

Г.І. Суслик

ГІПЕРЛЕПТИНЕМІЯ ТА СТАН ІНСУЛІНОВОЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-го ТИПУ З ОЖИРІННЯМ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів

ВСТУП

Питання розвитку та прогресування метаболічного синдрому (МС), або синдрому інсуліно-резистентності (ІР), складають серйозну медико-соціальну проблему сучасності. Синдром ІР включає вісцеральне ожиріння, порушення толерантності до глюкози та/або цукровий діабет 2-го типу (ЦД-2), гіперінсулінемію (ГІ), артеріальну гіпертензію, атерогенну дисліпідемію та є важливим патофізіологічним підґрунтям розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ) [2, 4, 5]. Складові МС об'єднано в єдиний симптомокомплекс спільним патогенетичним порушенням – ІР і компенсаторною ГІ. ІР тісно пов'язано з вісцеральним ожирінням, а масу жирової тканини – з лептином, гормоном, який продукується адипоцитами [1]. Жирова тканина, крім функції енергетичного депо, є джерелом різних біологічно активних речовин, – зокрема, лептину, резистину, адипонектину, чинника некрозу пухлин альфа, інтерлейкінів, вільних жирних кислот, інгібітору активатора плазміногену-1, трансформуючого чинника росту бета, ангіотензиногену, – які роблять вагомий внесок у розвиток ІР, ендотеліальної дисфункції [6, 16]. Важливим регулятором секреції лептину є ГІ, яка розвивається внаслідок ІР. Адипоцити продукують лептин у відповідь на підвищення рівня інсуліну. Результати низки досліджень свідчать, що в умовах фізіологічної норми збільшення концентрації циркулюючого інсуліну супроводжується збільшенням рівня лептину в крові, який гальмує секрецію інсуліну, здійснюючи таким чином регуляцію гомеостазу за механізмом негативного зворотного зв'язку [9]. Вважається, що в осіб, схильних до розвитку ЦД-2, відбувається порушення гомеостатичних реакцій, внаслідок чого зростання вмісту лептину не пригнічує гіперсекреції інсуліну, а ГІ стимулює прогресування ожиріння, що, у свою чергу, призводить до гіперлептинемії. Приєднання та/або прогресування ІР сприяє зменшенню числа рецепторів лептину, що супроводжується компенсатор-

ною гіперлептинемією [3, 10, 12, 14]. Проте, незважаючи на велику кількість досліджень, присвячених вивченню патогенезу МС, на даний час недостатньо з'ясовано патофізіологічні зв'язки між лептином і станом ІР.

Мета дослідження – визначити рівні лептину та параметри ІР у хворих на ЦД-2 з ожирінням.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Обстежено 77 хворих на ЦД-2 з ожирінням (середній вік – $56 \pm 8,4$ року, середня тривалість захворювання – $9,2 \pm 5,5$ року, індекс маси тіла (ІМТ) – $35 \pm 4,6$ кг/м²); 32 пацієнти з ЦД-2 і фізіологічним ІМТ; 20 пацієнтів з абдомінальним ожирінням і фізіологічним глюкозотолерантним тестом (ГТТ). Досліджувані групи були порівнянними за віком і тривалістю захворювання ($p > 0,05$). Контрольну групу склали 10 практично здорових людей. Для верифікації ожиріння розраховували ІМТ (співвідношення маси тіла у кг до квадрата зросту у м²). Ожиріння діагностували згідно з [15]. Залежно від ступеня ожиріння пацієнтів розподілили на групи. До 1-ї групи увійшли обстежені з ЦД-2 і фізіологічним ІМТ. До 2-ї групи увійшли пацієнти з ЦД-2 і надмірною масою тіла. До 3-ї групи увійшли хворі на ЦД-2 з ожирінням 1-го ступеня. До 4-ї групи увійшли пацієнти з ЦД-2 та ожирінням 2-го ступеня, а до 5-ї групи – хворі на ЦД-2 з ожирінням 3-го ступеня.

Діагностику та визначення ступеня компенсації ЦД-2 проводили згідно з [16]. Концентрацію глюкози в крові визначали глюкозооксидазним методом; імунореактивного інсуліну (ІРІ) – за допомогою тест-наборів Immunotech Insulin IRMA (Чехія); лептину – методом імуноферментного аналізу за допомогою тест-наборів DRG (Німеччина). Індекс гомеостатичної моделі оцінки ІР (Homeostasis model assessment) – (HOMA-IP) розраховували за формулою: $G_0 \times \text{Ins}_0 / 22,5$, де G_0 – рівень глюкози в крові натще (ммоль/л), Ins_0 – вміст ІРІ у крові натще (мкМО/мл). У разі підвищення цього показника $> 2,77$ діагностували ІР.

НОМА-індекс функції бета-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 ІРІ у крові натще (мкМО/мл). Статистичний аналіз проводили за допомогою комп'ютерної програми "Статистика 6" [11]. Обстеження хворих виконували відповідно до вимог Гельсінської декларації (2004).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

У результаті проведених досліджень встановлено залежність між показниками концентрації лептину в крові та ІМТ. Зокрема, найнижчий рівень лептину відзначався у хворих на ЦД-2 із фізіологічною масою тіла. Зі збільшенням ступеня ожиріння у пацієнтів із ЦД-2 показники концентрації лептину в крові зростали прямо пропорційно до ІМТ, що узгоджується з даними інших наукових досліджень [12, 13] (табл. 1).

Вміст ІРІ у пацієнтів із ЦД-2 і фізіологічним ІМТ перевищував рівень ІРІ у пацієнтів з абдомінальним ожирінням і фізіологічним ГТТ у 2 рази; а у хворих на ЦД-2 з ожирінням інсулінемія була майже у 3 рази більшою за показники ІРІ у пацієнтів з абдомінальним ожирінням і фізіологічним ГТТ та у 1,3 рази більшою за інсулінемію у хворих з ЦД-2 і фізіологічним ІМТ.

Зміни концентрації ІРІ супроводжувались аналогічними зсувами показників НОМА-ІР. Зокрема, у хворих на ЦД-2 показники НОМА-ІР і НОМА-ФБК були найбільшими у пацієнтів із ЦД-2 та ожирінням і прямо пропорційно зростали з величиною ІМТ (табл. 2).

Зокрема, результати кореляційного аналізу свідчать про наявність кореляційного зв'язку між рівнями лептину та показниками вуглеводного обміну. Виявлено прямий кореляційний зв'язок між рівнями лептину та інсуліну ($p < 0,05$), лепти-

ну та індексами НОМА-ІР ($p < 0,01$). Результати наших досліджень узгоджуються з літературними даними про наявність кореляції між вмістом лептину та ІР [7, 8].

ВИСНОВКИ

1. У хворих на ЦД-2 з ожирінням спостерігається виражене підвищення рівня циркулюючого ІРІ у крові.

2. У хворих на ЦД-2 з ожирінням виявлено виражену гіперлептинемію, прямо пропорційну до величини ІМТ.

3. Між показниками концентрації лептину та ІРІ, лептину та НОМА-ІР існує сильний кореляційний зв'язок.

Перспективи подальших досліджень. Пошуки нових підходів до діагностики ІР з урахуванням рівня лептину у пацієнтів із ЦД-2 та ожирінням будуть перспективними для опрацювання шляхів ефективної патогенетичної терапії даної патології.

ЛІТЕРАТУРА

1. Аметов А.С. Влияние лептина на регуляцию массы тела / Consilium medicum: Журнал доказательной медицины для практикующих врачей. – 2001. – Т. 2, № 3. – С. 309-316.
2. Боднар П.М. Метаболічний синдром / П.М. Боднар, Л.О. Кононенко, Г.П. Михальчин // Журн. АМН України. – 2000. – Т. 6, № 4. – С. 677-685.
3. Боцюрко В.І. Роль лептинорезистентності у розвитку метаболічного синдрому / В.І. Боцюрко, І.О. Костіцька, І.Г. Бабенко // Ендокринологія. – 2006. – Т. 11, № 1. – С. 64-70.
4. Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика и лечение / С.А. Бутрова // Русский мед. журнал. – 2008. – Т. 9, № 2. – С. 51-55.
5. Бутрова С.А. Висцеральное ожирение – ключевое звено метаболического синдрома /

Таблиця 1

Рівні циркулюючого лептину залежно від ІМТ у пацієнтів досліджуваних груп ($M \pm m$)

Показники	ЦД-2 і фізіологічний ІМТ	ЦД-2 і надмірна маса тіла	ЦД-2 та ожиріння 1-го ст.	ЦД-2 та ожиріння 2-го ст.	ЦД-2 та ожиріння 3-го ст.
ІМТ, кг/м	23,58±0,10	29,03±0,36	32,57±0,30	36,71±0,47	43,04±1,68
Лептин, нг/мл	4,52±0,21	15,32±0,13 $p < 0,01$	23,11±0,21 $p < 0,001$ $p < 0,01$	34,12±0,28 $p < 0,001$ $p < 0,001$ $p < 0,01$	41,22±0,35 $p < 0,001$ $p < 0,001$ $p < 0,001$ $p < 0,01$

Примітка: p – відносно 1-ї групи, p_1 – відносно 2-ї групи, p_2 – відносно 3-ї групи, p_3 – між 4-ю та 5-ю групами.

Таблиця 2

Рівні циркулюючого інсуліну, НОМА-ІР і НОМА-ФБК у досліджуваних групах (М±m)

Показники	Контрольна група (n=10)	Абдомінальне ожиріння та фізіологічний ГТТ (n=20)	ЦД-2 без ожиріння (n=32)	ЦД-2 з ожирінням (n=77)
ІМТ, кг/м ²	24,2±1,1	32,1±2,4 p>0,05	25,3±2,6 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,01	35,2±4,8 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,01 p ₃ >0,05
Глюкоза, ммоль/л	4,9±1,3	5,1±1,2 p>0,05	9,2±1,6 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,01	8,7±1,5 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,01 p ₃ <0,05
Інсулін, мкМО/мл	10,23±0,28	11,33±0,31 p>0,05	26,31±0,36 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,01	34,25±0,35 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,01 p ₃ >0,05
НОМА-ІР	2,23±0,15	2,56±0,12 p>0,05	10,75±0,21 p<0,01 p ₁ <0,01 p ₂ <0,05	14,45±0,24 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,01 p ₃ >0,05
НОМА-ФБК	146,14±3,12	141,41±3,09 p>0,05	92,32±2,11 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,01	131,65±3,04 p<0,01 p ₁ <0,01 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001

Примітка: p – відносно контрольної групи, p₁ – відносно 1-ї групи, p₂ – відносно 2-ї групи, p₃ – між 2-ю та 3-ю групами.

- С.А. Бутрова // Методические рекомендации. – Москва, 2009. – 21 с.
- Глоба Є.В. Сучасні уявлення про гормони жирової тканини як чинники розвитку підвищення маси тіла та цукрового діабету 2 типу / Є.В. Глоба // Ендокринологія. – 2005. – Т. 9, № 1. – С. 78-88.
- Горшунська М.Ю. Корелятивні зв'язки лептину з інсулінорезистентністю у хворих на цукровий діабет 2 типу за умов глікемічної суб- та декомпенсації / М.Ю. Горшунська, Ю.І. Караченцев, Н.С. Красова // Проблеми ендокринної патології. – 2008. – № 1. – С. 5-13.
- Кіхтяк О.П. Особливості кореляційних зв'язків маркерів жирової інсулінорезистентності у хворих на цукровий діабет 2 типу / О.П. Кіхтяк // Ліки України. – 2011. – № 2. – С. 121-128.
- Кондрацкая И.Н. Уровень циркулирующего лептина в крови у больных с метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа // И.Н. Кондрацкая, К.П. Зак, Б.Н. Маньковский // Укр. кардіологічний журнал. – 2011. – № 4. – С. 28-34.
- Костіцька І.О. Патогенетичний зв'язок гіперлептинемії та інсулінорезистентності у хворих на цукровий діабет 2-го типу / І.О. Костіцька // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2007. – № 2. – С. 59-66.
- 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.
- Сергієнко В.О. Концентрація циркулюючого інсуліну та лептину, параметри інсулінової резистентності у хворих на цукровий діабет 2 типу з кардіоміопатією / В.О. Сергієнко // Буковинський медичний вісник. – 2009. – Т.13, № 2. – С. 41-47.
- Тузова О.В. Вміст лептину в сироватці крові хворих на цукровий діабет 2 типу з різною масою тіла / О.В. Тузова, Б.М. Маньковский // Ендокринологія. – 2006. – Т. 9, № 2. – С. 140-146.
- Урбанович А.М. Роль лептину у патогенезі захворювань, які супроводжуються інсулінорезистентністю / А.М. Урбанович // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2010. – № 1. – С. 57-62.
- Цаллагова Е.В. Ожирение. Клиника, диагностика, лечение / Е.В. Цаллагова // Москва, 2007. – 120 с.
- Шварц В. Жировая ткань как эндокринный орган

- ган / В. Шварц // Проблемы эндокринологии. – 2009. – Т. 55, №1. – С. 38-43.
17. *Nathan D.M.* Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: update regarding thiazolidinediones: 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. – P. 173-175.

РЕЗЮМЕ

Гиперлептинемия и состояние инсулиновой резистентности у больных сахарным диабетом 2-го типа с ожирением

Г.И. Суслик

Целью исследования было изучение концентрации лептина, параметров инсулинорезистентности у больных СД 2-го типа с ожирением. Обследованы 77 больных СД 2-го типа с ожирением, 32 пациента с СД 2-го типа и физиологическим ИМТ, 20 пациентов с абдоминальным ожирением и физиологическим глюкозотолерантным тестом. Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту и продолжительности заболевания. В крови больных определяли концентрацию иммунореактивного инсулина, лептина, показатели инсулинорезистентности. Установлено, что у больных СД 2-го типа с ожирением наблюдается отчетливое повышение уровня циркулирующего инсулина в крови. У больных СД 2-го типа

с ожирением выявлена выраженная гиперлептинемия, прямо пропорциональная ИМТ. Между концентрацией лептина и инсулина, лептина и HOMA-IR существует сильная корреляция.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, ожирение, лептин, инсулин, инсулинорезистентность.

SUMMARY

Hiperleptinemia and the state of insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus and obesity

G. Suslik

The aim of the study was to explore the features of the concentration of leptin, insulin resistance parameters in patients with type 2 diabetes mellitus and obesity. A total of 77 obese patients with type 2 diabetes mellitus and 32 patients with type 2 diabetes mellitus and physiological BMI, 20 patients with abdominal obesity and the physiological glucose-tolerance test were observed. The test groups were same by age and disease duration. The blood concentration of immunoreactive insulin, leptin in patients and insulin resistance indexes was determined. The distinct increase in blood circulating insulin in patients with type 2 diabetes mellitus and obesity was found. In patients with type 2 diabetes mellitus and severe obesity it was detected hiperleptinemia, which is in direct proportion with increasing BMI. There is a strong correlation between the concentration of leptin and insulin, leptin and HOMA-IR.

Key words: type 2 diabetes mellitus, obesity, leptin, insulin, insulin resistance.

Дата надходження до редакції 10.05.2012 р.