

УДК 616.379-008.64-056.52:577.175.8

СОКОЛЬНИКОВА Н.В.

Харківський національний медичний університет

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК АДИПОКІНІВ ТА ІНДЕКСУ МАСИ ТІЛА У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ ТИПУ 2

Резюме. При обстеженні 102 хворих на цукровий діабет типу 2 були вивчені особливості кореляційних зв'язків маркерів інсулінорезистентності, індексу маси тіла й адипокінів. Кореляційний аналіз дозволив виявити вірогідний зв'язок між рівнем адипокінів (лептину і резистину) й індексом маси тіла.

Ключові слова: цукровий діабет типу 2, лептин, резистин, надмірна маса тіла.

Вступ

Цукровий діабет типу 2 (ЦД-2) у наш час є великою медико-соціальною проблемою, оскільки з ним пов'язана велика кількість смертей та випадків інвалідності, здебільшого спричинених його ускладненнями [1]. Порівняно із загальною популяцією в пацієнтів з ЦД-2 частіше виникають ураження коронарних судин, у 7 разів — хвороби нирок і в 10 — втрата зору [2, 3].

За даними багатьох авторів, значну роль у розвитку серцево-судинних ускладнень ЦД-2 відіграє надмірна маса тіла [4, 5]. Встановлено, що захворюваність на ЦД-2 та серцево-судинні захворювання з ускладненнями (інсульт, інфаркт, ниркова недостатність) збільшується з підвищенням маси тіла. Ризик кардіоаскулярної і загальної смертності збільшується навіть при досягненні верхньої межі нормальної маси тіла. За результатами дослідження здоров'я медичних сестер (Nurses Health Study), у жінок з індексом маси тіла (ІМТ), що наближається до верхньої межі норми (від 23 до 24,9 кг/м²), ризик розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС) був удвічі вищий, ніж в учасниць з ІМТ менше 21 кг/м² [6].

Жирова тканина секретує близько 100 біоактивних пептидів, які отримали назву адипокінів (лептин, резистин, адипонектин, адипсин, фактор некрозу пухлин α , інтерлейкін-6, вісфатин, апелін та інші) [7]. Після відкриття лептину, специфічного адипокіну, що має справжні гормональні ефекти, жирова тканина була визнана ендокринним органом [8, 9]. Лептин є продуктом експресії гену ожиріння, що секретується майже винятково адипоцитами білої жирової тканини. Експресія його рецепторів у клітинах острівців Лангерганса, жировій тканині, печінці, м'язах здійснюється на біологічно значущому рівні [10, 11]. Експериментальні та клінічні дослідження вказують на багатовекторність його впливу й негативні наслідки лептинорезистентності.

Одночасно існують два деякою мірою протилежні погляди на взаємини інсуліну й лептину. Прихильники першого стверджують, що підвищення рівня лептину призводить до зниження виділення інсуліну й ослаблення його дії [12, 13], прихильники другого — що лептин сприяє чутливості тканин до інсуліну [14].

Резистин є багатим на цистеїн пептидом, що вперше був виділений з жирової тканини щурів. Але у людини високий рівень експресії та секреції відзначено у кістковому мозку, периферичних мононуклеарних клітинах, легенях, плаценті та β -клітинах підшлункової залози [15]. Вважається, що підвищення його секреції вказує на зменшення чутливості тканин до інсуліну. Однак результати клінічних досліджень щодо ролі резистину у розвитку інсулінорезистентності (ІР) є суперечливими. У деяких дослідженнях було задокументовано позитивний кореляційний зв'язок між рівнем резистину, надмірною масою тіла та ІР [16, 17], однак в інших дослідженнях такий зв'язок був відсутній [18].

Метою даного дослідження було з'ясувати особливості кореляційних зв'язків адипокінів лептину та резистину з показниками вуглеводного обміну та маркерами ІР у хворих на ЦД-2.

Матеріали і методи

Обстежені 102 хворі на ЦД-2 давністю від 1 до 9 років середнього ступеня тяжкості без тяжких діабетичних ускладнень, з яких до першої групи були включені хворі на ЦД-2 з підвищеною масою тіла (ІМТ > 25, n = 83), до другої групи — хворі на ЦД-2 з нормальною масою тіла (ІМТ < 25, n = 19). До контрольної групи були включені практично здорові люди (n = 20). Групи були рівноцінні за віком та статтю.

У хворих визначали такі показники: масу тіла та зріст з наступним розрахунком індексу маси тіла за формулою:

$$ІМТ (кг/м^2) = \frac{маса (кг)}{зріст (м^2)}$$

Тип розподілу жирової тканини визначали як відношення окружності талії до окружності стегон (індекс ОТ/ОС).

Відповідно до мети нашої наукової роботи у хворих визначали такі показники: глюкоза сироватки, імунореактивний інсулін (ІРІ), глікозильований гемоглобін (HbA1c), адипокіни лептин та резистин. Вміст глюкози сироватки визначали глюкозооксидазним методом Сомоджи — Нельсона за стандартною методикою; ІРІ — імуноферментним методом за допомогою набору реактивів ELISA. Рівень HbA1c визначали кінетичним методом за допомогою набору реактивів DAC-Spectro Med. Вміст лептину визначали імуноферментним сендвіч-методом за допомогою набору реактивів ELISA, вміст резистину визначали імуноферментним сендвіч-методом за допомогою набору реактивів BioVendor. Індекс інсулінорезистентності НОМА-ІР вираховували за формулою:

$$\text{НОМА-ІР} = \text{глюкоза сироватки (ммоль/мл)} \times \text{інсулін (мкОд/мл)} / 22,5.$$

Кореляційний аналіз проводили між усіма досліджуваними показниками відповідно до закону їх розподілу. Вираховували коефіцієнт кореляції та його вірогідність (p), що відповідним чином позначалося в таблицях. Якщо коефіцієнт лінійної кореляції дорівнював 0, зв'язок вважався відсутнім, у діапазоні 0–0,3 — свідчив про слабку кореляцію, проміжок показника 0,3–0,7 характеризував зв'язок середньої сили, а інтервал 0,7–1,0 вказував на значну кореляційну взаємодію. Коефіцієнт кореляції оцінювали як вірогідний при $p < 0,05$.

Розрахунки та графічні побудови виконані на персональному комп'ютері Pentium® Dual-Core CPU 2/10 GHz, 2,0 ГБ ОЗУ з використанням ліцензованої програми Statistica 6,0.

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 та біомедицини, відповідних законів України.

Результати дослідження та їх обговорення

Перевірка відповідності розподілу даних нормальному закону (критерій Шапіро — Уїлка) підтвердила цю відповідність в усіх трьох групах (при довірчій імовірності 95 %) для всіх показників, окрім ІМТ. Тому вірогідність відмінностей середніх значень показників у групах перевіряли методом однофакторного дисперсійного аналізу. Для показника ІМТ використовували непараметричний критерій Краскела — Уолліса.

Результати такого порівняння наведено в табл. 1.

Як видно з табл. 1, групи однорідні за віком. Можна також відзначити рівність середніх показників ІМТ, ОТ/ОС і резистину у другій і контрольній групах.

Вивчення кореляційних зв'язків між показниками проводилося відповідно до закону розподілу. Так, для показника ІМТ (закон розподілу ненормальний) використовувався коефіцієнт Спірмена. У табл. 2 наведено тільки значущі ($p < 0,05$) коефіцієнти кореляції.

Таблиця 1. Відповідність розподілу даних у групах обстежених хворих

	Контроль, n = 20	Перша група (ІМТ > 25 кг/м ²), n = 83	Друга група (ІМТ < 25 кг/м ²), n = 19
Вік, років	51,3 ± 1,7	52,6 ± 0,6	51,9 ± 1,5
ІМТ, кг/м ²	23,7 ± 0,3	32,3 ± 0,6*	22,90 ± 0,55
Об'єм талії, см	80,6 ± 2,0	108,00 ± 0,64*	51,9 ± 1,5*/**
ОТ/ОС	0,82 ± 0,02	0,900 ± 0,007*	0,83 ± 0,02
Глюкоза сироватки, ммоль/л	5,5 ± 0,1	9,55 ± 0,27	10,5 ± 1,0
Імунореактивний інсулін, мкОд/мл	9,00 ± 0,36	17,20 ± 0,42*	11,66 ± 0,50*/**
Глікозильований гемоглобін, %	4,90 ± 0,05	8,3 ± 0,2	8,35 ± 0,43
НОМА-ІР	2,20 ± 0,12	6,59 ± 0,33	6,10 ± 0,65
Лептин, нг/мл	7,60 ± 0,35	22,3 ± 1,4*	9,40 ± 0,42*/**
Резистин, нг/мл	10,10 ± 0,35	12,80 ± 0,18*	9,70 ± 0,29

Примітки: * — вірогідно відрізняється від групи контролю; */** — вірогідно відрізняється від 1-ї групи і групи контролю.

Таблиця 2. Кореляційні зв'язки між досліджуваними показниками й ІМТ ($p < 0,05$)

Зв'язок ІМТ із показниками	Кількість спостережень	Коефіцієнт Спірмена R
Об'єм талії, см	102	0,94
ОТ/ОС	102	0,53
Імунореактивний інсулін, мкОд/мл	102	0,81
НОМА-ІР	102	0,38
Лептин, нг/мл	102	0,89
Резистин, нг/мл	102	0,74

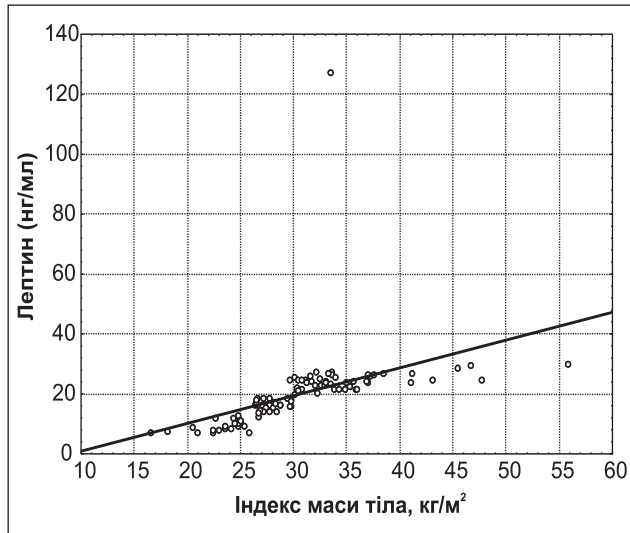


Рисунок 1. Розсіювання показників для лептину

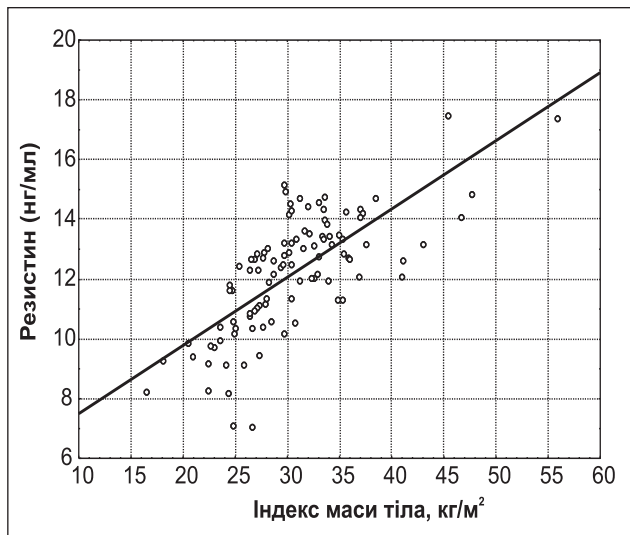


Рисунок 2. Розсіювання показників для резистину

Як ілюстрацію можна навести графіки розсіювання для показників лептину і резистину (рис. 1 і 2 відповідно).

Значущі ($p < 0,05$) кореляційні залежності між показниками з нормальним законом розподілу (коефіцієнт кореляції Пірсона) наведено в табл. 3.

З табл. 3 випливає, що ІРІ не може використовуватися у множинній регресії для резистину за критерієм мультиколінеарності, оскільки для резистину коефіцієнт кореляції понад 0,7.

Для аналізу зв'язків використовували модель множинної лінійної регресії. Застосовували кілька методів: стандартний з одночасним включенням усіх показників у модель, покроковий із включенням і покроковий з виключенням. Для показника «лептин» розглядали модель шматочно-лінійної моделі. При цьому використовували квазіньютонівський метод мінімізації помилки. Функцію втрат оцінювали за методом найменших квадратів. Однак адекватність моделі виявилася незадовільною. Тому розглядали ділянку тільки з ІМТ < 38 $\text{кг}/\text{м}^2$, що дозволило істотно поліпшити модель. У цьому випадку рівняння регресії мало такий вигляд:

$$\text{«Лептин»} = -16,1 + 0,34 \text{ «ІМТ»} + 0,5 \text{ «Імунореактивний інсулін»} + 0,7 \text{ «Резистин»} - 0,36 \text{ «НОМА-ІР»} + 0,37 \text{ «Глікозильований гемоглобін»} + 0,066 \text{ «Об'єм талії»}.$$

При цьому коефіцієнт детермінації, що показує частку пояснюваної моделлю дисперсії, рівний $R^2 = 0,83$, що відповідає дуже добрій адекватності моделі. Припущення про незалежність залишків перевіряли за зовнішнім виглядом залишків. Чисельну перевірку незалежності залишків проводили на основі тесту Durbin — Watson. У нашому випадку статистика Дарбіна — Уотсона дорівнює $-0,16$, що свідчить про незалежність залишків у моделі. Покроковий аналіз регресійної моделі показує значущість показників у множинній регресії в такому порядку: ІМТ (1), ІРІ (2), резистин (3), індекс НОМА (4), HbA1c (5), ОТ (6).

Таблиця 3. Кореляційні зв'язки між показниками з нормальним законом розподілу ($p < 0,05$)

Показник	Позначення кореляції значущі на рівні $p < 0,05000$, $n = 102$						
	ОТ/ОС	Глюкоза сироватки, ммоль/л	Імунореактивний інсулін, мкОд/л	Глікозильований гемоглобін, %	НОМА-ІР	Лептин, нг/мл	Резистин, нг/мл
ОТ/ОС	1,00	-0,10	0,47	-0,12	0,17	0,33	0,35
Глюкоза сироватки, ммоль/л	-0,10	1,00	0,07	0,49	0,68	0,11	-0,01
Імунореактивний інсулін, мкОд/л	0,47	0,07	1,00	0,11	0,58	0,53	0,72
Глікозильований гемоглобін, %	-0,12	0,49	0,11	1,00	0,37	0,13	0,12
НОМА-ІР	0,17	0,68	0,58	0,37	1,00	0,22	0,31
Лептин, нг/мл	0,33	0,11	0,53	0,13	0,22	1,00	0,49
Резистин, нг/мл	0,35	-0,01	0,72	0,12	0,31	0,49	1,00

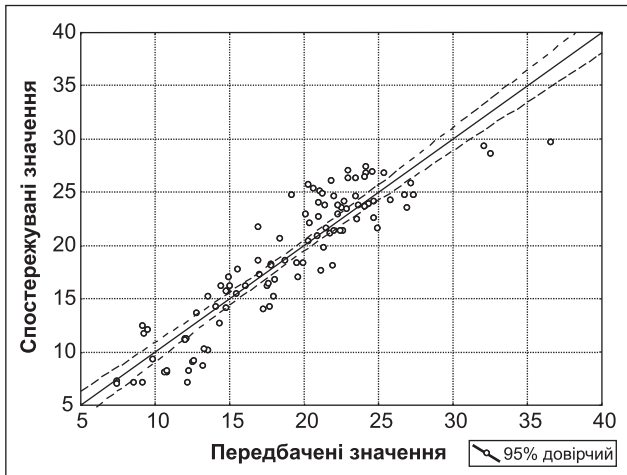


Рисунок 3. Розсіювання передбачених і спостережуваних значень лептину

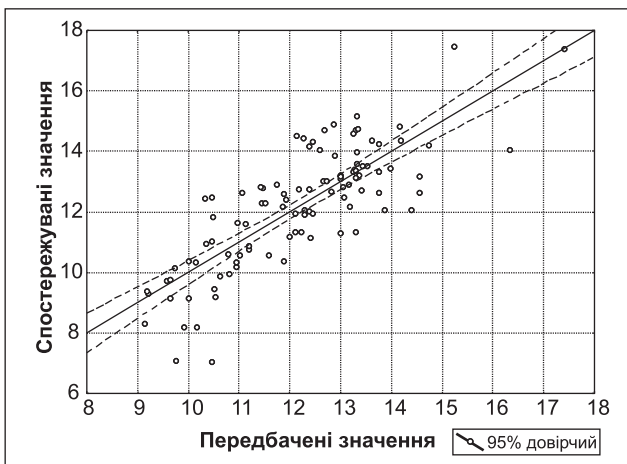


Рисунок 4. Розсіювання передбачених і спостережуваних значень резистину

Графік розсіювання передбачених і спостережуваних значень лептину (рис. 3) також показує добру адекватність регресійної моделі.

У випадку прогнозування резистину була отримана менш добра модель, оскільки коефіцієнт детермінації становив $R^2 = 0,64$, що є задовільним показником. Рівняння регресії в цьому випадку має такий вигляд:

«Резистин» = $4,12 + 0,21 \cdot \text{ІМТ} + 0,15 \cdot \text{Глікозильований гемоглобін} + 0,03 \cdot \text{Лептин}$.

Частка впливу показників у регресійній моделі в даному випадку відповідає: ІМТ (1), лептин (2), HbA1c (3). Перевірка залишків свідчить про їх незалежність і нормальність. Передбачені і спостережувані значення резистину (рис. 4) показують достатньо добру адекватність регресійної моделі.

Висновки

1. В обстежених хворих на ЦД-2 виявлений значущий вірогідний зв'язок між ІМТ і такими показниками, як лептин і резистин.

2. Зі збільшенням маси тіла вірогідно зростає рівень лептину, однак при $\text{ІМТ} > 38 \text{ кг/м}^2$ рівень лептину має тенденцію до насичення.

3. Високозначущий кореляційний зв'язок між лептином і резистином вказує на зв'язок підвищеної маси тіла і запальних процесів, що дозволяє розглядати ожиріння як уповільнений запальний процес.

4. Високозначущий кореляційний зв'язок між резистином і імунореактивним інсуліном свідчить на користь того, що резистин, можливо, бере участь у розвитку інсулінорезистентності.

Список літератури

1. American Diabetes Association: *Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus* // *Diabetes care*. — 2010. — Vol. 33, Suppl. 1. — S. 62-S69.
2. Информационный бюллетень ВОЗ 312, сентябрь 2006 г.: <http://www.who.int>
3. Jousseaume A.M. *TNF-mediated apoptosis plays an important role in the development of early diabetic retinopathy and long-term histopathological alterations* / Jousseaume A.M., Doehmen S., Le M.L. et al. // *Molecular Vision*. — 2009. — Vol. 15. — P. 1418-1428.
4. Аметов А.С. Комбинированная терапия как особенность управления сахарным диабетом типа 2 у кардиальных больных / А.С. Аметов, И.В. Козедубова // *Consilium medicum*. — 2007. — Том 2, № 2. — С. 68-76.
5. Квиткова Л.В. Инсулинорезистентность и факторы ее определяющие / Л.В. Квиткова, Т.С. Еленская, О.П. Благовещенская // *Сибирский медицинский журнал*. — 2008. — № 5. — С. 12-16.
6. Oh K. *Abstract Dietary Fat Intake and Risk of Coronary Heart Disease in Women: 20 Years of Follow up of the Nurses' Health Study* / Oh K., Hu F.B., Manson J.E. et al. // *Am. J. Epidemiol.* — 2005. — Vol. 161, № 7. — P. 672-679.
7. Codario R.A. *Type 2 diabetes, pre-diabetes, and the metabolic syndrome* / Codario R.A. // *Humana press*. — 2011. — P. 16-92.
8. Zhang, Y. *Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue* / Zhang Y., Proenca R., Maffei M. et al. // *Nature*. — 1994. — Vol. 372. — P. 425-432.
9. Maury E. *Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome* / Maury E., Brichard S.M. // *Molecular and Cellular Endocrinology*. — 2010. — Vol. 314. — P. 1-16.
10. Кіхтяк О.П. Особливості кореляційних зв'язків маркерів жирової інсулінорезистентності у хворих на цукровий діабет 2-го типу / О.П. Кіхтяк // *Ліки України*. — 2011. — № 2 (148). — С. 121-127.
11. Lang K. *Leptin and Adiponectin: new players in the field of tumor cell and leukocyte migration* / Lang K., Ratke J. // *Cell Commun. Signal*. — 2009. — P. 27-28.
12. Марчук Н.Ю. Роль інсулінової резистентності в розвитку синдрому полікістозних яєчників у дівчат-підлітків / Н.Ю. Марчук, О.О. Сергієнко // *Проблеми ендокринної патології*. — 2005. — № 3. — С. 72-86.

13. Эртель Й. Применение антагонистов лептина для лечения резистентности к инсулину при диабете 2 типа / Й. Эртель, Г. Прайбиш, Г. Мюллер // Пат. № 2201249С9 Россия А61К38/17, А61Р5/50,3/10 // DE. — № 99107759/14; Заявл. 15.09.97; опубл. 27.03.03 // PCT. — 2003.

14. Скибчик В.А. Вміст лептину у крові пацієнтів з гострим інфарктом міокарда і цукровим діабетом 2 типу / В.А. Скибчик // Укр. мед. часопис. — 2009. — № 1 (69), I/II. — С. 72-76.

15. Patel L. Resistin is expressed in human macrophages and directly regulated by PPAR gamma activators / Patel L., Buckels A.C., Kinghorn I.J. et al. // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 2003. — Vol. 300. — P. 472-476.

16. Youn B.S. Plasma resistin concentrations measured by enzyme-linked immunosorbent assay using a newly developed

monoclonal antibody are elevated in individuals with type 2 diabetes mellitus / Youn B.S., Yu K.Y., Park H.J. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89. — P. 150-156.

17. Школьник В.В. Изменение уровня резистина у больных гипертонической болезнью в зависимости от наличия сопутствующего сахарного диабета 2 типа и инсулинорезистентности / В.В. Школьник // Пробл. эндокр. патології. — 2011. — № 1. — С. 76-80.

18. Rea R. Resistin: an adipocyte-derived hormone. Has it a role in diabetes and obesity? / Rea R., Donnelly R. // Diabetes Obes. Metab. — 2004. — Vol. 6. — P. 163-170.

Отримано 22.02.12 □

Сокольникова Н.В.

Харьковский национальный медицинский университет

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ АДИПОКИНОВ И ИНДЕКСА МАССЫ ТЕЛА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2

Резюме. При обследовании 102 больных сахарным диабетом типа 2 были изучены особенности корреляционных связей маркеров инсулинорезистентности, индекса массы тела и адипокинов. Корреляционный анализ позволил выявить достоверную связь между уровнем адипокинов (лептина и резистина) и индексом массы тела.

Ключевые слова: сахарный диабет типа 2, лептин, резистин, повышенная масса тела.

Sokol'nikova N.V.

Kharkiv National Medical University, Ukraine

RELATIONSHIP BETWEEN ADIPOKINES AND BODY MASS INDEX IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Summary. An examination of 102 patients with type 2 diabetes mellitus was aimed to study the features of correlations of insulin resistance markers, body mass index and adipokines. Correlation analysis revealed reliable connection between adipokines (leptin and resistin) and body mass index.

Key words: type 2 diabetes mellitus, leptin, resistin, increased body mass.