

УДК 616.379.2-008.64-056.52-07:([616-018.26:612.018]+616.379.2)-07

©Г. І. Суслік, В. О. Сергієнко, А. М. Урбанович

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

## КОНЦЕНТРАЦІЯ ЛЕПТИНУ ТА ПОКАЗНИКИ ІНСУЛІНОВОЇ РЕЗИСТЕНТОСТІ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ З ОЖИРІННЯМ

**КОНЦЕНТРАЦІЯ ЛЕПТИНУ ТА ПОКАЗНИКИ ІНСУЛІНОВОЇ РЕЗИСТЕНТОСТІ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ З ОЖИРІННЯМ –** У пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу, ожирінням та ішемічною хворобою серця спостерігають збільшення концентрації циркулюючого інсуліну та лептину в крові, негативну динаміку показників, що характеризують інсулінову резистентність; сильний кореляційний зв'язок між концентраціями інсуліну та лептину в крові.

**КОНЦЕНТРАЦІЯ ЛЕПТИНА И ПОКАЗАТЕЛИ ИНСУЛИНОВОЙ РЕЗИСТЕНТОСТИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ С ОЖИРЕНИЕМ –** У больных сахарным диабетом 2 типа с ожирением и ишемической болезнью сердца наблюдается увеличение концентрации в крови инсулина и лептина, отрицательная динамика показателей, что характеризирует инсулиновую резистентность; сильная корреляционная взаимосвязь между концентрациями инсулина и лептина в крови.

**THE CONCENTRATION OF LEPTIN AND INSULIN RESISTANCE INDICES IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES WITH OBESITY –** In patients with type 2 diabetes mellitus, obesity and coronary heart disease it is observed the increase in the concentration of circulating insulin and leptin levels, negative dynamics of insulin resistance indices, a strong correlation between the concentrations of insulin and leptin in the blood.

**Ключові слова:** цукровий діабет 2 типу, ожиріння, ішемічна хвороба серця, лептин, інсулінова резистентність.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, ожирение, ишемическая болезнь сердца, лептин, инсулиновая резистентность.

**Key words:** type 2 diabetes mellitus, obesity, coronary heart disease, leptin, insulin resistance.

**ВСТУП** Поширеність серцево-судинних захворювань (ССЗ) невпинно збільшується і, за даними ВООЗ, у найближчі 25 років прогнозується подальше їх зростання на 50 % [1]. Одним із важливих факторів ризику ССЗ є надлишкова маса тіла і/або ожиріння, розповсюдженість яких в Україні складає 29,7 % населення серед жінок і 14,8 % – у чоловіків [1]. За даними Фремінгемського дослідження, вірогідність розвитку ССЗ у пацієнтів з ожирінням на 50 % більша, ніж в осіб з фізіологічною масою тіла, причому суттєвим прогностично несприятливим фактором прогресування ССЗ є приєднання цукрового діабету 2 типу (ЦД 2Т) [2, 3]. Відомо, що у пацієнтів з ЦД 2Т та ожирінням ризик розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС) підвищений у 2–3 рази [4]. Гіперінсулінемія та інсулінова резистентність (ІР) можуть сприяти порушенням ліпідного спектра крові, формуванню ендотеліальної дисфункції, посиленню процесів коагуляції крові та порушенню мікроциркуляції [5]. Важливу роль у патогенезі ССЗ відіграють нейроендокринні механізми, індуковані надлишковою масою жирової тканини [6]. Жирова тканина, окрім функції енергетичного депо, є джерелом різних біологічно активних речовин, зокрема лептину, резистину, адіпонектину, фактору нерозриву пухлин- $\alpha$ , інтерлейкінів, вільних жирних кислот, інгібітора активатора плазміногена-1, трансформую-

чого фактора росту В, ангіотензиногена, які здійснюють вагомий внесок у розвиток ІР, ендотеліальної дисфункції та атерогенезу [7].

Метою роботи стало дослідити особливості вмісту циркулюючого інсуліну, лептину в крові у хворих на ЦД 2Т з ожирінням та ІХС; виявити можливий взаємозв'язок лептину з параметрами ІР.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Обстежено 38 хворих на ЦД 2Т з ІХС та ожирінням (середній вік  $(56 \pm 8,4)$  року, середня тривалість захворювання –  $(9,2 \pm 5,5)$  року, індекс маси тіла (ІМТ) =  $(35 \pm 2,8)$  кг/ $m^2$ ); 32 пацієнти з ЦД 2Т та ожирінням (без діагностованої ІХС); 12 хворих на ЦД 2Т з фізіологічним ІМТ (без верифікованої ІХС); 20 пацієнтів з ІХС та фізіологічним глюкозотолерантним тестом (ГТТ). Досліджувані групи були репрезентативними за віком та тривалістю захворювання ( $p > 0,05$ ). Контрольну групу склали 10 практично здорових людей.

Діагностику та визначення ступеня компенсації ЦД 2Т проводили згідно [8], а верифікацію діагнозу ІХС – згідно [9]. Для верифікації ожиріння розраховували ІМТ (співвідношення маси тіла (кг) до зросту ( $m^2$ )). Ожиріння діагностували у випадках збільшення ІМТ  $> 25-30$  кг/ $m^2$  [10]. Концентрацію глюкози в крові визначали глюкозооксидазним методом; імуноактивного інсуліну (ІПІ) за допомогою тест-наборів Immunotech Insulin IRMA (Чехія); лептину методом імуноферментного аналізу – тест-наборів DRG (Німеччина). Індекс гомеостатичної моделі оцінки IP (Homeostasis model assessment) (НОМА-IP) розраховували за формулою:  $G_0 \times Ins_0 / 22,5$ , де  $G_0$  – рівень глюкози в крові натще (ммоль/л),  $Ins_0$  – вміст ІПІ у крові натще (мкМО/мл). НОМА-індекс функції В-клітин (НОМА-ФБК) розраховували за формулою:  $Ins_0 \times 20 / (G_0 - 3,5)$ , де  $G_0$  – рівень глюкози в крові натще (ммоль/л),  $Ins_0$  – вміст ІПІ у крові натще (мкМО/мл).

Статистичний аналіз проводили за допомогою комп’ютерної програми “Статистика-6” [11]. Обстеження хворих проводили відповідно до вимог Хельсінської декларації (2004).

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** В результаті проведених досліджень встановлено, що у пацієнтів із ІХС та фізіологічним ГТТ рівень ІПІ не відрізняється від показників контролю ( $p > 0,05$ ). Вміст ІПІ у пацієнтів з ЦД 2Т без ІХС та фізіологічним ІМТ перевищував рівень ІПІ першої групи у 2 рази; а у хворих на ЦД 2Т з ожирінням та без ІХС рівень інсулінімії майже у 2,5 раза був більшим від показників ІПІ першої групи. У пацієнтів із ЦД 2Т з ожирінням та ІХС була найвираженнішою гіперінсулінемія (концентрація ІПІ збільшилася у 3 рази). Зміни концентрації ІПІ супроводжувались аналогічними порушеннями показників НОМА-IP. Зокрема, у хворих на ЦД 2Т з ІХС та ожирінням показники НОМА-IP та НОМА-ФБК були найвищі з-поміж груп пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу.

Аналізуючи показники лептину, виявлено, що найнижчі рівні лептину спостерігали у пацієнтів із IХС та фізіологічними ГТТ й IМТ. У хворих з ЦД 2Т без IХС та без ожиріння рівень лептину незначно відрізнявся від цього показника у першій групі. Про-

гресивне зростання вмісту лептину відзначали в третій групі, у яку ввійшли пацієнти з ЦД 2Т та ожирінням, а найвищий рівень лептину було зафіксовано у четвертій групі – у хворих на ЦД 2Т з IХС та ожирінням (табл. 1).

**Таблиця 1. Рівні циркулюючого інсуліну, лептину, НОМА-ІР та НОМА-ФБК в досліджуваних групах**

Показник	Контрольна група, n=10	Хворі на IХС, n=20	ЦД 2Т типу без IХС та без ожиріння, n=12	ЦД 2Т типу з ожирінням без IХС, n=32	ЦД 2Т типу з IХС та ожирінням, n=38
IMT, кг/м <sup>2</sup>	23,2±2,1	22,1±2,4 p>0,05	28,3±1,8 p<0,05 p <sub>1</sub> <0,05	33,2±2,6 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,01	35,1±2,8 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,01 p <sub>3</sub> >0,05
Глюкоза, ммоль/л	4,9±1,3	5,1±1,2 p>0,05	8,4±1,2 p<0,01 p <sub>1</sub> <0,01	9,2±1,6 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,01	8,7±1,5 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,01 p <sub>3</sub> <0,05
Інсулін, мкМО/мл	10,23±0,28	11,33±0,31 p>0,05	21,34±0,46 p<0,01 p <sub>1</sub> <0,01	26,31±0,36 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,01	34,25±0,35 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,01 p <sub>3</sub> >0,05
Лептин, нг/мл	1,46±0,28	2,42±0,26 p>0,05	4,2±0,35 p<0,01 p <sub>1</sub> <0,05	9,7±0,34 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,01	13,8±0,33 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,01 p <sub>3</sub> <0,05
НОМА-ІР	2,23±0,15	2,56±0,12 p>0,05	7,97±0,23 p<0,01 p <sub>1</sub> <0,01	10,75±0,21 p<0,01 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> <0,05	14,45±0,24 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,01 p <sub>3</sub> >0,05
НОМА-ФБК	146,14±3,12	141,41±3,09 p>0,05	87,11±2,21 p<0,01 p <sub>1</sub> <0,001	92,32±2,11 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,01	131,65±3,04 p<0,01 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> <0,001

Примітки: 1. p – відносно контрольної групи;

2. p<sub>1</sub> – відносно першої групи;

3. p<sub>2</sub> – відносно другої групи;

4. p<sub>3</sub> – між другою та третьою групами.

Отримані результати узгоджуються з даними літератури, які доводять, що концентрація лептину в осіб з надлишковою масою тіла збільшується прямо пропорційно до ступеня ожиріння [12].

Результати ряду досліджень свідчать, що в умовах фізіологічної норми збільшення концентрації циркулюючого інсуліну супроводжується збільшенням рівня лептину в крові, який за принципом оборотного зв'язку гальмує секрецію інсуліну, впливаючи на гіпоталамічні центри та В-клітини підшлункової залози. Таким чином, концентрації гормонів зрівноважують один одного. Вважається, що в осіб, схильних до розвитку ЦД 2Т, настає порушення системи рівноваги і, як наслідок, зростання вмісту лептину не сприяє пригніченню гіперсекреції інсуліну, а гіперінсулінемія стимулює ожиріння, що, у свою чергу, призводить до гіперлептинемії [13]. Прогресування IP сприяє зменшенню числа рецепторів лептину, що супроводжується компенсаторною гіперлептинемією [14].

При проведенні кореляційного аналізу встановлено, що серед груп пацієнтів спостерігають сильний

кореляційний зв'язок між показниками НОМА-ІР та концентрацією лептину у хворих із ЦД 2Т з IХС та ожирінням ( $r=0,75$ ); середньої сили кореляційний зв'язок – між НОМА-ІР та рівнем лептину у пацієнтів із ЦД 2 з ожирінням (без діагностованої IХС) ( $r=0,46$ ); в першій та другій групах пацієнтів кореляційний зв'язок між концентрацією лептину та показниками НОМА-ІР відсутній.

**Висновки** У хворих на ЦД 2Т з ожирінням та IХС спостерігають виразне підвищення циркулюючого IP у крові. У пацієнтів з ЦД 2Т та ожирінням IХС виявляється виражена гіперлептинемія. Збільшення показників IMT у хворих на ЦД 2Т поєднується із підвищеною концентрацією лептину в крові. Між концентраціями лептину та IP існує сильний кореляційний зв'язок.

**Перспективи подальших досліджень** Пошуки нових підходів до діагностики IP з врахуванням рівня лептину в пацієнтів з ЦД 2Т та IХС з ожирінням будуть перспективними для опрацювання шляхів ефективної патогенетичної терапії даної патології.

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Сакалош В. Ю. Перші підсумки всеукраїнського проекту для лікарів "Серцево-судинний ризик під контролем" / В. Ю. Сакалош // Медікс Антиєйджинг. – 2010. – № 2. – С. 40–42.
2. Аметов А. С. Ожирение и сердечно-сосудистые заболевания / А. С. Аметов, Т. Ю. Демидов, А. Л. Целиковская // Терапевтический архив. – 2005. – № 8. – С. 69–72.
3. Жигунова А. К. Ожирение как мультидисциплинарная проблема: диагностика, лечение и предупреждение осложнений / А. К. Жигунова // Укр. мед. журнал. – 2009. – № 3. – С. 47–53.
4. Амосова Е. Н. Сахарный диабет и ишемическая болезнь сердца / Е. Н. Амосова // Журн. АМН України. – 2000. – Т. 6, № 3. – С. 508–516.
5. Бутрова С. А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика и лечение / С. А. Бутрова // Русский мед. журнал. – 2008. – Т. 9, № 2. – С. 51–55.
6. Кучер А. Т. Лептин – новый гормон жировой ткани: значение в развитии ожирения, патологии сердечно-сосудистой системы и почек / А. Т. Кучер, А. В. Смирнов // Нефрология. – 2006. – Т. 9, № 1. – С. 9–19.
7. Шварц В. Жировая ткань как эндокринный орган / В. Шварц // Проблемы эндокринологии. – 2009. – Т. 55, №1. – С. 38–43.
8. Nathan D. M. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: update regarding thiasolidinediones: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes / D. M. Nathan, J. B. Buse // Diabetes Care. – 2008. – № 1. – Р. 173–175.
9. Скибчик В. А. Хронична серцева недостатність і цукровий діабет. Аналіз рекомендацій «Цукровий діабет, пре діабет і серцево-судинні захворювання» Європейського кардіологічного товариства та Європейської асоціації з вивчення діабету / В. А. Скибчик, Т. М. Соломенчук // Укр. мед. часопис. – 2007. – № 3. – С. 38–44.
10. Бутрова С. А. Висцеральное ожирение – ключевое звено метаболического синдрома / С. А. Бутрова // Методические рекомендации. – Москва, 2009. – 21 с.
11. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – К. : Морион, 2000. – 320 с.
12. Тузова О. В. Вміст лептину в сироватці крові хворих на цукровий діабет 2 типу з різною масою тіла / О. В. Тузова, Б. М. Маньковський // Ендокринологія. – 2006. – Т. 9, № 2. – С. 140–146.
13. Костіцька І. О. Патогенетичний зв'язок гіперлептинемії та інсульнорезистентності у хворих на цукровий діабет 2 типу / І. О. Костіцька // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2007. – № 2. – С. 59–66.
14. Мітченко О. І. Лептин у хворих з метаболічним синдромом. II. Характеристики лептину та рецепторів до лептину залежно від проявів метаболічного синдрому / О. І. Мітченко, В. Ю. Романов, Т. В. Беляєва // Укр. Кардіол. Журн. – 2009. – № 2. – С. 48–52.

Отримано 11.07.12