

УДК 616.379-092-008.64]-092-074:612.017

ГОНЧАРОВА О.А.<sup>1</sup>, ПАРЦХАЛАДЗЕ В.И.<sup>1</sup>, ИЛЬИНА И.М.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Харьковская медицинская академия последипломного образования

<sup>2</sup> ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины», г. Харьков

## АДИПОНЕКТИН У БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА ПРИ НОРМАЛЬНОЙ МАССЕ ТЕЛА

**Резюме.** Установлено, что у больных сахарным диабетом 2-го типа на фоне нормальной массы тела средний уровень адипонектина (АН) в плазме крови, в отличие от больных с избыточной массой тела и ожирением, находится в пределах референтных норм. В то же время примерно у половины из них (54,5 %) уровень АН снижен. Подгруппа со сниженным уровнем АН отличается большим возрастом больных и длительностью диабета, а также повышением уровней триглицеридов и липопротеинов очень низкой плотности, более частым увеличением окружности талии. В то же время у больных сахарным диабетом 2-го типа с нормальной массой тела не выявлено достоверных ассоциативных связей между уровнем АН и показателями углеводного обмена — уровнем глюкозы в крови и инсулина натощак, индексом HOMA-IR.

Полученные данные обосновывают необходимость своевременно выявлять и корректировать нарушения липидного обмена у больных сахарным диабетом 2-го типа с нормальной массой тела.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2-го типа, нормальная масса тела, адипонектин.

В настоящее время жировая ткань рассматривается как активный метаболический и эндокринный орган, который играет ключевую роль в формировании ожирения (Ож), метаболического синдрома и сахарного диабета (СД) 2-го типа [1]. Установлено, что даже небольшое увеличение объема висцерального жира играет значительную роль в нарушениях метаболизма и повышении риска сердечно-сосудистых заболеваний [2].

Жировая ткань способна секретировать большое количество факторов с различными эффектами — адипокинов [1]. Повышенный научный интерес к установлению механизмов влияния каждого из них на развитие Ож, инсулинорезистентности (ИР) и кардиоваскулярной патологии обусловлен необходимостью получения новых данных, которые могут лечь в основу диагностических и терапевтических технологий.

В последнее время значительное внимание привлекает адипонектин (АН) — адипокин, открытый в 1995 г. [3]. Этот протеин секретируется в белой жировой ткани и участвует в регуляции энергетического гомеостаза организма. Выявлено, что плазменная концентрация АН обратно коррелирует с индексом массы тела (ИМТ) при Ож [4]. Уровень этого гормона значительно повышается при голодании и сни-

жении массы тела на фоне гипокалорийной диеты у больных Ож [5]. Показатели АН имеют положительную корреляцию с чувствительностью к инсулину, а его низкий уровень в крови предшествует развитию ИР [6]. В эксперименте показано, что адипонектин уменьшает ИР, активизируя действие инсулина в скелетной мышце и печеночной ткани [7]. Тормозят секрецию АН медиаторы ИР — ФНО- $\alpha$  и глюкокортикоиды [8]. Не исключают наличия обратной связи между уровнями АН и факторами кардиального риска, такими как дислипидемия и артериальная гипертензия (АГ) [9, 10]. Выдвинута гипотеза, согласно которой пусковым механизмом развития АГ у детей с Ож является сочетание ИР и гипoadипонектинемии [11].

Следует констатировать, что основной массив публикаций относительно влияния адипокинов, в т.ч. АН, на прогрессирование Ож и формирование сердечно-сосудистой патологии основывается на изучении лиц с избыточной массой тела

**Адрес для переписки с авторами:**

Гончарова О.А.

E-mail: oa\_goncharova@mail.ru

© Гончарова О.А., Парцхаладзе В.И., Ильина И.М., 2015

© «Международный эндокринологический журнал», 2015

© Заславский А.Ю., 2015

(ИзбМТ) либо с Ож. В то же время контингент лиц с метаболическим ОЖ на фоне нормальной массы тела (НормМТ) практически не представлен в научной литературе, а эта когорта, как оказалось, имеет негативный прогноз относительно смертности, в т.ч. от кардиопатологии, что и определило цель данного исследования — установить уровни адипонектина в плазме крови больных с клиническим фенотипом СД 2-го типа на фоне нормальной массы тела.

## Материалы и методы исследования

В группу исследования были отобраны 33 больных СД 2-го типа с НормМТ, у которых и на момент диагностирования диабета ИМТ был ниже  $25,0 \text{ кг/м}^2$  и не были повышены титры антител к островкам поджелудочной железы (ICA) и декарбоксилазе глутаминовой кислоты (GAD), что характерно для латентного аутоиммунного диабета у взрослых (LADA). Группы сравнения составили 15 больных СД 2-го типа с ИзбМТ и 11 — с Ож, достоверно не отличающихся по возрасту ( $56,01 \pm 1,69$ ;  $54,23 \pm 2,01$ ;  $55,64 \pm 1,87$  года) и длительности СД ( $8,69 \pm 1,08$ ;  $7,87 \pm 1,22$  и  $7,18 \pm 1,58$  года). У больных иммуноферментным методом исследован уровень адипонектина в плазме крови с помощью набора EA2500-1, Human Adiponectin ELISA (лабораторная норма  $4\text{--}16 \text{ нг/мл}$ ), проведено исследование иммунореактивного инсулина (ИРИ) с использованием набора Inculin DRG ELISA, REF EIL-2935 (лабораторные нормы по набору были  $2\text{--}25 \text{ мкЕд/мл}$ ) с помощью иммуноферментного анализатора Stat Fax 4700. Был также определен уровень глюкозы в плазме крови глюкозооксидазным методом на аппарате BIOSENC-LINE ECF Diagnostic (лабораторная норма  $3,8\text{--}6,2 \text{ ммоль/л}$ ). Рассчитан индекс НОМА-IR по формуле: уровень глюкозы крови натощак (ммоль/л), умноженный на уровень инсулина натощак (мкЕд/мл) и деленный на 22,5. В норме показатель не должен превышать 2,77.

Пациентам была измерена окружность талии (ОТ) сантиметровой лентой из гибко-твердого материала. Показатель ОТ оценивали с учетом критерия IDF: норма для мужчин  $< 94 \text{ см}$ , норма для женщин  $< 80 \text{ см}$ .

Холестерин крови определяли колориметрическим методом на наборе СпЛ, Харьков. Аппарат Solar PM 2111 (норма  $< 4,5 \text{ ммоль/л}$ ). Уровень триглицеридов определен с помощью набора СпЛ, Харьков (норма  $< 1,7 \text{ ммоль/л}$ ). Уровень липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) рассчитан по формуле: ЛПОНП = триглицериды  $\cdot 0,45$  (норма  $< 0,76 \text{ ммоль/л}$ ).

Количественные признаки проверялись на нормальность распределения методом Шапиро — Уилка. Статистический анализ нормально распределяющихся количественных данных проводился методом Стьюдента. Рассчитаны среднеарифметические значения  $\bar{X}$ , среднеквадратическое отклонение  $S$ ,

статистическая ошибка среднеарифметического значения  $S_{\bar{X}}$ . Достоверность различия средних величин определяли по t-критерию Стьюдента. Для установления связи между показателями адипонектина и других исследованных величин проведен корреляционный анализ по методу Пирсона.

## Результаты и их обсуждение

Проведенные исследования показали, что средние уровни концентрации АН в крови у больных СД на фоне ИзбМТ и Ож были снижены ( $2,97 \pm 0,49$  и  $2,83 \pm 0,46 \text{ нг/мл}$  соответственно). В то же время в группе больных с НормМТ они находились в пределах нормы —  $4,36 \pm 0,52 \text{ нг/мл}$  и были достоверно ( $p < 0,05$ ) выше, чем при ИзбМТ и при Ож. Это подтверждает данные литературы о том, что концентрация циркулирующего АН снижается по мере нарастания массы тела пациентов при СД 2-го типа [6]. В то же время у 18 из 33 больных с НормМТ (54,5 %) уровень АН в крови был снижен. Учитывая, что данный фактор рассматривается как неблагоприятный в плане прогноза кардиальной патологии, было проанализировано, по каким параметрам отличаются подгруппы с нормальным и пониженным уровнем АН (табл. 1).

Оказалось, что в группе со сниженным уровнем циркулирующего АН возраст больных и длительность диабета были достоверно большими ( $p < 0,05$ ). Эта группа также достоверно отличалась по уровню ТГ и ЛПОНП, причем значения этих двух показателей превышали референтные нормы в отличие от группы с нормальной концентрацией плазменного АН. В группе с гипoadипонектиемией недостоверно ( $p > 0,05$ ) выше на 30,8 % была частота увеличения ОТ, а также на 8,9 % выше уровень общего ХС.

Что касается характеристик углеводного обмена, то они показали противоположную тенденцию: на фоне гипoadипонектиемии уровень ИРИ был в пределах нормы и на 17,4 % ниже, а уровень НОМА-IR — на 14,7 % ниже, чем в группе с АН  $> 4,0 \text{ нг/мл}$ , однако различия не были достоверными ( $p > 0,05$ ). Следует отметить, что при этом индекс НОМА-IR превышал норму в обеих группах, а уровень ИРИ — только в группе с нормальным уровнем АН.

Нами прослежены ассоциативные связи между АН и рядом характеристик больных СД 2-го типа с НормМТ (табл. 2).

Установлено, что у лиц с НормМТ концентрация циркулирующего АН достоверно отрицательно коррелировала с длительностью СД 2-го типа, уровнем ЛПОНП и ТГ. При этом достоверной корреляции с показателями углеводного обмена не выявлено.

Одним из методологических подходов в исследовании механизмов формирования той или иной патологии признано выявление взаимосвязи между различными «участниками процесса» в группах, отличающихся по какому-то признаку. Принципиаль-

**Таблица 1. Зависимость характеристик больных с сахарным диабетом 2-го типа на фоне нормальной массы тела от уровня плазменного адипонектина**

Показатель, ед. измерения	$\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$		p
	Адипонектин $\geq 4,0$ нг/мл (норма)	Адипонектин $< 4,0$ нг/мл (снижен)	
Возраст больных, годы	52,40 $\pm$ 2,54	59,00 $\pm$ 2,09	< 0,05
Длительность СД, годы	6,34 $\pm$ 0,80	10,70 $\pm$ 1,77	< 0,05
ОТ, частота увеличения, %	46,7	61,1	–
ИРИ, ммоль/л	14,4 $\pm$ 2,6	11,90 $\pm$ 1,43	–
Глюкоза крови, ммоль/л	8,79 $\pm$ 0,35	8,49 $\pm$ 0,42	–
НОМА-IR	5,32 $\pm$ 0,87	4,54 $\pm$ 0,61	–
Триглицериды, ммоль/л	1,63 $\pm$ 0,18	2,29 $\pm$ 0,26	< 0,05
Холестерин, ммоль/л	5,26 $\pm$ 0,27	5,73 $\pm$ 0,24	–
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,74 $\pm$ 0,08	1,08 $\pm$ 0,14	< 0,05

**Таблица 2. Корреляции между циркулирующим адипонектином и рядом характеристик больных сахарным диабетом 2-го типа с нормальной массой тела**

Показатель	r	p
Возраст больных	-0,251	–
Длительность диабета	-0,397	< 0,05
Окружность талии	-0,07	–
ИРИ	-0,100	–
Гликемия натощак	-0,019	–
Индекс НОМА-IR	0,071	–
Общий ХС	-0,254	–
ЛПОНП	-0,354	< 0,05
ТГ	-0,357	< 0,05

ной особенностью нашего исследования является подбор группы больных СД 2-го типа в возрасте IV–VI декады жизни с НормМТ (ИМТ  $< 25,0$  кг/м<sup>2</sup>), и в этой группе установлена достоверная отрицательная корреляция между циркулирующим АН и длительностью СД 2-го типа, уровнями ЛПОНП и ТГ. По данным литературы, у подростков с Ож имеет место отрицательная корреляция АН с возрастом ребенка, повышением ОТ, ИРИ, индексом НОМА-IR, ИМТ и с ЛПВП [12]. У мужчин с абдоминальным Ож [5] обнаружена отрицательная корреляция между АН и ИМТ, ОТ, ОТ/ОБ, ИРИ. Т. Lindstrom и соавт. [13] у женщин с СД 1-го типа установили отрицательную корреляцию между АН и длительностью диабета и положительную — с ЛПВП, а при СД 2-го типа — отрицательную корреляцию АН с ИМТ и НОМА-IR, ТГ и положительную — с ЛПВП. Учеными из Санкт-Петербургского НИИ экспериментальной медицины [14] детально изучены ассоциативные связи между концентрацией АН и метаболическими показателями у пациентов с ИМТ  $< 28$  кг/м<sup>2</sup> (с нормальной и умеренно повышенной массой тела) и с Ож (ИМТ  $\geq 28$  кг/м<sup>2</sup>) и установлено, что в первой из этих групп АН коррелировал отрицательно с

ИРИ и НОМА-IR, а при Ож — с частотой развития СД 2-го типа. При этом корреляция с ТГ не достигала статистически достоверного уровня. Следует отметить, что в данном исследовании группа пациентов с ИМТ  $< 28$  кг/м<sup>2</sup> включала лиц и с НормМТ, и частично с ИзбМТ, поэтому сравнивать результаты данной группы с показателями больных, имеющих НормМТ, не представляется вполне корректным. Тем не менее обращает на себя внимание, что у лиц разных возрастных групп, как правило, на фоне Ож выявляется корреляция АН не только с метаболическими характеристиками — ИМТ, ОТ, ОТ/ОБ, проявлениями дислипидемии, но и с показателями углеводного обмена. В нашем исследовании, касающемся больных СД 2-го типа с НормМТ, на первый план выходит корреляция между АН, ТГ и ЛПОНП.

## Выводы

1. Примерно у половины больных сахарным диабетом 2-го типа на фоне нормальной массы тела имеется гипoadипонектинемия.

2. Длительность диабета и возраст больных являются факторами, способствующими снижению уровня адипонектина у больных с нормальной массой тела.

3. Уровень циркулирующего адипонектина у больных сахарным диабетом 2-го типа на фоне нормальной массы тела отрицательно коррелирует с уровнем триглицеридов и липопротеинами очень низкой плотности.

## Список литературы

1. Полторак В.В., Горшунська М.Ю., Красова Н.С. Адипонектин та цукровий діабет 2-го типу (патогенетичні аспекти як підґрунтя для оптимізації антидіабетичної фармакотерапії) [Текст] / В.В. Полторак // *Международный эндокринологический журнал*. — 2014. — № 5 (61). — С. 95-104.
2. Зуєв К.О. Особливості розподілу жирової тканини у хворих на цукровий діабет 2-го типу з ожирінням та артеріальною гіпертензією з супутньою дисліпідемією // *Международный эндокринологический журнал*. — 2014. — № 7 (63). — С. 112-117.
3. Romero-Corral A. Association of body weight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies [Text] / A. Romero-Corral, V.M. Montori, V.K. Samers et al. // *Lancet*. — 2006. — Vol. 368. — P. 666-678.
4. Боева Л.Н. Роль адипокинов в нейроэндокринній регуляції енергетического обмена [Текст] / Л.Н. Боева, С.А. Доггадин, М.В. Екімова // *Сибирское медицинское обозрение*. — 2010. — Т. 66, № 6. — С. 51-56.
5. Brockman D.A. Proteomics in the characterization of adipose dysfunction in obesity [Text] / D.A. Brockman, X. Chen // *Adipocyte*. — 2012. — Vol. 1, № 1. — P. 25-37.
6. Бугрова С.А. Адипонектин у мужчин с абдоминальным ожирением [Текст] / С.А. Бугрова, Е.В. Ерошова, А.В. Ильин, Г.А. Мельниченко // *Ожирение и метаболизм*. — 2006. — № 2. — С. 32-36.

7. Вербова А.Ф. Взаимосвязь адипонектина, эндотелина и инсулинорезистентности у больных ожирением и сахарным диабетом 2-го типа [Текст] / А.Ф. Вербова, А.С. Осина // *Ожирение и метаболизм*. — 2010. — № 2. — С. 45-48.

8. Gaillard S. Adipose tissue as an endocrine organ [Text] / S. Gaillard, R. Gaillard // *Obesity and Metabolism*. — 2007. — Vol. 3. — P. 191-205.

9. Ковалева О.Н. Адипокины: биологические, патофизиологические и метаболические эффекты [Текст] / О.Н. Ковалева, Т.Н. Амбросова, Т.В. Ащеулова, Е.А. Гетман // *Внутренняя медицина*. — 2009. — № 3 (15). — С. 4-10.

10. Shioji K. Hypoadiponectinemia implies the development of atherosclerosis in carotid and coronary arteries [Text] / K. Shioji, F. Moriguchi, S. Moriwaki et al. // *J. Cardiol*. — 2005. — Vol. 43 (5). — P. 105-112.

11. Hara K. Reduced adiponectin level is associated with severity of coronary artery disease [Text] / K. Hara, T. Yamauchi, Y. Imai et al. // *Int. Heart. J.* — 2007. — Vol. 48 (2). — P. 149-153.

12. Солнцева А.В. Однонуклеотидные полиморфизмы гена адипонектина и их связь с показателями адипонектинемии у детей с разными формами ожирения [Текст] / А.В. Солнцева // *Український журнал дитячої ендокринології*. — 2014. — № 2. — С. 7-12.

13. Lindstrom T. Elevated circulating adiponectin in type 1 diabetes is associated with long diabetes duration [Text] / T. Lindstrom, J. Frystyk, C.A. Hedman et al. // *Clinical Endocrinology (Oxford)*. — 2006. — Vol. 65. — P. 776-782.

14. Таянский Д.А. Адипонектин: снижение содержания при метаболическом синдроме и независимая связь с гипертриглицеридемией [Текст] / Д.А. Таянский, Э.М. Фирова, Л.В. Шатилина, А.Д. Денисенко // *Кардиология*. — 2008. — № 12 (48). — С. 32-37.

Получено 19.12.14 ■

Гончарова О.А.<sup>1</sup>, Парцхаладзе В.І.<sup>1</sup>, Ільїна І.М.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Харківська медична академія післядипломної освіти

<sup>2</sup> ДУ «Інститут проблем ендокринної патології

ім. В.Я. Данилевського НАМН України», м. Харків

### АДИПОНЕКТИН У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ З НОРМАЛЬНОЮ МАСОЮ ТІЛА

**Резюме.** Установлено, що у хворих на цукровий діабет 2-го типу на фоні нормальної маси тіла середній рівень адипонектину (АН) у плазмі крові, на відміну від хворих із надлишковою вагою та ожирінням, перебуває в межах референтних норм. У той же час приблизно в половині з них (54,5 %) рівень АН знижений. Підгрупа зі зниженим рівнем АН відрізняється більшим віком хворих та тривалістю діабету, а також підвищенням рівнів триглицеридів та ліпопротеїнів дуже низької щільності, більш частим збільшенням обводу талії. У той же час рівень АН у хворих на цукровий діабет 2-го типу з нормальною масою тіла не показав вірогідного асоціативного зв'язку з показниками вуглеводного обміну — рівнем глюкози крові та інсуліну натще, індексом НОМА-IR.

Отримані дані обґрунтовують необхідність своєчасно виявляти та коригувати порушення ліпідного обміну у хворих на цукровий діабет 2-го типу з нормальною масою тіла.

**Ключові слова:** цукровий діабет 2-го типу, нормальна маса тіла, адипонектин.

Honcharova O.A.<sup>1</sup>, Partskhaladze V.I.<sup>1</sup>, Illina I.M.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education

<sup>2</sup> State Institution «Institute of Problems of Endocrine Pathology named after V.Ya. Danyilevskiy of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, Ukraine

### ADIPONECTIN IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS WITH NORMAL BODY WEIGHT

**Summary.** It was found that in patients with type 2 diabetes mellitus with normal body weight, average level of adiponectin (AN) in the blood plasma, in contrast to patients with overweight and obesity, is within reference range. At the same time, about half of them (54.5 %) had reduced AN level. The subgroup with decreased AN level differs by greater age of patients and duration of diabetes, as well as elevated levels of triglycerides and very low density lipoproteins, more frequent increase in waist circumference. However, in patients with type 2 diabetes mellitus and normal body weight we didn't detect significant correlations between AN level and carbohydrate metabolism parameters — blood glucose and fasting insulin levels, index HOMA-IR.

The findings show the necessity to promptly identify and correct lipid metabolism disorders in patients with type 2 diabetes mellitus with normal body weight.

**Key words:** type 2 diabetes mellitus, normal body weight, adiponectin.