

Н. В. Малачкова¹, М. Л. Кирилук², И. В. Комаровская¹

¹ Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова МЗ Украины
– г. Винница, Украина,

² Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии,
трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины
– г. Киев, Украина

УДК 616.379–008.64+616–06/617.735

ГОРМОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ЖИРОВОЙ ТКАНИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА НА РАЗНЫХ СТАДИЯХ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ

Цель работы состояла в исследовании гормональной активности жировой ткани у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) и ожирением – на основании изучения уровня адипонектина и резистина в крови на разных стадиях диабетической ретинопатии (ДР) с учётом возраста пациентов, продолжительности диагностирования диабета и степени его компенсации. Обследовано 23 человека с ожирением без СД2 (особи обоего пола, средний возраст $56,60 \pm 4,83$ года) и 79 пациентов обоего пола с СД2, ожирением и ДР (средний возраст $59,78 \pm 4,09$ года, средний срок диагностирования диабета $9,99 \pm 2,64$ года, средний уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) $10,62 \pm 1,99$ %). Методом дисперсионного и дискриминантного анализа установлено, что тяжесть ДР достоверно ($p=0,040$) положительно ассоциируется с показателями концентрации резистина в сыворотке крови у больных СД2, уменьшение концентрации адипонектина в крови статистически значимо сопряжено с потерей управления гликемическим контролем по мере прогрессирования ДР ($p=0,007$). Таким образом сделан вывод о взаимосвязи гормонов жировой ткани с развитием ДР.

Ключевые слова: диабетическая ретинопатия, адипонектин, резистин.

Диабетическая ретинопатия (ДР) – основная причина слепоты людей трудоспособного возраста. Согласно адаптированным данным Американской академии офтальмологии 2016 года, показатель распространенности ретинопатии для всех взрослых с диабетом в возрасте 40 лет и старше в Соединенных Штатах составляет 28,5 % (4,2 млн человек), а во всем мире показатель распространенности оценивается ориентировочно в 34,6 % (93 млн больных из примерно 285 млн человек с сахарным диабетом (СД)). По современным данным, развитие ДР связано не только с гипергликемией, артериальной гипертензией, дислипидемией, но и с инсулинрезистентностью [9] и гормон-продуцирующей функцией жировой ткани [4, 10]. Известны клинические исследования, посвященные изучению связи между гормонами жировой ткани и тяжестью ДР [5, 6, 12], однако данные литературы отличаются неоднозначной оценкой роли некоторых адипокинов в патогенезе ДР при СД2.

Цель работы: исследование гормональной активности жировой ткани у пациентов с СД2 и ожирением на основании изучения уровней адипонектина и резистина в крови на разных стадиях диабетической ретинопатии с учётом возраста пациентов, продолжи-

тельности диагностируемого диабета и степени его компенсации.

Материалы и методы. Исследования проведены у 79 пациентов обоего пола с СД2, ожирением и ДР (средний возраст $59,78 \pm 4,09$ года, средний срок диагностирования диабета $9,99 \pm 2,64$ года, средний уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) $10,62 \pm 1,99$ %) и 23 человека с ожирением без СД2 (особи обоего пола, средний возраст $56,60 \pm 4,83$ года). Критериями включения в исследование были: возраст свыше 18 лет, наличие у пациентов СД2, ДР и ожирения, информированное согласие, а критериями невключения – наличие эндокринной и соматической патологии, приводящей к ожирению, острые инфекционные заболевания, СД1, онкологические заболевания, декомпенсация коморбидной патологии, психические расстройства, приём нейролептиков и антидепрессантов, протеинурия, клинически значимая макулопатия, повреждение зрительного нерва, глаукома и катаракта [1]. Исследование выполнено в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации 2008 года, соответствующих Приказов МЗ Украины (№ 281 от 01.11.2000, № 355 от 25.09.2002, № 356 от 22.05.2009 г. в редакции

Приказа МЗ Украины № 574 от 05.08.2009 г., № 1118 от 21.12.2012 г.). Уровень HbA_{1c} определяли методом высокоскоростной жидкостной хроматографии. Целевым значением HbA_{1c} с учётом среднего возраста пациентов и ожидаемой продолжительности жизни был избран уровень менее 8 % [11]. Концентрацию адипонектина в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью набора «Human Adiponectin ELISA Kit» (нормальными значениями считали концентрацию в 5,0–10,0 $мкг/мл$), содержание резистина – с помощью наборов «Human Resistin» ELISA (нормой считали содержание резистина в сыворотке крови 7,3–21,3 $нг/мл$). Офтальмологическое обследование включало визометрию, тонометрию, компьютерную периметрию Humphry, биомикроскопию, офтальмоскопию, исследование глазного дна с помощью линзы Гольдмана, оптическую когерентную томографию, исследование и фотографирование глазного дна с помощью фундус-камеры, при необходимости – флуоресцентную ангиографию. Стадию ДР определяли по классификации Американской академии офтальмологии (2003). Исключительно для оптимизации получен-

ных показателей при оценке влияния факторов прогрессии СД2 умеренную и тяжёлую непролиферативную стадии и пролиферативную стадию ДР мы условно объединяли в одну. Статистический анализ включал в себя двухфакторный дисперсионный анализ и дискриминантный анализ [3]. Статистическую значимость различий принимали к сведению, если $p < 0,05$. Статистический анализ данных проводился с помощью компьютерной программы «SPSS 9.0» и статистического компьютерного пакета Statgraphics 3 для Windows.

Результаты и их обсуждение. Полученные результаты показали, что среднестатистические показатели концентрации адипонектина в сыворотке крови во всех группах были ниже значений, характерных для лиц без ожирения, а средние показатели резистина – в пределах верхней границы нормы. Результаты углубленного двухфакторного дисперсионного анализа особенностей возрастных вариаций гормонов жировой ткани показали, что по мере прогрессирования ДР средний уровень адипонектина в крови падает, а резистина – растёт, особенно резко в старшей возрастной группе (рис. 1).

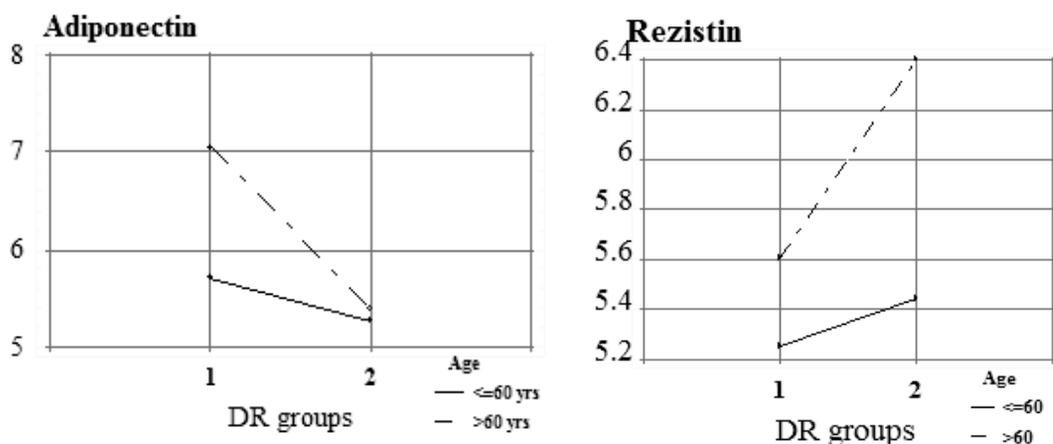


Рис. 1. Среднестатистические уровни адипонектина ($мкг/мл$) и резистина ($нг/мл$) крови на разных стадиях диабетической ретинопатии в зависимости от возраста больных с СД2

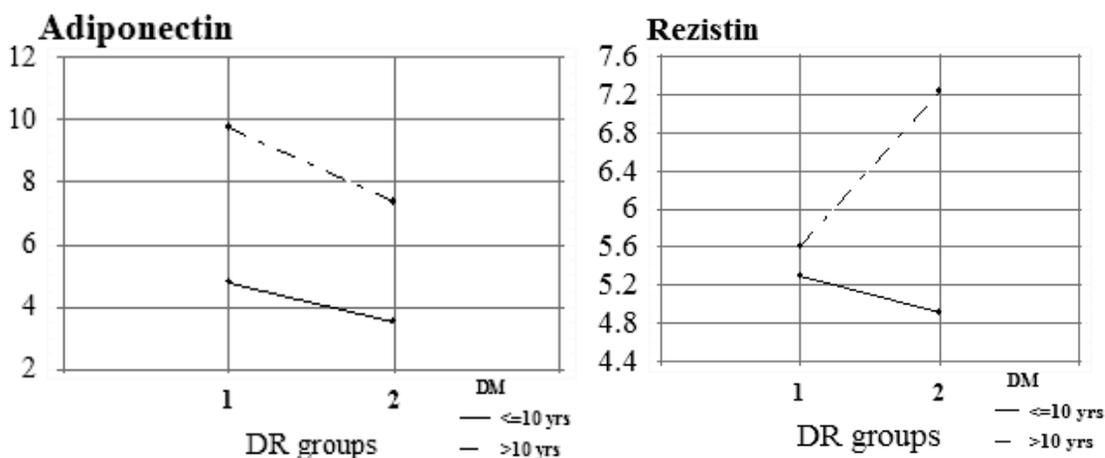


Рис. 2. Среднестатистические уровни адипонектина ($мкг/мл$) и резистина ($нг/мл$) крови у пациентов на разных стадиях диабетической ретинопатии в зависимости от продолжительности диагностирования СД2

Дисперсионный анализ особенностей стажевых различий содержания адипокинов в крови показал, что при прогрессировании ДР в обеих стажевых группах концентрация адипонектина падает подобно возрастным изменениям, а неблагоприятные изменения (рост) уровня резистина определялся в старшей стажевой группе (рис. 2).

При рассмотрении среднестатистических показателей уровня гормональной активности жировой ткани в зависимости от уровня компенсации СД2 (рис. 3) оказывается, что прогрессирование ДР сопряжено с увеличением уровня резистина (неблагоприятный признак) как при субкомпенсации, так и при декомпенсации СД2, и уменьшением концентрации адипонектина (негативный признак) при потере управления гликемическим контролем ($HbA_{1c} > 8\%$) ($0,89 \pm 0,14$ $\mu\text{кг/мл}$ vs $0,39 \pm 0,11$ $\mu\text{кг/мл}$, $p=0,007$).

Проведенный дискриминантный анализ показал, что, исходя из положения центроидов (координаты центра групп) на условной оси «тяжести диабетической ретинопатии» и значений стандартизованных коэффициентов дискриминантной функции (СКДФ), тяжесть ДР достоверно положительно ассоциируется с полученными в исследовании показателями концентрации резистина в сыворотке крови (СКДФ=0,21, $p=0,040$), который, по-видимому, можно рассматривать, наряду с лептином [2, 7, 8], в качестве одного из ассоциативных предикторов развития ДР у больных СД2. Близкий к нулевой отметке СКДФ для адипонектина ($=0,03$) указывает на гиподипонектинемию на поздних стадиях развития ДР.

Выводы

Тяжесть ДР достоверно ($p=0,040$) положительно ассоциируется с показателями концентрации резистина в сыворотке крови у больных СД2. Уменьшение концентрации адипонектина в крови статистически значимо ($p=0,007$) сопряжено с потерей управления гликемическим контролем по мере прогрессирования ДР.

Литература

1. Сердюк В. Н. Морфометрические и биохимические кластеры метаболического синдрома у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа на разных стадиях диабетической ретинопатии / В. Н. Сердюк, В. А. Ищенко // Международный эндокринологический журнал. – 2016. – Т. 79, № 7. – С. 69–74.
2. Сердюк В. Н. Содержание лептина в крови у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа на разных стадиях диабетической ретинопатии / В. Н. Сердюк, В. А. Ищенко // Офтальмологія. – 2017. – № 1 (06). – С. 46–54.
3. Флетчер Р. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины: [монография] / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер. – М.: Медиа Сфера, 1998. – 347 с.
4. Beltowski J. Adiponectin and resistin – new hormones of white adipose tissue / J. Beltowski // Medical Science Monitor. – 2003. – 9. – RA 55–61.
5. Hadjadj S. Increased plasma adiponectin concentrations are associated with microangiopathy in type 1 diabetic subjects / S. Hadjadj, R. Aubert, F. Fumeron [et al.] // Diabetologia. – 2005. – Vol. 48. – P. 1088–1092.
6. Matsuda M. Impact of adiposity and plasma adipocytokines on diabetic angiopathies in Japanese type 2 diabetic subjects / M. Matsuda, F. Kawasaki, K. Yamada [et al.] // Diabet Med. – 2004. – Vol. 21. – P. 881–888.
7. Azab Naglaa. Correlation of serum resistin level with insulin resistance and severity of retinopathy in type 2 diabetes mellitus / Naglaa Azab, Taher Abdel-Aziz, Amr Ahmed, I. M. El-deen // Journal of Saudi Chemical Society. – 2016. – Vol. 20 (3). – P. 272–277.
8. Osawa H. Serum resistin is associated with the severity of microangiopathies in type 2 diabetes / H. Osawa, M. Ochi, K. Kato [et al.] // Biochem Biophys Res Commun. – 2007. – Vol. 355 (2). – P. 342–346.

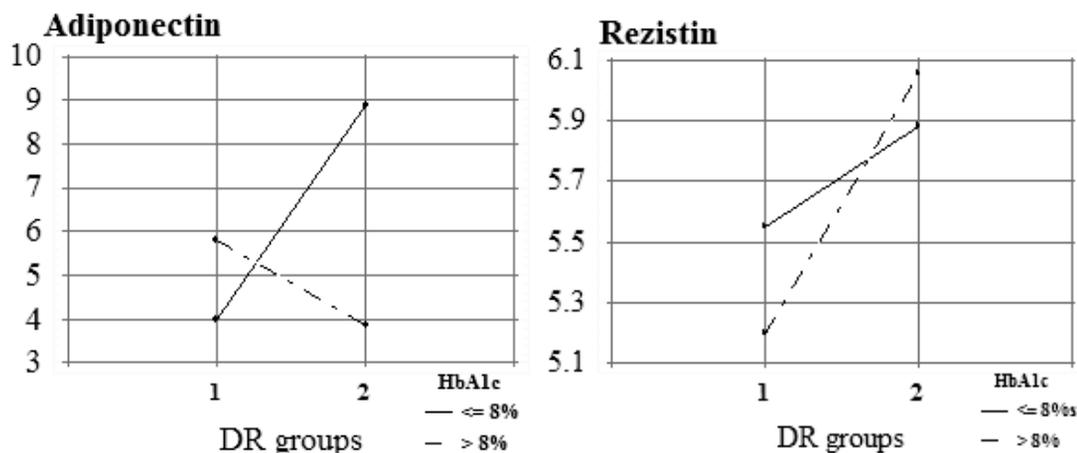


Рис. 3. Среднестатистические уровни адипонектина ($\mu\text{кг/мл}$) и резистина (нг/мл) крови у пациентов на разных стадиях диабетической ретинопатии в зависимости от степени компенсации СД2

9. Parvanova A. Insulin resistance and proliferative retinopathy: a cross-sectional, case-control study in 115 patients with type 2 diabetes / A. Parvanova, I. Iliev, M. Filippini [et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2004. – Vol. 89 (9). – P. 4371–4376.
10. Silha J. V. Plasma resistin, adiponectin and leptin levels in lean and obese subjects: correlations with insulin resistance / J.V. Silha, M. Krsek, J. V. Skrha [et al.] // Eur J Endocrinol. – 2003. – Vol. 149. – P. 331–335.
11. Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus: abbreviated report of a WHO consultation (WHO/NMH/CHP/CPM/11.1) / World Health Organization. – Geneva: WHO. – 2011. – 25 p.
12. Zietz B. Serum levels of adiponectin are associated with diabetic retinopathy and with adiponectin gene mutations in Caucasian patients with diabetes mellitus type 2 / B. Zietz, C. Buechler, K. Kobuch [et al.] // Exp Clin Endocrinol Diabetes. – 2008. – Vol. 116. – P. 532–536.

ГОРМОНАЛЬНА АКТИВНІСТЬ ЖИРОВОЇ ТКАНИНИ У ПАЦІЄНТІВ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ НА РІЗНИХ СТАДІЯХ ДІАБЕТИЧНОЇ РЕТИНОПАТІЇ

Н. В. Малачкова, М. Л. Кирилюк, І. В. Комаровська

Мета роботи полягала в дослідженні гормональної активності жирової тканини у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу (ЦД2) і ожирінням на підставі вивчення рівня адипонектину і резистину в сироватці крові на різних стадіях діабетичної ретинопатії (ДР) з урахуванням віку пацієнтів, строку діагностування діабету і ступеня його компенсації. Обстежено 23 людини з ожирінням без ЦД2 (особини обох статей, середній вік $56,60 \pm 4,83$ року) і 79 пацієнтів обох статей з ЦД2, ожирінням і ДР (середній вік $59,78 \pm 4,09$ року, середній строк діагностування діабету $9,99 \pm 2,64$ року, середній рівень глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) $10,62 \pm 1,99$ %). Методом дисперсійного і дискримінантного аналізу встановили, що тяжкість ДР достовірно ($p=0,040$) позитивно асоціюється з показниками концентрації резистину в сироватці крові у хворих на ЦД2, зменшення концентрації адипонектину в крові статистично значимо пов'язано з втратою управління глікемічним контролем на тлі прогресування ДР ($p=0,007$). Зроблено висновок про взаємозв'язок гормонів жирової тканини з розвитком ДР.

Ключові слова: діабетична ретинопатія, адипонектин, резистин.

HORMONAL ACTIVITY OF ADIPOSE TISSUE IN PATIENTS WITH TYPE II DIABETES AT DIFFERENT STAGES OF DIABETIC RETINOPATHY

N. V. Malachkova¹, M. L. Kyryliuk², I. V. Komarovska¹

¹ Vinnytsa State Medical University named after M.E. Pirogov of the Ministry of Public Health of Ukraine
Vinnitsa, Ukraine,

² Ukrainian Scientific and Practical Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues
of the Ministry of Public Health of Ukraine
Kyiv, Ukraine

Diabetic retinopathy (DR) is a common complication of diabetes and a leading cause of visual impairment and blindness. **The aim** of the study was to examine the hormonal activity of adipose tissue in patients with type 2 diabetes mellitus (DMT2) and obesity based on the study of the level of adiponectin and resistin in the blood at different stages of DR, taking into account the age of patients, the length of diabetes and the degree of its compensation. 23 subjects with obesity and without DMT2 (individuals of both sexes, mean age 56.60 ± 4.83 years) and 79 patients of both sexes with DMT2, obesity and DR **were examined** (mean age 59.78 ± 4.09 years, average length of diabetes 9.99 ± 2.64 years, the average level of glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}) 10.62 ± 1.99 %). Using the ANOVA **method** and discriminant analysis, it was established that the severity of DR is significantly ($p=0.040$) and positively associated with the serum resistin concentrations in patients with DMT2. A decrease of the adiponectin serum concentration is statistically associated with a loss of the glycemic control on the background of DR progresses ($p=0.007$). A **conclusion** has been drawn on the relationship between the hormones of adipose tissue and the development of DR.

Key words: diabetic retinopathy, adiponectin, resistin.

Стаття надійшла до редакції 16.11.2017 р.