

Л.В. Журавльова,
Ю.О. Шеховцова

Гіперапелінемія – допоміжний діагностичний маркер цукрового діабету 2-го типу

Харківський національний медичний університет

Резюме. Мета дослідження – вивчення взаємозв'язків між показниками вуглеводного обміну та концентрацією апеліну в плазмі крові у хворих на цукровий діабет 2-го типу (ЦД2) із різним фенотипом. **Матеріали та методи.** Обстежено 32 хворих на ЦД2 із різним фенотипом (13 чоловіків і 19 жінок, середній вік $56,77 \pm 1,79$ року). Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб. **Результати.** Встановлено вірогідне підвищення вмісту цього адипоцитокіну та наявність значущих кореляційних зв'язків між індексом маси тіла, вмістом апеліну та показниками вуглеводного обміну. **Висновки.** Підвищення рівня апеліну в крові та зв'язок цього адипоцитокіну з антропометричними показниками й показниками вуглеводного обміну дає можливість припустити, що з підвищенням маси тіла активуються механізми впливу гормонів жирової тканини на метаболічний статус.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу, апелін, ІМТ, підвищена маса тіла.

Ожиріння та метаболічний синдром (МС) наразі розглядаються як глобальна епідемія неінфекційного генезу [2]. В Україні та Європі МС трапляється в 17,9% чоловіків віком до 40 років та в 43,7% чоловіків віком 40-55 років. Частота МС у жінок є значно меншою та складає 7,1% для віку 40 років і 19,9% – від 40 до 55 років [1].

МС – це кластер таких порушень, як інсулінорезистентність (ІР), дисліпідемія, вісцеральне (абдомінальне) ожиріння, гіперінсулінемія, артеріальна гіпертензія, порушення толерантності до глюкози або ЦД2, неалкогольна жирова хвороба печінки тощо.

Відомо, що жирова тканина є ендокринним органом, який складається з певних клітин –

адипоцитів, які секретують гормоноподібні речовини – адипоцитокіни. Основна фізіологічна роль адипоцитокінів полягає в накопиченні триацилгліцеридів у періоди надмірного надходження калорій та в мобілізації цього запасу в ті періоди, коли витрати перевищують надходження. У жировій тканині регулювання даних процесів здійснюється безпосереднім впливом гормонів, цитокінів та інших чинників, що беруть участь у метаболізмі енергії [5].

За сучасними даними, у білій жировій тканині синтезується велика кількість сигнальних речовин, зокрема, лептин, чинник некрозу пухлин α (ЧНП- α) [6], інтерлейкін-6 (ІЛ-6) [11], інтерлейкін-8 [4] і відповідні розчинні рецептори. Серед постійно зростаючої кількості описаних речовин, які секретуються адипоцитами, також слід назвати ангіотензиноген, ангіотензин-ІІ, інгібітор активатора плазміногену 1 (РАІ-1), адипонектин, апелін.

* адреса для листування (Correspondence): Харківський національний медичний університет, пр. Леніна, 4, м. Харків, 61022 Україна.
E-mail: lzhravlyova@mail.ru

Варто відзначити, що прозапальні зміни залежать від локалізації жирової тканини. Концентрація деяких адипокінів та активність низки ферментів є вищою у вісцеральному жирі, ніж у підшкірній жировій тканині. У вісцеральному жирі превалює (порівняно з підшкірною жировою тканиною) продукція PAI-1, ангіотензиногену, ІЛ-6, більшими є співвідношення андрогени/естрогени, активність 17-гидроксистериддегідрогенази. У підшкірній жировій тканині переважає продукція адипонектину та лептину, вищою є активність ароматази.

Збільшення об'єму вісцеральної жирової тканини призводить до системного вивільнення білка резистину та проатерогенних інтерлейкінів. Підвищення рівня циркулюючих цитокінів пов'язано з розвитком інсулінорезистентності (ІР) м'язової тканини. Так, у дослідженні характеру розподілу жирової тканини (за даними магнітно-резонансної томографії) та функції мікроциркуляторного русла (відео-мікроскопічно) встановлено, що прозапальний стан організму асоційовано з вісцеральним типом ожиріння та збіднінням мікроциркуляторного русла [7].

Отже, біла жирова тканина є мішенню системи автокринних, паракринних та ендокринних сигнальних речовин. Існують декілька вказівок на те, що порушення регуляції синтезу та секреції адипоцитокінів впливає на розвиток метаболічних захворювань, таких як МС, ЦД2. Так, адипоцитокіни можуть бути сполучною ланкою, через яку ожиріння та ІР стають чинниками ризику ЦД2.

Патологічний зв'язок ожиріння та ЦД2 підтверджується багатьма дослідженнями. Надто наочно цей зв'язок демонструє 9-кратне збільшення ризику розвитку ЦД2 у чоловіків з індексом маси тіла понад 30 кг/м² [9]. Приблизно 80% хворих на ЦД2 мають абдомінальне ожиріння [9]. Особливе значення в розвитку цих патологій надається метаболічним розладам.

Поряд із відомими патогенетичними аспектами ЦД2, існує низка чинників, які вивчено недостатньо, у тому числі – вплив гормонів жирової тканини (адипоцитокінів).

Апелін – адипоцитокін, відомий своєю здатністю впливати на обмінні процеси. Доведено, що апелін секретується клітинами жирової тканини мишей і людей [3]. Доведено, що високі рівні апеліну в плазмі крові та підвищення експресії його жировою тканиною визначаються як у лабораторних тварин з ожирінням, гіперінсулінемією та гі-

перглікемією, так і в осіб з ожирінням та гіперінсулінемією і/або ЦД2.

Тому перспективним напрямком є ретельне дослідження участі адипоцитокінів у патогенезі ЦД2 та ожиріння. Вчасне виявлення зазначених порушень сприяє поліпшенню результатів діагностики даної патології, надто за наявності підвищеної маси тіла.

Мета дослідження – вивчення взаємозв'язків між показниками вуглеводного обміну та концентрацією апеліну в плазмі крові у хворих на ЦД2 залежно від трофологічного статусу.

Матеріали та методи

В ендокринологічному відділенні КЗОЗ «Обласна клінічна лікарня – центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф» міста Харкова було обстежено 32 хворих на ЦД2 (13 чоловіків і 19 жінок, середній вік 56,77±1,79 року). Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб, порівняних за віком і статтю.

Діагноз ЦД2 виставляли відповідно до класифікації ВООЗ (1999). Верифікація діагнозу ЦД2 ґрунтувалась на визначенні показників вуглеводного обміну. Вміст глюкози в сироватці крові натще (ГКН) визначали глюкозо-оксидантним методом, рівень імунореактивного інсуліну (ІРІ) в сироватці крові – методом твердофазного імуноферментного аналізу (набори DRG, США). Оцінку рівня ІР проводили за допомогою НОМА (homeostasis model assesment) – моделі оцінки гомеостазу з розрахунком індексу ІР (НОМА-ІР) за формулою: НОМА-ІР = інсулін (мкОД/мл) × глюкоза (ммоль/л) / 22,5. В усіх обстежених хворих на ЦД2 рівень НbA1c був <8,5%.

Оцінку трофологічного статусу проводили за рекомендаціями ВООЗ (1997) за індексом маси тіла (ІМТ). ІМТ визначали відношення маси тіла до квадрату зросту. За ІМТ 18,5-24,9 кг/м² масу тіла оцінювали як нормальну, за ІМТ 25,0 кг/м² і більше – як підвищену. Залежно від ІМТ хворих розподілили на 2 групи: I група – хворі на ЦД2 з нормальною масою тіла (n=15), II група – хворі на ЦД2 із підвищеною масою тіла (n=17).

Рівень плазмового апеліну (С-термінального пептиду) визначали імуноферментним методом за допомогою набору реактивів «Raybiotech» (США).

Статистичну обробку результатів здійснювали за допомогою дисперсійного та кореляційного аналізів із використанням пакетів програм Statistica версія 6.0.

Результати та їх обговорення

Результати визначення показників в осіб досліджуваної та контрольної груп наведено в **табл.**

Виявлені порушення свідчать, що незважаючи на підвищення показників вуглеводного обміну у всіх групах хворих, найгірше досягнення компенсації вуглеводного обміну мало місце в пацієнтів II групи з ЦД2 і підвищеною масою тіла.

Виявлено вірогідне підвищення рівня апеліну в плазмі крові хворих порівняно з показником контрольної групи ($p < 0,05$). Рівні апеліну значно підвищувалися у хворих на ЦД2 і були максимально високим у хворих із підвищеною масою тіла, що свідчить про ймовірну участь цього адипоцитокіну в патогенезі ЦД2 і прогресуванні його за наявності підвищеної маси тіла.

Наявність статистично вищих рівнів апеліну у хворих з IP та ЦД2 підтверджує зв'язок цього адипоцитокіну із сигнальним шляхом інсуліну. Тобто, інсулін здатний контролювати секрецію апеліну та впливати на метаболізм завдяки опосередкованим ефектам [10].

Виявлено тісні кореляційні зв'язки між показниками вуглеводного обміну (**рис. 1, 2**) у хворих на ЦД2 із різним фенотипом, надто виражені між усіма показниками вуглеводного обміну в групі ЦД2 із підвищеною масою тіла, що дає змогу вважати, що підвищена маса тіла є додатковим чинником порушення вуглеводного обміну, який впливає на перебіг і прогресування патологічних змін за ЦД2.

Результати аналізу впливу апеліну на показники вуглеводного обміну в обох групах із ЦД2 продемонстрували позитивний ко-

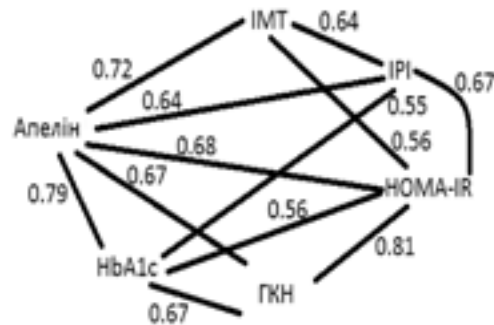


Рис. 1. Кореляційні зв'язки між ІМТ, показниками вуглеводного обміну та вмістом апеліну у хворих на ЦД2 із нормальною масою тіла.

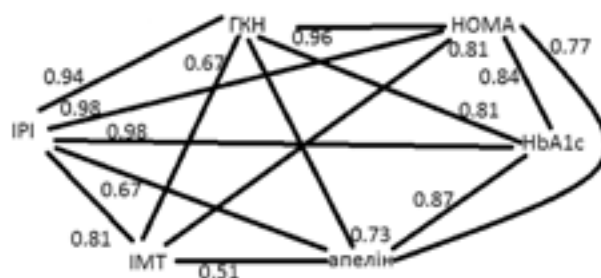


Рис. 2. Кореляційні зв'язки між ІМТ, показниками вуглеводного обміну та вмістом апеліну у хворих на ЦД2 із підвищеною масою тіла.

реляційний вплив цього адипоцитокіну на досліджувані показники.

У групі ЦД2 із нормальною масою тіла ці зв'язки були дещо слабшими або відсутніми, а в групі із ЦД2 і підвищеною масою тіла спостерігалась тенденція до посилення цих взаємодій.

За даними деяких авторів, інсулін безпосередньо залучено в механізми регуляції синтезу апеліну [8], він контролює в адипоцитах експресію генів, які відповідають за синтез апеліну, що підтверджується наявністю значущого позитивного кореляційного зв'язку рівнів апеліну та ІРІ в нашому дослідженні з більш тісним зв'язком у хворих із підвищеною масою тіла. Ці дані дають змогу вважати апелін допоміжним діагностичним маркером ІР.

Результати проведеного дослідження свідчать про підвищення рівня адипоцитокіну апеліну в сироватці крові всіх обстежених із ЦД2 і різним фенотипом, що пов'язано з уповільненням метаболізму, який негативно впливає на організм в цілому, сприяє розвитку та поглибленню пізніх ускладнень, є чинником незадовільної компенсації вуглеводного обміну, що врешті рещт призводить до погіршення перебігу та прогресування ЦД2.

Таблиця. Досліджувані показники у хворих на ЦД2 залежно від трофологічного статусу ($M \pm m$)

Показник	Контрольна група (n=20)	Група I (n=15)	Група II (n=17)
Вік, роки	42,55±0,73	55,07±2,89	57,5±2,3
Тривалість ЦД2, роки	-	12,13±1,54	10,1±2,0
Стать (ч/ж)	10/10	7/8	6/11
ІМТ, кг/м ²	21,75±0,20	23,18±0,4*	29,9±0,7**/**
ГКН, ммоль/л	4,98±0,06	8,68±0,53*	8,91±0,34*
НbА1с, %	5,83±0,07	7,24±0,16*	7,30±0,23*
ІРІ, мкОд/мл	3,70±0,29	9,21±0,47*	13,30±0,75**/**
НОМА-ІР	0,82±0,06	3,67±0,33*	5,39±0,45**/**
Апелін, пг/мл	171,0±8,2	262,8±8,3*	296,7±9,2**/**

Примітка: * – $p < 0,05$ порівняно з контролем, ** – $p < 0,05$ порівняно з групою I.

Висновки

1. У хворих на ЦД2 із нормальною масою тіла помірно підвищуються показники вуглеводного обміну та апеліну.
2. У хворих на ЦД2 із підвищеною масою тіла виявлено значне підвищення рівнів адипоцитокіну апеліну, тоді як показники вуглеводного обміну збільшувалися помірно. Ймовірно, у хворих на ЦД2 з ІМТ понад 25,0 кг/м² додатковим показником прогресування метаболічних змін і поглиблення ІР є гіперапелінемія.
3. Значущі кореляційні зв'язки між ІМТ, показниками вуглеводного обміну та адипоцитокіном апеліном в обох групах хворих можуть свідчити про взаємопотенціюючий вплив цих чинників на прогресування ЦД2, який посилюється зі збільшенням маси тіла.

Перспективи майбутніх досліджень

Необхідним є продовження досліджень у цьому напрямку з метою встановлення інших, не менш вагомих чинників появи та прогресування ЦД2, зокрема за наявності змін фенотипу.

Список використаної літератури

1. Івашкин В.Т. Клинические варианты метаболического синдрома. М.: Изд-во «Мед. информ. Агенство». 2011, 220 с. (Ivashkin V.T. Clinical variants of metabolic syndrome. M. «Med. Inform. Agentstvo». 2011. 220 p.)
2. Фадеев Г.Д. Стеатоз поджелудочной железы в рамках метаболического синдрома: уравнение со многими неизвестными // Вестник клуба Панкреатологов. 2010, № 1, 21-25. (Fadeenko G.D. Steatosis of the pancreas within limits of metabolic syndrome: equation with many unknown quantities // Vestnik kluba Pankreatologov. 2010, N 1, 21-25).
3. Boucher J.A., Masri B., le Daviaud D. et. al. Newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity // Endocrinology. 2005, 146, N 4, 1764-1771.
4. De Alvaro C., Teruel T., Hernandez R., Lorenzo M. Tumor necrosis factor alpha produced insulin resistance in skeletal muscle by activation of inhibitor kappaB kinase in ap38 MARK-dependent manner // J. Biol. Chem. 2004, 279, 17070-17078.
5. Fruhberg G., Gomes-Ambrosi J., Muruzabal F.J. et al. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation // Amer. J. Physiol. Endocrin. Metab. 2001, 280, E827-E847.
6. Hotamisligil G.S., Shargill N.S., Spiegelman B.M. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance // Science. 1993, 259, 87-91.
7. Leeper N.J., Tedesco M.M., Kojima Y. et al. Apelin prevents aortic aneurysm formation by inhibiting macrophage inflammation // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2009, 296, N 5, 1329-1335.
8. Li L., Yang G., Li Q. et al. Changes and relations of circulating visfatin, apelin, and resistin levels in normal, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetic subjects // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. 2006, 114, 544-548.
9. Weinstein A.R., Sesso H.D., Lee I.M. et al. Relationship of physical activity vs body mass index with type 2 diabetes in women // JAMA. 2004, 292, 1188-1194.
10. Yue P., Jin H., Aillaud-Manzanera M. et al. Apelin is necessary for the maintenance of insulin sensitivity // Amer. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2009, 298, 59-67.

11. Yudkin J.S., Kumari M., Humphries S.E., Mohammed-Ali V. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? // Atherosclerosis. 2000, 148, 209-214.

(Надійшла до редакції 23.03.2015 р.)

Гиперапелінемія – дополнительный диагностический маркер сахарного диабета 2-го типа

Л.В. Журавлева, Ю.А. Шеховцова

Харьковский национальный медицинский университет

Резюме. Цель исследования – изучение взаимосвязей между показателями углеводного обмена и концентрацией апелина в плазме крови у больных сахарным диабетом 2-го типа с различным фенотипом. **Материалы и методы.** Обследованы 32 больных сахарным диабетом 2-го типа с различным фенотипом (13 мужчин и 19 женщин, средний возраст 56,77±1,79 года). Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц. **Результаты.** Выявлены достоверное повышение содержания этого адипоцитокина и наличие значимых корреляционных связей между индексом массы тела, апелином и показателями углеводного обмена. **Выводы.** Повышенный уровень апелина в крови и связь этого адипоцитокина с антропометрическими показателями и показателями углеводного обмена дают возможность предположить, что при повышенной массе тела активируются механизмы влияния гормонов жировой ткани на метаболический статус при сахарном диабете 2-го типа.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, апелин, индекс массы тела, повышенная масса тела.

Hyperapelinemia: an additional diagnostic marker for type 2 diabetes mellitus

L.V. Zhuravlyova, Y.A. Shekhovtsova

Kharkiv National Medical University

Summary. The purpose of the present study was to determine the correlations between the indices of carbohydrate metabolism and concentrations of apelin in blood plasma of patients with type 2 diabetes mellitus with different phenotype. **Materials and methods.** A total of 32 patients with type 2 diabetes mellitus of different phenotype (13 males and 19 females, mean age 56,77±1,79 years) have been followed up. The control group included 20 healthy individuals. **Results.** Significantly elevated levels of the adipocytokine apelin were found, as well as significant correlations between body mass index, apelin and parameters of carbohydrate metabolism. **Conclusions.** Increased blood levels of apelin and correlations between this adipocytokine with anthropometric parameters and indices of carbohydrate metabolism suggest that elevated body weight activates and exacerbates the impact of adipose tissue hormones on metabolic status in type 2 diabetes mellitus.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, apelin, body mass index, increased body weight.