

О.М. Коваленко, І.М. Муравйова, І.Г. Чикалова, В.В. Коваленко*, О.В. Пронін

ЛІПІДНИЙ ОБМІН І ПОРУШЕННЯ ГОРМОНАЛЬНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ МАСИ ТІЛА У ЛІКВІДАТОРІВ АВАРІЇ НА ЧАЕС, ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-го ТИПУ

ДУ "Національний науковий центр радіаційної медицини" НАМН України,

*Національний авіаційний університет, Київ

ВСТУП

Дослідження останніх років підтверджують зростання частоти хвороб, пов'язаних із порушеннями обміну речовин усіх видів, надто вуглеводного та ліпідного [1-3]. Зокрема, серед учасників ліквідації наслідків аварії (УЛНА) на Чорнобильській атомній електростанції (ЧАЕС) та евакуйованих із зони відчуження у післяаварійні роки зареєстровано підвищену захворюваність на цукровий діабет (ЦД) [4, 5]. Провокуючим чинником розвитку в УЛНА на ЧАЕС метаболічного синдрому (МС) і цукрового діабету 2-го типу (ЦД-2), крім радіаційного впливу, також могла бути стресова реакція організму [1, 6, 7].

Компенсаторна гіперінсулінемія є одним з провідних механізмів формування МС, або синдрому інсулінорезистентності [8, 9]. Підвищений рівень вільних жирних кислот (ВЖК) на тлі ожиріння пригнічує утилізацію глюкози периферичними тканинами та сприяє розвитку цього синдрому. Крім того, надмірна концентрація ВЖК стимулює глюконеогенез у печінці, активуючи гени, які регулюють продукцію глюкози, та порушує чутливість печінки до інсуліну за рахунок гальмування сигнальної трансдукції під час зв'язування гормону з рецепторами [10]. За умов гіперліпоацидемії відбувається накопичення ліпідів та обмежується кліренс інсуліну в печінці [11, 12]. Для хворих на ЦД-2 з ожирінням та інсулінорезистентністю характерна дисліпопротеїнемія (надто – гіпертригліцеридемія), адже надлишок інсуліну стимулює ліпогенез та утворення ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) у печінці. Порушення обміну ліпідів є однією з причин розвитку макроангіопатій – атеросклерозу й ішемічної хвороби серця.

Метою даного дослідження було вивчення особливостей порушень ліпідного обміну, певних гормональних змін в УЛНА на ЧАЕС із різною масою тіла, хворих на ЦД-2.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Обстежено 101 особу (чоловіки), їх середній вік становив $56,4 \pm 0,8$ року. В усіх верифіковано діагноз "цукровий діабет 2-го типу" з тривалістю захворювання від 1 до 14 років. Діагноз ЦД встановлювали, якщо концентрація глюкози у плазмі крові натще (за умови попереднього голодування щонайменше 8-12 год.) становила $7,0$ ммоль/л і більше. Глікемію визначали глюкозооксидазним методом (норма – $3,3-6,0$ ммоль/л); рівень глікованого гемоглобіну (норма – $4,5-5,6\%$) – за допомогою відповідних наборів реактивів на напівавтоматичному біохімічному аналізаторі "Humalyzer Yuniior" (Німеччина). Серед обстежених 55 пацієнтів – УЛНА на ЧАЕС із поглинутими дозами $0,25-0,9$ Гр (група I, основна), 20 осіб – мешканці радіаційно забруднених територій із накопиченими (сумарними) дозами за післяаварійні роки у середньому $8,3$ сГр (група II). До контрольної групи увійшли 26 хворих на ЦД-2 – мешканців міста Києва (група III).

Визначали антропометричні показники (зріст і маса тіла, окружність талії та стегон); індекс маси тіла (ІМТ) розраховували за формулою, рекомендованою ВООЗ. Нормальним вважали ІМТ $18,5-24,9$ кг/м². Зі 101 пацієнта у 95 (94,1%) визначено надмірну масу тіла (ожиріння 0 ступеня, ІМТ – $25-29,9$ кг/м²) або ожиріння 1-го ступеня (ІМТ – $30-34,9$ кг/м²) і 2-го ступеня (ІМТ – $35-39,9$ кг/м²). Розподіл обстежених за ступенем ожиріння по групах I, II і III наведено на рис. 1.

Концентрації загального холестерину (ЗХС) і холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) досліджували у венозній крові натще, розраховували показник холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ), тригліцериди (ТГ) визначали з використанням стандартних наборів фірми "Лахема" (Чехія). Досліджували рівні інсуліну (референтні значення – $2,5-24,0$ мкОд/мл, чутливість набору – $0,5$ мкОд/мл)

і лептину (5,0-20,0 мкг/л, 0,05 мкг/л відповідно) методом імунорадіометричного аналізу (IRMA). Жоден із пацієнтів не приймав препаратів, що корегують порушення ліпідного обміну.

Дослідження мінеральної щільності кісткової тканини проводили за допомогою ультразвукового денситометра "Achilles+" (Lunar, США).

Результати досліджень вносили до комп'ютерної бази даних для подальшого статистичного аналізу з використанням програми Microsoft Excel-XP для Windows XP, Statistica v. 6.0 (Росія).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

В УЛНА на ЧАЕС, хворих на ЦД-2, частіше спостерігали надмірну масу тіла або ожиріння 1-го ступеня, на відміну від мешканців радіаційно забруднених територій та осіб контрольної групи, у яких частіше виявляли ожиріння 2-го ступеня (рис. 1).

За результатами аналізу показників ліпідно-

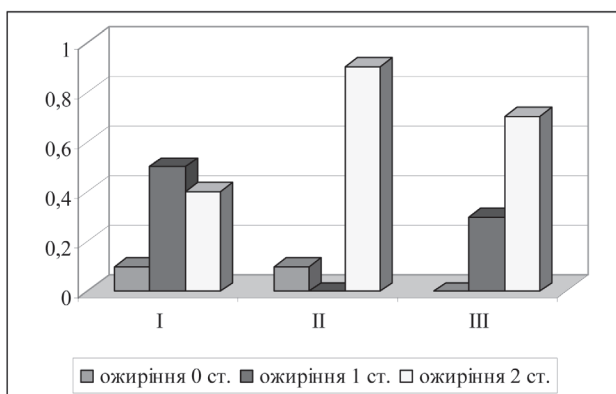


Рис. 1. Розподіл обстежених за ступенем ожиріння по кожній групі (I – УЛНА на ЧАЕС, II – мешканці радіаційно забруднених територій, III – контрольна група).

го обміну в осіб із ЦД-2 (табл. 1) виявлено їх значні розходження. Середні концентрації ЗХС у групах II і III, ЛПНЩ у групах I і III, ТГ у трьох групах були вищими за популяційну норму, тобто концентрація ЗХС, ЛПНЩ, ЛПВЩ, ТГ в усіх обстежених відповідала середньому та високому ризику ураження судин. Різницю в основних показниках ліпідного обміну між групами виявлено лише за рівнем ЗХС. В УЛНА на ЧАЕС його концентрація в крові була меншою, ніж в осіб контрольної групи ($p < 0,05$), рівні ЗХС у крові мешканців радіаційно забруднених територій та осіб контрольної групи істотно не різнилися. Статистично вірогідної різниці між групами у показниках ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ і ТГ не виявлено (табл. 1).

Як видно з таблиці, ІМТ в УЛНА був меншим, ніж у мешканців радіаційно забруднених територій і м. Києва ($p < 0,001$). В осіб контрольованої зони цей показник практично не відрізнявся від його значень у мешканців Києва. Між ІМТ і рівнями ХС ЛПНЩ і ТГ у мешканців радіаційно забруднених територій виявлено кореляційний зв'язок ($r = 0,50$; $p < 0,05$; $r = 0,57$; $p < 0,05$ відповідно), так само, як і в осіб контрольної групи ($r = 0,52$; $p < 0,05$; $r = 0,52$; $p < 0,05$ відповідно). В УЛНА такої залежності не знайдено. У цій групі визначено зв'язок між ІМТ і вмістом ТГ ($r = 0,44$; $p < 0,05$). Отже, звертає на себе увагу той факт, що в УЛНА на тлі меншого ІМТ концентрації атерогенних фракцій ліпопротеїнів (ХС ЛПНЩ і ТГ) не відрізнялися від аналогічних показників у мешканців радіаційно забруднених територій і Києва. Це означає, що властивий ЦД-2 комплекс порушень вуглеводного та ліпідного обмінів (зокрема – атерогенна дисліпідемія) виникає в УЛНА на тлі меншого надлиш-

Таблиця 1

Вік, індекс маси тіла, показники ліпідного обміну в групах пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу та інсулінорезистентністю ($M \pm m$)

Показник	Групи обстежених				
	I n=55	II n=20	p_{I-II}	III n=26	p_{I-III}
Вік, роки	57,1 $\pm$ 1,1	55,1 $\pm$ 1,5	>0,05	56,0 $\pm$ 1,9	>0,05
ІМТ, кг/м ²	29,8 $\pm$ 0,6	35,6 $\pm$ 0,8	<0,001	34,0 $\pm$ 0,7	<0,001
ЗХС, ммоль/л	5,1 $\pm$ 0,1	5,6 $\pm$ 0,2	<0,05	6,2 $\pm$ 0,3	<0,05
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,2 $\pm$ 0,01	1,2 $\pm$ 0,9	>0,05	1,3 $\pm$ 0,9	>0,05
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,4 $\pm$ 0,2	3,3 $\pm$ 0,2	>0,05	3,6 $\pm$ 0,2	>0,05
ТГ, ммоль/л	2,1 $\pm$ 0,1	2,6 $\pm$ 0,3	>0,05	2,2 $\pm$ 0,2	<0,05

Примітка: p_{I-II} , p_{I-III} – вірогідність різниці між відповідними групами.

ку маси тіла порівняно з іншими групами обстежених. Аналіз впливу глікемії на порушення ліпідного обміну виявив кореляційний зв'язок між вмістом HbA1c і ЗХС та ХС ЛПНЩ у контрольній групі ($r=-0,58$; $p<0,05$; $r=-0,57$; $p<0,05$); HbA1c і ХС ЛПВЩ – у мешканців радіаційно забруднених територій ($r=-0,51$; $p<0,05$). В УЛНА аналогічної залежності не спостерігали.

Визначено, що в усіх групах домінували атерогенні типи дисліпідемій за класифікацією ВООЗ: 2а, 2б, 3, 4, 5. Якщо за частотою типів 2а та 2б групи обстежених принципово не відрізнялися, то за кількістю випадків дисліпідемій типів 3, 4, 5 вони мали істотні відмінності. У контрольній групі ці типи дисліпідемії діагностовано у 19,2% випадків, у групах I і II – у 54,5% і 60,0% випадків відповідно. Дисліпідемії третього, четвертого, п'ятого типів характеризуються надлишком ТГ, який супроводжується збільшенням рівнів ліпопротеїнів низької та дуже низької щільності, що мають високий атерогенний потенціал (табл. 2).

Отже, порушення ліпідного обміну в обстежених хворих на ЦД-2 характеризувалися підвищеним вмістом у крові ТГ, низьким рівнем ХС ЛПВЩ і високим – ХС ЛПНЩ. Звертає на себе увагу значний відсоток дисліпідемій типів 3, 4, 5 у групі УЛНА. Виявлені порушення ліпідного спектра крові зумовлюють прискорення розвитку атеросклерозу у пацієнтів із ЦД-2. Необхідно відзначити, що підвищене проникнення ХС ЛПНЩ у судинну стінку у пацієнтів із хронічною гіперглікемією збільшує накопичення в крові глікованих протеїнів. У свою чергу, це стимулює вивільнення цитокінів (інтерлейкіну-1, чинника некрозу пухлин α), які активують запалення артеріальної стінки. Крім того, за декомпенсації ЦД в адипоцитах посилюється виділення ВЖК, які є "будівельним матеріалом" для ЛПДНЩ. Тому зрозуміло, що більшість пацієнтів із надмірною масою тіла та інсулінорезистентністю, які зазнали радіаційного впливу, по-

требують обов'язкової корекції ліпідного обміну з використанням медикаментозних засобів ще перед появою виражених клінічних проявів ЦД-2, на етапі виявлення гормонально-метаболических зсувів, характерних для початкових стадій метаболічного синдрому (рис. 2).

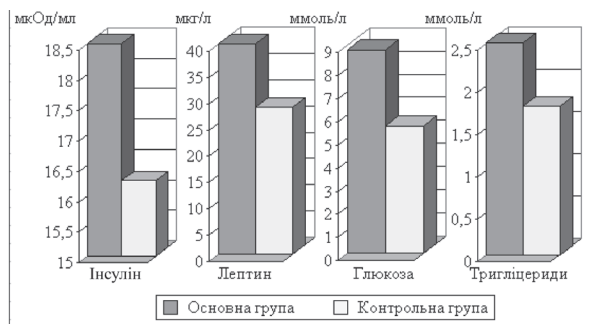


Рис. 2. Базальна концентрація інсуліну, лептину, глюкози та тригліцеридів в УЛНА на ЧАЕС із метаболічним синдромом (основна група) порівняно з неопроміненими особами (контроль).

У віддалені післяаварійні терміни в УЛНА з метаболічним синдромом (основна група), на відміну від осіб контрольної групи, гіперглікемія та гіпертригліцеридемія поєднувалися з високими базальними рівнями інсуліну та лептину, що свідчить про наявність двох взаємозалежних складових метаболічного синдрому – інсулінорезистентності та лептинорезистентності. Крім того, в обстежених з ІМТ понад 30 кг/м² виявлено і збільшення показника жорсткості кісткової тканини, що вказує на збільшення її мінералізації (рис. 3).

За даними опитування щодо сімейного анамнезу, в УЛНА на ЧАЕС не визначено обтяженої щодо ЦД-2 спадковості. Рання поява у ліквідаторів гормонально-метаболических порушень, що призводять до виникнення ЦД-2 та його судинних ускладнень, по суті, в узагальненому вигляді є радіаційним синдромом прискореного старіння [6], що погіршує якість і скорочує тривалість життя.

Таблиця 2

Типи дисліпідемії (за класифікацією ВООЗ) у групах обстежених, n (%)

Тип дисліпідемії	Групи обстежених		
	I	II	III
1	5 (9,1)	2 (10,0)	3 (11,5)
2а	11 (20,0)	4 (20,0)	10 (38,7)
2б	9 (16,4)	2 (10,0)	8 (30,8)
3, 4, 5	30 (54,5)	12 (60,0)	5 (19,2)

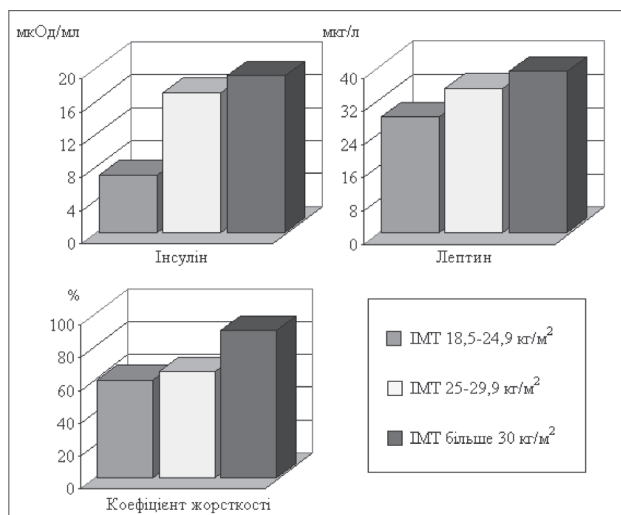


Рис. 3. Залежність базальних рівнів інсуліну та лептину в крові, жорсткості кісткової тканини від індексу маси тіла (ІМТ) в УЛНА на ЧАЕС із метаболічним синдромом.

ВИСНОВКИ

1. У хворих на ЦД-2 УЛНА на ЧАЕС з поглинутими дозами опромінення 0,25-0,9 Гр надмірна маса тіла була істотно меншою (у більшості випадків – передожиріння або ожиріння I ступеня) порівняно з мешканцями радіаційно забруднених територій і м. Києва, у яких частіше виявлялося ожиріння II ступеня.

2. На тлі меншої маси тіла зміни ліпідного спектра крові в УЛНА на ЧАЕС із ЦД-2 характеризувались вираженою атерогенною дисліпідемією, практично аналогічною такій у мешканців контамінованих територій і м. Києва.

3. У ліквідаторів із метаболічним синдромом гіперглікемія та гіпертригліцеридемія поєднувалися з підвищенням базальної концентрації в крові не лише інсуліну, а й лептину, що свідчить про наявність двох взаємопов'язаних складових цього синдрому – інсулінорезистентності та лептинорезистентності.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Ионизирующая радиация и инсулинорезистентность* / Н.А. Зуева, А.Н. Коваленко, А.С. Ефимов [и др.] – Київ: Здоров'я, 2004. – 200 с.
2. *Паньків В.І.* Організація та клінічна ефективність скринінгу цукрового діабету / В.І. Паньків // *Здоров'я України*. – 2006. – №16 (1). – С. 28-29.
3. *Сахарный диабет 2 типа: скрининг и факторы риска* / Н.А.Кравчун, А.В. Казаков, Ю.И. Караченцев [и др.]. – Харьков: Новое слово, 2010. – 256 с.
4. *Петунина Н.А.* Новое в профилактике сахарного диабета типа 2 / Н.А. Петунина // *Consilium medicum*. – 2007. – Т.1, №3. – С. 10-13.
5. *Лихоносов П.М.* Виявлення цукрового діабету серед дорослого населення міста Маріуполя / П.М. Лихоносов, Б.М. Маньковський // *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. – 2007. – №1 (18). – С. 53-59.
6. *Коваленко А.Н.* Системные радиационные синдромы / А.Н. Коваленко, В.В. Коваленко – Николаев: Изд-во НГГУ им. Петра Могилы, 2008. – 248 с.
7. *Каминский А.В.* Сахарный диабет и ожирение: клиническое руководство по диагностике и лечению / А.В. Каминский, А.Н. Коваленко – Киев: ТОВ "Салютіс", 2010. – 255 с.
8. *Cerutti F.* Insulin secretion and hepatic insulin clearance as determinants of hyperinsulinaemia in normotolerant grossly obese adolescents / F. Cerutti, C. Sacchetti, A. Bessone // *Acta Paediatr.* – 2006. – Vol.87, № 10. – P. 1045-1050.
9. *Collinet M.* Familial hyperproinsulinaemia due to a mutation substituting histidine for arginine at position 65 in proinsulin: identification of the mutation by restriction enzyme mapping / M. Collinet, M. Berthelon, P. Benit // *Eur. J. Pediatr.* – 2006. – Vol.157, № 6. – P. 456-460.
10. *Reaven G.* Obesity, insulin resistance, and cardiovascular disease / G. Reaven, F. Abbasi, T. McLaughlin // *Recent Prog Horm Res.* – 2006. – № 59. – P. 207-23.
11. *Jensen M.D.* Adipose tissue as an endocrine organ: implications of its distribution on free fatty acid metabolism / M.D. Jensen // *Eur. Heart J Suppl.* – 2006. – № 8. – P. 13-19.
12. *Sivitz W.I.* Lipotoxicity and glucotoxicity in type 2 diabetes: effects on development and progression / W.I. Sivitz // *Postgrad Med.* – 2006. – Vol.109, № 4. – P. 55-64.

РЕЗЮМЕ

Липидный обмен и нарушение гормональной регуляции массы тела у ликвидаторов аварии на ЧАЭС, больных сахарным диабетом 2-го типа

А.Н. Коваленко, И.Н. Муравьева, И.Г. Чикалова, В.В. Коваленко, А.В. Пронин

Целью исследования было изучение особенностей нарушения липидного обмена, определенных гормональных изменений на фоне различной массы тела у участников ликвидации последствий аварии (УЛПА) на ЧАЭС, больных сахарным диабетом 2-го типа (СД-2). Обследованы 101 человек (мужчины), средний возраст которых составил 56,4±0,8 года. У всех верифицирован диагноз СД-2 с длительностью заболевания от 1 до 14 лет. Среди обследованных 55 пациентов – УЛПА на ЧАЭС с поглоченными дозами 0,25-0,9 Гр (группа I), 20 человек – жители радиационно загрязненных территорий с накопленными (суммарными) дозами в среднем 8,3 сГр (группа II). В контрольную группу вошли 26 пациентов – жителей г. Киева (группа III). У УЛПА на ЧАЭС избыточная масса тела была существенно меньшей (в боль-

шинстве случаев – предожирение или ожирение I степени) по сравнению с жителями загрязненных территорий и г. Киева, у которых чаще определялось ожирение II степени. При меньшей массе тела изменения липидного спектра крови у УЛПА на ЧАЭС характеризовались выраженной атерогенной дислипидемией, практически аналогичной таковой у жителей загрязненных территорий и г. Киева. У УЛПА на ЧАЭС с метаболическим синдромом гипергликемия и гипертриглицеридемия сочетались с повышением базального уровня в крови не только инсулина, но и лептина, что свидетельствует о наличии двух взаимосвязанных составляющих этого синдрома – инсулинорезистентности и лептинорезистентности.

Ключевые слова: участники ликвидации последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции, метаболический синдром, сахарный диабет 2-го типа, липидный обмен, масса тела, инсулин, лептин.

SUMMARY

Lipid metabolism and hormonal disorder of weight regulation at Chernobyl Nuclear Power Plant accident liquidators with diabetes mellitus

O. Kovalenko, I. Muraviova, I. Chykalova, V. Kovalenko, O. Pronin

We investigated the feature of lipid metabolism and hormonal disorder against the background different weight in ChNPP accident liquidators with diabetes mellitus. 101 persons (male) were investigated, their mean age were $56,4 \pm 0,8$ years. Diabetes mellitus were verified in all persons with disease duration from 1 to 14 years. I group – 55 patients exposed with doses 0.25-0.9 Gy, 20 patients – exposed with doses 8.3 centiGy (II group); 26 no exposed patients in control group (III group). Overweight was substantially smaller in I group and determined in most cases as pre-obesity and obesity I grade, while in II and III group were determined obesity II grade. Pathological changes of lipid metabolism in I group blood tests were characterized apparent atherogenic dislipoproteinemia which was similar in II and III group in considerable contribution of triglycerides, 3-5 phenotype with high atherogenic potential. As compared with III group hyperglycemia and hypertriglyceridemia in I group combined with increase of basal level of insulin and leptin which indicated that syndrome have two components – insulin resistance and leptin resistance.

Key words: liquidators, Chernobyl nuclear power plant, metabolic syndrome, diabetes mellitus, lipid metabolism, weight, insulin, leptin.

Дата надходження до редакції 17.01.2012 р.