

## ВМІСТ ЛЕПТИНУ ТА РЕЗИСТИНУ У ПЛАЗМІ КРОВІ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ ІЗ РІЗНОЮ ТРИВАЛІСТЮ ЗАХВОРЮВАННЯ ТА АРТЕРІЙНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

**А.М. Урбанович**

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького  
Кафедра ендокринології та клінічної фармакології (зав. - доц. А.М. Урбанович)

### Реферат

**Мета.** Вивчити зміни вмісту лептину та резистину в плазмі крові у пацієнтів із ЦД 2 типу та артерією гіпертензією в залежності від тривалості цукрового діабету.

**Матеріал і методи.** До дослідження включено 137 пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу та артерією гіпертензією I-II ст. і без артерією гіпертензії. Пацієнти були розподілені на групи в залежності від тривалості цукрового діабету 2 типу та наявності артерією гіпертензії. Вміст лептину в плазмі крові визначали імуноферментним методом ("ELISA") за допомогою набору реактивів фірми "DRG" (Німеччина), резистину в крові імуноферментним методом ("ELISA") за допомогою наборів реактивів фірми "Bio Vendor" (Німеччина), рівень HbA1c визначали методом катіонообмінної хроматографії високого тиску за допомогою автоматичного аналізатора "Biorad D-10".

**Результати й обговорення.** Не виявлено вірогідної різниці у вмісті лептину у групах пацієнтів із різною тривалістю цукрового діабету 2 типу залежно від наявності артерією гіпертензії ( $P > 0,05$ ). Також не виявлено кореляції між вмістом лептину та САТ і ДАТ у всіх групах із різною тривалістю цукрового діабету 2 типу. Залежно від наявності артерією гіпертензії вірогідні зміни у рівні резистину виявлено у групах пацієнтів із тривалістю цукрового діабету 2 типу до 5 років ( $p = 0,033$ ) та від 5 до 10 років ( $p = 0,034$ ), тенденцію до відмінностей у групах пацієнтів із вперше виявленим ЦД 2 типу ( $p = 0,086$ ). У групах із тривалістю цукрового діабету 2 типу до 5 років та від 5 до 10 років слід відмітити позитивну кореляцію вмісту резистину із САТ ( $r = 0,29$ ,  $p = 0,027$  та  $r = 0,34$ ,  $p = 0,033$ ) та ДАТ ( $r = 0,30$ ,  $p = 0,022$  та  $r = 0,33$ ,  $p = 0,036$ ); у всіх інших групах не виявлено кореляції між вмістом резистину та показниками артеріального тиску.

**Висновки.** Роль лептину у розвитку артерією гіпертензії при цукровому діабеті 2 типу вимагає подальшого вивчення. Підвищений вміст резистину може бути прогностичним маркером розвитку судинної патології при цукровому діабеті 2 типу.

**Ключові слова:** цукровий діабет 2 типу, артерією гіпертензія, лептин, резистин

### Abstract

THE LEPTIN AND RESISTIN PLASMA LEVELS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS WITH DIFFERENT DISEASE DURATION AND ARTERIAL HYPERTENSION

A.M. URBANOVYCH

The Danylo Halytsky National Medical University in Lviv

**Aim** - to examine the changes in leptin and resistin content in the blood in patients with type 2 diabetes mellitus with different duration of the disease and arterial hypertension.

**Material and Methods.** The study included 137 patients with type 2 diabetes with arterial hypertension of 1 and 2 stage and without hypertension. Patients were divided into groups depending on the duration of type 2 diabetes and presence of arterial hypertension. The contents of leptin in the blood was determined ELISA ("ELISA") with a set of reagents of the "DRG" company (Germany), resistin levels ELISA ("ELISA") using sets of reagents of the "Bio Vendor" company (Germany); the level of HbA1c was determined by cation exchange chromatography of high pressure with an automatic analyzer "Biorad D-10".

**Results and Discussion.** There was no significant difference in the contents of leptin in groups of patients with different duration of type 2 diabetes based on the presence of arterial hypertension ( $P > 0.05$ ). Also no correlation between leptin and content SBP and DBP in all groups with different duration of type 2 diabetes was found. Depending on the presence of arterial hypertension, significant changes in resistin levels were found in patients with type 2 diabetes duration of 5 years ( $p = 0,033$ ) and from 5 to 10 years ( $p = 0,034$ ), and a tendency to significant differences in groups of patients with newly diagnosed type 2 diabetes ( $p = 0,086$ ). In groups with duration of type 2 diabetes up to 5 years and from 5 to 10 years a positive correlation with the SAT content resistin ( $r = 0,29$ ,  $p = 0,027$  and  $r = 0,34$ ,  $p = 0,033$ ) and DBP ( $r = 0,30$ ,  $p = 0,022$  and  $r = 0,33$ ,  $p = 0,036$ ) was marked; in all other groups no correlation between the content of resistin and blood pressure was found.

**Conclusions.** The role of leptin in the development of arterial hypertension in type 2 diabetes mellitus requires further study. The elevated level of resistin may be a prognostic marker of vascular pathology in type 2 diabetes mellitus.

**Keywords:** type 2 diabetes mellitus, arterial hypertension, leptin, resistin

### Вступ

Цукровий діабет (ЦД) та артерією гіпертензія (АГ) є одними із найбільш поширених захворювань у світі. АГ виявляють приблизно у 80% пацієнтів із ЦД. Поєднання цих захворювань є досить небезпечним для пацієнтів, оскільки у них значно підвищується кардіоваскулярний ризик та зростає смертність [1].

Дослідження останніх років свідчать про

важливу роль гормонів жирової тканини, зокрема лептину та резистину, у розвитку ЦД 2 типу та його ускладнень. Частина дослідників вважають лептин одним із засобів регуляції артерійного тиску (АТ). Рецептори до лептину виявлені у клітинах мозкової речовини наднирникових залоз, що може свідчити про регуляцію лептином синтезу вазопресорів катехоламінів. Але при підвищенні рівня катехоламінів знижується продукція лептину через активацію бета-адренергічних рецепторів [2]. Протягом короткого часу лептин може діяти як діуретичний фактор, який сприяє виведенню натрію та затримці калію в організмі, але при тривалій дії він стимулює метаболізм нор-адреналіну та підвищує тонус симпатичної нервової системи у щурів та людей. У щурів та людей це приводить до підвищення артерійного тиску та ЧСС, хоча роль лептину в патогенезі артерійної гіпертензії у людини вимагає ретельного вивчення [3].

Резистин - все ще один із маловивчених на сьогодні гормонів жирової тканини. При дослідженні цього адипокіну різними науковцями у тварин та людей отримано суперечливі дані. Доведено, що у жировій тканині людей вміст резистину є меншим, ніж у мишей (гомологія складає 64%). Є припущення, що рівень резистину може бути пусковим фактором виникнення метаболічних порушень, пов'язаних із цукровим діабетом та ожирінням [4, 5, 6].

Також деякі дослідження експериментально підтверджують, що резистин може бути одним із біомаркерів інсулінорезистентності, ожиріння та кардіоваскулярної патології [7, 8].

Однак, на теперішній час зміни вмісту лептину та резистину у плазмі крові у хворих на цукровий діабет 2-го типу в залежності від тривалості захворювання та наявності артерійної гіпертензії вивчені фрагментарно.

Метою нашого дослідження було вивчити зміни вмісту лептину та резистину в плазмі крові у пацієнтів із ЦД 2 типу із різною тривалістю захворювання та артерійною гіпертензією.

### Матеріал і методи

До дослідження включено 137 пацієнтів із ЦД 2 типу із АГ I-II ст. та без АГ, які звернулись за консультаційною допомогою на кафедру ендокринології ЛНМУ імені Данила Галицького.

Діагноз ЦД 2 типу визначали згідно з рекомендаціями експертів ВООЗ. Діагноз АГ встановлювали на підставі даних анамнезу, клінічного та інструментального обстеження після виключення симптоматичних гіпертензій відповідно до рекомендацій ВООЗ.

Після стандартної процедури встановлення діагнозу пацієнтам проводили добовий моніторинг АТ (ДМАТ) за допомогою електронного автоматичного вимірювача артерійного тиску ВАТ41-2, аналіз результатів проводили за допомогою програми "АРИАДА" (із автоматичним розрахунком стандартних показників).

Відповідно до тривалості ЦД пацієнти були розподілені на групи:

- 1-ша (n=13) - із вперше виявленим ЦД та АГ (середній вік  $52,88 \pm 2,14$ , ж:ч - 6:7);
- 2-га (n=22) - із вперше виявленим ЦД та нормальними показниками АТ (середній вік  $53,50 \pm 1,45$ , ж:ч - 12:10);
- 3-я (n=12) - із тривалістю ЦД до 5 років та АГ (середній вік  $55,14 \pm 1,58$ , ж:ч - 6:6);
- 4-а (n=26) - із тривалістю ЦД до 5 років та нормальними показниками АТ (середній вік  $51,83 \pm 1,45$ , ж:ч - 16:10);
- 5-а (n=14) - із тривалістю ЦД від 5 до 10 років та АГ (середній вік  $54,33 \pm 1,16$ , ж:ч - 5:9);
- 6-а (n=23) - із тривалістю ЦД від 5 до 10 років та нормальними показниками АТ (середній вік  $54,33 \pm 1,16$ , ж:ч - 11:12);
- 7-а (n=12) - із тривалістю ЦД понад 10 років та АГ (середній вік  $51,38 \pm 2,56$ , ж:ч - 7:5);
- 8-а (n=15) - із тривалістю ЦД понад 10 років та нормальними показниками АТ (середній вік  $51,38 \pm 2,56$ , ж:ч - 9:6).

Порівнювали рівні лептину та резистину у групах із різною тривалістю діабету та наявністю або відсутністю АГ. Групи були співставні за віком та компенсацією діабету, яку визначали за рівнем HbA1c ( $p > 0,05$ ).

Взяття крові для аналізу здійснювали натщесерце. Вміст лептину в крові визначали імуноферментним методом ("ELISA") за допомогою набору реактивів фірми "DRG" (Німеччина), резистину в крові імуноферментним методом ("ELISA") за допомогою наборів реактивів фірми "Bio Vendor" (Німеччина), рівень HbA1c визначали методом катіонообмінної хроматографії високого тиску за допомогою автоматичного ана-

лізатора "Biorad D-10" у клінічній лабораторії Львівського обласного ендокринологічного диспансеру.

Статистичне опрацювання результатів здійснювали за допомогою параметричних методів тесту Стьюдента та кореляційного аналізу з визначенням коефіцієнта Пірсона, а у разі невідповідності нормальному розподілу - за допомогою тесту Колмогорова-Смирнова та кореляційного аналізу з визначенням коефіцієнта Спірмена. Результати представлені у вигляді середнього значення й стандартного відхилення (M±SD) та коефіцієнта кореляції r. Вірогідними вважали значення при P<0,05.

Під час клінічного дослідження дотримувалися передбачених у таких випадках заходів безпеки для здоров'я пацієнта, захисту його прав, людської гідності та морально-етичних норм відповідно до принципів Гельсінської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицини, відповідних законів України.

### Результати й обговорення

Результати вмісту лептину та резистину у групах подано у табл. 1.

Не виявлено вірогідної різниці у вмісті лептину в плазмі крові у групах пацієнтів із різною тривалістю ЦД 2 типу в залежності від наявності АГ (P>0,05). Також не виявлено кореляції між вмістом лептину та САГ і ДАГ у всіх групах із різною тривалістю ЦД 2 типу.

Відомо, що лептин є плейотропним адипонектином, його вміст в крові корелює із показниками маси жирової тканини. Ожиріння, в свою чергу, є одним із вагомих чинників розвитку серцево-судинних захворювань та ЦД 2 типу. Є

відомості, що гіперлептинемія може сприяти розвитку атеросклерозу [9]. Частина дослідників стверджує, що концентрація лептину є показником ризику серцево-судинних захворювань [10, 11, 12, 13].

Існують також результати досліджень, у яких не доведений взаємозв'язок між рівнем лептину та розвитком серцево-судинної патології. Зокрема, у 2007 р. опубліковані результати дослідження, яке тривало 12 років і в якому брало участь 1194 жінки із ЦД 2-го типу. Це дослідження показало, що підвищений рівень лептину прямо не пов'язаний із розвитком серцево-судинних захворювань та смертністю у жінок із ЦД [14]. Інші дослідники у своїх результатах теж не підтверджують ролі лептину у розвитку серцево-судинної патології [15, 16, 17].

90% пацієнтів у групах із АГ та 83% пацієнтів у групах без АГ мали ожиріння або надлишкову масу тіла, що, звичайно, асоційовано із підвищеним вмістом лептину в крові. У роботі G. Frühbeck та співдослідників показано, що лептин має двояку дію на рівень АГ: пресорну через активацію симпатичної нервової системи та депресорну: через збільшення продукції оксиду азоту [18]. Не зважаючи на 20-літню історію вивчення лептину, остаточно можна стверджувати лише те, що він є біологічним маркером оцінки величини маси жирової тканини в організмі. Ймовірно лептин може спричиняти розвиток АГ через розвиток лептинорезистентності та збільшення маси тіла, але потрібні подальші триваліші дослідження із залученням більшої кількості пацієнтів, щоб остаточно прояснити роль лептину у розвитку АГ.

Залежно від наявності АГ вірогідні зміни у рівні резистину виявлено у групах пацієнтів із

Таблиця 1

Порівняльна характеристика рівнів HbA1c, резистину, лептину у групах пацієнтів із ЦД 2 типу з різною тривалістю захворювання із наявністю АГ та без АГ

Групи пацієнтів	САГ (доб), мм рт.ст.	ДАГ (доб), мм рт.ст.	HbA1c, %	Рівень резистину, нг/мл	Рівень лептину, нг/мл
1-а (n=13)	147,2±2,99*	93,4±2,00*	9,76±0,64	2,84±0,28	20,57±3,74
2-а (n=22)	119,8±1,16	73,85±1,02	10,90±0,55	2,31±0,16	19,05±1,93
3-я (n=12)	149,2±3,20*	91,49±2,3*	9,20±0,94	4,33±0,33*	27,45±4,95
4-а (n=26)	124,5±1,19	74,71±0,93	8,96±0,42	3,31±0,29	33,43±4,6
5-а (n=14)	147,6±2,14*	86,06±1,87*	9,86±0,56	5,20±0,60*	32,00±9,23
6-а (n=23)	122,0±1,46	73,50±0,89	10,10±0,53	3,45±0,49	39,00±8,95
7-а (n=12)	143,7±1,45*	84,94±2,76*	10,53±0,96	5,09±0,87	24,97±10,52
8-а (n=15)	118,4±1,58	69,85±1,35	10,19±0,59	4,18±0,53	35,20±10,08

\*p<0,05 при порівнянні груп із ЦД 2 типу із АГ та без АГ із однаковою тривалістю ЦД

тривалістю ЦД 2 типу до 5 років ( $p=0,033$ ), та у групах пацієнтів із тривалістю ЦД 2 типу від 5 до 10 років ( $p=0,034$ ), тенденцію до відмінностей у групах пацієнтів із вперше виявленим ЦД 2 типу ( $p=0,086$ ). У групах із тривалістю ЦД 2 типу до 5 років та від 5 до 10 років слід відмітити позитивну кореляцію вмісту резистину із САТ ( $r=0,29$ ,  $p=0,027$  та  $r=0,34$ ,  $p=0,033$ ) та ДАТ ( $r=0,30$ ,  $p=0,022$  та  $r=0,33$ ,  $p=0,036$ ). Відомо, що саме у цей період активно розвиваються та формуються серцево-судинні ускладнення ЦД 2 типу.

У дослідженні Takata Y та співавторів доведено позитивну кореляцію рівня резистину та АТ у пацієнтів із ЦД 2 типу. При множинному регресійному аналізі даних було встановлено, що підвищений рівень цього гормону є незалежним фактором ризику розвитку АГ у пацієнтів із ЦД 2 типу [19].

Також є праці, які доводять участь резистину в стимуляції механізмів запалення, активації ендотелію та проліферації клітин гладкої мускулатури судин [20], що теж дає підстави вважати його етіологічним фактором розвитку судинних захворювань.

Ми виявили вірогідне зростання рівня резистину в крові пацієнтів зі збільшенням тривалості ЦД 2 типу без врахування наявності АГ [21]. Враховуючи цей факт та підвищений вміст резистину при АГ та тривалості ЦД 2 типу до 5 років та від 5 до 10 років, можна стверджувати, що резистин може бути пусковим фактором виникнення метаболічних порушень, які сприяють розвитку серцево-судинної патології при ЦД 2 типу.

## Висновки

1. Роль лептину у розвитку АГ при ЦД 2 типу вимагає подальшого вивчення.
2. Підвищений вміст резистину може бути прогностичним маркером розвитку судинної патології при ЦД 2 типу.

## Література

1. Sirenko Y.M., Mankowskyi B.M. Arterial hypertension in endocrine diseases. Kyiv: Chetverta chwylya, 2004. - 174 p. Ukrainian (Сіренко Ю.М., Маньковський Б.М. Артеріальна гіпертензія при ендокринних захворюваннях. Київ: Четверта хвиля, 2004. - 174 с.)
2. Cooke J., R. Oka. Does leptin cause vascular disease? *Circulation*; 2002; 106: 1904-1905.
3. Urbanovych A. The role of leptin in the pathogenesis of diseases associated with insulin resistance. *Experimental and clinical physiology*. 2010; 1: 57-63. Ukrainian (Урбанович А.М. Роль лептину в патогенезі захворювань, які супроводжуються інсулінорезистентністю. Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. 2010; 1:57-63.)
4. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001; 409: 307-12.
5. Rajala M., Qi Y., Patel H. et al. Regulation of resistin expression and circulating levels in obesity, diabetes, and fasting. *Diabetes*. 2004; 53(7): 1671-1679.
6. Shuldier A., Yang R., Gong D-W. Resistin, obesity and insulin resistance. *N Engl J Med*. 2001; 345:1345-1346.
7. Pischon T. Use of obesity biomarkers in cardiovascular epidemiology. *Dis Markers*. 2009;26(5-6):247-63.
8. H. S. Mattu, H. S. Randeve. Role of adipokines in cardiovascular disease. *Journal of Endocrinology*. 2013; 216;17-36.
9. Beltowski J. Leptin and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2006; 189:47-60.
10. Wallace AM, McMahon AD, Packard CJ, Kelly A, Shepherd J, GawA, Sattar N. Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the west of Scotland coronary prevention study (WOSCOPS). *Circulation*, 2001;104:3052-3056.
11. Wallerstedt S.M., Eriksson A.L., Niklason A., Ohlsson C., Hedner T.: Serum leptin and myocardial infarction in hypertension. *Blood Press*. 2004; 13: 243-246.
12. Wolk R., Berger P., Lennon R.J., Brilakis E.S., Johnson B.D., Somers V.K.: Plasma leptin and prognosis in patients with established coronary atherosclerosis. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2004; 44: 1819-1824.
13. Mitchenko O.I., Romanov V.Yu., Kulyk O.Yu.. Leptinorezistance, the state of carbohydrate and lipid metabolism in patients with hypertension and metabolic syndrome. *Ukrainian Journal of Cardiology*. 2015;2:58-64. Ukrainian (Мітченко О.І., Романов В.Ю., Кулик О.Ю. Лептинорезистентність, стан вуглеводного та ліпідного обмінів у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та метаболічним синдромом. Український кардіологічний журнал. 2015; (2):58-64.
14. Brennan A.M., Li T.Y., Kelesidis I. et al. Circulating leptin levels are not associated with cardiovascular morbidity and mortality in women with diabetes: a prospective cohort study. *Diabetologia*. 2007; 50(6):1178-1185.
15. Couillard C., Lamarche B., Mauriege P. Leptinemia is not a risk factor for ischemic heart disease in men: prospective results from the Quebec Cardiovascular Study. *Diabetes Care* 1998; 21: 782-786.
16. Thogersen A.M., Soderberg S., Jansson J.H. i wsp.: Interactions between fibrinolysis, lipoproteins and leptin related to a first myocardial infarction. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil*. 2004; 11: 33-40.
17. Lawlor D.A., Smith G.D., Kelly A., Sattar N., Ebrahim S.: Leptin and coronary heart disease risk: prospective case control study of British women. *Obesity (Silver Spring)* 2007; 15: 1694-1701.
18. Fruhbeck G, Jebb SA, Prentice AM. Leptin: physiology and pathophysiology. *Clin. Physiol* 1998; 18: 399-419.
19. Takata Y, Osawa H, Kurata M, Kurokawa M, Yamauchi J,

- Ochi M, Nishida W, Okura T, Higaki J, Makino H. Hyperresistinemia is associated with coexistence of hypertension and type 2 diabetes. *Hypertension* 2008; 51(2): 534-9.
20. Burnett MS, Devaney JM, Adenika RJ. Cross-sectional associations of resistin, coronary heart disease, and insulin resistance. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 2006; 91(1): 64-68.
21. A. Urbanovych. The blood resistin level in patients with DM2, depending on the duration of the disease. *Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences* 2015; 28(2):111-114.