

О.С. Ларін, Н.В. Горб, Т.С. Костюк, В.О. Малижев, О.Б. Третяк, М.С. Черенько, Л.В. Щекатурова

## ФУНКЦІОНУВАННЯ ЖИРОВОЇ ТКАНИНИ В ОГРЯДНИХ ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ ІЗ СИНДРОМОМ ДІАБЕТИЧНОЇ СТОПИ

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

### ВСТУП

Наразі вже не викликає сумніву той факт, що біла жирова тканина є дуже динамічним ендокринним органом із плейотропною функцією. Адипоцити продукують низку чинників, які беруть участь у процесах регуляції енергетичного балансу, інсулінової чутливості, імунної відповіді та стану кровоносних судин. За останнє десятиріччя багатьма дослідженнями було доведено вирішальну роль прозапальних цитокінів (ТНФ-альфа, ІЛ-6, ІЛ-8) і специфічних ліпоцитокінів (лептин, адипонектин, резистин), що продукуються жировою тканиною, також і у розвитку цукрового діабету 2-го типу (ЦД-2) [1, 2]. Незважаючи на це, а також на те, що низка біологічно активних сполук жирової тканини мають прозапальний потенціал і є маркерами реакції гострої фази [3, 4], мало відомо про їх можливу участь у формуванні нейропатичних виразок в осіб, хворих на діабет. Саме тому метою даного дослідження було визначення характеру цитокін-продукуючої функції жирової тканини за синдрому діабетичної стопи в огрядних хворих на цукровий діабет 2-го типу.

### МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Роботу виконано із залученням огрядних хворих на ЦД-2, розподілених на 2 репрезентативні групи: першу складала хворі без ознак діабетичних ускладнень (22 пацієнти), а другу — з наявністю синдрому діабетичної стопи із тривалістю запального процесу щонайбільше 2 тижні (18 осіб). До контрольної групи увійшли 13 осіб відповідного віку та статі без порушень вуглеводного обміну, але з ожирінням. Дослідження проводили на момент звертання хворих по медичну допомогу. Перед цим усі вони перебували на лікуванні метформіном.

Вік хворих із синдромом діабетичної стопи коливався від 41 до 68 років. Запальна нейропатична виразка найчастіше локалізувалася на плантарній поверхні метатарзальної ділянки плеснових кісток і пальцях, у 2 випадках — на п'ятці. За глибиною

пошкодження тканин виразки в основному мали 1-й ступінь тяжкості, і лише у 3 хворих визначалася глибока виразка 2-го ступеня тяжкості за класифікацією Вагнера [5]. Діаметр ран коливався в межах 1,6–4,8 см.

Стан вуглеводного обміну вивчали за показниками рівня глюкози у крові натще та протягом дня, до і після приймання їжі. Додатково вимірювали відсоток глікованого гемоглобіну (HbA1c), а також рівень інсуліну. Стан ліпідного обміну характеризували за показниками вмісту в крові холестерину, тригліцеридів, ЛПНЩ і ЛПВЩ. Для аналізу гемостазу використовували тести, що характеризують зсідання крові: визначали час зсідання крові, кількість тромбоцитів і вміст фібриногену в периферичній крові. Враховували також значення артеріального тиску, індекс маси тіла (ІМТ), відносний вміст сироваткових білків і дані гематологічних і біохімічних досліджень. Зазначені вище показники, крім інсуліну, отримано в клінічній лабораторії за загальноприйнятими методами.

Вміст інсуліну, прозапальних цитокінів і ліпоцитокінів визначали імуноферментним методом із використанням імуноферментного аналізатора IEMS Reader MF (Labsystems, Німеччина) за допомогою стандартних наборів згідно з методиками відповідних фірм. Лептин, інсулін визначали за допомогою діагностиків фірми DRG diagnostics (Німеччина), адипонектин, резистин — Bio Vendor (Чехія), PAI-1 — Technoclone GMBH (Австрія), VCAM-1 — Bender MedSystem (Австрія), інтерлейкін-8 — BAT «Цитокін» (РФ), ТНФ-альфа — BAT «Протеїновий контур» (РФ).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням критерію Стьюдента, вважаючи відмінність вірогідною за довірчої ймовірності, меншої від 0,05. Усі розрахунки виконано з використанням стандартної комп'ютерної програми [6].

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Як зазначалося вище, наведені дослідження

охоплювали 40 хворих на цукровий діабет 2-го типу, з яких у 18 діагностовано синдром діабетичної стопи. Контрольну групу склали 13 донорів без ознак порушень вуглеводного обміну, але з наявністю ожиріння, яке за даними вимірювання ІМТ практично не відрізнялося від ступеня огрядності хворих на ЦД-2 (табл. 1). Тривалість діабету у пацієнтів суттєво різнилася, що пов'язано з відомим терміном формування ускладнень цукрового діабету, включаючи й синдром діабетичної стопи. Слід відзначити також і знайдені відмінності у величинах артеріального тиску. У хворих із коротким терміном хвороби зареєстровано вірогідне ( $p < 0,05$ ) підвищення як систолічного, так і діастолічного тиску, тоді як у пацієнтів із синдромом діабетичної стопи ці показники були на рівні осіб контрольної групи. Останнє пояснюється тривалим використанням хворими антигіпертензивних препаратів, зокрема інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту. В осіб без ускладнень, які хворіли на ЦД у середньому 1,6 року, відзначено високий рівень АЛТ ( $p < 0,05$ ).

В усіх хворих на діабет знайдено суттєве підвищення як прандіальної, так і постпрандіальної глікемії ( $p < 0,05$ ) паралельно з високим вмістом глікового гемоглобіну ( $p < 0,05$ ), що свідчить про декомпенсацію вуглеводного обміну (табл. 2). Натомість ми не виявили характерних для діабету змін вмісту в крові тригліцеридів і загального холестерину. Лише у хворих із синдромом діабетичної стопи відзначено зменшення вмісту ЛПНЩ ( $p < 0,05$ ) і підвищення концентрації ЛПВЩ ( $p < 0,05$ ). Також слід від-

Таблиця 1  
Клініко-лабораторна характеристика обстежених

Показники	Донори (n=13)	Хворі на ЦД 2-го типу	
		без ускладнень (n=22)	із синдромом діабетичної стопи (n=18)
Чол./жінки	6/7	15/7	11/7
Вік, роки	46,0±5,1	52,2±2,4	59,9±2,7*
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	35,3±1,7	32,7±1,3	32,0±1,1
Тривалість ЦД, роки	–	1,6±0,3	12,2±2,0**
АТ, мм рт. ст.	135±6,0 / 84±3,8	147±4,5 / 94±2,5*	140±5,0 / 82±2,3**
АЛТ, ммоль/л	26,2±2,6	37,3±4,6*	21,6±3,2**
АСТ, ммоль/л	22,5±2,1	29,3±2,8	21,0±2,2**

Примітка: різниця вірогідна ( $p < 0,05$ ) \* — порівняно з донорами; \*\* — порівняно з хворими на ЦД-2 без ускладнень.

Таблиця 2

## Метаболічні показники периферичної крові обстежених

Показники	Донори (n=13)	Хворі на ЦД 2-го типу	
		без ускладнень (n=22)	із синдромом діабетичної стопи (n=18)
Глікемія натще, ммоль/л	5,4±0,15	9,1±0,7*	8,6±0,9*
Глікемія постпрандіальна, ммоль/л	5,8±0,2	10,3±0,8*	9,9±0,6*
HbA1c, %	5,5±0,1	8,5±0,4*	8,7±0,5*
Інсулін, мкМО/мл	18,4±5,0	18,7±3,2	22,2±4,0
Холестерин, ммоль/л	6,0±0,4	5,5±0,2	5,5±0,4
Тригліцериди, ммоль/л	2,1±0,3	2,5±0,4	2,2±0,4
ЛПНЩ, ммоль/л	3,6±0,2	3,2±0,2	2,9±0,3*
ЛПВЩ, ммоль/л	1,1±0,07	1,1±0,1	1,6±0,3**

Примітка: різниця вірогідна ( $p < 0,05$ ) \* — порівняно з донорами; \*\* — порівняно з хворими на ЦД-2 без ускладнень.

значити, що в усіх пацієнтів рівень інсуліну у периферичній крові не відрізнявся від такого в контролі. Отже, декомпенсацію вуглеводного обміну у них не обумовлено інсулінемією, а вона є наслідком розвитку характерної для діабету інсулінорезистентності.

У табл. 3 наведено результати гематологічного обстеження пацієнтів.

Найбільш виражені зміни знайдено у хворих із синдромом діабетичної стопи. Так, у них відзначено вірогідне зменшення кількості еритроцитів, гемо-

Таблиця 3  
Гематологічні показники в обстежених

Показники	Донори (n=13)	Хворі на ЦД 2-го типу	
		без ускладнень (n=22)	із синдромом діабетичної стопи (n=18)
Еритроцити, 10 <sup>2</sup> /л	4,8±0,13	5,1±0,2	4,5±0,1**
Гемоглобін, г/л	141,0±6,0	152,2±4,2	130,4±4,1**
ШЗЕ, мм/год.	10,5±1,8	13,2±1,9	26,9±3,2* **
Гематокрит	39,7±1,1	42,3±1,0	38,2±1,4**
Тромбоцити, 10/л	252,0±20,5	217,0±8,2	259,0±20,8

Примітка: різниця вірогідна ( $p < 0,05$ ) \* — порівняно з донорами; \*\* — порівняно з хворими на ЦД-2 без ускладнень; ШЗЕ — швидкість зсідання еритроцитів.

глобіну та падіння гематокриту порівняно з даними в осіб без діабетичних ускладнень ( $p < 0,05$ ), реєструвалося й збільшення швидкості зсідання еритроцитів ( $p < 0,05$ ). Водночас кількість тромбоцитів у плазмі крові в усіх групах обстежених суттєво не змінювалася.

Важливі, на наш погляд, дані отримано щодо вмісту сироваткового альбуміну (табл. 4). За несуттєвих змін концентрації загального білка знайдено вірогідне зниження вмісту альбуміну у хворих із синдромом діабетичної стопи ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 4

**Вміст сироваткового альбуміну в обстежених**

Показники	Донори (n=13)	Хворі на ЦД 2-го типу	
		без ускладнень (n=22)	із синдромом діабетичної стопи (n=18)
Загальний білок, г/л	74,2±1,1	72,1±3,1	73,0±1,0
Альбумін, г/л	43,5±0,8	43,5±0,5	41,0±0,5*

Примітка: \* – вірогідна різниця ( $p < 0,05$ ) з показником хворих на ЦД-2 без ускладнень.

Як видно з таблиці 5, за цукрового діабету 2-го типу і наявності синдрому діабетичної стопи відбувається пошкодження процесів зсідання крові, що проявляється суттєвим збільшенням часу початку зсідання капілярної крові та подовженням терміну його закінчення ( $p < 0,05$ ). На цьому тлі відбувається вірогідне збільшення вмісту сироваткового фібриногену та невірогідне зменшення концентрації у периферичній крові ПАІ-1.

Таблиця 5

**Час зсідання крові та вміст деяких чинників зсідання крові в обстежених**

Показники	Донори (n=13)	Хворі на ЦД 2-го типу	
		без ускладнень (n=22)	із синдромом діабетичної стопи (n=18)
Початок зсідання крові, с	143,0±6,6	201,1±8,4	248,5±34,0*
Кінець зсідання крові, с	233,0±13,0	290,2±20,4	329,4±35,7*
Фібриноген, г/л	310,6±19,1	302,2±14,8	354,0±12,2 **
ПАІ-1, нг/мл	19,5±2,4	19,1±3,2	11,3±1,1

Примітка: різниця вірогідна ( $p < 0,05$ ) \* — порівняно з донорами; \*\* — порівняно з хворими на ЦД-2 без ускладнень.

Подальші дослідження були спрямовані на визначення прозапальних цитокінів і ліпоцитокінів (табл. 6). Найбільша концентрація лептину визначалася в осіб контрольної групи, вміст його у крові хворих на діабет суттєво знижувався незалежно від наявності діабетичних ускладнень ( $p < 0,05$ ). Даний факт можна пояснити відомою залежністю синтезу лептину від маси жирової тканини, яка за даними ІМТ була найвищою саме у донорів. Щодо інших ліпоцитокінів — резистину та адипонектину — спостерігалася протилежна ситуація. Найбільша концентрація їх визначалася у хворих із синдромом діабетичної стопи ( $p < 0,05$ ). Із прозапальних цитокінів лише рівень ІЛ-8 суттєво підвищився у хворих із синдромом діабетичної стопи ( $p < 0,05$ ). Вміст ТНФ-альфа залишався високим в усіх обстежених.

Таблиця 6

**Вміст цитокінів у периферичній крові обстежених**

Показники	Донори (n=13)	Хворі на ЦД 2-го типу	
		без ускладнень (n=22)	із синдромом діабетичної стопи (n=18)
Лептин, нг/мл	3051±530	1661±343*	1887±396*
Резистин, нг/мл	4,8±0,5	4,9±0,4	6,4±0,6* **
Адипонектин, мкг/мл	0,55±0,09	0,4±0,03	0,9±0,3**
ТНФ- $\alpha$ , пкг/мл	9,6±3,08	7,55±2,1	8,1±2,4
ІЛ-8, пкг/мл	53,7±5,7	66,3±10,9	82,9±11,0*
VCAM-1, нг/мл	24,7±2,7	34,5±8,2	36,7±3,2*

Примітка: різниця вірогідна ( $p < 0,05$ ) \* — порівняно з донорами; \*\* — порівняно з хворими на ЦД-2 без ускладнень.

Важливо також було дослідити і вміст у крові адгезійної молекули VCAM-1. Цей показник свідчить про можливе ушкодження судин та є маркером розвитку реакції «гострої фази». Як видно з табл. 6, концентрація VCAM-1 підвищується у хворих на цукровий діабет, надто за наявності нейропатичної виразки ( $p < 0,01$ ).

**ВИСНОВКИ**

В усіх обстежених зареєстровано характерні ознаки дисліпідемії, а саме: деяке підвищення у крові вмісту тригліцеридів, холестерину та ЛПНЩ і зниження рівня ЛПВЩ. Натомість хворі на ЦД-2 з та без синдрому діабетичної стопи відрізнялися між собою за вмістом у крові цитокінів, що продукують-

ся жировою тканиною. Так, за незмінної концентрації лептину у пацієнтів із синдромом діабетичної стопи відбувається суттєве підвищення вмісту резистину, адипонектину та інтерлейкіну-8. Паралельно знайдено ознаки активації гострофазової відповіді організму хворих на діабетичну виразку, про що свідчить високий рівень фібриногену та VCAM-1 з одночасним зниженням кількості сироваткового альбуміну.

Отримані дані дозволили встановити більший ступінь дисфункції жирової тканини у хворих на ЦД-2 із синдромом діабетичної стопи, що передбачає певну участь біологічно активних продуктів ліпоцитів у генезі цього ускладнення діабету. Визначення конкретної їх ролі в патогенезі ускладнень цукрового діабету, на наш погляд, є актуальною задачею діабетології. Особливу увагу слід звернути на зміни синтезу резистину та адипонектину.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Малижев В.О., Анастасій Л.В., Ларін О.С., Неборачко М.В., Гирявенко О.Я. Ліпоцитокіни в генезі цукрового діабету 2-го типу // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. — 2005. — № 1(10). — С.3-25.
2. Чуприева С.Ю., Глухов Н.В., Зайчик А.М. Жировая ткань как эндокринный регулятор (обзор литературы) // Вестник Санкт-Петербургского университета. — 2008. — Вып.1 — С. 32-43.
3. Piskup J.S., Crook M.A. Is type II diabetes mellitus a diseases of the innate immune system? // Diabetologia. — 1998. — Vol. 41. — P. 1241-1248.
4. Nylen E.S., Alarifi A.A. Humoral markers of severity and prognosis of critical illness // Best Practice & Research Clin. Endocrinol. and Metabolism. — 2001. — Vol. 15. — № 4. — P. 553-573.
5. Wagner F.W. Algorithms of diabetic foot care // In: Levin M.E., O'Neil L.W., eds. The Diabetic Foot, 2nd edn. St. Louis: Mosby Yearbook. — 1983. — P. 291-302.
6. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. — К.: Морион, 2000. — 320 с.

#### РЕЗЮМЕ

##### Функционирование жировой ткани у тучных больных сахарным диабетом 2-го типа с синдромом диабетической стопы

**А.С. Ларин, Н.В. Горб, Т.С. Костюк, В.А. Малыжев, Е.Б. Третьяк, М.С. Черенько, Л.В. Щекатурова**

В работе проведено исследование уровня липоцитокінов в сыворотке крови больных сахарным диабетом 2-го типа с ожирением на начальном этапе формирования синдрома диабетической стопы. Установлено, что нейропатическая язва сопровождается достоверным повышением содержания в периферической крови адипонектина и резистина при сохранении уровня лептина в пределах показателей у больных диабетом без данного осложнения. Выявленные изменения происходили на фоне активации острофазного ответа организма, на что указывает высокое содержание в крови интерлейкина-8, фибриногена, адгезивной молекулы VCAM-1 и снижение количества сывороточного альбумина.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2-го типа, ожирение, синдром диабетической стопы, липоцитокіны, маркеры острой фазы.

#### SUMMARY

##### Functioning of adipose tissue in obese patients with type 2 diabetes mellitus and diabetic foot syndrome

**O. Larin, N. Gorb, T. Kostyuk, V. Malyzhev, O. Tretyak, M. Cherenko, L. Schekaturova**

Investigation of lipocytokine level in blood serum of patients with type 2 diabetes mellitus and obesity at the first stage of diabetic foot syndrome formation was done. It was found that neuropathic ulcer is accompanied by significant increase of adiponectin and resistin in peripheral blood along with leptin level as in patients with diabetes mellitus without this complication. Changes shown were against a background of acute phase activation that demonstrated by high content of blood interleukin-8, fibrinogen, molecule of adhesion VCAM-1 and decrease of serum albumin quantity.

**Key words:** type 2 diabetes mellitus, obesity, diabetic foot syndrome, lipocytokines, markers of acute phase.

Дата надходження до редакції 23.07.2010 р.