

О.С. Ларін, М.Л. Кирилюк, О.Е. Третяк, М.С. Черенько, Л.В. Щекатурова, Т.І. Дашук

## ГОРМОНАЛЬНА АКТИВНІСТЬ ЖИРОВОЇ ТКАНИНИ ТА КЛАСТЕРИ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ В ОСІБ З ОЖИРІННЯМ НА ТЛІ ФОРМУВАННЯ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ

*Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ*

### ВСТУП

Значну роль у патогенезі метаболічного синдрому (МС) і прогресуванні інсулінорезистентності (ІР) відіграють гормони, що утворюються у білій жировій тканині (ЖТ). Доведено, що ЖТ бере активну участь у метаболічних процесах і продукує низку гормонально активних речовин – адипоцитокінів, що справляють різноспрямований вплив на організм і за порушення взаємодії провокують розвиток, перш за все, асоційованих з ожирінням захворювань – гіпертонічної хвороби, атеросклерозу, ішемічної хвороби серця (ІХС), цукрового діабету (ЦД) 2-го типу.

Наявність ІР є складовою МС, згідно з визначенням Міжнародної діабетичної федерації (IDF, 2005), разом із порушенням системи гемостазу та наявністю хронічного субклінічного запалення [5]. Тому мета даної роботи полягала у вивченні взаємозв'язків між концентрацією адипоцитокінів і ступенем ІР в осіб із надмірною масою тіла.

### МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Розрахунок ступеня ІР проводили у 55 хворих на МС. Цих огрядних пацієнтів розподілили на 2 репрезентативні групи: першу склали хворі з наявністю ожиріння без ознак ІР і показником індексу НОМА-ІР до 2,7 (18 осіб), другу – хворі з ожирінням різного ступеня та наявністю ІР – індекс НОМА-ІР складав понад 2,7 (37 осіб). Зауважимо, що до дослідження не включали хворих, які отримували лікування інсуліном, оскільки екзогенний інсулін може давати хибно позитивні результати щодо індексу ІР.

Стан вуглеводного обміну визначали за рівнями глікованого гемоглобіну (HbA1c) та інсуліну [8]. Стан ліпідного обміну характеризували за вмістом у крові холестерину, тригліцеридів (ТГ), ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ).

Вміст інсуліну, прозапальних цитокінів і ліпо-

цитокінів визначали імуноферментним методом із використанням імуноферментного аналізатора IEMS Reader MF (Labsystems, Фінляндія). Лептин, інсулін, сексстероїдзв'язуючий глобулін (ССЗГ) визначали за допомогою діагностикумів фірми DRG diagnostics (Німеччина), адипонектин, резистин – фірми Bio Vendor (Чехія), інгібітор тканинного активатора плазміногену 1 (PAI-1) – фірми Technoclone GMBH (Австрія), молекулу адгезії судинного ендотелію 1-го типу (VCAM-1) – фірми Bender MedSystem (Австрія), інтерлейкін-8 (ІЛ-8) – ВАТ "Цитокін" (РФ), чинник некрозу пухлин  $\alpha$  (ЧНП- $\alpha$ ) – ВАТ "Протеїновий контур" (РФ).

Індекс НОМА-ІР (Homeostasis model assessment) розраховували за формулою [17]:

$$\text{НОМА-ІР} =$$

$$= \text{інсулін (мкМО/мл)} \times \text{глюкоза (ммоль/л)} / 22,5.$$

Модель визначення індексу НОМА-ІР вважається надійним маркером наявності ІР [14, 18]. Цей показник відображає взаємини між глюконеогенезом і продукцією інсуліну  $\beta$ -клітинами підшлункової залози та має доведену кореляцію зі ступенем ендотеліальної дисфункції, гіперкоагуляції та дисліпидемії навіть без порушення толерантності до вуглеводів [14].

Статистичну обробку отриманих результатів проводили методом варіаційної статистики. Вірогідність різниць ( $p$ ) оцінювали за критерієм "t" Стьюдента. Результати досліджень визнавали вірогідними у випадках, коли  $p$  не перебільшувало 0,05.

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз отриманих даних виявив вірогідну різницю між групами 1 і 2 у показниках вуглеводного обміну (табл. 1). Середній рівень глікованого гемоглобіну у пацієнтів групи 2 перевищував норму, що свідчить про наявність у них ЦД 2-го типу на тлі ІР та гіперінсулінемії.

Ступінь ІР у пацієнтів групи 2 співвідносився з

**Морфометричні та біохімічні показники в обстежених залежно від індексу інсулінорезистентності ( $M \pm m$ )**

Показник	Група 1 (НОМА-IP $\leq$ 2,7; n=18)	Група 2 (НОМА-IP $>$ 2,7; n=37)	p
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,7 $\pm$ 1,2	34,5 $\pm$ 1,2	0,004
Вік, роки	49,7 $\pm$ 8,5	58,1 $\pm$ 2,8	–
ОТ, см	91,2 $\pm$ 6,7	104,1 $\pm$ 4,1	0,0001
ТГ, ммоль/л	1,83 $\pm$ 0,24	2,3 $\pm$ 0,89	0,079
Холестерин, ммоль/л	4,87 $\pm$ 0,96	5,75 $\pm$ 0,91	0,18
ЛПНЩ, ммоль/л	2,52 $\pm$ 0,07	3,47 $\pm$ 0,08	0,038
ЛПВЩ, ммоль/л	1,15 $\pm$ 0,32	1,16 $\pm$ 0,41	0,35
Інсулін, мкОД/мл	7,41 $\pm$ 0,44	13,21 $\pm$ 1,95	0,049
HbA1c, %	5,6 $\pm$ 0,8	8,3 $\pm$ 0,21	0,015

більшим індексом маси тіла (ІМТ), тривалішим терміном наявності надмірної маси тіла та перевагою вісцерального ожиріння, яке оцінювали за окружністю талії (ОТ). За результатами аналізу іншого компонента МС – дисліпідемії – вірогідні зміни відзначено лише для ЛПНЩ, рівень яких перевищував норму у групі 2, що свідчить про прогресування дисліпідемії у даної категорії пацієнтів як тригера атерогенезу на тлі гіперінсулінемії.

Результати визначення вмісту адипоцитокінів наведено у табл. 2 і на рис. 1.

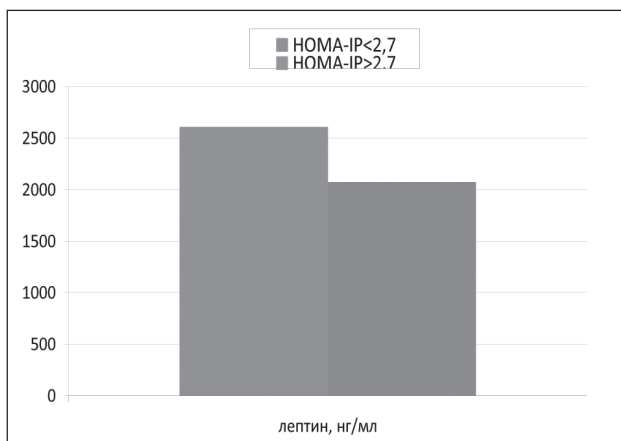
Як видно з отриманих результатів, вміст лептину був вірогідно більшим ( $p=0,018$ ) у групі пацієнтів із нормальними показниками НОМА-ІР, що або свідчить про протекторну роль щодо формування ІР цього цитокіну в осіб із підвищеною масою тіла, або вказує на неоднозначність ролі лептину у розвитку ІР в огрядних осіб.

Це підтверджується даними експерименталь-

них наукових досліджень [2, 3, 16], згідно з якими ступінь резистентності до інсуліну значно зменшувався внаслідок введення лептину з наступною активацією гіпоталамусом адренергічної системи, що приводить до збільшення інсулінонезалежного надходження глюкози у м'язи та ліпоцити, пригнічення секреції інсуліну та сприяння ефективному використанню глюкози інсулінозалежними тканинами. Але є й інші дані [1, 12, 15], що свідчать про пряму кореляцію вмісту лептину зі ступенем порушень вуглеводного обміну, кількістю вісцерального жиру та дисліпідемією. Натомість, на нашу думку, така кореляція буде адекватною для порівняння здорових осіб і пацієнтів з ожирінням (ІМТ $>$ 30 кг/м<sup>2</sup>) із МС. Додатковим підтвердженням цього факту є виявлене нами вірогідне зниження вмісту адипонектину у групі пацієнтів з ІР понад 2,7 ( $p<0,05$ ; табл. 2).

**Вміст ліпоцитокінів і сексстероїдів'язуючого глобуліну в обстежених залежно від ступеня інсулінорезистентності ( $M \pm m$ )**

Показник	Група 1 (НОМА-IP $\leq$ 2,7; n=18)	Група 2 (НОМА-IP $>$ 2,7; n=37)	p
Лептин, нг/мл	2610 $\pm$ 190	2075 $\pm$ 126	0,018
Резистин, нг/мл	4,97 $\pm$ 1,31	5,94 $\pm$ 1,15	0,18
Адипонектин, мкг/мл	0,66 $\pm$ 0,02	0,38 $\pm$ 0,01	0,025
ІЛ-8, пкг/мл	64,5 $\pm$ 14,6	66,3 $\pm$ 15,4	0,44
ССЗГ, нмоль/л	69,1 $\pm$ 14,4	62,9 $\pm$ 15,1	0,19
VCAM-1, нг/мл	28,1 $\pm$ 9,3	28,5 $\pm$ 11,6	0,12
РАІ-1, ОД/мл	18,3 $\pm$ 0,3	14,8 $\pm$ 0,4	0,025
ЧНП- $\alpha$ , пкг/мл	12,4 $\pm$ 2,5	17,1 $\pm$ 3,54	0,20

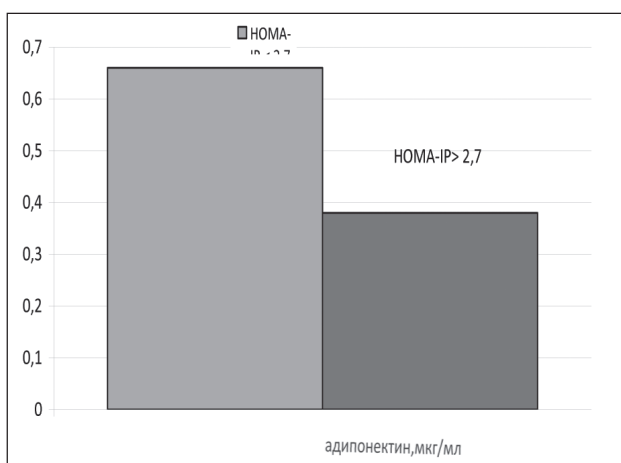


**Рис. 1.** Вміст лептину у крові обстежених залежно від ступеня інсулінорезистентності.

Також показово, що підвищений рівень лептину спостерігався у групі осіб із ІМТ  $27,7 \pm 1,2$  кг/м<sup>2</sup> у середньому впродовж  $5,5 \pm 2,3$  року, а у групі із підвищеною ІР ІМТ мав значення  $34,5 \pm 1,2$  кг/м<sup>2</sup>, і тривалість ожиріння у середньому складала  $17,3 \pm 5,9$  року. Це вказує на зворотність метаболічних порушень у разі проведення вчасних адекватних заходів щодо зниження ваги, що підтверджується результатами клінічних досліджень, присвячених терапії МС [4, 9, 19].

Отже, в осіб із відсутністю ІР (HOMA-IR  $\leq 2,7$ ) і надмірною масою тіла без ожиріння (ІМТ  $< 30$  кг/м<sup>2</sup>) підвищений рівень лептину у крові не завжди є ознакою лептинорезистентності, яка має місце на тлі розвинутих форм ожиріння з наявністю усіх складових МС.

Виявлений факт протекторної дії лептину на формування МС співвідноситься зі зниженням рівня адипонектину у групі з HOMA-IR понад 2,7 порівняно з групою без ІР ( $p < 0,05$ ; рис. 2).



**Рис. 2.** Вміст адипонектину у крові обстежених залежно від індексу інсулінорезистентності.

Адипонектин – один із ключових чинників у регуляції гомеостазу глюкози, що виконує функцію ендogenous інсулін-сенситайзера. Тому зниження рівня цитокіну у пацієнтів групи 2 (HOMA-IP  $> 2,7$ ) підтверджує наявність сталого порушення вуглеводного обміну. Навпаки, у групі з показником HOMA-IP  $\leq 2,7$  вищий рівень адипонектину не лише підкреслює відсутність порушень вуглеводного обміну (вірогідно нижчі рівні інсуліну, глікованого гемоглобіну), але й прямо співвідноситься з нижчими рівнями ЛПНЩ, що засвідчує його антиатерогенну дію. У групі 2 (HOMA-IP  $> 2,7$ ) нижчий плазматичний рівень адипонектину може обумовлювати вірогідне підвищення рівня ЛПНЩ (ліпопротеїни з найбільшим атерогенним потенціалом) [7, 11]. Вірогідної різниці у рівнях ЛПВЩ і ТГ між групами порівняння не виявлено.

Низка наукових досліджень демонструють, що на тлі ожиріння, поруч з ІР, розвивається резистентність до адипонектину, що може створювати труднощі у лікуванні ожиріння та обумовлювати неефективність терапевтичних заходів [10]. Нами не було отримано підтверджень цього спостереження, оскільки аналіз рівня адипонектину продемонстрував зниження його прогностичної здатності зі збільшенням ІМТ і за наявності ІР. Ми не знайшли також вірогідної різниці у рівнях ССЗГ між групами порівняння.

За нашими даними, рівень ІЛ-8 у плазмі крові осіб із нормальними показниками ІР також не відрізнявся від такого у групі з підвищеними показниками ІР, тоді як концентрація ЧНП- $\alpha$  була більшою у групі 2, хоча ця різниця не досягла межі вірогідності ( $p = 0,2$ ). ЧНП- $\alpha$  є одним із ключових медіаторів розвитку ІР. Зростання експресії гена ЧНП- $\alpha$  в адипоцитах за наявності ожиріння та збільшення секреції цього цитокіну клітинами жирової тканини супроводжується пропорційним збільшенням ступеня ІР [6, 13]. Відсутність вірогідної різниці між порівнюваними групами у показнику ЧНП- $\alpha$  може пояснюватись тим, що всі хворі групи 2 приймали метформін у комплексному лікуванні порушень вуглеводного обміну різного ступеня, а з даних літератури відомо, що на тлі лікування метформіном вже через 3 місяці відбувається вірогідне зниження попередньо підвищеного рівня ЧНП- $\alpha$  [6, 13].

## ВИСНОВКИ

1. Гіперінсулінемія може мати місце в огрядних осіб, але без порушення толерантності

до вуглеводів, що обумовлено розвитком характерної для метаболічного синдрому ранньої інсулінорезистентності.

2. Рівень глікованого гемоглобіну  $5,7 \pm 0,1\%$  у пацієнтів з ожирінням і порушеною толерантністю до глюкози можна вважати розподільним критерієм для визначення порушення вуглеводного обміну.

3. Вміст лептину у крові є вірогідно більшим у пацієнтів із нормальними показниками НОМА-IR, що вказує на неоднозначність ролі лептину у розвитку інсулінорезистентності в огрядних осіб. У хворих із НОМА-IR понад 2,7 вірогідно меншою є концентрація адипонектину у крові.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Дедов И.И. Жировая ткань как эндокринный орган / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, С.А. Бутрова // Ожирение и метаболизм. – 2006. – №1. – С. 7-13.
2. Коваль С.М. Рівні адипонектину крові у хворих на гіпертонічну хворобу з метаболічними порушеннями / С.М. Коваль, І.О. Снігурська, Л.М. Цьома // Експерим. і клініч. медицина. – 2010. – №4. – С. 67-70.
3. Косыгина А.В. Новое в патогенезе ожирения: адипокины – гормоны жировой ткани / А.В. Косыгина, О.В. Васюкова // Пробл. эндокринологии. – 2009. – №1. – С. 44-50.
4. Маньковский Б.Н. Метаболический синдром – принципы патогенетической терапии / Б.Н. Маньковский // Лекарь. – 2008. – №1/2 (7-8). – С. 42-45.
5. Метаболический синдром: полезный термин или клинический инструмент? Доклад комитета экспертов ВОЗ // Міжнар. ендокринол. журнал. – 2010. – №4. – С. 95-104.
6. Оценка внутриклеточного синтеза провоспалительного цитокина фактора некроза опухоли и больных с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа с использованием проточной цитофлуориметрии / Т.Е. Суслова, И.В. Кологривова, О.Н. Огуркова [и др.] // Сиб. мед. журнал. – 2010. – №2, вып. 2. – С. 129.
7. Сергієнко В.О. Дисліпопротеїнемії при цукровому діабеті 2 типу: основні напрями лікування (огляд літератури та власних досліджень) / В.О. Сергієнко // Журн. Нац. акад. мед. наук України. – 2012. – №2. – С. 205-216.
8. Стандарты диагностики та лікування (За редакцією М.Д. Тронька) – К.: Здоров'я України, 2005. – 312 с.
9. Федорова М.М. Влияние снижения массы тела на концентрацию адипонектина у больных ожирением и сахарным диабетом 2-го типа / М.М. Федорова // Клин. лабор. диагностика. – 2009. – №8. – С. 10-11.
10. *Adiponectin* acts in the brain to decrease body weight / Y. Qi, N. Takahashi, S.M. Hileman [et al.] // Nat. Med. – 2004. – Vol. 10, №5. – P. 524-529.
11. *Adiponectin* is an independent predictor of all-cause mortality, cardiac mortality, and myocardial infarction in patients presenting with chest pain / E. Cavusoglu, C. Ruwende, V. Chopra [et al.] // Eur. Heart J. – 2006. – Vol. 27, №19. – P. 2300-2309.
12. *Beltowski J.* Leptin and the regulation of endothelial function in physiological and pathological conditions / J. Beltowski // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. – 2012. – Vol. 39, №2. – P. 168-178.
13. *Cawthorn W.P.* TNF-alpha and adipocyte biology / W.P. Cawthorn, J.K. Sethi // FEBS Lett. – 2008. – Vol. 582, №1. – P. 117-131.
14. *De Souza C.J., Eckhardt M., Gagen K. et al.* Effects of pioglitazone on adipose tissue remodeling with in the setting of obesity and insulin resistance // Diabetes. – 2001. – Vol. 50. – P. 1863-1871.
15. *Eckel R.H.* The metabolic syndrome / R.H. Eckel, S.M. Grundy, P.Z. Zimmet // Lancet. – 2005. – Vol. 365, №9468. – P. 1415-1428.
16. *Leptin* concentrations are associated with higher proinsulin and insulin concentrations but a lower proinsulin/insulin ratio in non-diabetic subjects / S.M. Haffner, H. Miettinen, L. Mykkanen, M.P. Stern // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. – 1998. – Vol. 22, №9. – P. 899-905.
17. *Matthews D.R. Hosker J.P. et al.* Homeostasis model assessment: insulin resistance and  $\beta$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man // Diabetologia. – 1985. – Vol. 28. – P. 412-419.
18. *Pittas A.G., Joseph N.A., Greenberg A.S.* Adipocytocines and Insulin Resistance // J. Clin. Endocrin. Metab. – 2004. – Vol. 89. – №2. – P. 447-452.
19. *Plasma leptin* levels and incidence of heart failure, cardiovascular disease, and total mortality in elderly individuals / W. Lieb, L.M. Sullivan, T.B. Harris [et al.] // Diabetes Care. – 2009. – Vol. 32, №4. – P. 612-616.

### РЕЗЮМЕ

**Гормональная активность жировой ткани и кластеры метаболіческого синдрома у лиц с ожирением на фоне формирования инсулинорезистентности**

**А.С. Ларин, М.Л. Кириллюк, Е.Э. Третьяк, М.С. Черенько, Л.В. Щекатурова, Т.И. Дашук**

Анализ содержания липоцитокинов в крови тучных больных в зависимости от степени инсулинорезистентности (ИР) показал, что содержание лептина был достоверно больше в группе пациентов с нормальными показателями НОМА-IR, что либо свидетельствует о протекторной роли этого цитокина по отношению к формированию ИР у лиц с повышен-

ной массой тела, либо указывает на неоднозначность роли лептина в развитии ИР у тучных людей. Этот факт указывает на то, что повышенный уровень лептина в крови не всегда является обязательным условием и/или критерием формирования метаболического синдрома у больного с ожирением, так как, по данным наших исследований, не всегда повышение уровня лептина в крови обуславливает степень ИР. Полученные данные по концентрации лептина в крови соотносятся со снижением концентрации адипонектина в крови больных с индексом ИР выше 2,7 по сравнению с пациентами без ИР.

**Ключевые слова:** метаболический синдром, инсулинорезистентность, ожирение, цитокины.

## SUMMARY

### **Hormonal activity of adipose tissue and metabolic syndrome clusters in obese patients with insulin resistance**

**O. Larin, M. Kirilyuk, O. Tretyak, M. Cherenko, L. Shchekaturova, T. Daschuk**

The level of blood lipocytokines in obese patients according to the degree of insulin resistance (IR) showed that the content of leptin was significantly greater in patients with normal HOMA-IR, or indicates the protective role of this cytokine with respect to the formation of IR in patients with elevated body weight, or indicates ambiguity role of leptin in the development of IR in obese individuals. This fact indicates that elevated levels of leptin in the blood is not always a prerequisite and/or criteria of metabolic syndrome in obese patients, since, according to our research does not always increase the level of leptin in the blood leads to the degree of IR. The data obtained from the concentration of leptin in the blood correlate with the decrease of adiponectin concentration in blood of patients with an index above 2.7 as compared to patients without IR.

**Key words:** metabolic syndrome, insulin resistance, obesity, cytokines.

*Дата надходження до редакції 12.06.2013 р.*