorbid patients with arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus with cardiovascular and renal complications", state registration number 0123U101711.

Introduction.

Currently, cardiovascular disease (CVD) represents almost a third of global mortality and is the world's most important health problem [1]. Modern medicine offers a large number of basic and clinical research results, but there are still multiple mechanisms underlying the development of cardiovascular pathologies that have not yet been fully explored [2].

Cardiorenal syndrome (CRS) with its continuously changing pathogenesis over the past decade has attracted the attention of scientists around the world. CRS includes a variety of disorders affecting the heart and kidneys, where acute or chronic dysfunction of a single organ can cause acute or chronic dysfunction of another organ [3, 4]. CRS refers to a combination of cardiac and renal interactions and involves a hemodynamic interplay between heart failure, renal function, and changes in neurohormonal and inflammatory markers [5].

Formulating guidelines for diagnostic and therapeutic strategies for managing CRS based on the recognition of its specific clinical phenotypes is a critical current issue in medical science [6, 7].

The aim of the study.

To determine the peculiarities of cardiometabolic phenotypes and identify early markers of these phenotypes in patients with combined arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus, and obesity.

Object and research methods.

A set of studies was performed according to the ethical and moral requirements of the Ukrainian Association for Bioethics and the norms of GCP (1992), GLP (2002), the principles of the Declaration of Helsinki on Human Rights, the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine, and approved by the Ethics and Bioethics Committee of Kharkiv National Medical University. Prior to any procedures, all patients provided informed voluntary consent to participate.

211 patients with arterial hypertension (AH,) who were treated at the clinic of the Government Institution "L.T. Malaya Therapy National Institute" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, were divided into 4 age- and sex-comparable groups, depending on the presence of concomitant obesity (OB) and diabetes mellitus (T2DM). Group 1 included patients with isolated AH (n=49) with an average age of 54.37±8.25 years. Group 2 consisted of patients with combined AH and OB (n=54) with an average age of 54.96±8.73 years. Group 3 included patients with AH and T2DM (n=57) with an average age of 55.89±7.65 years. Group 4 included pa-

tients with combined AH, OB, and T2DM (n=51) with an average age of 56.20±7.18 years.

Lipid profile indices were measured in all patients: Total cholesterol (TC), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), triglycerides (TG), very low-density lipoprotein cholesterol (VLDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), and renal tests, namely creatinine, glomerular filtration rate (GFR), and urea, were routinely performed. To assess the carbohydrate profile, the levels of insulin and glycated hemoglobin (HbA1c) were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

The levels of 25-hydroxyvitamin D (25-(OH) D), leptin, and catestatin were determined by ELISA as potential markers of metabolic homeostasis and, consequently, cardiovascular accidents. Cystatin C, neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), and β 2-microglobulin (β 2-M) were measured by ELISA for advanced assessment of renal function.

Cardiotrophin-1 (CTF-1) and N-terminal brain natriuretic peptide (NT-proBNP) were determined by ELISA to assess heart failure.

To assess the functional capacity of the heart, the following parameters were measured based on cardiac ultrasound: aorta size (Aorta), left atrium (LA), right atrium (RA), left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD), left ventricular end-systolic dimension (LVESD), right ventricle (RV), interventricular septum (IVS), left ventricular posterior wall thickness (LVPWT), left ventricular mass (LVM), LV mass indexed to body surface area (LVMI1 and LVMI2), left ventricular relative wall thickness (LVRWT), left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular early diastolic filling velocity (VE), left ventricular late diastolic filling velocity (VA), VE/VA ratio, and isovolumic relaxation time (IVRT).

Analysis of variance (ANOVA) was used to test for equality of variances, and Student's t-test was used to compare mean values between groups, given the homogeneity of variances. Results are presented as mean $\pm$ standard deviation (Mean $\pm$ SD). A multivariate regression analysis was conducted to identify the correlations between the studied indices. The regression results are presented in the table, including standardized (β^*) regression coefficients and standard error (SE) and p-values for each predictor. Moreover, an ANOVA was conducted to test the model's overall significance. Results were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Research results and their discussion.

The study revealed no significant differences in the levels of systolic and diastolic blood pressure (SBP and DBP, respectively) between the groups (**table 1**), which suggests that uncontrolled or insufficiently controlled AH does not affect the formation of differences in cardiometabolic status between the groups. It is worth noting that all patients suffered from grade 1 AH, which minimizes the possible impact of uncontrolled disease on the development of complications in each group. Such a selection of patients emphasizes the relevance of the study of cardiometabolic indices, excluding the

influence of different degrees of AH severity on the results.

Anthropometric status, assessed by body mass index (BMI), revealed significant differences when comparing patients with isolated AH ($26.81 \pm 1.44 \text{ kg/m}^2$) with other groups:

In group 2, BMI was $34.55 \pm 2.85 \text{ kg/m}^2$ ($p=0.001$), in group 3 it was $28.25 \pm 1.61 \text{ kg/m}^2$ ($p=0.000005$), and in group 4 it was $35.45 \pm 2.73 \text{ kg/m}^2$ ($p=0.0000001$). The proportion of overweight patients in the group with AH ($n=35$, 71.4%) was significantly lower ($p=0.036$) compared with patients in the group with combined AH and T2DM ($n=50$, 87.7%). These results suggest that not only the presence of OB but also T2DM contributes to an increase in cardiovascular risk (CVR) due to the rise in BMI.

No differences in BMI were found only between the groups with combined AH and OB compared with the group with combined AH, OB, and T2DM. Moreover, these groups did not differ in the severity of obesity. The absence of significant differences among patients with concomitant OB in different groups suggests that potential differences in the cardiometabolic phenotype of these patients may be associated with the onset of T2DM.

Lipid profile analysis among the study groups revealed statistically significant differences in total cholesterol levels between patients with AH, OB, and T2DM compared with patients with just AH and T2DM. The incidence of dyslipidemia was significantly higher in the group of patients with AH, OB, and T2DM ($n=35$, 66.7%) compared with the group of patients with AH in combination with OB ($n=26$, 48.1%) ($p=0.034$). This indicates that the combination of three diseases (AH, OB, and T2DM) increases the prevalence of lipid profile disorders and their severity. Notably, no significant differences in lipid profile were found between groups with combined and isolated AH. We can assume that patients with isolated AH had a lower CVR and, consequently, were less adherent to statin therapy as opposed to patients with T2DM, usually at higher risk and receiving more intensive therapy. Moreover, T2DM is accompanied by specific lipid metabolism disorders, in particular, increased levels of TG and LDL-C against reduced levels of HDL-C. The latter explains the lower levels of TC compared to patients with just obesity without T2DM.

Patients with isolated AH, as well as patients with AH and OB, exhibited significantly lower HbA1c levels compared with the groups of patients with T2DM ($p<0.0001$) (table 2). Obtained mean HbA1c values above 7% also show that some patients with T2DM, regardless of the presence or absence of OB when included in the study, failed to achieve satisfactory control of carbohydrate metabolism. Insulin levels in patients with isolated AH were significantly lower than in all other groups ($p=0.0000001$), as expected since both OB and T2DM are associated with the development of insulin

Table 1 – BP values in the study groups

BP	AH	AH+OB	AH+T2DM	AH+OB+T2DM
SBP	143.29 $\pm$ 11.53	144.74 $\pm$ 10.08	146.39 $\pm$ 13.15	147.69 $\pm$ 11.01
DBP	87.63 $\pm$ 8.38	89.76 $\pm$ 9.32	90.14 $\pm$ 7.67	89.16 $\pm$ 10.27

Note: $p>0.05$ for all correlations between groups.

resistance. Moreover, the higher mean HbA1c levels in the group with T2DM, though not significant compared to the group of patients with combined T2DM and OB, may explain the higher insulin levels due to more severe hyperglycemia.

Patients with isolated AH showed markedly better renal filtration function compared with all other groups according to GFR ($p<0.01$), however, patients of all groups had stage II chronic kidney disease (CKD) (table 3). Notably, the lowest results were observed in the group of patients with AH and T2DM, while no significant differences were found between the group of patients with AH and OB compared with patients with AH, OB, and T2DM in the GFR indices. We can assume that these results reflect the above differences in insulin and HbA1c levels, as more severe hyperglycemia contributes to a gradual deterioration of renal function. Moreover, chronic hyperinsulinemia at the early stages of T2DM, that is, in patients with a short clinical history, can promote the development of renal hyperfiltration, which temporarily increases GFR and may be an additional reason for higher GFR levels in patients with AH, OB, and T2DM compared with patients with AH in combination with T2DM alone.

Analysis of cardiometabolic markers showed that CTF-1 levels varied significantly between all study groups ($p<0.0001$) (table 4). This marker had the lowest concentrations in patients with isolated AH. Meanwhile, with concomitant pathology (OB, T2DM, or their combination), CTF-1 levels were 1.6-2.1 times higher. The highest figures were observed in patients with a combination of all three diseases (AH, OB, and T2DM). In patients with T2DM, CTF-1 levels were significantly higher than in obese patients without diabetes, suggesting a more

Table 2 – Carbohydrate profile indices in the study groups

Indices	AH (n=49)	AH+OB (n=54)	AH+T2DM (n=57)	AH+OB+T2DM (n=51)	p-value
	1	2	3	4	
Insulin, mIU/ml	10.96 $\pm$ 4.33	17.77 $\pm$ 9.63	25.84 $\pm$ 15.71	19.25 $\pm$ 7.95	0.0000001 ¹² 0.0000001 ¹³ 0.0000001 ¹⁴ 0.0012 ²³ 0.008 ³⁴
HbA1c, %	5.79 $\pm$ 0.76	5.95 $\pm$ 0.92	7.57 $\pm$ 1.11	7.34 $\pm$ 0.8	0.000015 ¹³ 0.0000001 ¹⁴ 0.0000001 ²³ 0.0000001 ²⁴

Table 3 – Renal test results in the study groups

Indices	AH (n=49)	AH+OB (n=54)	AH+T2DM (n=57)	AH+OB+T2DM (n=51)	p-value
	1	2	3	4	
Creatinine, $\mu\text{mol/l}$	86.37 $\pm$ 13.52	92.45 $\pm$ 16.26	100.02 $\pm$ 13.32	92.66 $\pm$ 15.85	0.04 ¹² 0.000001 ¹³ 0.04 ¹⁴ 0.008 ²³ 0.01 ³⁴ 0.01 ¹²
GFR, ml/min/1.73m ²	74.77 $\pm$ 12.54	68.91 $\pm$ 11.02	63.87 $\pm$ 8.17	68.84 $\pm$ 11.79	0.0000001 ¹³ 0.02 ¹⁴ 0.007 ²³ 0.01 ³⁴
Urea, mmol/l	5.74 $\pm$ 1.9	6.11 $\pm$ 1.75	5.51 $\pm$ 1.77	6.24 $\pm$ 2.45	>0.05

Table 4 – Additional cardiometabolic indicators and markers of renal function in the study groups

Indices	AH (n=49)	AH+OB (n=54)	AH+T2DM (n=57)	AH+OB+T2DM (n=51)	p-value
	1	2	3	4	
Indicators of cardiometabolic disorders					
D25 OH	39.52±12.42	42.38±11.43	40.63±12.25	39.31±11.16	>0.05
Leptin	27.68±14.46	23.83±12.52	27.73±12.29	28.85±12.42	0.04 ²⁴
Catestatin	2.07±0.43	3.03±1.22	3.18±1.39	3.3±1.2	0.000001 ¹² 0.0000001 ¹³ 0.0000001 ¹⁴
CTF-1	622.35±118.48	1021.76±130.83	1118.96±124.10	1300.49±40.43	0.0000001 ¹² 0.0000001 ¹³ 0.0000001 ¹⁴ 0.0001 ²³ 0.0000001 ²⁴ 0.0000001 ³⁴
NT-proBNP	441.89±133.21	456.88±152.59	539.47±160.10	564.1±192.97	0.001 ¹³ 0.0004 ¹⁴ 0.006 ²³ 0.002 ²⁴
Markers of renal function					
Cystatin C	138.03±44.06	145.31±40.83	137.48±48.6	120.61±45.22	0.004 ²⁴
NGAL	14.61±2.55	19.19±4.34	21.58±4.0	22.25±7.5	0.0000001 ¹² 0.0000001 ¹³ 0.0000001 ¹⁴ 0.003 ²³ 0.01 ²⁴
Beta-MG	2.97±1.08	3.25±1.02	3.07±0.96	3.18±0.84	>0.05

expressed negative effect of T2DM on the cardiovascular system (CVS).

CTF-1 is a cardiac muscle stress marker that is elevated in cardiovascular disorders, including hypertrophy and heart failure [3]. Apparently, the cumulative effect of uncontrolled BP in patients with AH, the development of mild systemic inflammation, and metabolic disorders in OB and T2DM leads to a significant increase in cardiac stress, which is reflected in the increase in CTF-1 values in the combination of these diseases. These data reveal an additive effect of these diseases on CVR and suggest that CTF-1 may be a potential predictor of early risk assessment in patients with isolated AH and complex cardiometabolic disorders.

Such a tendency to increase the mean values was observed for both CTF-1 and catestatin levels when OB and T2DM were combined with AH (**table 4**). However, reliable differences in catestatin levels were detected only when comparing patients with isolated AH with other groups. No significant differences were found between the groups with dual (AH and OB or AH and T2DM) and triple (AH, OB, and T2DM) pathology. It is thought that catestatin has antihypertensive, metabolic, and anti-inflammatory effects, so its level, just like CTF-1 level, increases in response to CVS stress, but its efficacy as a biomarker of cardiovascular accidents in patients with AH remains insufficiently studied [7, 8].

The lowest leptin levels were observed in the group of patients with AH and OB, though significant differences were observed only when compared with the group of patients with a combination of AH, OB, and T2DM ($p=0.04$) (**table 4**). Patients with OB usually show an increase in leptin levels due to the increased mass of adipose tissue in which it is synthesized, as well as due to increased insulin resistance in this category of patients [8]. The absence of differences compared with patients with isolated AH can be explained by the intake of medications to treat metabolic disorders and weight.

As a rule, T2DM is associated with increased leptin resistance with severe hyperinsulinemia, resulting in a further increase in its levels to compensate for this resistance, which explains the differences [9] between the groups of patients with AH, OB, and T2DM compared with patients with AH and OB.

An estimate of NT-proBNP levels showed that patients without T2DM had significantly lower mean values of these indices than patients with T2DM ($p<0.01$) (**table 4**). NT-proBNP is a heart failure biomarker, as its levels increase with increased cardiac strain and ventricular dilatation [3, 7]. Increased NT-proBNP levels in patients with T2DM may be associated with a higher risk of diabetic cardiomyopathy, vascular stiffness, and heart failure, which often accompany T2DM. No differences between the groups without T2DM (AH vs AH+OB) and between the groups with T2DM

(AH+T2DM vs AH+OB+T2DM) suggest that obesity alone does not affect the increase in NT-proBNP levels as significantly as T2DM does [10].

No significant differences in the levels of 25-(OH) D and β_2 -M were found between the groups, implying that these indices have no significant impact on the formation of phenotypic patterns in patients with combined pathologies under study.

NGAL has the highest prognostic value among all the studied additional markers of renal function because the mean values of this indices in the group with isolated AH remained the lowest compared with all other groups ($p=0.0000001$) (**table 4**). Patients with AH and OB also had significantly lower levels of NGAL compared to patients with both groups with T2DM ($p<0.01$). Nevertheless, no significant differences in NGAL levels were observed between patients with T2DM depending on the presence of OB. These findings confirm that the development of OB and T2DM significantly increases the risk of kidney damage in patients with AH, however, the impact of OB becomes less pronounced in patients already suffering from T2DM. Nephropathy in patients with OB and T2DM is likely to be caused by the development of metabolic changes, such as chronic inflammatory response, oxidative stress, and endothelial dysfunction. These findings suggest that NGAL may be a potential early risk indicator for the development of renal impairment in patients with both isolated AH and combined AH.

Cystatin C levels were found to be higher in the group of patients with AH and OB compared with other groups, while significant differences were observed only when compared with the group of AH, OB, and T2DM ($p=0.004$) (**table 5**). Cystatin C is considered to be a more sensitive marker of renal function than creatinine, ensuring a more accurate assessment of GFR and facilitating the early detection of renal dysfunction and prediction of adverse outcomes [5, 11, 12]. We found significant differences between creatinine and Cystatin

Table 5 – Comparative description of the results of cardiac ultrasound in the study groups

Indices	AH (n=49)	AH+OB (n=54)	AH+T2DM (n=57)	AH+OB+T2DM (n=51)	p-value
	1	2	3	4	
Aorta, cm	3.27±0.22	3.34±0.14	3.4±0.19	3.4±0.16	0.039 ¹² 0.002 ¹³ 0.0009 ¹⁴
LA, cm	3.63±0.25	4.04±0.46	4.02±0.5	4.25±0.38	0.0000001 ¹² 0.000004 ¹³ 0.0000001 ¹⁴ 0.011 ²⁴ 0.007 ³⁴
RA, cm	3.83±0.24	4±0.47	4.17±0.44	4.36±0.39	0.033 ¹² 0.000005 ¹³ 0.0000001 ¹⁴ 0.046 ²³ 0.00004 ²⁴ 0.019 ³⁴
LVEDD, cm	4.59±0.40	5.05±0.56	4.87±0.47	5.52±0.47	0.000006 ¹² 0.001 ¹³ 0.0000001 ¹⁴ 0.00001 ²⁴ 0.0000001 ³⁴
LVESD, cm	3.32±0.44	3.46±0.35	3.87±0.35	3.88±0.50	0.0000001 ¹³ 0.0000001 ¹⁴ 0.0000001 ²³ 0.000002 ²⁴
RV, cm	1.73±0.08	1.96±0.22	2.09±0.24	2.09±0.21	0.0000001 ¹² 0.0000001 ¹³ 0.0000001 ¹⁴ 0.004 ²³ 0.002 ²⁴
IVS, cm	1.26±0.06	1.24±0.07	1.26±0.07	1.32±0.06	0.00004 ¹⁴ 0.038 ²³ 0.0000001 ²⁴ 0.00007 ³⁴
LVPWT, cm	1.25±0.030	1.32±0.18	1.32±0.2	1.33±0.03	0.02 ¹² 0.02 ¹³ 0.0000001 ¹⁴
LVM, g	203.16±28.02	250.19±40.28	253.4±49.65	305.41±24.97	0.0000001 ¹² 0.0000001 ¹³ 0.0000001 ¹⁴ 0.0000001 ²⁴ 0.0000001 ³⁴
LVMi1, g/m ²	120.58±15.78	118.16±18.51	161.11±14.54	145.76±15.73	0.0000001 ¹³ 0.0000001 ¹⁴ 0.0000001 ²³ 0.0000001 ²⁴ 0.000001 ³⁴
LVMi2, g/m ²	52.77±5.13	59.49±9.61	61.99±8.23	74.53±7.64	0.00003 ¹² 0.0000001 ¹³ 0.0000001 ¹⁴ 0.0000001 ²⁴ 0.0000001 ³⁴
LVRWT	0.52±0.050	0.52±0.05	0.53±0.06	0.53±0.05	>0.05
LVEF, %	57.67±3.31	51.63±3.57	49.98±3.37	48.73±4.51	0.0000001 ¹² 0.0000001 ¹³ 0.0000001 ¹⁴ 0.013 ²³ 0.0004 ²⁴
VE, cm/s	61.93±8.70	63.99±7.94	60.27±11.97	64.25±9.45	>0.05
VA, cm/s	74.26±8.31	67.47±6.6	72.99±7.56	77.98±7.88	0.00001 ¹² 0.02 ¹⁴ 0.00008 ²³ 0.0000001 ²⁴ 0.001 ³⁴
VE/VA	0.84±0.16	0.95±0.12	0.82±0.15	0.82±0.11	0.0002 ¹² 0.000002 ²³ 0.0000001 ²⁴
IVRT, ms	98.67±6.42	103.83±14.17	113.52±15.71	119.01±13.45	0.02 ¹² 0.0000001 ¹³ 0.0000001 ¹⁴ 0.0009 ²³ 0.0000001 ²⁴

C levels when assessing renal function. As for creatinine levels, the most severe renal impairment was observed in patients with AH and T2DM. Meanwhile, patients with AH and OB had the worst results in terms of Cystatin C, indicating a different impact of these pathologies on renal function. Most interestingly, patients with AH, OB, and T2DM had better renal function scores for both markers despite elevated NGAL levels, which may indicate more intensive treatment of this group of patients, thereby preserving renal function.

When assessing cardiac structure and function (table 5), we found a cumulative effect of OB, T2DM, and their combination on changes in instrumental markers in patients with AH. Specifically, this was manifested by significantly higher levels of LA, RA, LVEDD, LVM, and LVM/2 in patients with combined pathologies ($p < 0.05$). Presumably, T2DM had a significantly greater impact than OB, as evidenced by notable differences between the groups of AH with OB and AH with T2DM, whereas the combination of these pathologies led to the worst results within the obtained indices.

The mean values of LVESD, RV, and IVRT were higher, while LVEF was lower in patients with AH and OB compared with patients with isolated AH, but the worst indices were observed in patients with T2DM, whereas the presence of OB was not accompanied by significant differences, pointing to the dominant effect of T2DM on the functional heart condition.

The aortic diameter and LVPWT were reliably larger only when comparing patients with isolated AH and comorbidities, whereas no differences were observed between the groups with combined pathology. This suggests that these two markers may be early indicators of increased CVR in patients with AH.

We also found that the VE/VA ratio was reliably higher in patients with AH and OB compared with other groups, caused by a reliably lower rate of late VA filling ($p < 0.05$). This may reflect the initial manifestations of diastolic dysfunction in this group of patients, which requires further study to better understand these changes.

Hence, patients with combined pathology (AH, OB, and T2DM) exhibit more distinct changes in the structure and function of the heart compared with other groups, implying a more severe course of the disease and greater vulnerability of the cardiovascular system. As separate factors, OB and T2DM significantly affect the cardiac structure, increasing cardiac hypertrophy and dilatation, which can promote the development of heart failure with predominantly systolic dysfunction.

These findings of clinical and instrumental methods allow us to define three main cardiometabolic phenotypes in patients with AH and comorbidity and to summarize their course:

- Patients with AH and OB. Cardiometabolic disorders develop gradually in this category of patients, but the main risk is likely to be associated with the drastic development and progression of renal disease. Controlling early markers of renal impairment, such as NGAL, may be beneficial in identifying high-risk patients with the aim to regularly monitor renal function, in particular, based on eGFR and Cystatin C. The specifics behind changes in leptin and Cystatin C levels require further study, as their contribution to pathogenesis remains uncertain.

- Patients with AH and T2DM. This category of patients shows progressive changes in cardiometabolic

status, with CTF-1 and NT-proBNP being important early indicators. Presumably, due to a longer medical history of T2DM, these patients have elevated insulin levels and lower eGFR compared to patients with combined AH, OB, and T2DM. These parameters must be constantly monitored for the early detection of possible complications and treatment adjustments.

- Patients with combined pathology (AH, OB, and T2DM). This group exhibits the most evident changes in the majority of cardiometabolic indices, including instrumental indices. However, probably due to more intensive therapy and better treatment compliance, the overall CVR can be reduced, which is evidenced by the absence of significant differences in several indices, including catestatin. Nevertheless, some patients of this category have lipid and carbohydrate profiles and renal function levels below target levels, which requires additional efforts for therapy adjustment and more careful observation.

In summary, we present three cardiometabolic phenotypes in patients with comorbidities based on our study: AH, T2DM, and OB.

Conclusions.

1. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) achieved the highest prognostic value among markers of renal function in patients with arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus, and obesity, thereby making it a promising early indicator of nephropathies in these groups of patients.

2. Cardiac ultrasound assessment parameters (aortic diameter and left ventricular posterior wall thickness) should be considered as early indicators of increased cardiovascular risk in patients with comorbidities.

3. The key indices of cardiometabolic disorders include cardiotrophin-1 (CTF-1), catestatin, and N-terminal brain natriuretic peptide (NT-proBNP), which reflect significant changes in the structure and function of the cardiovascular system. Patients with comorbidities (arterial hypertension, obesity, type 2 diabetes mellitus) display the most striking changes in their cardiometabolic profile, which requires a comprehensive approach to observation and therapy emphasizing early diagnosis and treatment of pathological changes.

4. Our findings confirm the feasibility of distinguishing three cardiometabolic phenotypes with varying degrees of risk and progression of disorders, which allows us to improve approaches to personalizing the treatment of comorbid patients.

Prospects for further research.

Advanced research of the mechanisms of cardiometabolic phenotypes development (analysis of the interaction between cardiometabolic markers such as cardiotrophin-1, NT-proBNP, NGAL, catestatin, and leptin), as well as the study of the impact of mild systemic inflammation and oxidative stress on the formation of phenotypes. Developing new diagnostic approaches: validation of markers such as NGAL and CTF-1 for early diagnosis of cardiovascular and renal complications. Developing risk stratification algorithms based on a combination of clinical, biochemical, and instrumental data.

КАРДІОМЕТАБОЛІЧНІ ФЕНОТИПИ У ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ, ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ Й ОЖИРІННЯМ ТА ЇХ КЛЮЧОВІ ІНДИКАТОРИ

Харківський національний медичний університет (м. Харків, Україна)

innadunaieva@gmail.com

У статті досліджено особливості кардіометаболічних фенотипів у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, цукровим діабетом 2 типу та ожирінням. Визначено ключові маркери, що відображають зміни в серцево-судинній та нирковій системах, включаючи кардіотрофін-1, катестатин та нейтрофільно желатиназ-асоційований ліпокалін.

Мета дослідження – встановити особливості кардіометаболічних фенотипів та визначити ранні маркери розвитку патологій у пацієнтів з поєднаними станами артеріальної гіпертензії, цукрового діабету 2 типу та ожиріння.

Дослідження охопило 211 пацієнтів, розподілених на чотири групи залежно від коморбідності. Використовували клінічні, лабораторні та інструментальні методи, включаючи аналіз ліпідного та вуглеводного профілів, рівнів маркерів серцевої недостатності, а також оцінку структури та функції серця за допомогою ультразвукової діагностики.

Виділено три кардіометаболічні фенотипи пацієнтів залежно від коморбідності. Виявлено, що рівні таких маркерів, як кардіотрофін-1, NT-proBNP та NGAL, суттєво корелюють зі ступенем ризику ураження серцево-судинної та ниркової систем. Пацієнти з поєднаною патологією демонструють найбільш виражені порушення.

Було встановлено, що розробка індивідуалізованих підходів до діагностики та терапії на основі кардіометаболічних фенотипів може сприяти ранньому виявленню ускладнень і зниженню кардіоваскулярного ризику у пацієнтів із коморбідною патологією.

Ключові слова: кардіометаболічні фенотипи, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет 2 типу, ожиріння, кардіотрофін-1, NT-proBNP, NGAL.

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.

Публікація є фрагментом наукового проекту «Визначити особливості імунітоцітокінового дисбалансу у коморбідних хворих на артеріальну гіпертензію та цукровий діабет 2 типу з серцево-судинними та нирковими ускладненнями», номер державної реєстрації 0123U101711.

Вступ.

Натепер серцево-судинні захворювання (ССЗ) спричиняють майже третину глобальної світової смертності і є найважливішою проблемою світової системи охорони здоров'я [1]. Сучасна медична наука має велику кількість результатів фундаментальних і клінічних досліджень, однак все ще існує багато механізмів, які лежать в основі розвитку серцево-судинних патологічних станів, та ще до кінця не з'ясовані [2].

Привертає увагу вчених усього світу кардіоренальний синдром (КРС), патогенез якого безперервно змінюється протягом останнього десятиліття. КРС охоплює спектр розладів, що вражають серце, нирки, при яких гостра або хронічна дисфункція одного органу може викликати гостру або хронічну дисфункцію іншого органу [3, 4]. КРС представляє собою поєднання взаємодії серця та нирок та включають гемодинамічний перехресний зв'язок між серцевою недостатністю, нирковою функцією та змінами в нейрогормональних і запальних маркерах [5].

Важливою сучасною проблемою медичної науки є формулювання рекомендацій стосовно діагностичних і терапевтичних стратегій керування КРС, що засновані на виділенні характерних для нього клінічних фенотипів [6, 7].

Мета дослідження.

Встановити особливості кардіометаболічних фенотипів та виявити ранні маркери розвитку цих фенотипів у пацієнтів з поєднаним перебігом артеріальної гіпертензії, цукрового діабету 2 типу та ожиріння.

Об'єкт і методи дослідження.

Комплекс досліджень був проведений відповідно етичним та морально-правовим вимогам Статусу Української Асоціації з біоетики та нормам GCP (1992 р.), GLP (2002 р.), принципам Гельсінської декларації прав людини, конвенції Ради Європи про права людини і біомедицини та ухвалений комісією з питань етики та біоетики Харківського національного медичного університету. До початку будь-яких процедур усі пацієнти надали інформовану добровільну згоду на участь.

У дослідження було включено 211 пацієнтів, які знаходились під наглядом в поліклініці ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої» НАМН України, з артеріальною гіпертензією (АГ), яких розподілили на 4 співставні за віком та статтю групи, залежно від наявності супутнього ожиріння (ОЖ) та цукрового діабету (ЦД2). До 1-ї групи увійшли пацієнти з ізольованим перебігом АГ (n=49) середнім віком 54,37±8,25 років. 2-га група складалася з пацієнтів з поєднаним перебігом АГ та ОЖ (n=54) із середнім віком 54,96±8,73 років. 3-тя група включала пацієнтів з АГ та ЦД-2 (n=57) середнім віком 55,89±7,65 років. До 4-ї групи увійшли пацієнти з поєднаним перебігом АГ, ОЖ та ЦД-2 (n=51) середнім віком 56,20±7,18 років.

У всіх пацієнтів визначали показники ліпідного профілю: загальний холестерин (ЗХ), холестерин ліпопротеїнів високої щільності (ХС-ЛПВЩ), тригліцериди (ТГ), холестерин ліпопротеїнів дуже низької щільності

(ХС-ЛПВШ) та холестерин ліпопротеїнів низької щільності (ХС-ЛПНВ) та ниркові проби, а саме, креатинін, швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) та сечовину, рутинним методом. Для оцінки вуглеводного профілю визначали рівні інсуліну та глікованого гемоглобіну (HbA1c) імуноферментним методом (ІФА).

В якості потенційних індикаторів метаболічного гомеостазу та, як наслідок, серцево-судинних подій визначали методом ІФА рівні 25-гідроксивітамін D (25-(ОН) D), лептину та катестатину. Для поглибленої оцінки функції нирок методом ІФА визначали цистатин С, нейтрофільно желатиназ-асоційований ліпокалін (NGAL) та β 2-мікроглобулін (β 2-M).

Для оцінки серцевої недостатності методом ІФА визначали кардіотрофін-1 (СТФ-1) та N-кінцевий поліпептид натрійдіуретичного гормону (NT-proBNP).

З метою оцінки функціональної здатності серця за результатами ультразвукового дослідження серця вимірювали наступні показники: розмір аорти (Аорта), ліве передсердя (ЛП), праве передсердя (ПП), кінцево-діастолічний розмір лівого шлуночка (КДР ЛШ), кінцево-систолічний розмір лівого шлуночка (КСР ЛШ), правий шлуночок (ПШ), товщина міжшлуночкової перегородки (ТМШП), товщина задньої стінки лівого шлуночка (ТЗСЛШ), маса міокарда лівого шлуночка (ММЛШ), індекс маси міокарда ЛШ, нормований на площу поверхні тіла (ІММЛШ1 та ІММЛШ2), відносна товщини стінок лівого шлуночка (ВТС ЛШ), фракція викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ), швидкість раннього діастолічного наповнення лівого шлуночка (VE), швидкість пізнього діастолічного наповнення лівого шлуночка (VA), співвідношення VE/VA та ізовольмічний час розслаблення (IVRT).

Для перевірки рівності дисперсій використовувалися аналіз варіації (ANOVA), а для порівняння середніх значень між групами, враховуючи однорідність дисперсій – t-тест Стьюдента. Дані представлені у формі середнє $\pm$ стандартне відхилення (Mean $\pm$ SD). Для визначення взаємозв'язків між досліджуваними показниками був проведений мультифакторний регресійний аналіз. Результати регресії представлені у таблиці, що включає стандартизовані (β^*) коефіцієнти регресії та стандартну похибку (SE) та р-значення для кожного предиктора. Крім того, було проведено ANOVA для перевірки значущості моделі в цілому. Результати вважалися статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення.

За даними проведеного дослідження значущих відмінностей у рівнях систолічного та діастолічного артеріального тиску (сАТ та дАТ, відповідно) між групами не виявлено (**табл. 1**), що свідчить про відсутність впливу неконтрольованого або недостатньо контрольованого перебігу АГ на формування відмінностей у кардіометаболічному статусі між групами. Важливо зазначити, що всі пацієнти мали АГ 1 ступеня, що мінімізує можливий вплив неконтрольованого перебігу захворювання на розвиток ускладнень у кожній з груп. Такий вибір пацієнтів підкреслює релевантність дослідження саме кардіометаболічних показників, виключаючи вплив різного ступеня тяжкості АГ на отримані результати.

Антропометричний статус, оцінений на основі індексу маси тіла (ІМТ), продемонстрував суттєві відмінності при порівнянні пацієнтів з ізольованим

перебігом АГ ($26,81 \pm 1,44$ кг/м²) з іншими групами: у групі 2 ІМТ становив $34,55 \pm 2,85$ кг/м² ($p = 0,001$), у групі 3 – $28,25 \pm 1,61$ кг/м² ($p = 0,000005$), а у групі 4 – $35,45 \pm 2,73$ кг/м² ($p = 0,0000001$). Частота пацієнтів з надлишковою масою тіла у групі з АГ ($n = 35$, 71,4%) була значно нижчою ($p = 0,036$) порівняно з пацієнтами групи з поєднаним перебігом АГ та ЦД-2 ($n = 50$, 87,7%). Ці результати свідчать про те, що не лише наявність ОЖ, але й ЦД-2, сприяє підвищенню кардіоваскулярних ризиків (КВР) через збільшення ІМТ.

Відмінностей у показниках ІМТ не було виявлено лише між групами з поєднаним перебігом АГ та ОЖ у порівнянні з групою з поєднаним перебігом АГ, ОЖ та ЦД-2. Крім того, ці групи не відрізнялися за ступенями вираженості ожиріння. Відсутність значущих відмінностей серед пацієнтів з супутнім ОЖ різних груп дає підстави припускати, що потенційні відмінності у кардіометаболічному фенотипі цих пацієнтів можуть бути пов'язані саме з приєднанням ЦД-2.

Аналіз показників ліпідного профілю серед досліджуваних груп виявив статистично значущі відмінності в рівнях загального холестерину між пацієнтами з АГ, ОЖ та ЦД-2 у порівнянні з пацієнтами, які мали лише АГ та ЦД-2. Частота дисліпідемії була суттєво вищою у групі пацієнтів з АГ, ОЖ та ЦД-2 ($n = 35$, 66,7%) порівняно з групою пацієнтів з АГ у поєднанні з ОЖ ($n = 26$, 48,1%) ($p = 0,034$). Це свідчить про те, що поєднання трьох захворювань – АГ, ОЖ та ЦД-2 – збільшує поширеність порушень ліпідного профілю та їх тяжкість. Варто зазначити, що не було виявлено суттєвих відмінностей у ліпідному профілі між групами з поєднаним та ізольованим перебігом АГ. Можна припустити, що пацієнти з ізольованою АГ мали нижчий КВР і, відповідно, були менш прихильні до прийому статинотерапії, на відміну від пацієнтів з ЦД-2, які зазвичай мають підвищений ризик і отримують інтенсивнішу терапію. Крім того, ЦД-2 супроводжується характерними порушеннями ліпідного обміну, зокрема, підвищенням рівнів ТГ та ХС-ЛПНЩ на тлі зниження рівнів ХС-ЛПВЩ. Останнє пояснює нижчі рівні ЗХ порівняно з пацієнтами, які мали лише ожиріння без ЦД-2.

У пацієнтів з ізольованою АГ, а також у пацієнтів з АГ та ОЖ спостерігалися достовірно нижчі рівні HbA1c порівняно з групами пацієнтів з ЦД-2 ($p < 0,0001$) (**табл. 2**). Отримані середні значення HbA1c більші за 7% також свідчать про те, що у частини пацієнтів з ЦД-2 незалежно від наявності чи відсутності ОЖ на момент включення у дослідження не було досягнуто задовільного контролю вуглеводного обміну. Рівні інсуліну у пацієнтів з ізольованою АГ були значуще нижчими, ніж в усіх інших групах ($p = 0,0000001$), що відповідає очікуванням, оскільки як ОЖ, так і ЦД-2 асоціюються з розвитком інсулінорезистентності. Також вищі середні рівні HbA1c у групі з ЦД-2, хоча й не значущі, порівняно з групою пацієнтів із поєднаними ЦД-2 та ОЖ, можуть пояснювати вищі рівні інсуліну через більш виражену гіперглікемію.

Пацієнти з ізольованим перебігом АГ мали достовірно кращу фільтраційну функцію нирок, порівняно з усіма іншими групами відповідно до значень ШКФ ($p < 0,01$), але попри це пацієнти всіх груп мали хронічну хворобу нирок (ХХН) II стадії (**табл. 3**). Звертає увагу, що найнижчі результати були в групі пацієнтів з АГ та ЦД-2, тоді як суттєвих відмінностей між

групою пацієнтів з АГ та ОЖ порівняно з пацієнтами з АГ, ОЖ та ЦД2 у значеннях ШКФ виявлено не було. Можна припустити, що отримані результати є наслідком представлених вище відмінностей у рівнях інсуліну та HbA1c, адже більш виражена гіперглікемія сприяє поступовому погіршенню функції нирок. Окрім того, хронічна гіперінсулінемія на ранніх стадіях ЦД2, тобто у пацієнтів з нетривалим анамнезом, може сприяти розвитку гіперфільтрації нирок, що тимчасово збільшує ШКФ та може бути додатковою причиною вищих рівнів ШКФ у пацієнтів з АГ, ОЖ та ЦД2 порівняно з пацієнтами з АГ у поєднанні лише з ЦД2.

Аналіз кардіометаболічних маркерів показав, що рівні CTF-1 значно варіювали між усіма досліджуваними групами ($p < 0,0001$) (табл. 4). Найнижчі концентрації цього маркера спостерігалися у пацієнтів з ізольованою АГ. Водночас, при наявності супутньої патології (ОЖ, ЦД2 або їх комбінації) рівні CTF-1 були вищими в 1,6-2,1 рази. Найвищі значення спостерігалися у пацієнтів з поєднанням усіх трьох захворювань (АГ, ОЖ, ЦД2). У пацієнтів із ЦД2 рівні CTF-1 були значно вищими, ніж у пацієнтів з ожирінням без діабету, що вказує на більш виражений негативний вплив ЦД2 на серцево-судинну систему (ССС).

CTF-1 є маркером стресу серцевого м'язу, який підвищується при кардіоваскулярних порушеннях, зокрема гіпертрофії та серцевій недостатності [3]. Імовірно, кумулятивний вплив неконтрольованого АГ у пацієнтів з АГ, розвиток системного запалення низьких градацій та метаболічних порушень при ОЖ і ЦД2 сприяє значному підвищенню навантаження на серце, що відображається у підвищенні значень CTF-1 при поєднанні цих захворювань. Отримані дані свідчать про адитивний вплив цих захворювань на КВР і дозволяють припустити, що CTF-1 може бути потенційним предиктором ранньої оцінки ризиків у пацієнтів з ізольованою АГ та комплексними кардіометаболічними порушеннями.

Подібну тенденцію до підвищення середніх значень спостерігали, як для CTF-1, так і для рівнів катестатину при приєднанні ОЖ та ЦД2 до АГ (табл. 4). Однак достовірні відмінності у рівнях катестатину виявлялися лише при порівнянні пацієнтів з ізольованим перебігом АГ з іншими групами. Значущих відмінностей між групами з подвійною (АГ та ОЖ або АГ та ЦД2) та потрійною (АГ, ОЖ та ЦД2) патологією не виявлено. Вважається, що катестатин володіє антигіпертензивним, метаболічним ефектами та має антизапальні властивості, тому його рівень, як і рівень CTF-1, підвищується у відповідь на стрес ССС, але його ефективність в якості біомаркера серцево-судинних подій у пацієнтів з АГ залишається недостатньо вивченою [7, 8].

Таблиця 1 – Показники АГ у досліджуваних групах

АТ	АГ	АГ+ОЖ	АГ+ЦД-2	АГ+ОЖ+ЦД-2
сАТ	143.29±11.53	144.74±10.08	146.39±13.15	147.69±11.01
дАТ	87.63±8.38	89.76±9.32	90.14±7.67	89.16±10.27

Примітка: $p > 0,05$ для всіх свідчень між групами.

Рівні лептину були найнижчими в групі пацієнтів з АГ та ОЖ, хоча достовірні відмінності спостерігалися лише при порівнянні з групою пацієнтів, які мали поєднання АГ, ОЖ та ЦД2 ($p = 0,04$) (табл. 4). Зазвичай у пацієнтів з ОЖ спостерігається підвищення рівнів лептину через збільшену масу жирової тканини, в якій він синтезується, а також внаслідок збільшення інсулінорезистентності у цієї категорії хворих [8]. Відсутність відмінностей порівняно з пацієнтами з ізольованим перебігом АГ можна пояснити прийомом препаратів для корекції метаболічних порушень та ваги. ЦД2, як правило, асоціюється з підвищеною резистентністю до лептину на тлі вираженої гіперінсулінемії, що призводить до подальшого підвищення його рівнів для компенсації цієї резистентності, що пояснює виявлені відмінності [9] між групами пацієнтів з АГ, ОЖ та ЦД2 порівняно з пацієнтами з АГ та ОЖ.

Оцінка рівнів NT-proBNP показала, що пацієнти без ЦД2 мали достовірно нижчі середні значення цього показника, ніж пацієнти з ЦД-2 ($p < 0,01$) (табл. 4). NT-proBNP є біомаркером серцевої недостатності, оскільки його рівні збільшуються при підвищеному навантаженні на серце та дилатації шлуночків [3, 7]. Підвищені рівні NT-proBNP у пацієнтів з ЦД2 можуть бути пов'язані з більшим ризиком розвитку діабетичної кардіоміопатії, судинної жорсткості та серцевої недостатності, які часто супроводжують ЦД2. Відсутність відмінностей між групами без ЦД2 (АГ vs АГ+ОЖ) та між групами з ЦД-2 (АГ+ЦД2 vs АГ+ОЖ+ЦД2) свідчить, що ожиріння самостійно не впливає

Таблиця 2 – Показники вуглеводного профілю у досліджуваних групах

Показники	АГ (n=49) 1	АГ+ОЖ (n=54) 2	АГ+ЦД2 (n=57) 3	АГ+ОЖ+ЦД2 (n=51) 4	p-значення
Інсулін, мМО/мл	10.96±4.33	17.77±9.63	25.84±15.71	19.25±7.95	0.0000001 ¹² 0.0000001 ¹³ 0.0000001 ¹⁴ 0.0012 ²³ 0.008 ³⁴
HbA1c, %	5.79±0.76	5.95±0.92	7.57±1.11	7.34±0.8	0.000015 ¹³ 0.0000001 ¹⁴ 0.0000001 ²³ 0.0000001 ²⁴

Таблиця 3 – Показники ниркових проб у досліджуваних групах

Показники	АГ (n=49) 1	АГ+ОЖ (n=54) 2	АГ+ЦД-2 (n=57) 3	АГ+ОЖ+ЦД-2 (n=51) 4	p-значення
Креатинін, мкмоль/л	86.37±13.52	92.45±16.26	100.02±13.32	92.66±15.85	0.04 ¹² 0.000001 ¹³ 0.04 ¹⁴ 0.008 ²³ 0.01 ³⁴
ШКФ, мл/хв/1.73м ²	74.77±12.54	68.91±11.02	63.87±8.17	68.84±11.79	0.01 ¹² 0.0000001 ¹³ 0.02 ¹⁴ 0.007 ²³ 0.01 ³⁴
Сечовина, ммоль/л	5.74±1.9	6.11±1.75	5.51±1.77	6.24±2.45	>0.05

Таблиця 4 – Додаткові кардіометаболічні індикатори та маркери функції нирок у досліджуваних групах

Показники	АГ (n=49) 1	АГ+ОЖ (n=54) 2	АГ+ЦД2 (n=57) 3	АГ+ОЖ+ЦД2 (n=51) 4	p-значення
Індикатори кардіометаболічних порушень					
D25 OH	39.52±12.42	42.38±11.43	40.63±12.25	39.31±11.16	>0.05
Лептин	27.68±14.46	23.83±12.52	27.73±12.29	28.85±12.42	0.04 ²⁴
Катестатин	2.07±0.43	3.03±1.22	3.18±1.39	3.3±1.2	0.000001 ¹² 0.0000001 ¹³ 0.0000001 ¹⁴
CTF-1	622.35±118.48	1021.76±130.83	1118.96±124.10	1300.49±40.43	0.0000001 ¹² 0.0000001 ¹³ 0.0000001 ¹⁴ 0.0001 ²³ 0.0000001 ²⁴ 0.0000001 ³⁴
NT-proBNP	441.89±133.21	456.88±152.59	539.47±160.10	564.1±192.97	0.001 ¹³ 0.0004 ¹⁴ 0.006 ²³ 0.002 ²⁴
Маркери ниркової функції					
Цистатин С	138.03±44.06	145.31±40.83	137.48±48.6	120.61±45.22	0.004 ²⁴ 0.0000001 ¹² 0.0000001 ¹³ 0.0000001 ¹⁴ 0.003 ²³ 0.01 ²⁴
NGAL	14.61±2.55	19.19±4.34	21.58±4.0	22.25±7.5	
Бета-МГ	2.97±1.08	3.25±1.02	3.07±0.96	3.18±0.84	>0.05

на підвищення рівня NT-proBNP так значно, як це здійснює ЦД2 [10].

Суттєвих відмінностей у рівнях 25-(ОН) D та β2-M між групами виявлено не було, що свідчить про відсутність суттєвого внеску цих показників у формування фенотипічних особливостей у пацієнтів з поєднаним перебігом досліджуваних патологій.

Серед усіх досліджуваних додаткових маркерів оцінки функції нирок найбільше прогностичне значення, має NGAL, адже середні значення цього показника в групі з ізольованою АГ були найнижчими, порівняно з усіма іншими групами (p=0,0000001) (табл. 4). Пацієнти з АГ та ОЖ також мали достовірно нижчі рівні NGAL порівняно з пацієнтами з в обох групах з ЦД2 (p<0,01). Однак, суттєвих відмінностей у рівнях NGAL між пацієнтами з ЦД2 в залежності від наявності у них ОЖ не спостерігалось. Ці результати свідчать про те, що розвиток ОЖ та ЦД2 значно підвищує ризик ураження нирок у пацієнтів з АГ, проте внесок ОЖ стає менш вираженим у пацієнтів, які вже мають ЦД2. Імовірними причинами розвитку нефропатії у пацієнтів з ОЖ та ЦД2 є розвиток метаболічних змін, таких як хронічна запальна реакція, оксидативний стрес та ендотеліальна дисфункція. Отримані дані дозволяють припустити, що NGAL може бути потенційним раннім індикатором ризику розвитку порушень нирок у пацієнтів як з ізольованою АГ, так і з поєднаним перебігом АГ.

Було виявлено, що рівні цистатину С були вищими в групі пацієнтів з АГ та ОЖ порівняно з іншими групами, хоча достовірні відмінності спостерігалися лише при порівнянні з групою АГ, ОЖ та ЦД2 (p=0,004) (табл. 5). Цистатин С вважається більш чутливим маркером ниркової функції, ніж креатинін, забезпечуючи точнішу оцінку ШКФ та сприяючи ранньому виявленню порушень ниркової функції і прогнозуванню несприятливих наслідків [5, 11, 12]. Наші результати продемонстрували суттєві відмінності між оцінками

функції нирок за креатиніном та цистатином С. За рівнем креатиніну, найбільш виражені ниркові порушення спостерігались у пацієнтів з АГ та ЦД2. Водночас за рівнем цистатину С найгірші показники мали пацієнти з АГ та ОЖ, що свідчить про різний вплив цих патологій на ниркову функцію. Особливо цікавим є те, що пацієнти з АГ, ОЖ та ЦД-2 мали кращі показники функції нирок за обома маркерами на тлі підвищених рівнів NGAL, що може вказувати на більш інтенсивне лікування цієї групи пацієнтів, що сприяє збереженню ниркової функції.

Оцінка показників кардіальної структури та функції (табл. 5) виявила кумулятивний вплив ОЖ, ЦД2 та їх комбінації на зміни інструментальних маркерів у пацієнтів з АГ. Зокрема, це проявлялося значно вищими рівнями ЛПС, ПП, КДР ЛШ, ММЛШ та ІММЛШ2 у пацієнтів з поєдна-

ними патологіями (p<0,05). Імовірно, вплив ЦД2 був суттєво більшим за вплив ОЖ, що підтверджувалось значущими відмінностями між групами АГ з ОЖ та АГ з ЦД2, тоді як поєднання цих патологій призводило до найгірших результатів в межах отриманих показників.

Середні значення КСР ЛШ, ПШ, IVRT були вищими, а ФВ ЛШ – нижчою у пацієнтів з АГ та ОЖ порівняно з пацієнтами з ізольованою АГ, проте найгірші показники спостерігались у пацієнтів з ЦД2, і наявність ОЖ у них не супроводжувалася значущими відмінностями, що вказує на домінуючий вплив ЦД2 на функціональний стан серця.

Діаметр аорти та ТЗСЛШ були достовірно більшими тільки при порівнянні пацієнтів з ізольованою АГ та коморбідною патологією, тоді як між групами з поєднаною патологією відмінностей не спостерігалось. Це свідчить про те, що ці два маркери можуть бути ранніми індикаторами підвищеного КВР у пацієнтів із АГ.

Також було виявлено, що співвідношення VE/VA було достовірно вищим у пацієнтів з АГ та ОЖ порівняно з іншими групами, що обумовлено достовірно нижчою швидкістю пізнього наповнення VA (p<0,05). Це може свідчити про початкові прояви діастолічної дисфункції в цій групі пацієнтів, що потребує подальшого дослідження для точнішого розуміння цих змін.

Таким чином, пацієнти з поєднаною патологією (АГ, ОЖ, ЦД-2) демонструють більш виражені зміни у структурі та функції серця порівняно з іншими групами, що вказує на важкий перебіг захворювань і більшу вразливість серцево-судинної системи. ОЖ та ЦД-2, як окремі чинники, значно впливають на кардіальну структуру, посилюючи гіпертрофію та дилатацію серця, що може сприяти розвитку серцевої недостатності з переважно систолічною дисфункцією.

Таблиця 5 – Порівняльна характеристика результатів ультразвукового дослідження серця у досліджуваних групах

Показники	АГ (n=49) 1	АГ+ОЖ (n=54) 2	АГ+ЦД-2 (n=57) 3	АГ+ОЖ+ЦД-2 (n=51) 4	р-значення
Аорта, см	3.27±0.22	3.34±0.14	3.4±0.19	3.4±0.16	0.039 ¹² 0.002 ¹³ 0.0009 ¹⁴
ЛПс, см	3.63±0.25	4.04±0.46	4.02±0.5	4.25±0.38	0.0000001 ¹² 0.000004 ¹³ 0.0000001 ¹⁴ 0.011 ²⁴ 0.007 ³⁴
ПП, см	3.83±0.24	4±0.47	4.17±0.44	4.36±0.39	0.033 ¹² 0.000005 ¹³ 0.0000001 ¹⁴ 0.046 ²³ 0.00004 ²⁴ 0.019 ³⁴
КДР ЛШ, см	4.59±0.40	5.05±0.56	4.87±0.47	5.52±0.47	0.000006 ¹² 0.001 ¹³ 0.0000001 ¹⁴ 0.00001 ²⁴ 0.0000001 ³⁴
КСР ЛШ, см	3.32±0.44	3.46±0.35	3.87±0.35	3.88±0.50	0.0000001 ¹³ 0.0000001 ¹⁴ 0.0000001 ²³ 0.000002 ²⁴
ПШ, см	1.73±0.08	1.96±0.22	2.09±0.24	2.09±0.21	0.0000001 ¹² 0.0000001 ¹³ 0.0000001 ¹⁴ 0.004 ²³ 0.002 ²⁴
ТМШП, см	1.26±0.06	1.24±0.07	1.26±0.07	1.32±0.06	0.00004 ¹⁴ 0.038 ²³ 0.0000001 ²⁴ 0.00007 ³⁴
ТЗСЛШ, см	1.25±0.030	1.32±0.18	1.32±0.2	1.33±0.03	0.02 ¹² 0.02 ¹³ 0.0000001 ¹⁴
ММЛШ, г	203.16±28.02	250.19±40.28	253.4±49.65	305.41±24.97	0.0000001 ¹² 0.0000001 ¹³ 0.0000001 ¹⁴ 0.0000001 ²⁴ 0.0000001 ³⁴
ІММЛШ1, г/м2	120.58±15.78	118.16±18.51	161.11±14.54	145.76±15.73	0.0000001 ¹³ 0.0000001 ¹⁴ 0.0000001 ²³ 0.0000001 ²⁴ 0.000001 ³⁴
ІММЛШ2, г/м2,7	52.77±5.13	59.49±9.61	61.99±8.23	74.53±7.64	0.00003 ¹² 0.0000001 ¹³ 0.0000001 ¹⁴ 0.0000001 ²⁴ 0.0000001 ³⁴
ВТС ЛШ	0.52±0.050	0.52±0.05	0.53±0.06	0.53±0.05	>0.05
ФВ ЛШ, %	57.67±3.31	51.63±3.57	49.98±3.37	48.73±4.51	0.0000001 ¹² 0.0000001 ¹³ 0.0000001 ¹⁴ 0.013 ²³ 0.0004 ²⁴
VE, см/с	61.93±8.70	63.99±7.94	60.27±11.97	64.25±9.45	>0.05
VA, см/с	74.26±8.31	67.47±6.6	72.99±7.56	77.98±7.88	0.00001 ¹² 0.02 ¹⁴ 0.00008 ²³ 0.0000001 ²⁴ 0.001 ³⁴
VE/VA	0.84±0.16	0.95±0.12	0.82±0.15	0.82±0.11	0.0002 ¹² 0.000002 ²³ 0.0000001 ²⁴
IVRT, мс	98.67±6.42	103.83±14.17	113.52±15.71	119.01±13.45	0.02 ¹² 0.0000001 ¹³ 0.0000001 ¹⁴ 0.0009 ²³ 0.0000001 ²⁴

На основі отриманих результатів клініко-інструментальних методів можна виділити три основні кардіометаболічні фенотипи у пацієнтів з АГ та коморбідністю, а також охарактеризувати особливості їх перебігу:

- Пацієнти з АГ та ОЖ. У цієї категорії пацієнтів кардіометаболічні порушення розвиваються поступово, проте головний ризик, імовірно, пов'язаний з швидким розвитком і прогресуванням ниркової патології. Моніторинг ранніх маркерів ниркових порушень, таких як NGAL, може бути корисним для виявлення пацієнтів групи ризику з метою регулярного спостереження за функцією нирок, зокрема з використанням показників р-ШКФ та цистатину-С. Особливості змін рівнів лептину та цистатину-С потребують подальшого вивчення, оскільки їх роль у патогенезі залишається суперечливою.

- Пацієнти з АГ та ЦД2. Ця категорія пацієнтів має прогресивні зміни в кардіометаболічному статусі, серед важливих ранніх індикаторів якого є CTF-1 та NT-proBNP. Такі пацієнти, ймовірно, через більш тривалий анамнез ЦД2, мають підвищені рівні інсуліну та нижчу р-ШКФ у порівнянні з пацієнтами, які мають поєднаний АГ, ОЖ та ЦД2. Ці показники потребують постійного моніторингу для раннього виявлення можливих ускладнень та корекції лікування.

- Пацієнти з поєднаною патологією (АГ, ОЖ, ЦД2). У цієї групи спостерігаються найбільш виражені зміни у більшості кардіометаболічних показників, включаючи інструментальні показники. Однак, ймовірно, завдяки більш інтенсивній терапії та кращій прихильності до лікування, загальний КВР може бути знижений, що відображається у відсутності значних відмінностей у ряді показників, до яких належить катестатин. Незважаючи на це, у частини пацієнтів цієї категорії показники ліпідного та вуглеводного профілю, а також функції нирок не досягають цільових рівнів, що потребує додаткових зусиль для корекції терапії та більш ретельного моніторингу.

Таким чином, на підставі проведеного нами дослідження представлені три кардіометаболічних фенотипи у пацієнтів з коморбідною патологією: АГ, ЦД2 й ОЖ.

Висновки.

1. Нейтрофільно желатиназ-асоційований ліпокалін (NGAL) показав найбільшу прогностичну цінність серед маркерів ниркової функції у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, цукровим діабетом 2 типу та ожирінням, що робить його перспективним раннім індикатором розвитку нефропатій у цих групах хворих.

2. Параметри ультразвукової оцінки серця (діаметр аорти та товщина задньої стінки лівого шлуночка) слід розглядати як ранні індикатори підвищеного кардіоваскулярного ризику у пацієнтів з коморбідними станами.

3. До ключових індикаторів кардіометаболічних порушень належать кардіотрофін-1 (CTF-1), катестатин та N-кінцевий поліпептид натрійдіуретичного гормону (NT-proBNP), які відображають значущі зміни у структурі та функції серцево-судинної системи. Пацієнти з поєднаною патологією (артеріальна гіпертензія, ожиріння, цукровий діабет 2 типу) демонструють найбільш виражені зміни у кардіометаболічному профілі, що потребує інтегрованого підходу до моніторингу та терапії з акцентом на раннє виявлення та корекцію патологічних змін.

4. Отримані дані підтверджують доцільність виділення трьох кардіометаболічних фенотипів, що характеризуються різним ступенем ризиків та прогресування порушень, що дозволяє вдосконалити підходи до індивідуалізації лікування коморбідних пацієнтів.

Перспективи подальших досліджень.

Поглиблене вивчення механізмів розвитку кардіометаболічних фенотипів – аналіз взаємодії між кардіометаболічними маркерами, такими як кардіотрофін-1, NT-proBNP, NGAL, катестатин та лептин. Дослідження впливу низькоградієнтного системного запалення та оксидативного стресу на формування фенотипів. Розробка нових діагностичних підходів: валідація маркерів, таких як NGAL та CTF-1, для ранньої діагностики серцево-судинних та ниркових ускладнень. Створення алгоритмів стратифікації ризиків на основі комбінації клінічних, біохімічних та інструментальних даних.

References / Література

1. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(17):2192-2208.
2. House AA, Anand I, Bellomo R, Cruz DN, Daliento L, Ronco C. Heart failure in patients with chronic kidney disease: The cardiorenal connection. *Am J Kidney Dis*. 2019;74(2):240-257.
3. Damman K, Valente MAE, Voors AA, O'Connor CM, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Cardiorenal syndrome in heart failure: mechanisms and therapeutic approaches. *Nat Rev Cardiol*. 2021;18(8):481-495.
4. Bock JS, Gottlieb SS. Cardiorenal syndrome: New perspectives. *Circulation*. 2020;121(23):2592-2600.
5. McCullough PA, Nowak RM, Foreback C, Tokarczyk B, Tomlanovich MC. Consensus on AKI biomarkers and cardiorenal syndromes. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35(2):239-254.
6. Gheorghiade M, Braunwald E. The role of the kidney in heart failure. *Eur Heart J*. 2019;40(12):979-981.
7. Ronco C, Bellomo R. Cardiorenal syndromes: Report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative. *Eur Heart J*. 2020;41(22):2040-2049.
8. Packer M. Critical reappraisal of the role of inflammation in heart failure and cardiorenal syndrome. *Am J Cardiol*. 2020;125(5):755-759.
9. Crespo-Leiro MG, Anker SD, Coats AJ, Fonarow GC, Lopez-Sendon J, McMurray JJ, et al. Advanced heart failure: A position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2020;20(11):1505-1535.
10. Kotecha D, Manzano L, Kalogeropoulos AP, Georgiopoulos VV, Butler J. Epidemiology and outcomes of cardiorenal syndromes in patients with heart failure: A systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2022;11(3):e022354.
11. Di Lullo L, Bellasi A, Barbera V, Russo D, Cozzolino M, Ronco C. Pathophysiology of the cardiorenal syndromes types 1-5: An update. *Indian Heart J*. 2021;73(2):189-207.
12. Bansal N, Zelnick LR, Bhat Z, Gupta DK, Guddeti RR. Cardiorenal syndrome: A review for clinicians. *Mayo Clin Proc*. 2021;96(3):748-762.

КАРДІОМЕТАБОЛІЧНІ ФЕНОТИПИ У ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ, ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ Й ОЖИРІННЯМ ТА ЇХ КЛЮЧОВІ ІНДИКАТОРИ

Дунаєва І. П.

Резюме. У статті досліджено особливості кардіометаболічних фенотипів у пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ), цукровим діабетом 2 типу (ЦД2) та ожирінням (ОЖ). Метою роботи було визначення характерних фенотипів та ключових маркерів, що дозволяють ідентифікувати ранні прояви патологічних змін у серцево-судинній та нирковій системах. Дослідження охопило 211 пацієнтів, які були розподілені на чотири групи залежно від коморбідності. Застосовувались клінічні, лабораторні та інструментальні методи, зокрема оцінка ліпідного й вуглеводного профілів, показників серцевої недостатності (кардіотрофін-1, NT-proBNP) та функції нирок (цистатин С, нейтрофільно-желатиназ-асоційований ліпокалін – NGAL), а також ехокардіографія.

Результати дослідження дозволили виділити три кардіометаболічні фенотипи. Пацієнти з АГ та ОЖ демонструють поступовий розвиток ниркової патології з підвищенням рівнів NGAL та цистатину С, що підкреслює необхідність моніторингу цих маркерів. Пацієнти з АГ та ЦД2 характеризуються значними змінами у серцево-судинній системі, зокрема підвищеними рівнями кардіотрофіну-1 та NT-proBNP, що відображає прогресивне навантаження на серце. Найбільш виражені порушення виявлені у пацієнтів з комбінованою патологією (АГ, ЦД2, ОЖ), які мають значні зміни в ліпідному та вуглеводному обміні, функції нирок і структурі серця.

Дослідження демонструє важливість інтегрованого підходу до діагностики та терапії, зокрема застосування індивідуалізованих стратегій на основі фенотипів пацієнтів. Виділення ключових індикаторів, таких як NGAL, кардіотрофін-1 та NT-proBNP, сприяє ранньому виявленню ускладнень та зниженню кардіоваскулярного ризику. Отримані результати можуть бути використані для вдосконалення підходів до лікування коморбідних станів і моніторингу пацієнтів з підвищеним ризиком.

Ключові слова: кардіометаболічні фенотипи, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет 2 типу, ожиріння, кардіотрофін-1, NT-proBNP, NGAL.

CARDIOMETABOLIC PHENOTYPES IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION, TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND OBESITY AND THEIR KEY INDICATORS

Dunaieva I. P.

Abstract. This paper examines the specifics of cardiometabolic phenotypes in patients with arterial hypertension (AH), type 2 diabetes mellitus (T2DM), and obesity (OB). It was aimed at defining the typical phenotypes and key markers that allow us to identify early signs of pathological changes in the cardiovascular and renal systems. This study enrolled 211 patients who were divided into four groups depending on comorbidity. Clinical, laboratory, and instrumental methods were used, including assessment of lipid and carbohydrate profiles, heart failure indices (cardiotrophin-1, NT-proBNP) and renal function (cystatin C, neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)), as well as echocardiography.

The resulting findings revealed three cardiometabolic phenotypes. Patients with AH and OB exhibit a gradual development of renal pathology with increased levels of NGAL and Cystatin C, which underscores the need to monitor these markers. Patients with AH and T2DM are associated with significant changes in the cardiovascular system, in particular, elevated levels of cardiotrophin-1 and NT-proBNP, which reflects a progressive heart strain. The most striking disorders are found in patients with combined pathology (AH, T2DM, and OB), who have significant changes in lipid and carbohydrate metabolism, renal function, and heart structure.

This study proves the importance of a comprehensive approach to diagnosis and therapy, including personalized strategies based on patient phenotypes. Identifying key indicators, such as NGAL, cardiotrophin-1, and NT-proBNP, contributes to the early diagnosis of complications and reduces cardiovascular risk. These results can be used to improve approaches to the treatment of comorbid conditions and observe high-risk patients.

Key words: cardiometabolic phenotypes, arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus, obesity, cardiotrophin-1, NT-proBNP, NGAL.

ORCID and contributionship / ORCID кожного автора та його внесок до статті:

Dunaieva I. P.: <https://orcid.org/0000-0003-3061-3230> ABCDEF

Corresponding author / Адреса для кореспонденції

Dunaieva Inna Pavlivna / Дунаєва Інна Павлівна

Kharkiv National Medical University / Харківський національний медичний університет

Ukraine, 61000, Kharkiv, 4 Nauky Ave. / Адреса: Україна, 61000, м. Харків, пр. Науки 4

Tel.: +380972540213 / Тел.: +380972540213

E-mail: innadunaieva@gmail.com

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis, C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article, E – Critical review, F – Final approval of the article / A – концепція роботи та дизайн, B – збір та аналіз даних, C – відповідальність за статистичний аналіз, D – написання статті, E – критичний огляд, F – остаточне затвердження статті.

Received 01.08.2024 / Стаття надійшла 01.08.2024 року

Accepted 22.11.2024 / Стаття прийнята до друку 22.11.2024 року