

## РОЛЬ ГОРМОНОВ ЖИРОВОЙ ТКАНИ В ГЕНЕЗЕ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА

О. И. КАДЫКОВА

*Харьковский национальный медицинский университет*

**Изучена роль гормонов жировой ткани в генезе инсулинорезистентности у больных гипертонической болезнью и сахарным диабетом 2-го типа.**

*Ключевые слова: адипонектин, резистин, инсулинорезистентность.*

Жировая ткань является основным источником энергии и играет важную роль в регуляции энергетического гомеостаза организма. В настоящее время изучение эндокринологии жировой ткани — область пристального исследования и новых открытий, позволивших рассматривать адипоциты как высокоактивные эндокринные клетки, секретирующие ряд хемокинов, цитокинов и пептидов, которые напрямую или опосредованно влияют на инсулинорезистентность (ИР), скорость прогрессирования атеросклероза и сосудистых осложнений сахарного диабета (СД) у больных гипертонической болезнью (ГБ) [1].

Липоцитокнины по участию в модуляции активности инсулина условно делят на сенситизаторы инсулина (лептин, адипонектин, инсулиноподобный фактор роста-1) [2] и антагонисты инсулина (фактор некроза опухоли —  $\alpha$ , интерлейкин-6 и резистин) [3].

Адипонектин является специфическим адипокином. Многочисленные научные исследования доказали, что экспрессия, секреция и плазменный уровень адипонектина снижаются при ожирении и абдоминальном распределении жировой ткани, СД и ГБ [4, 5].

Участие резистина в стимуляции механизмов воспаления, активации эндотелия и пролиферации клеток гладкой мускулатуры сосудов дает возможность рассматривать его как маркер или даже этиологический фактор развития заболеваний. Он влияет на жировой обмен по принципу обратной связи: с одной стороны, его концентрация повышается при дифференцировании адипоцитов, с другой — резистин подавляет адипогенез. Резистин как причина ИР может быть связующим звеном между ожирением и развитием СД и ГБ [6–8]. На современном этапе биологические и патофизиологические эффекты резистина в организме человека до конца не выяснены и данная проблематика остается темой дискуссий.

Таким образом, жировая ткань является активным метаболическим и эндокринным органом, играющим ключевую роль в развитии ожирения,

метаболического синдрома, СД 2-го типа [9, 10]. Увеличение распространенности ожирения среди людей, рост числа пациентов с осложненными формами заболевания (нарушением углеводного обмена, ИР, дислипидемией, ГБ) объясняют значительный интерес врачей к пониманию физиологии жировой ткани и, в частности, роли адипокинов в развитии и прогрессировании метаболических нарушений [11–13]. Лучшее понимание эндокринологии жировой ткани открывает возможности поиска новых точек воздействия в профилактике и лечении СД, ГБ и их осложнений в медицинской практике. Окончательное уточнение механизмов нарушения энергетического гомеостаза позволит проводить эффективную индивидуально подобранную терапию, основанную на физиологических особенностях метаболизма жировой ткани.

Поэтому целью настоящего исследования явилось изучение роли гормонов жировой ткани в генезе инсулинорезистентности у больных ГБ и СД 2-го типа.

В исследование были включены 105 больных (41 мужчина и 64 женщины), средний возраст которых составил  $65,16 \pm 1,53$  лет. Все больные ГБ были разделены на 2 группы: 1-ю составили больные ГБ с СД 2-го типа ( $n = 75$ ), 2-ю — больные ГБ без СД 2-го типа ( $n = 30$ ). Средний возраст больных ГБ с СД 2-го типа был  $65,45 \pm 1,08$  лет, а во 2-й группе —  $64,87 \pm 1,98$  лет. Контрольную группу составили 25 практически здоровых лиц. Диагноз ГБ и СД верифицировали в соответствии с действующими критериями.

В исследование не включались больные ГБ с острыми или хроническими воспалительными, онкологическими заболеваниями, почечной недостаточностью и инсулинозависимым диабетом.

Уровень артериального давления (АД) оценивали по среднему АД, полученному в результате трех измерений через 2-минутные интервалы в положении сидя.

Индекс массы тела (ИМТ) определялся по формуле:

ИМТ = вес (кг) / рост (м<sup>2</sup>).

Нормальные значения ИМТ — до 27 кг/м<sup>2</sup>.

Для определения ИР использовали индекс НОМА-IR (нормальные значения до 2,7), который рассчитывали по формуле:

ИР = (глюкоза натощак × инсулин натощак) / 22,5.

Определение содержания гликозилированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) в цельной крови проводили фотометрическим методом по реакции с тиобарбитуровой кислотой с использованием коммерческой тест-системы фирмы «Реагент» (Украина) в соответствии с прилагаемой инструкцией.

Уровень глюкозы определяли глюкозоокси-дантным методом в капиллярной крови, взятой натощак. Нормальным считался уровень глюкозы 3,3–5,5 ммоль/л. При значении данного показателя более 5,6 ммоль/л, обнаруженном после двукратного измерения в течение 2–3 дн, назначалась консультация эндокринолога.

Уровень инсулина в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с использованием набора «ELISA» (США). Ожидаемый диапазон значений инсулина в норме — 2,0–25,0 мкЕД/мл.

Определение уровня общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) и коэффициента атерогенности (КА) проводили в сыворотке крови ферментативным фотоколориметрическим методом наборами фирмы «Human» (Германия).

Содержание резистина и адипонектина в сыворотке крови больных определяли иммуноферментным методом на иммуноферментном анализаторе «Labline-90» (Австрия). Изучение уровня резистина проводили с использованием коммерческой тест-системы производства фирмы «BioVendor» (Германия) уровня адипонектина — с использованием коммерческой тест-системы производства фирмы «ELISA» (США).

Полученные результаты представлены в виде среднего значения ± стандартное отклонение от среднего значения (M±SD). Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета Statistica, версия 8.0. Оценку различий между группами при распределении, близком к нормальному, производили с помощью критерия Стьюдента. Для

**Уровни гормонов жировой ткани, показатели липидного и углеводного обмена, антропометрические данные у обследованных больных**

Показатель	Группы		
	1-я, n = 75	2-я, n = 30	контрольная, n = 25
Адипонектин, мг/мл	5,91±0,12	7,20±0,17	12,07±0,12
Резистин, мг/мл	18,11±0,43	14,69±0,65	9,88±0,36
ОХС, ммоль/л	5,55±0,02*	5,43±0,09	5,35±0,04
ТГ, ммоль/л	1,03±0,04	0,83±0,05	0,59±0,02
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,30±0,02*	1,34±0,03	1,24±0,01
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,44±0,04*	3,41±0,08	3,02±0,05
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,45±0,02*	0,37±0,03	0,34±0,01
КА	3,33±0,04*	3,10±0,07	2,93±0,03
Глюкоза, моль/л	7,95±0,34	4,54±0,13	4,54±0,14
Инсулин, мкЕД /мл	26,09±0,81	19,10±1,26	9,67±0,58
HbA <sub>1c</sub> , %	10,59±0,26	5,16±0,09	4,91±0,10
НОМА	9,34±0,54	3,80±0,24	1,94±0,12
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,85±0,67*	28,39±0,97	23,33±0,52
САД, мм рт. ст.	155,3±3,0*	152,5±4,0	117,6±0,9
ДАД, мм рт. ст.	91,4±1,4*	90,8±2,3	76,8±1,1
ЧСС, уд./мин	69,3±0,8*,**	68,3±1,2***	73,4±1,2
Пульс, уд./мин	68,9±0,7*,**	67,9±1,2***	73,4±1,2
Возраст, лет	65,45±1,08	64,87±1,98	58,45±1,23
Рост, м	171,2±1,1	172,8±1,8	168,0±2,0
Вес, кг	84,9±2,1	84,6±3,0	65,1±1,9

Примечание.  $p > 0,05$  между показателями \* 1-й и 2-й групп; \*\* 1-й и контрольной групп; \*\*\* 2-й и контрольной групп. Во всех остальных случаях  $p < 0,05$ .

анализа корреляционных связей вычисляли коэффициенты корреляции Пирсона [14]. Статистически достоверными считали различия при  $p < 0,05$ .

Полученные результаты основных характеристик обследованных пациентов представлены в таблице.

При сравнении антрометрических показателей не были выявлены достоверные различия в возрасте, весе, росте, частоте сердечных сокращений (ЧСС), пульсе, систолическом (САД) и диастолическом артериальном давлении (ДАД) между пациентами обеих групп.

Уровень резистина увеличивался в группе больных ГБ с СД 2-го типа по сравнению с больными без СД и контрольной группой, что свидетельствует о том, что резистин может быть пусковым фактором возникновения метаболических нарушений, связанных с СД.

Изменения адипонектина имели обратное направление: его уровень достоверно уменьшался в группе ГБ с СД 2-го типа, что совпадает с данными других исследователей, которые допускают, что развитие инсулиннезависимого СД может быть связано с нарушением регуляции секреции адипонектина, который в норме угнетает синтез глюкозы печенью.

Не установлено статистически значимых отличий в показателях липидного обмена у больных 1-й и 2-й групп, а именно таких как ОХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП, КА, что свидетельствует о дислипидемических нарушениях у больных ГБ в независимости от наличия СД 2-го типа. Однако при СД данные показатели выше, чем без него, но эти значения не достоверны ( $p > 0,05$ ). Следует отметить, что уровни концентраций ТГ достоверно отличались между пациентами с СД и без него и контрольной группой ( $p < 0,05$ ).

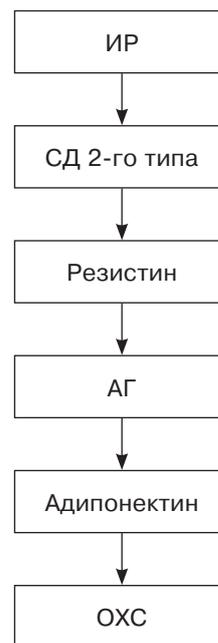
При распределении больных в зависимости от наличия СД 2-го типа прослеживалась четкая тенденция к ухудшению углеводного обмена параллельно росту уровня глюкозы крови у лиц с ГБ.

При изучении индекса НОМА получены данные о достоверном его повышении ( $9,34 \pm 0,54$  по сравнению с  $3,80 \pm 0,24$  и  $1,94 \pm 0,12$  соответственно) у больных первой группы по сравнению со второй и контрольной группой ( $p < 0,05$ ).

Ранжирование изученных факторов по степени потенцирования нарушений уровня гормонов жировой ткани, углеводного и липидного обменов с помощью t-критерия установило, что самым главным потенциатором ИР является СД 2-го типа. Затем в порядке иерархии следует резистин, АГ, адипонектин и ОХС (рисунок).

Эти факторы по-разному сочетались у каждого больного и вызвали нарушение углеводного и липидного обменов, что приводило к ИР и впоследствии к повышению сердечно-сосудистого риска.

Для изучения взаимосвязей гормонов жировой ткани с клинико-метаболическими показателями в группах больных ГБ с сопутствующим СД 2-го типа и без него был проведен корреляционный



Ранговая структура факторов, которые потенцируют ИР

анализ с расчетом коэффициентов корреляции Спирмана.

Определялись положительные корреляционные связи между адипонектином и ИМТ ( $r = 0,48$ ,  $p < 0,05$ ), что совпадает с данными о том, что адипонектин снижается при ГБ и ожирении, что приводит к прогрессированию диабетических и атеросклеротических эффектов и повышает риск нежелательных сердечно-сосудистых событий при сочетании ГБ, СД и ожирения.

Также нами установлены достоверные положительные корреляционные связи между резистином и  $HbA_{1c}$  ( $r = 0,57$ ,  $p < 0,05$ ), ХС ЛПВП ( $r = 0,29$ ,  $p < 0,05$ ) и индексом НОМА ( $r = 0,34$ ,  $p < 0,05$ ), а также отрицательные между адипонектином и индексом НОМА ( $r = -0,34$ ,  $p < 0,05$ ). Полученные данные свидетельствуют о том, что при гиперрезистинемии и гипоадипонектинемии, которые возникли на фоне СД 2-го типа и ГБ, повышается уровень инсулина и нарастают явления ИР.

В результате проведенных исследований можно сделать следующие выводы.

У больных ГБ с СД 2-го типа установлено достоверное увеличение уровней резистина, инсулина, глюкозы, ТГ, индекса НОМА и снижение уровня адипонектина.

В формировании ИР ведущая роль принадлежит СД и гормонам жировой ткани, таким как резистин и адипонектин.

Установленные корреляционные связи подтверждают отягчающее влияние отдельных факторов риска на выражение суммарного кардиоваскулярного риска.

Полученные результаты должны учитываться в лечении больных ГБ и СД 2-го типа.

## Литература

1. The metabolic syndrome and total cardiovascular disease mortality in middle-age men / H. M. Lakka, D. E. Laaksonen, T. A. Lakka et al. // JAMA.— 2002.— Vol. 4, Suppl. 288 (21).— P. 2709–2716.
2. Circulating resistin levels are not associated with obesity or insulin resistance in humans and are not regulated by fasting or leptin administration: cross-sectional and interventional studies in normal, insulin-resistant, and diabetic subjects / J. H. Lee, J. L. Chan, N. Yiannakouris et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab.— 2003.— Vol. 88.— P. 4848–4856.
3. Adiponectin and Metabolic Syndrome / Y. Matsuzawa, T. Funahashi, S. Kihara, I. Shimomura // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.— 2004.— Vol. 24.— P. 29–33.
4. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population / R. S. Lindsay, T. Funahashi, R. L. Hanson et al. // Lancet.— 2002.— Vol. 360.— P. 57–58.
5. Вербовой А. Ф., Морковских Н. В. Взаимосвязи адипонектина и С-реактивного белка с основными факторами сердечно-сосудистого риска у больных сахарным диабетом 2-го типа с ожирением // Терапевт.— 2010.— № 8.— С. 11–17.
6. Resistin, central obesity, and type 2 diabetes / C. L. McTernan, P. G. McTernan, A. L. Harte et al. // Lancet.— 2008.— Vol. 36.— P. 46–47.
7. Resistin gene expression in human adipocytes is not related to insulin resistance / J. Janke, S. Engeli, K. Gorgelzaniak et al. // Obes. Res.— 2006.— Vol. 10.— P. 1–5.
8. Burnett M. S., Devaney J. M., Adenika R. J. Cross-Sectional Associations of Resistin, Coronary Heart Disease, and Insulin Resistance // J. Clin. Endocrinol. Metab.— 2006.— Vol. 91 (1).— P. 64–68.
9. Коваленко Е. В. Ассоциация метаболических нарушений с артериальной гипертензией у жителей крайнего севера. Возможности медикаментозной коррекции: автореф. дисс. ... канд. мед. наук.— Тюмень, 2010.— 20 с.
10. Depotspecific hormonal characteristics of subcutaneous and visceral adipose tissue and their relation to the metabolic syndrome / B. L. Wajchenberg, D. Giannella-Neto, M. E. da Silva, R. F. Santos // Horm. Metab. Res.— 2011.— Vol. 34.— P. 616–621.
11. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue / S. P. Weisberg, D. McCann, M. Desai et al. // J. Clin. Invest.— 2003.— Vol. 112.— P. 1796–1808.
12. Nam S. Y., Marcus C. Growth hormone and adipocyte function in obesity // Horm. Res.— 2009.— Vol. 53.— P. 87–97.
13. Adipose tissue resistin expression is severely suppressed in obesity and stimulated by peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists / J. M. Way, C. Z. Gorgun, Q. Tong et al. // J. Biol. Chem.— 2010.— Vol. 276.— P. 25651–25653.
14. Ланач С. Н., Губенко А. В., Бабич П. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel.— К.: Морион, 2001.— 408 с.

## РОЛЬ ГОРМОНІВ ЖИРОВОЇ ТКАНИНИ В ГЕНЕЗІ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ ТА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-го ТИПУ

О. І. КАДИКОВА

**Вивчено роль гормонів жирової тканини в генезі інсулінорезистентності у хворих на гіпертонічну хворобу та цукровий діабет 2-го типу.**

*Ключові слова:* адипонектин, резистин, інсулінорезистентність.

## THE ROLE OF FATTY TISSUE HORMONES IN DEVELOPMENT OF INSULIN RESISTANCE IN PATIENTS WITH HYPERTENSION DISEASE AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS

O. I. KADYKOVA

**The role of fatty tissue hormones in development of insulin resistance in patients with hypertension disease and type 2 diabetes mellitus was investigated.**

*Key words:* adiponectin, resistin, insulin resistance.

Поступила 13.03.2012