

Т.В. Бездітко,
Г.В. Єрьоменко*

ОСОБЛИВОСТІ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ У ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ З ОЖИРІННЯМ

Харківський національний медичний університет
пр. Науки, 4, Харків, 61022, Україна
Kharkiv National Medical University
Nauky av., 4, Kharkiv, 61022, Ukraine
*e-mail: galyna0512@ukr.net

Цитування: *Медичні перспективи*. 2022. Т. 27, № 1. С. 92-96

Cited: *Medicni perspektivi*. 2022;27(1):92-96

Ключові слова: бронхіальна астма, метаболічні розлади, ожиріння

Ключевые слова: бронхиальная астма, метаболические нарушения, ожирение

Key words: asthma, metabolic disorders, obesity

Реферат. Особенности углеводного обмена у больных бронхиальной астмой с ожирением. Бездетко Т.В., Ерёмченко Г.В. Бронхиальная астма (БА) и метаболические нарушения – широко распространенные и социально значимые состояния, как и ожирение. Коморбидность при БА и ожирении (Ож) негативно влияет как на физиологические механизмы синдрома бронхиальной обструкции, течение и прогноз обоих заболеваний, так и существенно усложняет лечение. Сочетание комбинации изменений вентиляции и сложной архитектоники бронхов, вероятно, способствует ухудшению контроля над астмой. Проведенное исследование посвящено проблеме ранней диагностики и прогрессированию состояния у больных с коморбидным течением БА в сочетании с Ож. В исследование были включены 62 пациента, страдающих БА, среди которых с нормальной массой тела было 24 (I группа) и пациенты с БА, сочетанной с Ож, – 38 (II группа). У всех исследуемых наряду с измерением показателей функции внешнего дыхания и антропологическим обследованием был проведен контроль углеводного обмена. Установлено, что БА в сочетании с Ож сопровождается каскадом метаболических нарушений: гиперинсулинемией, инсулинорезистентностью, повышенным уровнем HbA1c и глюкозы натощак в сравнении с группой контроля ($p < 0,05$). По данным корреляционного анализа, в группе 2 были выявлены обратные корреляционные связи между показателями HOMA-IR и $40 \leq \text{ОФВ}_1 < 50\%$ ($r = -0,53$; $p < 0,05$), HOMA-IR и $50\% \leq \text{ОФВ}_1 < 60\%$ ($r = -0,49$; $p < 0,05$), уровнем инсулина и $40 \leq \text{ОФВ}_1 < 50\%$ ($r = -0,42$; $p < 0,05$), а также прямую корреляционную связь между показателем HOMA-IR и ИМТ ($r = 0,39$; $p < 0,05$). У больных БА с Ож I ст. и нарушением $\text{ОФВ}_1 \geq 60\%$ наблюдались гиперинсулинемия и повышение уровня индекса инсулинорезистентности, что можно расценивать как прогностический критерий улучшения диагностики, прогнозирования неблагоприятных последствий и оптимизации лечебных подходов. Для определения нарушений углеводного обмена у больных БА+Ож недостаточно определения глюкозы и гликированного гемоглобина. Доказана необходимость исследования инсулинорезистентности и уровня инсулина для систематизации и определения развития сопутствующих метаболических нарушений у больных, которым назначают ИГКС.

Abstract. Features of carbohydrate metabolism in asthma patients with obesity. Bezditko T.V., Yeryomenko G.V. Asthma (As) and metabolic disturbances are widespread and socially significant states, obesity (Ob) being also one of them. The comorbidity of As and Ob both affects physiological mechanisms of bronchial obstruction syndrome, the course and prognosis of these two diseases and significantly complicates their treatment. A combination of changes in ventilation and a complex architectonics of the bronchi may contribute to worsening control over As. The performed study deals with the problem of early diagnosis and progression of the course in patients with As and Ob comorbidity. The study involved 62 patients with As. Of them, there were 24 cases with the normal body mass (Group I) and 38 cases with As+Ob (Group II). Along with evaluation of respiratory function values and anthropometric examination, all the patients underwent controlling of carbohydrate metabolism. It was found out that As combined with Ob were accompanied by a cascade of metabolic disorders: hyperinsulinemia, insulin resistance, and higher levels of HbA1c and fasting glucose versus the control group ($p < 0.05$). According to correlation analysis data, in Group II negative correlations between values of HOMA-IR and $40 \leq \text{FEV}_1 < 50\%$ ($r = -0.53$; $p < 0.05$), HOMA-IR and $50\% \leq \text{FEV}_1 < 60\%$ ($r = -0.49$; $p < 0.05$), insulin level and $40 \leq \text{FEV}_1 < 50\%$ ($r = -0.42$; $p < 0.05$) as well as a positive correlation between HOMA-IR value and BMI ($r = 0.39$; $p < 0.05$) were revealed. Patients with As, degree I Ob and a disorder of $\text{FEV}_1 \geq 60\%$ revealed hyperinsulinemia and an increased level of insulin resistance index; this fact can be regarded as a prognostic criterion for an improved diagnosis, prognostication of unfavorable consequences and

optimization of treatment approaches. In order to detect carbohydrate metabolic disturbances in patients with As+Ob it is not enough to determine levels of glucose and glycated hemoglobin. The necessity of studying insulin resistance and insulin level for systematization and determination of development of concomitant metabolic disturbances in patients to whom iGCS are prescribed is proved.

Бронхіальна астма (БА) та метаболічні порушення – це широко поширені й соціально значущі стани. Літературні дані свідчать про те, що розвиток у хворих на БА таких супутніх патологій, як артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, ішемічна хвороба серця, особливо в осіб старшої вікової категорії, часто пов'язані ще й з ожирінням або надмірною масою тіла [1, 12, 13]. Деякими авторами навіть виділяється особливий фенотип хвороби – БА з ожирінням, що характеризується більш пізнім дебютом клінічної симптоматики, нижчою поширеністю atopії, тяжчим неконтрольованим перебігом та резистентністю до базисної терапії [7, 11].

Найбільш вірогідно, вентиляційні порушення при БА з ожирінням є результатом патоморфологічних проявів обох захворювань, що призводить до погіршення контролю над симптомами БА [12, 13]. Слід зазначити, що якщо в цілому при БА контроль над симптомами мають лише 20% осіб [10], то за наявності супутнього ожиріння показник знижується ще більше [2, 9]. Крім того, метаболічний дисбаланс при ожирінні, недостатня фізична активність пацієнтів, збільшення їх маси тіла можуть призвести до ремоделювання дихальних шляхів [5]. Накопичення вісцерального жиру відіграє основну роль у формуванні зсувів обміну речовин, метаболічних і серцево-судинних ускладнень, пов'язаних з ожирінням [4, 8, 9].

Розуміння клініко-патофізіологічних взаємозв'язків між бронхіальною обструкцією та патологічними змінами в організмі, що зумовлені ожирінням, є першим кроком до покращення результатів ведення хворих протягом тривалого часу, а оцінка сутності причинно-наслідкових зв'язків між розвитком ожиріння та БА необхідна для визначення подальшої тактики ведення такої категорії осіб. До того ж, за сучасними рекомендаціями Європейського респіраторного товариства та ВООЗ, принцип феноендотипування є невід'ємною частиною персоналізованого підходу до діагностики й лікування хворих на БА [3, 13].

Мета дослідження – на підставі результатів комплексного обстеження хворих на бронхіальну астму встановити патофізіологічні чинники впливу надлишкової маси тіла та ожиріння на перебіг цього захворювання.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

У дослідженні взяли участь 62 хворих із середнім та тяжким перебігом частково

контрольованої БА віком $46,3 \pm 2,8$ року, серед яких було 25 (40,32%) чоловіків та 37 (59,67%) жінок. Тривалість БА становила $22,3 \pm 3,2$ року, маніфестація хвороби здебільшого відбулася у віці 18-35 років.

Дослідження схвалено комісією з питань біомедичної етики ХНМУ та проведено відповідно до принципів біоетики, викладених у Гельсінській декларації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людей» та «Загальній декларації про біоетику та права людини (ЮНЕСКО)».

Хворі були розподілені на дві групи залежно від наявності ожиріння. До групи 1 увійшло 24 особи, віком $44,2 \pm 2,7$ року, з них 11 (45,84%) чоловіків та 13 (54,16%) жінок, що не мали ожиріння (ІМТ становив $21,4 [18,2; 23,6]$ кг/м²), а до групи 2 увійшло 38 осіб, віком $47,5 \pm 1,7$ року, з них 13 (34,21%) чоловіків та 25 (65,79%) жінок, що мали аліментарно-конституційне ожиріння (ІМТ становив $31,9 [29,3; 32,6]$ кг/м², що відповідає ожирінню 1 ступеня; тривалість ожиріння становила $4,8 \pm 0,2$ року). Групи обстежених не відрізнялись за віком і статтю ($p > 0,05$). Рівень ОФВ₁ у загальній групі хворих становив $65,9 [63,4; 74,1]$ % належної величини.

У групі 1 частота госпіталізації становила $1,72 \pm 0,21$ раза на рік, у групі 2 – $2,34 \pm 0,12$ раза на рік. Усі хворі протягом останніх шести років отримували базисну терапію – інгаляційні глюкокортикостероїди/β₂-агоністи тривалої дії (ІГКС/БАТД) у дозі $160/4,5$ мкг 2 рази на добу, а при погіршенні стану – додатково β₂-агоністи короткої дії (БАКД). Середня інгаляційна доза БАКД у групі 1 становила $2,24 \pm 0,11$ раза/добу, у групі 2 – $2,95 \pm 0,45$ раза/добу.

Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб аналогічного віку та статі: чоловіків – 8 (40,0%), жінок – 12 (60,0%), вік – $49,3 \pm 2,4$ року, ІМТ – $19,2 [18,2; 20,1]$ кг/м².

Вентиляційна функція легень оцінювалась за допомогою спірографічного комплексу «СППРОКОМ» («ХАІ-Мед», Україна): визначали форсовану життєву ємність легень (ФЖЄЛ), об'єм форсованого видиху за першу секунду (ОФВ₁) та співвідношення ОФВ₁/ФЖЄЛ. Проводили антропометричне обстеження. Для контролю показників вуглеводного обміну визначали рівень глюкози в сироватці крові натще, глікозильованого гемоглобіну (HbA1c), концентрацію інсуліну в сироватці –

з використанням наборів «Insulin ELISA» («DRG Diagnostics», Німеччина), інсулінорезистентність – за моделлю НОМА-IR (НОМА-IR = концентрація інсуліну (мкОД/мл) × глюкоза (ммоль/л)/22,5).

Статистична обробка отриманих результатів проводилася за допомогою стандартних методів і програмного продукту «SPSS 19» («IBM», США). Кількісні показники обчислювали за медіаною (Me) та 25-м і 75-м процентилями ([25%; 75%]). Відмінності між незалежними вибірками розраховували за U-критерієм Манна-Уїтні. Зв'язки між показниками оцінювали за критерієм Спірмена (r) і шкалою Чеддока.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Зниження об'ємних та швидкісних показників при дослідженні вентиляційної функції легень спостерігались у всіх хворих. Так, якщо рівень

ФЖЄЛ у контрольній групі становив 98,3 [95,4; 99,5]% належної величини, то в групі 1 – 83,3 [77,4; 88,5]% належної величини, а в групі 2 – 67,6 [60,3; 69,8]% належної величини, що було в 1,18 та 1,45 раза нижче, ніж у групі 1 (p<0,05) та групі контролю (p<0,05) відповідно (p<0,05). Рівень ОФВ₁ у групі 1 становив 72,0 [70,3; 74,1]% належної величини, у групі 2 – 59,8 [49,8; 63,2]% належної величини, що було в 1,20 раза нижче за показник у групі 1 та в 1,43 раза нижче за показник у контрольній групі (85,4 [82,1; 88,3]% належної величини) (p<0,05). Співвідношення ОФВ₁/ФЖЄЛ у групі 1 становило 0,86 [0,83; 0,87], у групі 2 – 0,77 [0,75; 0,78], у контрольній групі – 0,86 [0,84; 0,88] (p<0,05).

Рівні показників вуглеводного обміну в групах обстежених хворих представлені в таблиці 1.

Таблиця 1

Показники вуглеводного обміну в групах обстежених

Показники	Групи обстежених			p
	1 (n=24)	2 (n=38)	контрольна (n=20)	
НОМА-IR	3,01 [2,45; 4,23]	6,31 [5,76; 6,59]	2,12 [1,87; 2,16]	p1-к>0,05 p2-к<0,05 p1-2<0,05
HbA1c, %	5,06 [4,83; 5,26]	6,69 [6,15; 6,91]	4,32 [4,28; 4,56]	p1-к>0,05 p2-к<0,05 p1-2<0,05
Рівень глюкози крові натще, ммоль/л	4,85 [4,83; 5,22]	6,22 [5,78; 6,99]	4,93 [4,83; 5,22]	p1-к>0,05 p2-к<0,05 p1-2<0,05
Рівень інсуліну крові натще, мкОд/мл	6,30 [5,81; 6,22]	22,8 [20,5; 26,5]	8,32 [7,47; 8,56]	p1-к>0,05 p2-к<0,05 p1-2<0,05

Примітки: p – достовірність відмінностей показників; 1, 2 – номери груп; к – контрольна група.

Аналіз отриманих результатів показав, що в групі 1 рівні показників вуглеводного обміну не відрізнялись від рівнів показників контрольної групи (p>0,05). Втім, у групі 2 рівень глюкози був достовірно вищим, ніж у групі 1 та контрольній групі (p<0,05); діабетичний рівень HbA1c визначався лише в 3 (12,5%) хворих групи 1 та аж у 16 (31,6%) хворих групи 2; рівень інсуліну в групі 2 був у 3,62 раза вищим, ніж у групі 1 (p<0,05); а індекс НОМА-IR у 2,09 раза перевищив рівень показника в групі 1 (p<0,05). Крім того, слід зазначити, що у всіх хворих групи 2 була виявлена гіперінсулінемія, інсулінорезистентність та підвищені рівні HbA1c і глюкози натще порівняно з групою контролю (p<0,05).

Для визначення можливих відмінностей між показниками хворих з різними показниками бронхообструкції та вуглеводного обміну хворі групи 2 були розподілені на три підгрупи залежно від рівня ОФВ₁: підгрупа А – з рівнем показника 40%≤ОФВ₁<50% належної величини (середній рівень – 46,3 [44,3; 49,3] % належної величини); підгрупа В – з рівнем показника 50%≤ОФВ₁<60% належної величини (55,8 [53,2; 59,3]% належної величини), підгрупа С – з рівнем ОФВ₁≥60% належної величини (63,4 [61,3; 65,8]% належної величини). Рівні показників вуглеводного обміну та ІМТ у підгрупах А, В і С представлені в таблиці 2.



Таблиця 2

Рівні показників вуглеводного обміну та ІМТ у підгрупах А, В, С

Показники	Контрольна група	Підгрупи хворих групи 2			
		А (n=11)	В (n=15)	С (n=12)	Р
НОМА-ІR	2,12 [1,87; 2,16]	6,48 [6,31; 6,56]	6,33 [6,22; 6,45]	6,12 [5,56; 6,21]	$p_{A-K} < 0,05$ $p_{B-K} < 0,05$ $p_{C-K} < 0,05$ $p_{A-B} > 0,05$ $p_{A-C} > 0,05$ $p_{B-C} > 0,05$
НbA1c, %	4,32 [4,28; 4,56]	6,92 [6,66; 6,99]	6,65 [6,25; 6,73]	6,50 [6,01; 6,66]	$p_{A-K} < 0,05$ $p_{B-K} < 0,05$ $p_{C-K} < 0,05$ $p_{A-B} > 0,05$ $p_{A-C} > 0,05$ $p_{B-C} > 0,05$
Рівень глюкози крові натще, ммоль/л	4,93 [4,83; 5,22]	6,88 [6,72; 6,99]	6,23 [6,12; 6,33]	5,56 [5,32; 5,73]	$p_{A-K} < 0,05$ $p_{B-K} < 0,05$ $p_{C-K} < 0,05$ $p_{A-B} > 0,05$ $p_{A-C} > 0,05$ $p_{B-C} < 0,05$
Рівень інсуліну крові натще, мкОд/мл	8,32 [7,47; 8,56]	21,1 [20,6; 21,9]	22,8 [21,3; 24,2]	24,7 [22,3; 26,4]	$p_{A-K} < 0,05$ $p_{B-K} < 0,05$ $p_{C-K} < 0,05$ $p_{A-B} > 0,05$ $p_{A-C} < 0,05$ $p_{B-C} > 0,05$
ІМТ, кг/м ²	19,2 [18,2; 20,1]	32,1 [31,5; 33,1]	31,1 [29,9; 31,6]	29,1 [28,2; 30,3]	$p_{A-K} < 0,05$ $p_{B-K} < 0,05$ $p_{C-K} < 0,05$ $p_{A-B} > 0,05$ $p_{A-C} > 0,05$ $p_{B-C} > 0,05$

Примітки: р – достовірність відмінностей показників; А, В, С – позначки підгруп хворих.

Аналіз отриманих результатів у підгрупах показав, що індекс НОМА-ІR, НbA1c, глюкози натще був підвищеним у всіх підгрупах відносно контрольної групи ($p < 0,05$). та в порівнянні показників вуглеводного обміну між підгрупами виявив достовірні зміни між рівнем глюкози в підгрупах В і С ($p < 0,05$) та рівнем інсуліну крові в підгрупах А і С ($p < 0,05$). Показники ІМТ у підгрупах А, В і С були ідентичними ($p > 0,05$) (табл. 2).

За даними кореляційного аналізу в групі 2 були виявлені зворотні кореляційні зв'язки між показниками НОМА-ІR та $40 \leq \text{ОФВ}_1 < 50\%$ ($r = -0,53$; $p < 0,05$), НОМА-ІR та $50\% \leq \text{ОФВ}_1 < 60\%$ ($r = -0,49$; $p < 0,05$), рівнем інсуліну та $40 \leq \text{ОФВ}_1 < 50\%$ ($r = -0,42$; $p < 0,05$), а також прямий кореляційний зв'язок між показником НОМА-ІR та ІМТ ($r = 0,39$; $p < 0,05$).

ВИСНОВКИ

1. У хворих на бронхіальну астму з ожирінням І ступеня з порушенням $\text{ОФВ}_1 \geq 60\%$ спостерігалась гіперінсулінемія та підвищення рівня

індексу інсулінорезистентності, що можна розцінювати як прогностичний критерій для покращення діагностики, прогнозування несприятливих наслідків та оптимізації лікувальних підходів.

2. Для визначення порушень вуглеводного обміну у хворих на бронхіальну астму з ожирінням недостатньо визначення глюкози натще та глікозильованого гемоглобіну. Доведена необхідність дослідження інсулінорезистентності та рівня інсуліну для систематизації та визначення розвитку супутніх метаболічних порушень у хворих, яким призначаються інгаляційні глюкокортикостероїди.

Внески авторів:

Бездітко Т.В. – ресурси, концептуалізація, методологія, написання – рецензування та редагування;

Срьоменко Г.В. – методологія дослідження, курація даних, формальний аналіз, візуалізація, дослідження, написання – початковий проєкт, ведення;

Фінансування. Дослідження не має зовнішніх джерел фінансування.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES

1. Konopkina LI. [Features of therapy in patients with bronchoobstructive diseases in conjunction with diabetes and obesity]. *Astma ta alerhiia*. 2016;4:61-62. Russian. Available from: <http://www.ifp.kiev.ua/doc/journals/aa/16/pdf16-4/61.pdf>
2. Pertseva TA. [Unresolved issues of asthma therapy]. *Astma ta alerhiia*. 2017;4:37-38. Russian. Available from: http://nbuv.gov.ua/UJRN/astm_2017_4_9
3. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. [Internet]; 2019 [cited 2020 Apr 16]. Available from: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/06/GINA-2019-main-report-June-2019-wms.pdf>
4. Bernhardt V, Tony GB. Exertional dyspnoea in obesity. *European respiratory review*. 2016;25(142):487-95. doi: <https://doi.org/10.1183/16000617.0081-2016>
5. De Santi F, Zoppini G, Locatelli F, Finocchio E, Cappa V, Dauriz M, Verlato G. Type 2 diabetes is associated with an increased prevalence of respiratory symptoms as compared to the general population. PMID: 28716044 PMCID: PMC5513377. doi: <https://doi.org/10.1186/s12890-017-0443-1>
6. Dixon AE, Peters U. The effect of obesity on lung function. *Expert Rev Respir Med*. 2018 Sep;12(9):755-67. doi: <https://doi.org/10.1080/17476348.2018.1506331>
7. Maniscalco M, Fuschillo S, Paris D, Cutignanolob A, Sanduzzic A, Mottabet A. Clinical metabolomics of exhaled breath condensate in chronic respiratory diseases. *Adv Clin Chem*. 2019;88:121-49. doi: <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2018.10.002>
8. Muc M, Mota-Pinto A, Padez C. Association between obesity and asthma – Epidemiology, pathophysiology and clinical profile. *Nutr Res Rev*. 2016;29(2):194-201. doi: <https://doi.org/10.1017/S0954422416000111>
9. Pradhan AD. Sex differences in the metabolic syndrome: Implications for cardiovascular health in women. *Clinical Chemistry*. 2014;60(1):44-52. doi: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2013.202549>
10. Price D, Fletcher M, Van Der Molen T. Asthma control and management in 8,000 European patients: The Recognise Asthma and Link to Symptoms and Experience (REALISE) survey. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2014;24:14009. doi: <https://doi.org/10.1038/npjpcrm.2014.9>
11. Sharma N, Akkoyunlu M, Rabin RL. Macrophages – common culprit in obesity and asthma. *European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2018;73:1196-205. doi: <https://doi.org/10.1111/all.13369>
12. Sun Y, Milne S, Jaw JE, et al. BMI is associated with FEV1 decline in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis of clinical trials. *Respiratory Research*. 2019;20(1):236. doi: <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1209-5>
13. Suratt BT, Ubags NDJ, Rastogi D, Tantisira KG, Marsland BJ, Petrache I, et al. An Official American Thoracic Society Workshop Report: Obesity and Metabolism. An Emerging Frontier in Lung Health and Disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2017 Jun;14(6):1050-9. doi: <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201703-263WS>

Стаття надійшла до редакції
08.07.2020

