УДК 616.379-008.64+616-056.52+577.175.6

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МІЖ ВІЛЬНИМИ ЖИРНИМИ КИСЛОТАМИ ТА ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНІСТЮ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

Марусин О.В.

ДВНЗ „Івано-Франківський національний медичний університет"

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ СВОБОДНЫМИ ЖИРНЫМИ КИСЛОТАМИ И ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ У БОЛЬНЫХ НА САХАРНЫЙ ДИАБЕТ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Марусин О.В.

ГВУЗ "Ивано-Франковский национальный медицинский университет"

CORRELATION BETWEEN FREE FATTY ACIDS AND RESISTANCE TO INSULIN IN PATIENTS SUFFERING FROM DIABETES MELLITUS WITH METABOLIC SYNDROME

Marusyn O.V.

Ivano-Frankivsk National Medical University

Резюме. Метою дослідження було встановлення взаємозв'язку між рівнем вільних жирних кислот та інсулінорезистентністю у хворих на цукровий діабет 2 типу з метаболічним синдромом. З цією метою було обстежено 82 хворих чоловічої статі. Вони були поділені на 2 групи. До першої групи входило 48 пацієнтів, які отримували метформін, а до другої – 34 особи, які, крім метформіну, отримували глімепірид добової дії. У них визначались обвід талії, індекс маси тіла, рівень глюкози, глісованого гемоглобіну, а також концентрація вільних жирних кислот і кортизол. Дослідження проводилось у динаміці при поступленні в стаціонар, через 14 днів, 6 місяців і 12 місяців. Встановлено, що через 12 місяців від початку терапії вдалось досягти істотного зменшення індексу інсулінорезистентності з 3,55±0,23 до 2,82±0,18 у пацієнтів першої групи і з 3,36±0,27 до 2,79±0,20 у хворих другої групи. Ці показники чітко корелювали з рівнем вільних жирних кислот в сироватці крові, які суттєво зменшилися з 607,84±15,63 мкмоль/л на початку лікування до 397,42±13,49 мкмоль/л ($p<0,001$) через 12 місяців у хворих першої групи. Дещо меншими були показники у хворих другої групи. Рівень вільних жирних кислот у них зменшився з 824±15,64 мкмоль/л до 714,13±14,94 ($p<0,05$). Таким чином показник інсулінорезистентності і за індексом HOMA значно покращується при зниженні в крові концентрації вільних жирних кислот.

Резюме. Целью исследования было установление взаимосвязи между уровнем свободных жирных кислот и инсулинорезистентности у больных сахарным диабетом 2 типа с метаболическим синдромом. С этой целью было обследовано 82 пациента мужского пола. Они были разделены на 2 группы. Первая группа состояла из 48 пациентов, получавших метформин, а вторая – 34 человека, которые в дополнение к метформину, получали глимепирид суточного действия. У них опредилялось окружность талии, индекс массы тела, уровень глюкозы, гликированого гемоглобина, а также концентрация свободных жирных кислот и кортизол. Это исследование было проведено в динамике при госпитализации на стационарное лечение, через 14 дней, 6 месяцев и 12 месяцев. Установлено, что после того, как 12 месяцев от начала терапии удалось добиться существенного уменшения индекса инсулинорезистентности с 3,55±0,23 до 2,82±0,18 в первой группе пациентов и с 3,36±0,27 до 2,79±0,20 у больных второй группы. Эти показатели корелируют с уровнем свободных жирных кислот в сыворотке крови, которые значительно снизились с 607,84±15,63 мкмоль/л в начале лечения до 397,42±13,49 мкмоль/л ($p<0,001$) через 12 месяцев у пациентов первой группы. Несколько ниже были показатели во второй группе больных. Уровень свободных жирных кислот снизился с 824±15,64 мкмоль/л до 714,13±14,94 ($p<0,05$). Таким образом показатели инсулинорезистентности за индексом HOMA существенно улутшаются при снижении в крови концентрации свободных жирных кислот.

Summary. The main aim of research was establishment link between the level of free fat acids and insulin resistance for patients with a diabetes mellitus 2 type and patients with metabolic syndrome. There were examinations of 82 male patients and divided in two groups. The patients of first group (48) ingests only Metformin, but the patients of second group (34) ingests Metformin and Glimepiride of daily action. Waist's line, index of body weight, level of glucose, glycolysated hemoglobin, concentration of free fat acids, and Cortisone was determined for them. Research was conducted in a dynamics at entering in-patient department, in 14 days, 6 months, and 12 months. It was set in 12 months from the beginning of therapy succeeded to attain substantial reduction to the index of insulin resistance from 3,55±0,23 till 2,82±0,18 for the patients of the first group and from 3,36±0,27 till 2,79±0,20 for the patients of the second group. These indexes had a correlation link between the levels of free fat acids in the serum of blood. At that the levels of free fat acids in the serum of blood of the patients of the first group was decrease during 12 month from 607,84±15,63 micromole/l till 397,42±13,49 micromole/l ($p<0,001$). Some less were indexes for the patients of the second group. The level of free fat acids decrease only from 824±15,64 micromole/l till 714,13±14,94 micromole/l ($p<0,05$). Therefore the index of insulin resistance considerably gets better at a decline in blood concentration of free fat acids (including the index of NOME).

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень. Ожиріння є самостійним захворюванням, яке може сприяти розвитку цілого ряду супутніх захворювань. В європейських країнах, які входять до ВООЗ, від надмірної ваги страждають 30–50 % дорослого населення та до 30 % дітей. У Сполучених Штатах Америки (США) епідемія ожиріння поєднується зі зростанням частоти діабету 2 типу, який все частіше діагностується в молодому віці. За даними літератури, розвиток ЦД 2 типу в 75 % випадків може бути спровокований наявністю надмірної ваги у пацієнта [1, 2].

Поєднання абдомінального ожиріння, артеріальної гіпертензії (АГ), дисліпідемії, порушення толерантності до глюкози або наявний ЦД 2 типу об'єднано в термін «метаболічний синдром» (МС), який вимагає єдиного підходу до

комплексного лікування. Поширеність МС є досить високою й у США складає 23,7 %. [2,5]

Ключовим моментом формування МС є інсулінорезистентність (ІР), яка ініціює низку симптомів. Проте, ІР не виникає спонтанно, а згідно із сучасними уявленнями, ініціюючим моментом слугує ожиріння, яке викликає зниження чутливості периферійних тканин до інсуліну і наступне накопичення надлишкової маси тіла [4, 6].

Відомо, що адипоцити вісцеральної жирової тканини секретують вільні жирні кислоти (ВЖК), які потрапляють у портальну вену печінки. Високі концентрації ВЖК пригнічують поглинання інсуліну печінкою, що призводить до гіперінсулінемії та відносної інсулінорезистентності, яка поєднується із гіперглікемією та гіпертригліцеридемією. Як уже згадувалось, найбільш небезпечним у розвитку МС є абдомінальний тип ожиріння. Інтенсивний ліполіз в інтраабдомінальних адипоцитах призводить до вивільнення великої кількості ВЖК, які надходять до печінки через портальну вену, а потім – у системний кровотік. Таким чином печінка піддається постійному та могутньому впливу ВЖК, що призводить до цілого ряду системних порушень [4, 6, 7].

ВЖК в печінці утилізуються двома шляхами: 1) активують глюконеогенез, цим самим сприяючи збільшенню продукції глюкози і зниженню активності інсулінового рецептора (фосфатидиллінозитол-3-кінази), порушуючи транспорт глюкози в середину клітин, що призводить до розвитку гіперглікемії (ефект ліпотоксичності); 2) ВЖК використовуються для синтезу тригліцеридів (ТГ). Підвищене надходження ВЖК до печінки та ІР гепатоцитів призводять до підвищення синтезу ТГ та ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ). Виникає характерний тип дисліпідемії, пов'язаний з вісцеральним ожирінням: підвищення концентрації ЛПДНЩ і ТГ, зменшення ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) і збільшення кількості ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) [3].

Таким чином, ожиріння та ІР сприяють розвитку порушень ліпідного профілю, що поряд з гіперглікемією та АГ призводить до швидкого розвитку атеросклерозу у хворих із порушенням вуглеводного обміну та вісцеральним ожирінням.

Мета дослідження – встановити взаємозв'язок між вільними жирними кислотами та інсулінорезистентністю у хворих на ЦД 2 типу з метаболічним синдромом.

Матеріали і методи

Було обстежено 82 хворих чоловічої статі із ЦД 2 типу та МС. Вони були поділені на 2 групи. До першої групи входило 48 пацієнтів, які отримували метформін, а до другої – 34 пацієнти, які крім метформіну, отримували глімепірид добової дії. Вік пацієнтів становив 40–69 років і старші. Контрольну склали 23 пацієнти без ЦД і метаболічного синдрому, які мали надмірну вагу.

Для підбору пацієнтів з метаболічним синдромом користувалися критеріями, що запропоновані в Національній холестериновій навчальній програмі (NCEP, 2001) Американської Асоціації серця та Національного інституту серця, легень і крові, опублікованій в журналі Circulation у 2005 році та схвалені IDF. Сюди відноситься обвід талії у чоловіків >=102 см, у жінок - >=88 см; підвищення рівня тригліцеридів >=1,7 ммоль/л або специфічне лікування цього порушення ліпідів; зниження рівня ХС ЛПВЩ у чоловіків<1,03 ммоль/л, у жінок -<1,3 ммоль/л або специфічне лікування цього порушення ліпідів; підвищення рівня артеріального тиску >=130/85 мм.рт.ст. або лікування раніше діагностовано артеріальної гіпертензії; та підвищення рівня глюкози натще >= 5,6 ммоль/л або прийом препаратів для лікування цукрового діабету. Наявність трьох із п'яти показників дає можливість діагностувати метаболічний синдром.

Згідно з протоколом у хворих визначались обвід талії, індекс маси тіла, рівень глюкози, глікованого гемоглобіну, ІР за індексом HOMA. Додатково визначались у сироватці крові вільні жирні кислоти і кортизол. Вільні жирні кислоти визначали колориметричним методом, рівень кортизолу імуноферментним методом.

Дослідження проводилось у динаміці: при поступленні в стаціонар, через 14 днів, 6 місяців і 12 місяців.

Всім пацієнтам було рекомендовано модифікувати спосіб життя: гіпокалорійна дієта (до 1800 ккал за добу) і дозовані фізичні навантаження (10 000 кроків за день з реєстрацією крокоміром). [8, 9, 10]

Результати та їх обговорення

У всіх хворих встановлено надмірну вагу тіла (ІМТ>30) та обвід талії більше 102 см.

При первинному огляді показник інсулінорезистентності за індексом HOMA становив у першій групі 3,55 (±0,23), у другій – 3,36 (±0,27). Рівень вільних жирних кислот у першій групі 607,84±15,63 мкмоль/л, у другій – 824,85±15,69 мкмоль/л. Показник кортизолу 21,7±1,52 нг/дл у першій групі та 20,1±1,31 нг/дл (табл. 1).

В осіб контрольної групи показник інсулінорезистентності був на рівні 2,52±0,18, тобто нижче від верхньої межі норми – 2,77.

При динамічному спостереженні через 14 днів достовірних відмінностей рівня вільних жирних кислот і кортизолу не відзначено (p>0,05). Єдине чого було досягнуто – зниження рівнів глікемії натще, порівняно з показником при поступленні, причому у пацієнтів 2 групи, які отримували метформін і глімепірид, зниження було істотнішим, ніж у першій групі, які отримували тільки діаформін.

Через 6 місяців від початку лікування відзначено деяке зменшення концентрації вільних жирних кислот у пацієнтів 1-шої групи, що становило 522,13±16,42 мкмоль/л (p<0,05), аналогічно зменшився і рівень кортизолу 18,2±1,18 нг/дл. Така ж тенденція спостерігалась у хворих 2–ї групи. Рівень вільних жирних кислот зменшився на 16,2 %, а кортизолу на 13,8 % (p<0,05).

Через 12 місяців від початку терапії вдалося досягти

Таблиця 1. Динаміка показників вільних жирних кислот, кортизолу та індексу інсулінорезистентності

Показник	1 група			2 група		
	На початку лікування	Через 6 місяців	Через 12 місяців	На початку лікування	Через 6 місяців	Через 12 місяців
Вільні жирні кислоти (мкмоль/л)	607,84±15,63	522,13±16,42 (p_1<0,01)	397,42±13,49 (p_2<0,001)	824,85±15,69	806,25±18,21 (p_1<0,05)	714±14,94 (p_2<0,01)
Кортизол (нг/дл)	21,7±1,52	18,2±1,18 (p_1<0,01)	13,4±1,07 (p_2<0,001)	20,1±1,31	17,9±1,17 (p_1<0,01)	11,5±0,74 (p_2<0,001)
Інсулінорезистентність (HOMA)	3,55	3,31 (p_1<0,01)	2,82 (p_2<0,001)	3,36	3,10 (p_1<0,01)	2,79 (p_2<0,001)

Примітка: p_1 – різниця даних між показниками до лікування та через 6 місяців; p_2 – різниця даних між показниками до лікування та через 12 місяців

істотного зменшення індексу інсулінорезистентності з 3,55±0,23 до 2,82±0,18 у пацієнтів першої групи і з 3,36±0,27 до 2,79±0,20 у хворих другої групи. Ці показники чітко корелювали з рівнем вільних жирних кислот у сироватці крові, рівень яких суттєво зменшився з 607,84±15,63 мкмоль/л на початку лікування у хворих першої групи до 397,42±13,49 мкмоль/л через 12 місяців (p<0,001). Дещо меншими були ці показники у хворих другої групи. Рівень вільних жирних кислот зменшився з 824±15,64 мкмоль/л до 714,13±14,94 мкмоль/л (p<0,05).

Це можливо пов’язано з тим, що темпи зменшення обводу талії у хворих 2–ї групи були нижчими, ніж у пацієнтів 1–ї групи.

Паралельно зменшенню рівня вільних жирних кислот зменшувалась концентрація контрінсулярного гормону – кортизолу. Між ступенем абдомінального ожиріння і вмістом кортизолу встановлений сильний ступінь кореляційного зв’язку (r=0,84, p=0,001). Ще більш вираженим був ступінь кореляційного зв’язку між обводом талії і концентрацією вільних жирних кислот (r=0,89, p=0,001).

Враховуючи вищесказане, можна констатувати, що зі зменшенням абдомінального ожиріння при цукровому діабеті 2 типу з метаболічним синдромом зменшується рівень вільних жирних кислот. Це пояснюється тим, що при зменшенні кількості вісцеральної жирової тканини, зменшується кількість адипоцитів, які декретують вільні жирні кислоти.

Висновки

1. При метаболічному синдромі збільшується концентрація у крові вільних жирних кислот і кортизолу.

2. Між вираженістю абдомінального ожиріння і рівнем вільних жирних кислот існує прямий сильний кореляційний зв’язок.

3. Показник інсулінорезистентності за індексом HOMA значно покращується при зниженні в крові вільних жирних кислот.

Перспективи подальших досліджень

У майбутньому планується вивчити вплив піоглітазону на ліпідний обмін і здатність покращувати його при цукровому діабеті з метаболічним синдромом.

Література

1. Метаболічний синдром / П. М. Боднар, Л. О. Кононенко, Г. П. Михальчишин [та ін.] // Журнал АМН України. – 2000. - №4. – С. 677 -685.

2. Беляков Н. А. Ожирение / Н. А. Беляков, В. И. Мазурова. – СПб.: Издательский дом СПб МАПО, 2003. – 520 с.

3. Клінічна біохімія / [Бойків Д. П., Бондарчук Т. І., Іванків О. Л., Кобилінська Л. І. і ін.] ; під ред. О. Я. Склярова. – К. : Медицина, 2006. – 432 с.

4. Аметов А. С. Инсулиносекреция и инсулинорезистентность: две стороны одной медали / А. С. Аметов // Проблемы эндокринологии. – 2002. - №3. – С. 31 – 37.

5. Анцифиров М. Б. Ожирение. Метаболический синдром. Сахарный диабет 2 типа / Анцифиров М. Б.; под ред. акад. РАМН И. И. Дедова. – Москва, 2000. – С. 53 – 61.

6. Демидова Т. Ю. Ожирение и инсулинорезистентность. Клинические последствия и пути коррекции / Т. Ю. Демидова // Трудный пациент. – 2006. - № 7. – С. 25 – 28.

7. Зуев К. О. Метформин как средство снижение веса / К. О. Зуев // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2007. - № 5 (11). – С. 75 – 86.

8. Лутай М. І. Дисліпідемії: клінічне значення та класифікації / М. І. Лутай // Нова медицина . – 2003. - № 4 (9). – С. 16 – 21.

9. Макарова В. Г. Состояние вуглеводного, липидного обмела и гормонального статуса у больных с метаболическим синдромом / В. Г. Макарова // Сахарный діабет. – 2001. - № 3. – С. 15.

10. Марченко Н. В. Нові підходи до корекції порушень ліпідного обміну у хворих з метаболічним синдромом / Н. В. Марченко, С. В. Анохіна, С. В. Бойко // Сучасна гастроентерологія – 2006. - № 1. – С. 36 -39.

Одержано 26.03.2012 року.