

УДК [616.379-008.64:616.12-008.331.]078:57.08'175.8

О.С. Табаченко

## АПЕЛІН-12 ТА ОБЕСТАТИН У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ ТА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ ЗАЛЕЖНО ВІД РІВНЯ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ

Харківський національний медичний університет

**Резюме.** У дослідженні обстежено 75 пацієнтів із поєднанням артеріальної гіпертензії та цукрового діабету 2-го типу (середній вік  $60,03 \pm 1,17$ ). Як контрольна група залучено 30 практично здорових осіб. Пацієнти розподілені згідно зі ступенем тяжкості артеріальної гіпертензії. Проаналізовано ефекти апеліну-12 та обестатину у хворих на цукровий діабет 2-го типу та артеріальну гіпертензію на артеріальний тиск залежно від ступеня тяжкості артеріальної гіпертензії. Наявність поєданого перебігу артеріальної гіпертензії та цукро-

вого діабету 2-го типу асоціюється з гіперапелінемією і депресією обестатину порівняно зі здоровими особами контрольної групи. Коморбідність артеріальної гіпертензії та цукрового діабету 2-го типу супроводжується невідповідністю між ступенем виразності змін апеліну-12 і обестатину та рівнем артеріального тиску, результатом чого є розвиток артеріальної гіпертензії різного ступеня тяжкості.

**Ключові слова:** апелін-12, обестатин, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, артеріальний тиск.

**Вступ.** За результатами науково-дослідних робіт у галузі профілактичної медицини МОЗ України за 2002-2012 рр., поширеність цукрового діабету (ЦД) коливається від 6,5 до 34 % на 1000 населення, а випадки порушеної толерантності до глюкози становлять від 7 до 15 % серед дорослого населення. В останній групі є високий ризик розвитку не тільки ЦД (від 24 до 48 %), а й тяжких форм артеріальної гіпертензії (АГ), гострих порушень мозкового кровообігу [3].

Все частіше у загальній популяції трапляється коморбідність АГ та ЦД 2-го типу [5]. Дане поєднання патогенетично обґрунтоване наявністю інсулінорезистентності та гіперінсулінемії [14]. Коморбідність АГ та ЦД 2-го типу часто асоціюється з наявністю інших компонентів кластера метаболічних порушень – дисліпідемії та центрального ожиріння, що зумовлює зростання випадків ускладненого перебігу даної патології, зниження тривалості життя хворих [8, 10, 13]. У зв'язку з широким розповсюдженням АГ у хворих на ЦД 2-го типу викликає інтерес дослідників вивчення нових маркерів, відповідальних за зростання рівня артеріального тиску в умовах інсулінорезистентності. Апелін-12 є периферійним вазодилататором, володіє потужним позитивним інотропним впливом на скоротливість міокарда, впливає на водний гомеостаз і бере участь у патогенезі серцевої недостатності, у розвитку та прогресуванні АГ [6, 7]. Обестатин відноситься до пептидних гормонів та кодується спільним з греліном геном [11]. За даними світових досліджень, встановлено, що обестатин регулює функцію адипоцитів і захищає від патологічних наслідків, викликаних резистентністю до інсуліну [9]. Проте проблема змін апеліну-12 та обестатину у хворих на АГ у сукупності з ЦД 2-го типу залежно від рівня артеріального тиску залишається темою наукових дискусій.

**Мета дослідження.** Проаналізувати ефекти апеліну-12 та обестатину у хворих на АГ та ЦД 2-

го типу на артеріальний тиск залежно від ступеня тяжкості АГ.

**Матеріал і методи.** У дослідженні обстежено 75 пацієнтів із поєднанням АГ та ЦД 2-го типу (середній вік  $60,03 \pm 1,17$ ). Як контрольна група було залучено 30 практично здорових осіб. Пацієнти розподілені згідно зі ступенем тяжкості АГ. Верифікацію ЦД 2-го типу проводили відповідно до стандартних протоколів, рекомендованих Міністерством охорони здоров'я України (наказ № 1118 МОЗ України від 21.12.2012 р.) та «Рекомендаціям по діабету, предіабету та серцево-судинних захворюваннях EASD/ESC», 2014 р.

Критеріями виключення були гострі та хронічні запальні процеси, дифузні захворювання сполучної тканини, онкологічні захворювання, супутні захворювання щитоподібної залози, наявність симптоматичних гіпертензій, а також хронічна серцева недостатність більше ніж II А стадії. Всім пацієнтам виконано клінічний та біохімічний аналізи крові, інструментальні дослідження.

Апелін-12 та обестатин визначали імуноферментним методом із використанням комерційних тест систем «Human Apelin 12 (AP12) ELISA Kit» і «Human Obestatin (OB) ELISA Kit», Китай. Статистична обробка отриманих даних проводилася з використанням пакета статистичних програм «Microsoft Excel». Дані представлено у вигляді середніх величин та похибки середнього. Статистична значимість різних середніх визначалася за критерієм F-Фішера. Аналіз взаємозв'язків проведено за допомогою кореляції Спірмена (r).

**Результати дослідження та їх обговорення.** У хворих ЦД 2-го типу за наявності АГ 1, 2, 3-го ступенів рівень апеліну-12 був вище, ніж у осіб контрольної групи на 12 %, 19 %, 23 % відповідно. Результати представлені в таблиці.

Концентрація обестатину вірогідно знижувалась у хворих на АГ 1-го ступеня на 21 %, з АГ 2-го ступеня – на 24 %, АГ 3-го ступеня – на 32 % при зіставленні з групою контролю. При зіставленні рівнів апеліну-12 у пацієнтів із різним ступе-

Таблиця

**Апелін-12, обестатин та рівні артеріального тиску у хворих на артеріальну гіпертензію та цукровий діабет 2-го типу**

Показник	АГ 1	АГ 2	АГ 3	Контроль	p
	1	2	3	4	
Апелін-12(нг/мл)	1,07±0,04	1,43±0,08	1,5±0,04	0,89±0,01	$_{1и2}<0,05$ $_{1и3}<0,05$ $_{2и3}>0,05$ $_{1и4}<0,05$ $_{2и4}<0,05$ $_{3и4}<0,05$
Обестатин(нг/мл)	3,72±0,22	3,24±0,18	3,19±0,08	4,71±0,02	$_{1и2}>0,05$ $_{1и3}<0,05$ $_{2и3}>0,05$ $_{1и4}<0,05$ $_{2и4}<0,05$ $_{3и4}<0,05$

нем АГ за наявності ЦД 2-го типу виявлено, що в осіб із 2-м та 3-м ступенем тяжкості АГ концентрація даного маркера була вище, ніж у хворих на АГ 1-го ступеня. Проте при зіставленні концентрації апеліну-12 у пацієнтів із 2-м та 3-м ступенем тяжкості АГ вірогідних різниць не виявлено ( $p>0,05$ ). Що стосується показників обестатину, його рівень вірогідно не відрізнявся в пацієнтів з АГ 1-го та 2-го ступенів, проте при порівнянні концентрації даного маркера у хворих на АГ 1-го ступеня і 3-го ступеня виявлено достовірне зниження при зростанні тяжкості АГ. Зростання апеліну-12 у хворих на АГ 1-го і 2-го ступенів при порівнянні між собою, а також із групою контролю може розглядатись як адаптивне реагування, спрямоване на спробу нормалізації рівня АТ [2]. Даний факт патогенетично детермінований гіпотензивними властивостями апеліну-12 шляхом індукції NO-залежної вазорелаксації [1, 4]. А відсутність подальшого зростання при переході від 2-го до 3-го ступеня АГ свідчить на користь виснаження адаптаційних ефектів, що супроводжується розвитком тяжкої АГ.

При порівнянні рівня обестатину у хворих на АГ 1-го і 2-го ступенів тяжкості, а також 2-го і 3-го ступенів вірогідних різниць не виявлено. Даний факт може розглядатись як позитивний ефект обестатину внаслідок його пригнічувальної дії на гіперінсулінемію, що провокує розвиток інсулінорезистентності, результатом чого є потенціювання вазоконстрикторної активності ангіотензину II [12]. Проте, якщо у пацієнтів спостерігається подальше зростання цифр АТ, то, мабуть, концентрація обестатину на вищезазначених рівнях є недостатньою для формування його інгібіторних ефектів стосовно інсулініндукованої активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. У хворих на АГ та ЦД 2-го типу виявлено прямий кореляційний зв'язок між апеліном-12 і САТ ( $r=0,38$ ), зворотний кореляційний зв'язок з ДАТ ( $r=-0,41$ ), зворотний зв'язок між обестатином і САТ ( $r=-0,26$ ), ДАТ ( $r=-0,34$ ). Характер отриманих зв'язків вказує, що гіпотензивні властивості апелінемії, пов'язані з вазорелаксацією,

володіють ефектами стосовно ДАТ. З урахуванням того факту, що незважаючи на збереження активності апеліну-12 та обестатину рівень АТ зростає до 180/100 мм рт. ст. і більше, концентрації вищезазначених маркерів є невідповідними до потреб на даних етапах. Така гіпотеза підтверджується характером кореляційних зв'язків.

Таким чином, у хворих на АГ у поєднанні з ЦД 2-го типу наявні синергічні спроби апеліну-12 та обестатину до нормалізації рівнів АТ, проте концентрації даних маркерів є неадекватними щодо існуючих потреб.

### Висновки

1. Наявність поєданого перебігу артеріальної гіпертензії та цукрового діабету 2-го типу асоціюється з гіперапелінемією і депресією обестатину порівняно зі здоровими особами контрольної групи.

2. Коморбідність артеріальної гіпертензії та цукрового діабету 2-го типу супроводжується невідповідністю між ступенем виразності змін апеліну-12 і обестатину та рівнем артеріального тиску, результатом чого є розвиток артеріальної гіпертензії різного ступеня тяжкості.

**Перспективи подальших досліджень.** Перспективами дослідження є оцінка предикторних властивостей апеліну-12 щодо прогнозування розвитку АГ у хворих на ЦД 2-го типу, а також аналіз ефектів апеліну-12 на показники добового моніторингу АТ.

### Література

1. Демиденко А.В. Взаимосвязь уровня апеллина с активностью компонентов системы оксида азота у больных гипертонической болезнью с ожирением / А.В.Демиденко // Междунар. ж. прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – № 8 (1). – С. 44-48.
2. Демиденко Г.В. Активність апеліну у хворих на гіпертонічну хворобу: вікові та гендерні особливості / Г.В. Демиденко, О.М. Ковальова // Укр. кардіол. ж. – 2013. – № 6. – С. 35-39.
3. Мітченко О.І. Діагностика і лікування метаболічного синдрому, цукрового діабету, предіабету і серцево-судинних захворювань / О.І.Мітченко, В.В.Корпачев, А.Е.Багрий // Метод. рекомендації Робочої групи з

- проблем метаболічного синдрому, цукрового діабету, предіабету та серцево-судинних захворювань Української асоціації кардіологів і Української асоціації ендокринологів. – К., 2009. – 40 с.
4. Участие NO-зависимых механизмов действия апелина в защите миокарда от ишемического и реперфузионного повреждения / О.И.Писаренко, Л.И.Серебрякова, Ю.А.Пелогейкина [и др.] // Кардиология. – 2012. – № 52 (2). – С. 52-58.
  5. Apelin levels are increased in morbidly obese subjects with type 2 diabetes mellitus / F.Soriguer, L.Garrido-Sanchez, S.Garcia-Serrano [et al.] // *Obes. Surg.* – 2009. – Vol. 19 (11). – P. 1574-1580.
  6. Apelin stimulates glucose uptake but not lipolysis in human adipose tissue *ex vivo* / C. Attane, D. Daviaud, C. Dray [et al.] // *J. Mol. Endocrinol.* – 2011. – № 46 (1). – P. 21-28.
  7. Castan-laurell I. Apelin, a promising target for type 2 diabetes treatment? / I. Castan-laurell, C. Dray, C. Knaufer // *Trends in Endocrinology & Metabolism.* – 2012. – Vol. 23 (5). – P. 234-241.
  8. Circulating obestatin levels in normal and type 2 diabetic subjects / D.H.St-Pierre, F.Settanni, I.Olivetti [et al.] // *J. of Endocrinological Investigation.* – 2010. – № 33 (4). – P. 211-214.
  9. Circulating obestatin levels correlate with fasting insulin and HOMA-IR but not with hypertension in elderly men / L. Shao, Y.T. Zhao, L.L. Teng [et al.] // *Cell biochemistry and biophysics.* – 2014. – № 69 (1) May. – P. 89-92.
  10. Low plasma apelin levels in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus / G. Erdem, T. Dogru, I. Tasci [et al.] // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* – 2008. – Vol. 116 (5). – P. 289-292.
  11. Obestatin regulates adipocyte function and protects against diet-induced insulin resistance and inflammation / R. Granata, D. Gallo, R.M. Luque [et al.] // *FASEB J.* – 2012. – № 26. – P. 3393-3411.
  12. Obestatin, obesity and diabetes / A.J. Ren, Z.F. Guo, Y.K. Wang [et al.] // *Peptides.* – 2009. – № 30. – P. 439-444.
  13. Shiming X. Apelin and insulin resistance: another arrow for the quiver? / X. Shiming, P.S. Tsao, Y. Patrick. // *J. Diabetes.* – 2011. – Vol. 3 (3). – P. 225-231.
  14. The relationship between plasma apelin-12 level and hypertension, insulin resistance of type 2 diabetes mellitus patients / Z. Tian-Peng, G. Chang-Hui, Z. Ting-Ting [et al.] // *Chinese Journal of Gerontology.* – 2010. – Issue 4. – P. 435-437.

## АПЕЛИН-12 И ОБЕСТАТИН У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

*Е.С. Табаченко*

**Резюме.** В исследовании было обследовано 75 пациентов с сочетанием артериальной гипертензии и сахарного диабета 2-го типа (средний возраст 60,03±1,17). В качестве контрольной группы были привлечены 30 практически здоровых лиц. Больные были распределены по степени тяжести артериальной гипертензии. Были проанализированы эффекты апелина-12 и обестатина у больных с сахарным диабетом 2-го типа на уровень артериального давления в зависимости от степени тяжести артериальной гипертензии. Наличие сочетанного течения артериальной гипертензии и сахарного диабета 2-го типа ассоциируется с гиперапелинемией и депрессией обестатина по сравнению со здоровыми лицами контрольной группы. Коморбидность артериальной гипертензии и сахарного диабета 2-го типа сопровождается несоответствием между степенью выраженности изменений апелина-12, обестатина и уровнем артериального давления, результатом чего является развитие артериальной гипертензии различной степени тяжести.

**Ключевые слова:** апелин-12, обестатин, артериальная гипертензия, сахарный диабет, артериальное давление.

## APELIN-12 AND OBESTATIN IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND DIABETES MELLITUS TYPE 2 DEPENDING ON THE LEVEL OF BLOOD PRESSURE

*Е.С. Tabachenko*

**Abstract.** 75 patients with a combination of hypertension and type 2 diabetes (mean age 60,03±1,17) have been examined during the study. As a control group 30 healthy individuals were involved. Patients were divided according to the severity of hypertension. Apelin-12 and obestatin effects were analyzed in patients with type 2 diabetes on blood pressure depending on the severity of hypertension. The presence of comorbidity of hypertension and type 2 diabetes is associated with depression of obestatin and hyperapelinemia compared with healthy people in the control group. Comorbidity of hypertension and type 2 diabetes is accompanied by a mismatch between the degree of severity of apelin-12, obestatin level changes and blood pressure, resulting in the development of hypertension of varying severity.

**Key words:** apelin-12, obestatin, arterial hypertension, diabetes mellitus,

National Medical University (Kharkiv)

Рецензент – проф. Т.О. Ілащук

Buk. Med. Herald. – 2015. – Vol. 19, № 3 (75). – P. 175-177

Надійшла до редакції 03.04.2015 року