

УДК 616-056.52+616.12-008.331.1

Марусин О.В.

Взаємозв'язок між ожирінням, глікемією та рівнем лептину у хворих на цукровий діабет 2 типу з метаболічним синдромом

Кафедра ендокринології (зав. каф. – проф. В.І.Боцюрко)

ДВНЗ „Івано-Франківський національний медичний університет”

Резюме. Метою дослідження було встановлення взаємозв'язку між ожирінням, рівнем глікемії та рівнем лептину у хворих на цукровий діабет 2 типу з метаболічним синдромом. З цією метою було обстежено 79 хворих чоловічої статі. Вони були поділені на 2 групи. До першої групи входило 48 пацієнтів, які отримували метформін, а до другої – 31 особа, які крім метформіну, отримували глімеїприд добової дії та тіазолідиндіони. У них визначались обвід талії, індекс маси тіла, рівень глюкози, глікованого гемоглобіну, а також рівень лептину. 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 рівнів глікемії, так кількість хворих із рівнем глікемії до 7,0 ммоль/л у першій групі збільшилася до 69,44 % та у другій групі до 55,56%. Також показано досягнення позитивної динаміки в зниженні рівнів глікованого гемоглобіну. Ці показники чітко корелювали з рівнем тригліцеридів, які суттєво зменшилися з $1,53 \pm 0,17$ ммоль/л до $1,06 \pm 0,56$ ммоль/л у пацієнтів першої групи, проте у пацієнтів другої групи було зростання рівнів ТГ з $1,29 \pm 0,19$ ммоль/л до $1,49 \pm 0,30$ ммоль/л. Під час дослідження вивчався рівень лептину і показано, що рівень лептину зростає зі збільшенням тривалості захворювання. Таким чином показник інсулінорезистентності і за індексом НОМА асоціюється із лептинорезистентністю, і між ними існує прямий кореляційний зв'язок.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень.

Сьогодні ожиріння є одним із найбільш поширених захворювань у світі. На даний час нараховується більше 500 млн. людей з ожирінням, а це більше 7 % усього населення світу, а з ЦД 2 типу – 245 млн. Впродовж останнього часу цей процес має тенденцію до зростання, особливо в економічно розвинутих країнах. Тобто, можна говорити, що ЦД 2 типу є найчастішим ускладненням ожиріння (85 % хворих на ЦД 2 типу мають надлишкову вагу).

В Україні проблема ожиріння є досить актуальною. Так, серед українців, що працюють, ожиріння мають біля 30%, а надмірну масу тіла – кожен четвертий. Дана патологія представляє собою серйозну медичну проблему, яка пов'язана зі зниженням якості і тривалості життя, тому що супроводжується розвитком не тільки ЦД 2 типу, але й появою таких тяжких ускладнень, як дисліпідемія, атеросклероз, артеріальна гіпертензія, нічні апное, жирова хвороба печінки та багато, а також призводить до ранньої інвалідизації, втрати працездатності і смертності. Тому економічні витрати країни на дану патологію прирівнюються до витрат по лікуванню онкопатології і становлять до 10% річних витрат на охорону здоров'я [1, 2]. ВООЗ визнала ожиріння неінфекційною „епідемією XXI століття”, та вимагає підвищеної уваги до цієї проблеми.

Упродовж останніх років у зв'язку із прогресуванням ожиріння все більше приділяється уваги вивченню жирової тканини. Доведено, що жирова тканина є не просто надлишком нейтрального жиру, а це – найбільша ендокринна залоза нашого організму, яка виробляє біля 10 різних гормонів і взаємодіє практично з усіма органами і системами організму. На даний час увага багатьох вчених прикута до того, щоб встановити взаємозв'язок цих гормонів із різними ускладненнями ожиріння.

Провідне місце в патогенезі розвитку інсулінорезистентності та ЦД 2 типу має лептин. Тому зараз широко вив-

чається вплив та взаємозв'язок рівня лептину з порушенням толерантності до вуглеводів, абдомінальним ожирінням, артеріальною гіпертензією, гіперкортизолемією. А функціональне значення цього гормону жирової тканини у фізіологічних реакціях організму є дуже складним.

Лептин – це є багатofункціональний гормон жирової тканини, який посилює процеси глюконеогенезу в печінці і захоплення глюкози скелетними м'язами, а також впливає на швидкість ліполізу, зменшення вмісту тригліцеридів у білій жировій тканині, а також на посилення термогенезу. Цікавим є те, що він зменшує вміст тригліцеридів у печінці, підшлунковій залозі та скелетних м'язах, не підвищуючи при цьому рівень вільних жирних кислот у плазмі. Лептин, як сказано вище, стимулює ЦНС (регулює центр насичення), спричинює модулюючий ефект на розвиток атеросклерозу та артеріальний тиск [5, 6, 7].

На сьогоднішній день відомі чинники зовнішнього середовища, які впливають на рівень лептину навіть більше, ніж генетичний компонент. Зокрема, в науковій літературі описано, що куріння супроводжується розвитком гіпераднергичного стану, що сприяє пониженому рівню лептину [3]. А інфекційні захворювання, ендотоксини та цитокіни призводять до гіперлептинемії. Не останню роль у взаємозв'язку лептину з рецепторами відіграють глюкокортикоїди, статеві гормони (тестостерон) та тиреоїдині гормони, а це, в свою чергу, сприяє розвитку резистентності до лептину на рівні центральної нервової системи.

За даними літератури, у хворих з вперше виявленим діабетом 1 типу рівень лептину є низьким, але він поступово збільшується після призначення інсулінотерапії. Проте, у хворих на цукровий діабет 2 типу з ознаками інсулінорезистентності підвищений рівень лептину відзначається рідше. Отже, чим менша чутливість до інсуліну, тим вищий рівень лептину, а це і є основним критерієм того, що гіперлептинемія являється складовою частиною метаболічного синдрому.

Згідно з сучасними уявленнями, при ожирінні наявний високий рівень ендогенного лептину та резистентність до екзогенного лептину. Результатом багатьох наукових праць доведено, що ліпотоксичні ефекти вільних жирних кислот і дисбаланс адипоцитів можуть бути наслідком ожиріння та прогресування інсулінорезистентності. Також відомо, що кортизол стимулює синтез кортизолзалежної ліпопротеїнової ліпази, яка виробляється на капілярах адипоцитів верхньої частини тулуба, передньої черевної стінки та вісцеральної жирової клітковини, що призводить до прогресування абдомінального ожиріння [1, 2]. Отже, звідси випливає висновок, що одним із провідних етіопатогенетичних чинників у розвитку та прогресуванні метаболічного синдрому є лептинорезистентність.

До цього часу продовжується вивчення впливу лептину на артеріальну гіпертензію та інсулінорезистентність у дорослих осіб.

Мета дослідження. Дослідити взаємозв'язок між рівнем лептину та ступенем ожиріння і інсулінорезистентністю у хворих на ЦД 2 типу з метаболічним синдромом.

Матеріал і методи дослідження

Було обстежено 79 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 – 31 пацієнт, які крім метформіну, отримували глімепірид добової дії та тіазолідиніони (піоглітазон). 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 холестеринній навчальній програмі (NCEP, 2001) Американської Асоціації серця та Національного інституту серця, легенів 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 $\geq 1,7$ 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 $\geq 130/85$ мм. рт. ст. або лікування раніше діагностовано артеріальної гіпертензії; та підвищення рівня глюкози натще $\geq 5,6$ 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. Додатково визначались у сироватці крові тригліцериди та рівень лептину. Вміст тригліцеридів визначали за допомогою наборів „LACHE-MA” (Чехія), а рівень лептину – за допомогою імуноферментного методу з використанням стандартного набору LEPTIN виробництва DRG (USA).

Дослідження проводилось в 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 дослідження та їх обговорення

У всіх хворих встановлена надмірна вага тіла (ІМТ > 30) та обвід талії більше 102 см.

При визначенні рівнів глікемії виявлено, що у першій групі середній показник рівня глікемії при первинному обстеженні становив $8,0 \pm 0,2$ ммоль/л. Причому, у цій групі рівень глікемії до 7,0 ммоль/л спостерігався у 30,83% пацієнтів, у 50,53% хворих рівень глюкози крові коливався від 7,1 до 10,0 ммоль/л, а у 15,79% досліджуваних рівень глюкози крові був вище 10,0 ммоль/л.

При первинному обстеженні другої групи виявилось, що рівень глікемії до 7,0 ммоль/л був тільки у 12,0% хворих, від 7,1 до 10,0 ммоль/л у 56,0% пацієнтів, а більше 10,0 ммоль/л – у 32,0%.

Після призначення вищевказаних ЦПП у кожній групі респондентів, проведення навчання з модифікації способу життя через 6 місяців було отримано значне збільшення кількості пацієнтів із рівнем глікемії до 7,0 ммоль/л у першій групі (64,71%), проте у другій - цей показник зменшився до 9,09% хворих. Від 7,1 до 10,0 ммоль/л показник глюкози крові був у 29,41% пацієнтів першої групи, та у 63,64% обстежуваних другої групи. Із цих даних видно, що найбільша кількість пацієнтів із вищевказаним показником була у другій групі досліджуваних. Рівень глюкози крові більше 10,0 ммоль/л відмічений у другій групі у 27,27% пацієнтів, а у першій групі цей показник був нижчим і становив 5,88%.

Через один рік спостереження було відмічено збільшення кількості пацієнтів із рівнем глікемії до 7,0 ммоль/л, порівняно з даними при поступленні у всіх групах респондентів. У другій групі кількість таких хворих зросла до 55,56%, а у першій – до 69,44%. Показник глікемії від 7,1 до 10,0 ммоль/л був у 25,00% хворих першої групи та у 44,44% обстежуваних другої групи. Глюкоза крові вище 10,0 ммоль/

л була у 5,56% хворих першої групи, проте не було жодного пацієнта із таким показником у другій групі.

У контрольній групі пацієнтів, в яких не було ознак метаболічного синдрому, середній показник рівня глікемії становив $5,12 \pm 1,99$ ммоль/л при первинному обстеженні, через 6 місяців – $5,19 \pm 2,0$ ммоль/л, а через один рік – $5,29 \pm 2,02$ ммоль/л.

Вищевказані дані вказують на чітку картину досягнення позитивної динаміки в зниженні рівня глікемії у пацієнтів першої групи, проте досягнення субкомпенсованих рівнів глікемії через 6 місяців відзначалось у пацієнтів другої групи, а вже через рік показника глікемії більше 10,0 ммоль/л не було у жодного досліджуваного з цієї групи. Це, ймовірно, пов'язано із вдало підбраною комбінацією ЦПП та модифікованим способом життя пацієнтів. У контрольній групі, що не мали ознак метаболічного синдрому, відзначалося зростання середнього показника рівня глікемії на 0,17% впродовж року.

У всіх хворих визначався рівень тригліцеридів (ТГ). Так, у першій групі рівень ТГ при поступленні становив $1,53 \pm 0,17$ ммоль/л, через 6 місяців цей показник зменшився до $1,46 \pm 0,28$ ммоль/л, а через рік з моменту першого обстеження до $1,06 \pm 0,56$ ммоль/л.

У пацієнтів другої групи при першому обстеженні рівень тригліцеридів становив $1,29 \pm 0,19$ ммоль/л, через 6 місяців цей показник залишався практично незмінним і становив $1,25 \pm 0,18$ ммоль/л, проте через рік було відмічено навіть підвищення рівня ТГ до $1,49 \pm 0,30$ ммоль/л (N – до 1,7 ммоль/л).

У осіб контрольної групи без МС та ЦД 2 типу при первинному обстеженні цей показник становив $1,74 \pm 0,18$ ммоль/л, через 6 місяців – $1,92 \pm 0,24$ ммоль/л, і, через рік дещо зменшився до $1,81 \pm 0,20$ ммоль/л.

Отже, порівнюючи результати середніх показників ТГ у досліджуваних групах та контрольній без метаболічного синдрому, бачимо позитивне поступове зниження середніх показників рівня ТГ у першій групі на фоні зміни способу життя, підбраній дозі ЦПП, дотримання раціонального режиму харчування, тоді як у другій групі такого результату не отримано, навпаки, рівень ТГ навіть підвищився.

При дослідженні індексу НОМА, як непрямого показника інсулінорезистентності ($N \leq 2,77$), було виявлено, що в другій групі досліджуваних середній показник індексу НОМА при первинному обстеженні становив $2,55 \pm 0,37$, через 6 місяців – $2,56 \pm 0,56$ і через рік – $2,57 \pm 0,33$, тоді як в першій групі обстежуваних при первинному обстеженні середній показник індексу НОМА дорівнював $3,55 \pm 0,43$, через 6 місяців він навіть зріс до $4,18 \pm 0,92$, а через рік рівень вищевказаного показника зменшився до $3,52 \pm 0,62$.

Тобто, всі показники в другій групі відповідали нормі, в той час, як у першій групі вони були вище норми впродовж року. Цікавим було те, що через 6 місяців середній показник індексу НОМА зростав у двох групах, а через рік вищевказаний показник хоча і зменшувався, проте не досягав рівня меншого, ніж при первинному обстеженні.

При оцінці результатів рівня лептину у респондентів першої групи, які отримували метформін встановлено, що при первинному обстеженні найменший рівень лептину ($1,90 \pm 0,40$ нг/мл) був у пацієнтів, які хворіють на ЦД від 15 до 19 років, проте через 6 місяців він зріс до $3,10 \pm 0,60$ нг/мл, а через рік до $4,90 \pm 0,60$ нг/мл. Початковий його показник ($6,20 \pm 0,70$ нг/мл) відзначався у хворих із тривалістю захворювання від 5 до 9 років, проте через 6 місяців він зменшився до $5,50 \pm 0,50$ нг/мл, а вже через рік зріс до $11,2 \pm 0,20$ нг/мл. У пацієнтів, що хворіють на цукровий діабет, до 4 років середній показник рівня лептину становив

5,70±0,10 нг/мл, через рік знизився до 3,50±0,40 нг/мл і через рік зріс до 7,10±0,90 нг/мл. У хворих із тривалістю хвороби від 10 до 14 років спостерігалась така ж тенденція. Цікавим є те, що у пацієнтів із тривалістю захворювання 20 років і більше перший показник рівня лептину становив 2,90±0,09 нг/мл, через 6 місяців він знизився до 2,40±0,11 нг/мл, а через рік – до 2,20±0,60 нг/мл. Сумарний рівень середнього показника лептину у цій групі при первинному обстеженні становив 4,18±0,81 нг/мл. Через 6 місяців цей показник зменшився до 3,64±0,52 нг/мл, але через рік зріс до 6,30±1,47 нг/мл.

Обчислюючи коефіцієнт лінійної кореляції Спірмана, було доведено достовірний ($p < 0,001$) зворотній зв'язок між показниками глікованого гемоглобіну та рівнями лептину – $r_{xy} = -0,61 \pm 0,07$, $p < 0,05$.

Найменший рівень середнього показника лептину у другій групі обстежуваних відзначався у осіб із тривалістю захворювання від 10 до 14 років та від 15 до 19 років і становив при первинному обстеженні 2,10±0,80 нг/мл у першій категорії та 2,10±0,30 нг/мл у другій. Так само у двох цих групах вищевказаний показник спочатку зріс до 3,70±0,70 нг/мл та 2,40±0,20 нг/мл відповідно, а потім зменшився. Проте у категорії хворих, що хворіли на цукровий діабет від 10 до 14 років, він становив 1,90±0,40 нг/мл, що є нижче від первинного показника, а у третій категорії (від 15 до 19 р.) до 2,20±0,50 нг/мл, що є більшим від першого показника.

У досліджуваних із терміном захворювання від 0 до 4 років середній рівень лептину при першому обстеженні дорівнював 2,70±0,70 нг/мл, через 6 місяців зріс до 3,50±0,50 нг/мл, проте через рік спостереження зменшився вдвічі до 1,70±0,20 нг/мл. У групі, що хворіли ЦД від 5 до 9 років перший середній показник лептину становив 3,40±0,60 нг/мл, через 6 місяців зменшився до 2,70±0,90 нг/мл, а через рік – до 2,50±0,80 нг/мл. Пацієнти із терміном захворювання 20 років і більше мали первинний середній показник рівня лептину 3,60±0,70 нг/мл, через 6 місяців зменшився до 2,20±0,30 нг/мл та через рік становив 2,50±0,90 нг/мл.

Проаналізувавши вищеописане бачимо, що при першому обстеженні середній показник лептину у пацієнтів другої групи становив 2,78±0,32 нг/мл, через 6 місяців він зріс до 2,90±0,30 нг/мл та через рік дорівнював 2,16±0,16 нг/мл, що менше від першого показника. Однак, з ймовірністю безпомилкового прогнозу ($p > 0,05$) встановлено відсутність взаємовпливу показників лептину на вказані рівні ІМТ, тестостерону, ТГ тощо. Така динаміка середнього показника рівня лептину є відмінною від контрольної та першої груп.

Висновки

1. Між рівнем глікованого гемоглобіну і лептину у хворих на ЦД 2 типу існує зворотній сильний кореляційний зв'язок.
2. Рівень лептину зростає зі збільшенням тривалості захворювання.
3. Інсулінорезистентність у хворих на цукровий діабет 2 типу асоціюється із лептинорезистентністю і між ними існує прямий кореляційний зв'язок.

Перспективи подальших досліджень

У подальшому буде вивчений взаємозв'язок між лептином та іншими гормонами жирової тканини при цукровому діабеті 2 типу, поєданого з метаболічним синдромом.

Література

1. Беляков Н. А. Ожирение / Н. А. Беляков, В. И. Мазурова. – СПб. Издательский дом СПб МАПО, 2003. – 520 с.
2. Аметов А. С. Влияние лептина на регуляцию массы тела / Аметов А. С., Демидова Т. Ю., Целиковская А. Л. – Москва : 2002.
3. Leptin and renal disease / [Gunter W., Sheldon C., Han D. et al.] – Am. J. Kidney Dis., 2002. – 1 – 11, 39.

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

5. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia / [Weyer C., Funahashi T., Tanaka S. et al.] – J. Clin. Endocrinol Metabol., 2001. – 86, 1930 – 1935.

6. Глоба С. В. Сучасні уявлення про гормони жирової тканини та інші біоактивні речовини як чинник розвитку підвищеної маси тіла і цукрового діабету 2 типу / С. В. Глоба // Ендокринологія. – 2004. - № 1. – С. 78 – 88.

7. Терещенко І. В. Лептин и его роль в организме / И. В. Терещенко // Пробл. Эндокринологии. – 2001. - № 4. – С. 40 – 47.

8. Медикаментозная терапия ожирения / А. Каминский, А. Коваленко, О. Гирина, И. Киселева // Рациональная фармако-терапия. – 2008. - № 1. – С. 53 – 63.

Марусын О.В.

Взаимосвязь между ожирением, гликемией и уровнем лептина, у больных сахарным диабетом 2 типа с метаболическим синдромом

Резюме. Целью исследования было установление взаимосвязи между ожирением, уровнем гликемии та уровнем лептина у больных на сахарный диабет 2 с метаболическим синдромом. С этой целью было обследовано 79 больных мужского пола. Они были разделены на 2 группы. В первую группу вошли 48 пациентов, которые получали метформин, а во вторую – 31 пациент, которые кроме метформина, получали глимепирид суточного действия и тиазолидиндионы. У них определялась окружность талии, индекс массы тела, уровень глюкозы, гликированного гемоглобина, а также уровень лептина. Исследование проводилось в динамике при госпитализации в стационар, через 14 дней, 6 месяцев и 12 месяцев. Установлено, что через 12 месяцев от начала терапии удалось достичь существенного уменьшения уровней гликемии, так количество больных с уровнем гликемии до 7,0 ммоль/л в первой группе увеличилось до 69,44 %, а во второй группе до 55, 56 %. Также показано достижение позитивной динамики в снижении уровня гликированного гемоглобина. Эти показатели четко коррелировали с уровнем триглицеридов, которые четко уменьшились с 1,53±0,17 ммоль/л до 1,06±0,56 ммоль/л у пациентов первой группы, но у пациентов второй группы было отмечено увеличение уровня ТГ с 1,29±0,19 ммоль/л до 1,49±0,30 ммоль/л. Во время испытания изучался уровень лептина та показано, что уровень лептина растет из увеличением длительности заболевания. Таким образом показатель инсулинорезистентности и за индексом НОМА ассоциируется с лептинорезистентностью и между ними существует прямая корреляционная связь.

Marusyn O.V.

Correlation between Obesity, Glycemia and Leptin Level in Patients Suffering from Type 2 Diabetes Mellitus with Metabolic Syndrome

Summary. The aim of the study was to establish the relationship between obesity, glucose and leptin levels in diabetes mellitus 2 type patients and metabolic syndrome. For this purpose were examined 79 male patients. They were divided into 2 groups. The first group included 48 patients who received Metformin and the second - 31 people who received Metformin, Glimepirid and Thiazolidinedione. They determined the sight waist, BMI, glucose of blood, glyated hemoglobin, and the level of leptin. The survey was conducted in the dynamics at admission to hospital, 14 days, 6 months and 12 months. Found that after 12 months of therapy could achieve a significant reduction in glucose levels, so the number of patients with levels of glucose to 7.0 mmol / l in the first group increased to 69.44 % and in the second group to 55.56 %. Also, there was shown to achieve positive trend in reducing the levels of glyated hemoglobin. These figures clearly correlated with the level of triglycerides, which decreased substantially from 1,53 ± 0,17 mmol / l to 1,06 ± 0,56 mmol / l in the first group of patients, but patients in the second group was growing levels of TG of 1,29 ± 0,19 mmol / l to 1,49 ± 0,30 mmol / l. The survey studied leptin levels and show that the level of leptin increases with duration of disease. Thus, insulin resistance index HOMA index and associated with leptin resistance and between them there is a direct correlation.

Надійшла 23.04.2012 року.