

## ВЛИЯНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ УГЛЕВОДНОГО, ЛИПИДНОГО, ФОСФОРНО-КАЛЬЦИЕВОГО ОБМЕНА НА КАРДИАЛЬНУЮ АРТЕРИОПАТИЮ

Омарова Н.Х., Маммаев С.Н., Солтаханов Э.М., Солтаханова А.Э.

*Дагестанский государственный университет Минздрава России, Махачкала, e-mail: elsolt05@mail.ru*

Цель: оценить уровень витамина 25(OH)D, состояния коронарных артерий, углеводный, липидный и кальциево-фосфорный обмен у пациентов: с состоянием преддиабета, с сахарным диабетом СД2т, без нарушения углеводного обмена. Была проведена оценка состояния углеводного, липидного и фосфорно-кальциевого обмена. Уровень триглицеридов (ТГ) во всех трех группах был выше референсных значений, однако статистически значимые различия были выявлены между Gr0 1,9 (1,5;2,5) и Gr2 2,8(1,7;4,1) ( $P_{02}=0,02$ ). При анализе показателя HbA1c определены статистически значимые различия среди Gr0 5,5 (5,3;5,7), Gr1 6,1 (6;6,2), Gr2 8,7 (7,5;9,9), ( $P_{01}=0,008$ ), ( $P_{02}=0,0001$ ), ( $P_{12}=0,001$ ) соответственно. При анализе показателя 25 (OH)D среди исследованных пациентов Gr0, Gr1, Gr2 статистически значимых различий выявлено не было, однако во всех трех группах отмечался дефицит 25 (OH)D. В Gr0 выявлена прямая зависимость между индексом атерогенности и ТГ, HbA1c и ЛКА, а также отрицательная корреляционная связь между показателями ЩФ и ИМТ, а также между 25(OH)D и гликемией. В Gr2 отмечалась прямая зависимость между показателями ТГ и индексом атерогенности, между HbA1c и глюкозой, ЩФ и ПКА, а также обратная зависимость между HbA1c и 25(OH)D. В Gr1 отмечалась обратная зависимость между значениями ТГ и ПКА, а также положительная корреляционная связь между ТГ и индексом атерогенности, Ca и ИМТ. Степень поражения коронарных артерий имела отрицательную зависимость от уровня 25(OH)D и положительно коррелировала с гликированным гемоглобином. Выявлен дефицит витамина 25 (OH)D во всех трех обследованных группах.

Ключевые слова: витамин D, сахарный диабет 2 типа, сердечно-сосудистый риск, липидный обмен, углеводный обмен.

*Исследование уровня 25(OH)D3 осуществлено за счет собственных средств. Прочие показатели получены при проведении методов обследования, входящих в стандарты медицинского обслуживания пациентов за счет ОМС и ВМП.*

*Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией статьи.*

## INFLUENCE OF INDICATORS OF CARBOHYDRATE, LIPID, PHOSPHORUS AND CALCIUM METABOLISM ON CARDIAC ARTERIOPATHY

Omarova N.Kh., Mammaev S.N., Soltakhanov E.M., Soltakhanova A.E.

*Dagestan State Medical University Makhachkala, e-mail: elsolt05@mail.ru*

To assess the level of vitamin 25(OH)D, the state of the coronary arteries, carbohydrate, lipid and calcium-phosphorus metabolism in patients: with prediabetes, with type 2 diabetes mellitus, without impaired carbohydrate metabolism. An assessment was made of the state of carbohydrate, lipid and phosphorus-calcium metabolism. A separate indicator of the lipid spectrum of TG in all three groups exceeded the reference values of atherogenic parameters, however, statistically significant differences were found between Gr0 1.9 (1.5; 2.5) and Gr2 2.8 (1.7; 4.1) ( $P_{02}=0.02$ ). When comparing the HbA1c index, statistically significant differences were revealed among Gr0 5.5(5.3;5.7), Gr1 6.1(6;6.2), Gr2 8.7(7.5;9.9), ( $P_{01}=0.008$ ), ( $P_{02}=0.0001$ ), ( $P_{12}=0.001$ ) respectively. When comparing the 25 (OH)D index among the studied patients Gr0, Gr1, Gr2, no statistically significant differences were found, however, in all three groups there was a deficiency of 25 (OH)D. In Gr0, a positive correlation was found between the level of TG and the atherogenic index, HbA1c and LKA, as well as a negative correlation between ALP and BMI, as well as between 25 (OH) D and glucose. In Gr2, a positive correlation was found between TG indices and the atherogenic index, between HbA1c and glucose, alkaline phosphatase and PKA, as well as a negative correlation between 25 (OH)D and HbA1c. In Gr1, a negative correlation was found between PKA and TG, as well as a positive correlation between TG and atherogenic index, Ca and BMI. The degree of damage to the coronary arteries was inversely dependent on the level of 25(OH)D and positively correlated with glycated hemoglobin. Deficiency of vitamin 25 (OH)D was revealed in all three examined groups.

Keywords: vitamin D, type 2 diabetes mellitus, cardiovascular risk, lipid metabolism, carbohydrate metabolism.

*The study of the level of 25(OH)D<sub>3</sub> was carried out at our own expense. Other indicators were obtained when conducting examination methods included in the standards of medical care for patients at the expense of CHI and VMP.*

*Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of the article.*

Согласно данным Международной федерации диабета (IDF) и по данным ВОЗ, на данный момент в мире зарегистрировано 422 млн человек, которые болеют СД. У больных сахарным диабетом 2 типа (СД<sub>2</sub>т) основной причиной смертности являются сердечно-сосудистые осложнения [1]. СД<sub>2</sub>т повышает риск смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 2 раза у лиц мужского пола и в 4 раза у женского пола [2]. Данные исследований, проведенных с момента открытия витамина 25 (ОН)D, указывают на его важное значение в регуляции фосфорно-кальциевого обмена и формировании костной ткани, но функциональное значение витамина D (VD) многогранно. Многочисленные литературные данные указывают на наличие обратной корреляции между уровнем витамина 25(ОН)D и нарушениями углеводного и жирового обмена, и их осложнениями в виде СД<sub>2</sub>т, дислипидемии, метаболического синдрома, являющимися факторами риска развития ССЗ [3].

Цель. Изучить обмен витамина 25 (ОН)D, оценить состояние сосудов сердца, углеводный, липидный и кальциево-фосфорный обмен у пациентов: с нарушениями углеводного обмена (СД<sub>2</sub>т и преддиабет) и без нарушения углеводного обмена, находившихся на стационарном лечении в Научно-клиническом объединении «Дагестанский центр кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии».

### **Материалы и методы исследования**

Набор пациентов осуществлялся на базе ГБУ РД «Научно-клиническое объединение «Дагестанский центр кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии им. А.О. Махачева» г. Махачкала. В исследование было включено 138 пациентов с сахарным диабетом 2 типа, без сахарного диабета и с состоянием преддиабета с кардиальной артериопатией (КА). Все пациенты подписали информированное согласие. Полученные данные анамнеза и обследования были внесены в статистические карты больных.

#### *Критерии соответствия*

Критериями включения являлись: согласие больного на исследование; наличие или отсутствие нарушения углеводного обмена с кардиальной артериопатией,

Диагноз СД<sub>2</sub> типа и другие нарушения углеводного обмена установлены в соответствии с критериями ВОЗ. Состояние сосудов сердца оценивалось по данным проведенной ангиографии коронарных артерий.

Критерии исключения: в исследование не были включены пациенты, не подписавшие согласие, а также лица с СД<sub>1</sub>т, заболеваниями печени, почек, инфекционными заболеваниями.

### *Условия проведения*

В работу были включены больные с диагнозами СД2т в сочетании с кардиальной артериопатией, преддиабетом и пациенты с кардиальной артериопатией без нарушения углеводного обмена, находившиеся на обследовании и лечении в Научно-клиническом объединении «Дагестанский центр кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии» г. Махачкала

### *Описание медицинского вмешательства*

Пациентам проводилась оценка показателей клинического и биохимического анализов крови, уровня витамина 25 (ОН)D. Всем пациентам проведена диагностическая рентгеноконтрастная ангиография коронарных артерий. Диагностическую рентгеноконтрастную ангиографию выполняли с использованием трансфеморального доступа по Сельдингеру.

### *Основной исход исследования*

Основными конечными точками были значения 25(ОН)D, гликированный гемоглобин, ИМТ, концентрация общего кальция, липидного профиля, углеводного обмена и данные коронарографии у пациентов в группах с СД 2 типа, с преддиабетом и у пациентов без нарушения углеводного обмена.

### *Анализ в подгруппах*

Больные (n=138) были разделены на 3 группы в соответствии с клиническим диагнозом. Гр0 – группа больных с кардиальной артериопатией без нарушения углеводного обмена (n=57), Гр1 – группа больных с диагнозом преддиабет и кардиальной артериопатией (n=16) и Гр2 – группа больных с диагнозом СД2 и кардиальной артериопатией (n=64).

### **Методы статистической обработки результатов**

Использовались методы описательной статистики, с оценкой значения медианы и интерквартильного размаха (25%, 75%), коэффициент корреляции Спирмена. Для анализа различий между группами использовали критерий Краскела - Уоллиса для независимых выборок с поправкой Бонферрони. В статистической обработке также использовались пакеты прикладных программ Statistica 12.5, Excel 2016, SPSS 26.0.0.1. Статистически значимым считался уровень  $p = 0,05$ .

### **Результаты исследования и их обсуждение**

#### **Объекты (участники) исследования**

Характеристика клинических данных пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 1. При сравнительном анализе групп выявлено, что пациенты в Гр0 и Гр2 оказались сопоставимы по возрасту (медиана возраста: 60 (56;65) и 61 (56,5;66,5) соответственно). Стаж заболевания кардиальной артериопатией среди обследуемых 3-х групп был сопоставим между собой.

### Характеристика пациентов

	Гр0		Гр1		Гр2		Стат. знач. (p-значение)
	N	Me (Q1;Q3)	N	Me (Q1;Q3)	N	Me (Q1;Q3)	
Возраст (Age)	57	60 (56;65)	16	68,5 (62,5;74)	64	61 (56,5;66,5)	$P_{01}=0,002$ $P_{02}>0,05$ $P_{12}=0,009$
Стаж СД2	-	-	14	1 (1;2)	38	9 (6;11)	$P_{12}=0,0001$
Стаж КА (Expert CHD)	51	4 (2;7)	14	2,5 (2;9)	38	3,5 (2;6)	$p>0,05$
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	57	28,7(24,9;32)	16	29,35(28,1;31,15)	65	28,7(26,8;32,6)	$p>0,05$
Индекс атерогенности	57	4,3 (3,4;5,1)	16	4,05 (3,65;4,8)	65	4,6 (3,2;5,7)	$p>0,05$
Триглицериды, ммоль/л	57	1,9 (1,5;2,5)	16	2,1 (1,05;3,25)	65	2,8 (1,7;4,1)	$P_{02}=0,02$
ЩФ, Ед/л	57	233(208;275)	16	261(205,5;300)	65	240(211;274)	$p>0,05$
Глюкоза, ммоль/л	57	5,1 (4,8;5,6)	16	5,35 (4,65;5,95)	65	9,3 (8;12,8)	$P_{02}=0,0001$ $P_{12}=0,0001$
НbA1c, %	57	5,5 (5,3;5,7)	16	6,1 (6;6,2)	65	8,7 (7,5;9,9)	$P_{01}=0,008$ $P_{02}=0,0001$ $P_{12}=0,001$
Са, ммоль/л	57	2,4 (2,3;2,4)	16	2,4 (2,3;2,4)	65	2,4 (2,3;2,5)	$p>0,05$
25(ОН)D3, нг/мл	57	14,2(11,8;19)	16	10,9 (10;14,8)	65	16,1 (11;21,4)	$p>0,05$
ЛКА	57	40 (0;45)	16	45 (0;87,5)	65	70 (30;85)	$P_{01}>0,05$ $P_{02}=0,01$ $P_{12}>0,05$
ПКА	57	40 (0;65)	16	48,5 (7,5;75)	65	60 (0;90)	$P_{01}>0,05$ $P_{02}=0,05$ $P_{12}>0,05$

**Обозначения:** КА – кардиальная артериопатия, СД2 – сахарный диабет 2 типа, ИМТ – индекс массы тела, ТГ – триглицериды, ЩФ – щелочная фосфатаза, НbA1c – гликированный гемоглобин, Са – кальций, 25(ОН)D3 – витамин Д, ПКА – правая коронарная артерия, ЛКА – левая коронарная артерия,  $P_{01}$  – статистическая значимость между группами Гр0 и Гр1,  $P_{02}$  – статистическая значимость между группами Гр0 и Гр2,  $P_{12}$  – статистическая значимость между группами Гр1 и Гр2.

В то же время выявлены различия между группами. Так, между группами Гр0 и Гр1 60 (56;65) 68,5 (62,5;74) и Гр1 и Гр2 68,5 (62,5;74) 61 (56,5;66,5) имелись статистически значимые различия в возрасте ( $P_{01}=0,002$ ) и ( $P_{12}=0,009$ ) соответственно.

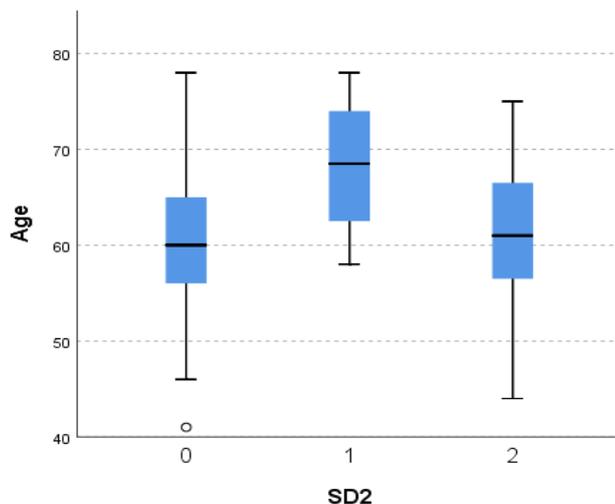


Рис. 1. Показатели соотношения возраста в исследуемых группах

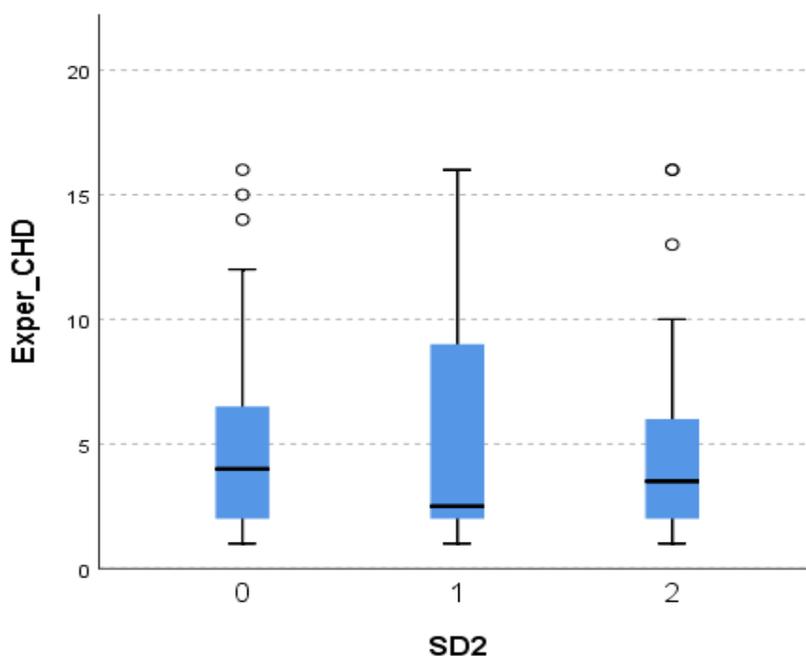


Рис. 2. Показатели соотношения стажа заболевания кардиальной артериопатией среди исследуемых групп пациентов

### Основные результаты исследования

При сравнении показателя ИМТ среди Гр0 28,7 (24,9;32), Гр1 29,35 (28,1;31,15) и Гр2 28,7 (26,8;32,6) статистически значимых различий выявлено не было ( $p>0,05$ ). У пациентов Гр0 4,3 (3,4;5,1), Гр1 4,05 (3,65;4,8) и Гр2 4,6 (3,2;5,7) также не было выявлено статически значимых

различий по показателю индекса атерогенности ( $p > 0,05$ ), однако во всех трех группах превышал референс  $> 3,5$ . Гипертриглицеридемия наблюдалась во всех трех группах. Уровень ТГ во всех группах был выше референсных значений, однако статистически значимые различия были выявлены между Гр0 1,9 (1,5;2,5) и Гр2 2,8 (1,7;4,1) ( $P_{02}=0,02$ ). Индекс атерогенности в группах не отличался ( $p > 0,05$ ). При сравнении показателя глюкозы в Гр0 5,1 (4,8;5,6), Гр1 5,35 (4,65;5,95) и в Гр2 9,3 (8;12,8) выявлены достоверные различия между группами Гр0 и Гр2, группами Гр1 и Гр2, ( $P_{02}=0,0001$ ) и ( $P_{12}=0,0001$ ) соответственно. При сравнении показателя HbA1c выявлены статистически значимые различия среди Гр0 5,5 (5,3;5,7), Гр1 6,1 (6;6,2), Гр2 8,7 (7,5;9,9), ( $P_{01}=0,008$ ), ( $P_{02}=0,0001$ ), ( $P_{12}=0,001$ ) соответственно. Уровень Са в трех группах был сопоставим ( $p > 0,05$ ). При сравнении показателя 25 (ОН)D среди исследованных пациентов Гр0 14,2 (11,8;19), Гр1 10,9 (10;14,8), Гр2 16,1 (11;21,4) статистически значимых различий выявлено не было, однако во всех трех группах отмечался дефицит 25 (ОН)D.

Таблица 2

Корреляционная значимость исследуемых параметров (показаны только статистически значимые корреляции на уровне  $p=0,05$ )

	SD2	fS-Trig	ALP	HbA1c	Ca	Vit_D	ЛКА	ПКА
BMI	0		-0,3					
AIP	0	0,3						
GLU	0					-0,4		
HbA1c	0						0,4	
BMI	1				0,5			
AIP	1	0,6						
fS-Trig	1							-0,5
AIP	2	0,3						
ALP	2							0,3
GLU	2			0,5				
HbA1c	2					-0,3		

В Гр0 выявлена прямая зависимость ТГ и индекса атерогенности, HbA1c и показателя ЛКА, а также отрицательная корреляционная связь между показателями ЩФ и ИМТ, а также между 25(ОН)D и глюкозой. В Гр2 выявлена положительная корреляционная связь между показателями ТГ и индексом атерогенности, между HbA1c и глюкозой, ЩФ и показателем ПКА, а также обратная зависимость между 25(ОН)D и гликированным гемоглобином.

Показатели ПКА и ТГ имели обратную зависимость в Гр1. ТГ с индексом атерогенности, а также Са и ИМТ имели прямую зависимость между собой в Гр1.

В ходе данного исследования выявлена взаимосвязь (отрицательная корреляция) между уровнем 25(ОН)D и уровнем глюкозы крови и HbA1c, что указывает на положительное влияние обеспеченности 25(ОН)D на углеводный обмен и подтверждается данными других исследований [4-6]. Данная взаимосвязь между уровнями 25-гидроксивитамина D в сыворотке и уровнями HbA1c была выявлена в рамках исследования NHANES 2003-2006 годов. Есть исследования, которые также выявили обратную зависимость уровня гликированного гемоглобина и 25(ОН)D ( $p=0.0045$ ) [7; 8]. Как известно, важным аспектом в развитии сосудистых осложнений при СД2 является фактор хронической гипергликемии и высокого HbA1c. Эта закономерность авторами также выявлена в виде отрицательной корреляционной взаимосвязи между процентом стенозирования ПКА и уровнем HbA1c. В исследовании также выявлено нарушение липидного обмена в виде гиперлипидемии и гипертриглицеридемии; известно, что в некоторых работах найдена взаимосвязь низкого уровня витамина 25 (ОН)D с повышением уровня ТГ [9]. В данной работе (табл. 2) в Гр2 выявлена взаимосвязь в виде значимой положительной корреляции между показателями триглицеридов и индексом атерогенности, уровнем кальция, ИМТ. Принимая во внимание, что индекс атерогенности отражает степень риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, а при СД2 типа, как известно, фактор риска развития кальцификации средней оболочки артерий резко повышается, что снижает эластичность сосудов и имеет нежелательные гемодинамические последствия [10; 11]. Учитывая полученные данные и данные других исследований, которые свидетельствуют о том, что дотация холекальциферола может защищать от сердечно-сосудистых заболеваний за счет устранения факторов риска, включая дислипидемию, воспаление, высокое артериальное давление [12], авторы предполагают целесообразность более активного использования дотаций 25(ОН)D в профилактике сердечно-сосудистых рисков при нарушениях углеводного обмена.

Во всех трех группах отмечается дефицит 25(ОН)D<sub>3</sub>. Согласно литературным данным, важным свойством витамина D<sub>3</sub> является подавление воспалительного процесса [13].

### **Заключение**

Выявлено нарушение жирового обмена у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, у пациентов с преддиабетом и без нарушения углеводного обмена. Выявлена кардиальная артериопатия во всех трех обследованных группах. Выявлена взаимосвязь между поражением коронарных артерий и уровнем 25(ОН)D и положительная корреляция с уровнем гликированного гемоглобина. Выявлен дефицит витамина 25(ОН)D во всех трех обследованных группах.

## Список литературы

1. Einarson T.R., Acs A., Ludwig C., Panton U.H. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007-2017 // *Journal Cardiovascular diabetology*. 2018. Vol. 17. Is. 1. P. 83-102. DOI: 10.1186/s12933-018-0728-6.
2. Chris P. Gale, Deborah D. Stocken, Suleman Aktaa, Catherine Reynolds, Rachael Gilberts, David Brieger, Kathryn Carruthers, Derek P. Chew, Shaun G. Goodman, Catherine Fernandez, Linda D. Sharples, Andrew T. Yan, Keith Fox. Effectiveness of GRACE risk score in patients admitted to hospital with non-ST elevation acute coronary syndrome (UKGRIS): parallel group cluster randomised controlled trial // *BMJ*. 2023. Vol. 381. P. e073843. DOI: 10.1136/bmj-2022-073843.
3. Abouzid M., Kruszyna M., Burchardt P., Kruszyna Ł., Główna F.K., Karaźniewicz-Łada M. Vitamin D Receptor Gene Polymorphism and Vitamin D Status in Population of Patients with Cardiovascular Disease-A Preliminary Study // *Journal Nutrients*. 2021. Vol. 13. Is. 9. P. 3117-3133. DOI: 10.3390/nu13093117.
4. Ganji Vijay et al. "Serum Vitamin D Concentration  $\geq 75$  nmol/L Is Related to Decreased Cardiometabolic and Inflammatory Biomarkers, Metabolic Syndrome, and Diabetes; and Increased Cardiorespiratory Fitness in US Adults // *Journal Nutrients*. 2020. Vol. 12. Is. 3. P. 730-748. DOI: 10.3390/nu12030730.
5. Rafiq S., Jeppesen P.B. Is Hypovitaminosis D Related to Incidence of Type 2 Diabetes and High Fasting Glucose Level in Healthy Subjects: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies // *Journal Nutrients*. 2018. Vol. 10. Is. 1. P. 59-77. DOI: 10.3390/nu10010059.
6. Greco E.A., Lenzi A., Migliaccio S. Role of Hypovitaminosis D in the Pathogenesis of Obesity-Induced Insulin Resistance // *Journal Nutrients*. 2019. Vol. 11. Is. 7. P. 1506-1515. DOI: 10.3390/nu11071506.
7. Kositsawat J., Freeman V.L. Association of A1C levels with vitamin D status in U.S. adults: data from the National Health and Nutrition Examination Survey // *Diabetes Care*. 2010. Vol. 33 Is. 6. P. 1236-1239. DOI: 10.2337/dc09-2150.
8. Kim H., Lee H., Yim H.W., Kim H.S. Association of serum 25-hydroxyvitamin D and diabetes-related factors in Korean adults without diabetes: The Fifth Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2010-2012 // *Primary Care Diabetes*. 2018. Vol. 12. Is. 1. P. 59-65. DOI: 10.1016/j.pcd.2017.07.002.

9. Lupton J.R., Faridi K.F., Martin S.S., Sharma S., Kulkarni K., Jones S.R., Michos E.D. Deficient serum 25-hydroxyvitamin D is associated with an atherogenic lipid profile: The Very Large Database of Lipids (VLDL-3) study // *Journal of Clinical Lipidology*. 2016. Vol. 10. Is. 1. P. 72-81. DOI: 10.1016/j.jacl.2015.09.006.
10. Raslan E., Soliman S.S.A., Nour Z.A., Ahmed D., Saad N.E.S. Association of Vitamin D Deficiency with Chronic Stable Angina: A Case Control Study // *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention*. 2019. Vol. 26. Is. 1. P. 77-80. DOI: 10.1007/s40292-018-0295-7.
11. Zhang L., Wang Z., Sun Z., Pang M., Shao C., Li L. N $\epsilon$ -Carboxymethyl-Lysine Mediates Vascular Calcification in Diabetes Caused by Impaired Osteoclastic Resorption Activity Through NFATc1-GNPTAB // *Journal of Cardiovascular Translational Research*. 2023. Vol. 16. Is. 1. P. 233-243. DOI: 10.1007/s12265-022-10300-6.
12. Mirhosseini N., Rainsbury J., Kimball S.M. Vitamin D Supplementation, Serum 25(OH)D Concentrations and Cardiovascular Disease Risk Factors: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2018. Vol. 5. P. 87-122. DOI: 10.3389/fcvm.2018.00087.
13. Nakhl S., Sleilaty G., El Samad S., Saliba Y., Chahine R., Farès N. Association between vitamin D deficiency and lipid and non-lipid markers of cardiovascular diseases in the middle east region // *European Journal of Clinical Nutrition*. 2019. Vol. 73. Is. 6. P. 850-858. DOI: 10.1038/s41430-018-0280-1.