

УДК: [616.37-002.2+616.379-008.64]-078:57.083.3'175.8

Апелин, фактор некроза опухоли- α и функциональное состояние поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом и при его сочетании с сахарным диабетом типа 2

Л.В. Журавлева, Ю.А. Шеховцова

Харьковский национальный медицинский университет

Резюме

Цель исследования - изучение взаимосвязей между плазменными концентрациями апелина, фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) и показателями функционального состояния поджелудочной железы (ПЖ) у больных хроническим панкреатитом (ХП) и при его сочетании с сахарным диабетом типа 2 (СД2) в зависимости от трофологического статуса. **Материалы и методы.** Было обследовано 76 больных ХП и при его сочетании с СД2 - с нормальной массой тела и повышенной массой тела, а также 20 практически здоровых лиц. **Результаты и обсуждение.** Установлена связь между уровнями апелина, ФНО- α и показателями функционального состояния ПЖ в группах больных с коморбидной патологией. Отмечено достоверное повышение плазменных уровней апелина и ФНО- α , а также ухудшение показателей функционального состояния ПЖ во всех группах больных по сравнению с контрольной и наиболее выраженными изменениями у больных с коморбидной патологией и повышенной массой тела. **Выводы.** Гиперапелинемия и гипер-ФНО- α -емия, их прямое взаимодействие, а также связь этих адипоцитокинов с показателями функционального состояния ПЖ могут влиять на прогрессирование патологического процесса в ПЖ, регулируя метаболические нарушения в ней у больных ХП на фоне СД2, причем эти процессы усугубляются при повышенной массе тела.

Ключевые слова: хронический панкреатит, сахарный диабет типа 2, повышенная масса тела, апелин, ФНО- α .

Хронический панкреатит (ХП) привлекает особый интерес панкреатологов, гастроэнтерологов, эндокринологов и является одной из

наиболее важных медико-социальных проблем, поскольку приводит к ухудшению качества жизни, инвалидизации и росту смертности этой категории больных [1, 9].

Отмечено, что с наличием и повышением степени ожирения и тяжести инсулинорезистентности (ИР) возрастает риск развития ХП [2, 6, 11].

Наряду с известными патогенетическими факторами развития ХП, существует ряд факторов, которые изучены недостаточно, среди них - гормоны жировой ткани (адипокины). Влияние отдельных адипокинов на функциональное состояние поджелудочной железы (ПЖ), развитие ХП, особенно в сочетании с сахарным диабетом типа 2 (СД2), активно изучается в последние годы [5, 12, 18, 19, 20]. Апелин и ФНО- α - адипоцитокينات, известные как своей способностью регулировать обменные процессы, так и свойствами непосредственного влияния на функциональное состояние ПЖ путем осуществления про- и противовоспалительного и про- и антифиброгенного действия в панкреатоцитах [15, 16, 17]. Они могут рассматриваться как объединяющее звено между метаболическими расстройствами в организме и развитием патологических изменений в ПЖ у больных ХП с сопутствующим СД2 [13, 14, 21, 22, 23]. Поэтому перспективным направлением является тщательное исследование участия гормонов жировой ткани в патогенезе ХП, в частности при сочетании с СД2 и ожирением. Своевременное выявление вышеуказанных нарушений способствует улучшению результатов диагностики данной патологии ПЖ у больных как с изолированным ХП, так и с коморбидной патологией.

Цель исследования - изучение взаимосвязей между плазменными концентрациями апелина, ФНО- α и показателями функционального состояния ПЖ у больных ХП и при его сочетании с СД2 в зависимости от трофологического статуса.

Материалы и методы исследования.

В условиях гастроэнтерологического и эндокринологического отделений КУОЗ «Областная клиническая больница – центр экстренной медицинской

помощи и медицины катастроф» г. Харькова было обследовано 76 больных (45 мужчин, 31 женщина, средний возраст $58,01 \pm 1,25$ лет), которые были распределены на 3 группы: 1 группа (n=14) – больные с изолированным ХП с нормальной массой тела, 2 группа (n=20) – больные ХП в сочетании с СД2 и нормальной массой тела и 3 группа (n=42) – больные ХП в сочетании с СД2 и повышенной массой тела. Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц.

Постановка диагноза СД2 осуществлялась в соответствии классификации нарушений гликемии (ВОЗ, 1999) на основании результатов комплексного клиничко-лабораторного, биохимического обследования с помощью стандартных общепринятых методик [10]. Уровень гликозилированного гемоглобина у всех исследуемых больных СД2 определялся $< 8,5\%$.

Оценку трофологического статуса проводили по рекомендациям ВОЗ (1997). Согласно индексу Кетле, нормальная масса тела была констатирована при индексе массы тела (ИМТ) от 18,5 до 24,9 $\text{кг}/\text{м}^2$, повышенная масса тела определялась при $\text{ИМТ} \geq 25 \text{ кг}/\text{м}^2$.

Диагноз ХП формулировался согласно с классификацией МКБ-10, 1998 г. (К 86.0 – Хронический панкреатит). Установка и верификация диагноза ХП проводилась на основании стандартов обследования больных с гастроэнтерологической патологией согласно приказам МОЗ Украины № 271 от 13.06.2005г. и №1051 от 28.12.2009г. [3, 7]. Для верификации диагноза ХП применяли стандартные биохимические и инструментальные методы исследования, которые позволили оценить функциональное состояние ПЖ. Уровни α -амилазы и С-реактивного белка (СРБ) определялись биохимическим методом (набор реактивов «Филисит», Украина).

Критерии исключения при проведении исследования: наличие у больных онкологической патологии, тяжелых сопутствующих нефропатий, алкоголизма, хронического калькулезного холецистита, тяжелой кардиальной патологии, наличие нейropsychической патологии, которая могла бы повлиять на комплаенс между пациентом и доктором, отсутствие информационного согласия пациента

на участие в исследовании.

Степень выраженности внешнесекреторной недостаточности ПЖ (ВНПЖ) определялась по уровню фекальной панкреатической эластазы-1 (иммуноферментный метод, набор ScheBo-Tech, Gissen, Germany).

Всем больным провели ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости по стандартным методикам.

Уровень аполипептида (С-терминального пептида) определялся иммуноферментным методом с помощью набора реактивов «Raybiotech» (USA), ФНО- α - иммуноферментным методом с помощью набора реактивов «Вектор-бест» (Россия).

Статистическую обработку результатов исследований осуществляли с помощью дисперсионного и корреляционного анализа с использованием пакета программ STATISTICA версия 6.0.

Применение дисперсионного анализа предполагает нормальность распределения переменных и однородность их дисперсий в каждой группе сравнения. Нормальность распределения рассматриваемых переменных проверялась с помощью критерия Шапиро-Уилкса [4], а однородность дисперсий – критерием Левена [4]. Хотя последнее условие не было выполнено, принимая во внимание робастность (нечувствительность к различным отклонениям и неоднородностям в выборке) дисперсионного анализа, а именно, возможность его применения даже при некотором нарушении исходных предположений, были проведены оценки выборочных средних переменных. При этом межгрупповые сравнения выполнялись с использованием критерия Тьюки для неравных объемов выборок.

Поскольку условие однородности дисперсий в группах сравнения не выполнялось, для проверки полученных результатов использовался и непараметрический критерий Краскела-Уоллиса [8], когда сравнения средних в нескольких группах проводилось при сравнении рангов для всех групп. Оба подхода показали полное совпадение.

Результаты исследования и обсуждение.

Отмечено достоверное ($p < 0,05$) повышение уровней апеллина и ФНО- α у всех обследованных больных по сравнению с группой контроля. При этом наиболее высокие показатели отмечались в 3 группе больных, которые значимо ($p < 0,05$) отличались от показателей адипоцитокинов в 1 и 2 группах (табл. 1).

Таблица 1. Состояние адипоцитокинов у больных хроническим панкреатитом и при его сочетании с сахарным диабетом 2 типа в зависимости от трофологического статуса

Группа	Уровень апеллина, пг/мл	Уровень ФНО- α , пкг/мл
Контрольная группа (n=20)	171 \pm 8,2	17,2 \pm 1,2
1 группа (n=14) — ХП	254,5 \pm 18,7*	47,4 \pm 6*
2 группа (n=20) — ХП + СД2 с нормальной массой тела	310,2 \pm 13,2*/#	54,4 \pm 5,1*
3 группа (n=42) — ХП + СД2 с повышенной массой тела	369 \pm 17,1*/#/*)	85,8 \pm 7,5*/#/*)

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении с группой контроля

- $p < 0,05$ при сравнении с 1 группой

*) - $p < 0,05$ при сравнении со 2 группой

Оценивая показатели функционального состояния ПЖ (табл. 2), было выявлено достоверное ($p < 0,05$) повышение всех показателей по сравнению с группой контроля, кроме эластазы-1, где наблюдалось достоверное снижение (достоверность не была обнаружена между размерами тела ПЖ при сравнении между всеми группами), а также отмечено значимое ($p < 0,05$) ухудшение показателей α -амилазы и СРБ при сравнении 3 группы со 2 группой.

Таблица 2. Показатели функционального состояния поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом и при его сочетании с сахарным диабетом типа 2 в зависимости от трофологического статуса

Показатель	Контроль (n=20)	1 группа ХП (n=14)	2 группа ХП + СД2 с нормальной массой тела (n=20)	3 группа ХП + СД2 с повышенной массой тела (n=42)
α -амилаза, Ед/л	15,45 \pm 0,68	37,8 \pm 4,54*	29,9 \pm 3,63*/#	23,62 \pm 1,18*/#/*)
эластаза-1, мкг/г	204,9 \pm 1	155 \pm 19,7*	141,3 \pm 5,9*	126,7 \pm 7,5*
С-реактивный	0,25 \pm 0,18	3,14 \pm 1,35*	5,2 \pm 0,78*/#	9,19 \pm 1,29*/#/*)

белок, мг/л				
Размер головки, мм	35,0	36,4±0,45	33,1±0,77*/#	32,04±0,68*/#
Размер тела, мм	12,05±0,05	13,9±0,83	12,9±0,71	12,52±0,56

Примечание: *- $p < 0,05$ при сравнении с группой контроля по критерию Краскела-Уоллиса

#- $p < 0,05$ при сравнении с 1 группой

*)- $p < 0,05$ при сравнении со 2 группой

Повышение активности α -амилазы и СРБ указывает на хроническое воспаление в паренхиме ПЖ, а тенденция к снижению эластазы-1 подтверждает наличие функциональной недостаточности ПЖ.

Анализ размеров частей ПЖ (табл. 2) выявил изменение показателей во всех группах больных с коморбидной патологией в виде достоверного ($p < 0,05$) снижения размеров головки ПЖ по сравнению с контролем, с наиболее выраженным уменьшением в 3 группе – с СД2 и ХП с повышенной массой тела.

Таким образом, у обследованных больных с ХП и при его сочетании с СД2 с нормальной и повышенной массой тела обнаружены нарушения секреции ферментов ПЖ, которые отражают изменения функционального состояния ПЖ. Контроль за состоянием функции ПЖ имеет прогностическое значение для диагностики состояния ПЖ у больных ХП и при его сочетании с СД2, особенно при наличии повышенной массы тела.

Отмечены корреляционные связи между аполином и ФНО- α с некоторыми

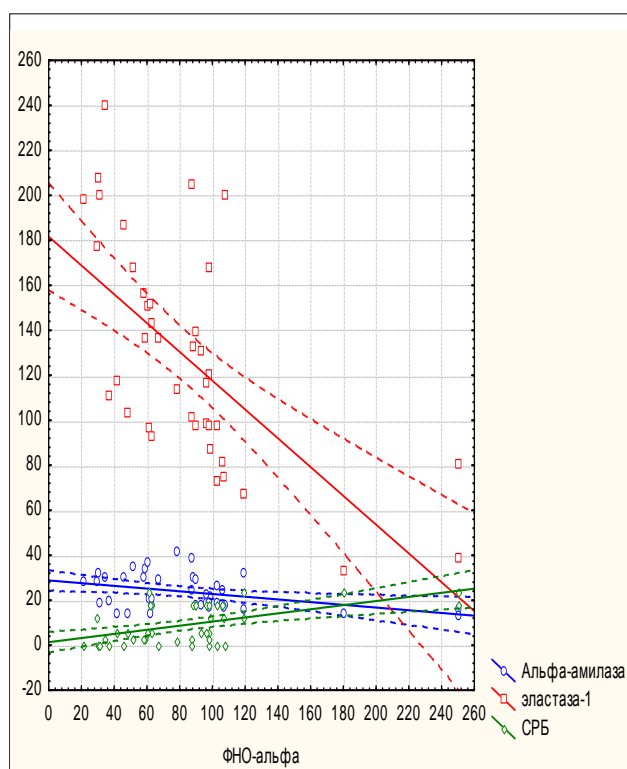


Рисунок 2: Диаграмма рассеивания ФНО-альфа и показателей функции ПЖ у больных ХП и СД2 с повышенной массой тела

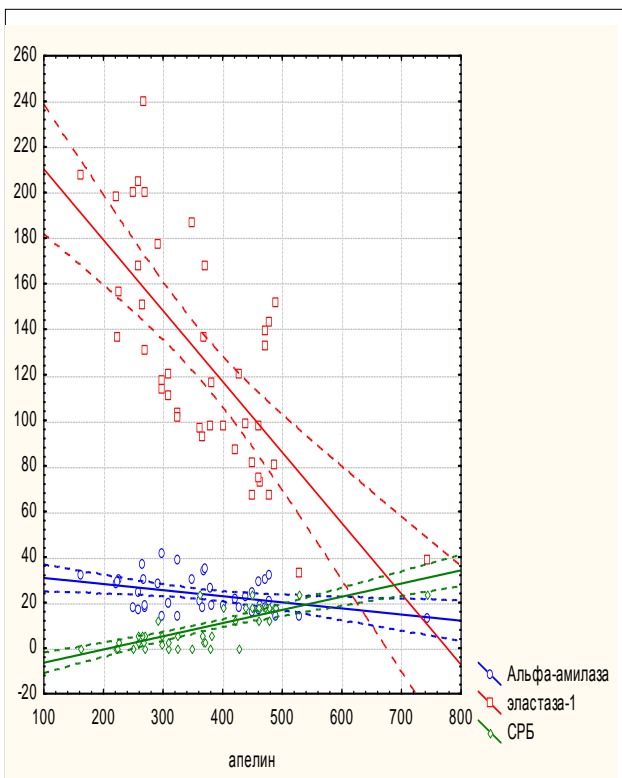


Рисунок 1: Диаграмма рассеивания апелина и показателей функции ПЖ у больных ХП и СД2 с повышенной массой тела

показателями функционального состояния ПЖ у обследованных больных, в основном, в 3 группе (рис. 1, 2, 3, 4). Корреляционный анализ выявил связь апелина с α -амилазой ($r = -0,35$, $p < 0,05$ - 3 группа), эластазой-1 ($r = -0,78$, $p < 0,05$ - 1 группа, $r = -0,72$, $p < 0,05$ - 2 группа, $r = -0,68$, $p < 0,05$ - 3 группа), СРБ ($r = 0,82$, $p < 0,05$ - 1 группа, $r = 0,78$, $p < 0,05$ - 2 группа, $r = 0,72$, $p < 0,05$ - 3 группа), размером головки ПЖ ($r = -0,37$, $p < 0,05$ - 3 группа)

и размером тела ПЖ ($r = -0,63$, $p < 0,05$ - 1 группа; $r = -0,52$, $p < 0,05$ - 3 группа).

Обнаружены корреляционные связи между ФНО- α и α -амилазой ($r = -0,41$, $p < 0,05$ - 3 группа), эластазой-1 ($r = -0,82$, $p < 0,05$ - 1 группа, $r = -0,63$, $p < 0,05$ - 2 группа, $r = -0,69$, $p < 0,05$ - 3 группа), СРБ ($r = 0,74$, $p < 0,05$ - 1 группа, $r = 0,48$, $p < 0,05$ - 2 группа, $r = 0,47$, $p < 0,05$ - 3 группа), размером головки ПЖ ($r = -0,59$, $p < 0,05$ - 1 группа) и размером тела ПЖ ($r = -0,54$, $p < 0,05$ - 1 группа; $r = -0,32$, $p < 0,05$ - 3 группа).

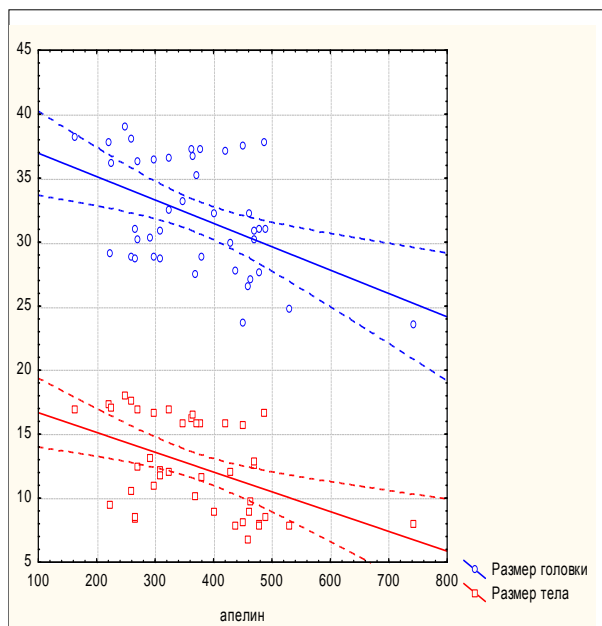


Рисунок 3: Диаграмма рассеивания апелина и размеров тела и головки ПЖ у больных ХП и СД2 с повышенной массой тела

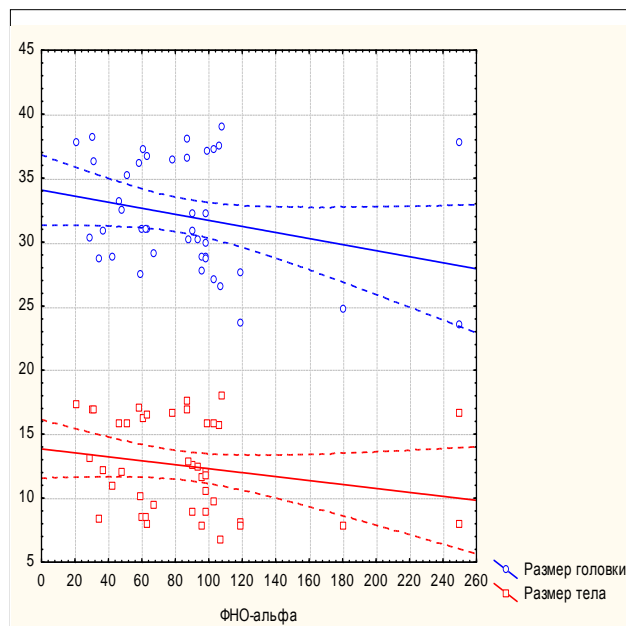


Рисунок 4: Диаграмма рассеивания ФНО-альфа и размеров тела и головки ПЖ у больных ХП и СД2 с повышенной массой тела

То, что корреляционные связи между исследуемыми показателями были достоверными преимущественно в 3 группе (коморбидной патологии и повышенной массы тела), дает повод считать, что при ожирении активируются и усиливаются механизмы влияния апелина и ФНО- α на функцию ПЖ.

Кроме того, апелин коррелировал с ИМТ ($r = 0,96, p < 0,05$ - 2 группа; $r = 0,45, p < 0,05$ - 3 группа) (рис.5). ФНО- α также находился в корреляционной связи с ИМТ ($r = 0,56, p < 0,05$ - 1 группа; $r = 0,48, p < 0,05$ - 2 группа; $r = 0,54, p < 0,05$ - 3 группа) (рис. 5).

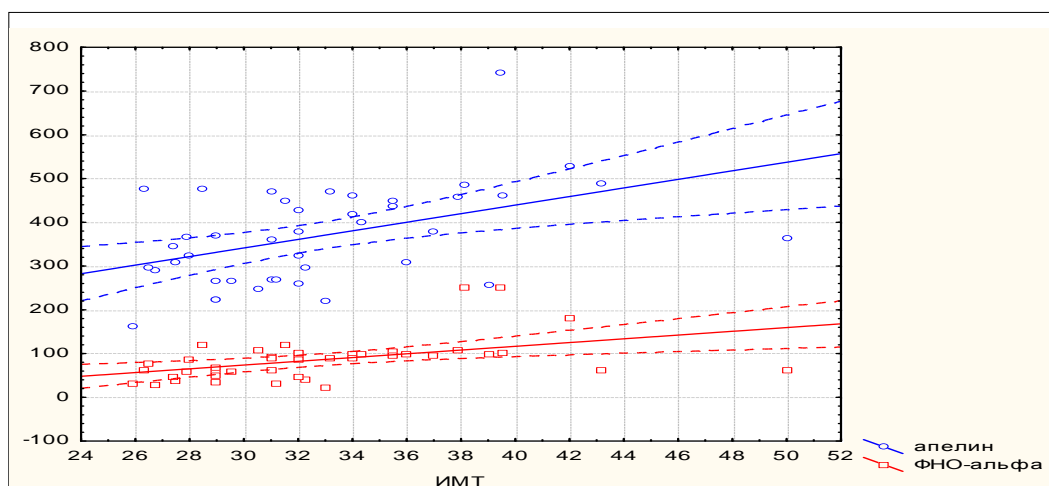


Рисунок 5: Диаграмма рассеивания ИМТ и апелина и ФНО-альфа у больных ХП и СД2 с повышенной массой тела

Выводы

Установлены корреляционные взаимосвязи между апелином, ФНО- α и показателями α -амилазы, эластазы-1, СРБ, размерами головки и тела ПЖ, что свидетельствует о способности данных адипоцитокинов влиять на изменение функционального состояния ПЖ, преимущественно в группе с ХП, СД 2 и повышенной массой тела.

Повышение уровня апелина и ФНО- α с наиболее высокими показателями в группе с коморбидной патологией и ожирением, а также их прямая связь с ИМТ во всех группах сочетанной патологии, свидетельствует о развитии дисфункции жировой ткани, которая усиливается по мере роста ИМТ.

Повышение биохимических маркеров повреждения ткани ПЖ на фоне инсулинорезистентности свидетельствует о дисфункции ПЖ с формированием недостаточности, которые наблюдались у больных ХП и особенно при коморбидной патологии и усиливались в группе больных с повышенной массой тела.

Список литературы:

1. Губергриц Н.Б. Метаболическая панкреатология / Н.Б. Губергриц, А.Н. Казюлин.- Донецк: Лебедь.-2011.- 464 с.
2. Ивашкин В.Т. Клинические варианты метаболического синдрома // М.: Изд-во «Мед. информ. Агенство».-2011.-220с.
3. Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим на хронічний панкреатит.- Наказ Міністерства охорони здоров'я від 13.06.2005 року №271.- 4 с.
4. Кобзарь А.И. Прикладная математическая статистика для инженеров и научных работников — 2 издание исправленное.- М.: ФИЗМАТЛИТ.- 2012.- 816 с.
5. Ковалева О.Н. Предиабет — диагностические критерии и клиническая значимость в кардиологии / О.Н. Ковалева // Здоров'я України.- 2012.-1.-

С. 24-25.

6. Мітченко О.І. Адипокіни та їх співвідношення у хворих з метаболічним синдромом / О.І. Мітченко, В.Ю. Романов, К.О. Яновська та ін. // Укр. кардіол. Журн.- 2011.- № 6.- С.71-78.
7. Про надання медичної допомоги хворим гастроентерологічного профілю.- Наказ Міністерства охорони здоров'я від 28.12.2009 року №1051.- 28 с.
8. Рунион Р. Справочник по непараметрической статистике: современный подход / Пер. С англ. Е.З. Демиденко; Предисл. Ю.Н. Тюрина.- М. : Финансы и статистика, 1982.- 198 с.
9. Солнцева А.В. Эндокринные эффекты жировой ткани / А.В. Солнцева // Медицинские новости.- 2009.- №3.- с.7-11.
10. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги “Цукровий діабет 2 типу”.- Наказ Міністерства охорони здоров'я від 21.12.2012 року №1118.- 318 с.
11. Фадеенко Г.Д. Стеатоз поджелудочной железы в рамках метаболического синдрома: уравнение со многими неизвестным // Вестник клуба Панкреатологов.-2010.-№1.-С.21-25.
12. Шварц В. Воспаление жировой ткани. Часть 2. Патогенетическая роль при сахарном диабете 2-го типа / В. Шварц // Проблемы эндокринологии.- 2009.- Т. 55.- №5.- С. 43-48.
13. Attane C. Apelin stimulated glucose uptake but not lipolysis in human adipose tissue ex vivo / C. Attane et al. // Journal of Molecular Endocrinology.- 2011.- №46.- P. 21-28.
14. Boucher J.A. Newly Identified Adipokine Up-Regulated by Insulin and Obesity / J. Boucher, B. Masri, D. le Daviaud et. al. // Endocrinology. — 2005. — 146(4). — P. 1764–1771.
15. Daviaud D. TNF- β up-regulates apelin expression in human and mouse adipose tissue / D. Daviaud, J. Boucher et all. // The FASEB Journal.- 2006.- Vol. 20.- E796-E802.

16. De Alvaro C. Tumor necrosis factor alpha produced insulin resistance in skeletal muscle by activation of inhibitor kappaB kinase in a p38 MARK-dependent manner / C. De Alvaro, T. Teruel, R. Hernandez, M. Lorenzo // *J. Biol. Chem.* – 2004. - Vol.279. – P. 17070–17078.
17. Fruhberg G. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation / G. Fruhberg, J. Gomes-Ambrosi, F.J. Muruzabal et al. // *Amer. J. Physiol. Endocrin. Metab.*- 2001.- Vol. 280.- P. E827-E847.
18. Li L. Changes and relations of circulating visfatin, apelin, and resistin levels in normal, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetic subjects / L. Li, G. Yang, Q. Li et al. // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* — 2006. — 114. — P. 544–548.
19. Margathe J.-F. Structure-Activity Relationship Studies toward the Discovery of Selective Apelin Receptor Agonists // J.-F. Margathe, X. Iturrioz, R. Alvear-Perez et al. // *Journal of Medicinal Chemistry.*- 2014.- 57 (7).- P. 2908-2919.
20. Ruan H. Insulin resistance in adipose tissue: direct and indirect effects of tumor necrosis factor / H. Ruan, H.F. Lodisch // *Cytokine Growth Factor Rev.*-2003.- Vol. 14.- P. 447-455.
21. Xu Shiming Apelin and insulin resistance: another arrow for the quiver? / Shiming Xu, Philip S. Tsao, Patrick Yue // *J. Diabetes.*-2011.- Vol.3 (3).- P. 225-231.
22. Yue P. Apelin is necessary for the maintenance of insulin sensitivity / P. Yue, H. Jin, M. Aillaud-Manzanera et al. // *Amer. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* — 2009. — 298. — P. 59–67.
23. Zhu S. Apelin stimulates glucose uptake through the PI3K/Akt pathway and improves insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes / S. Zhu, F. Sun, W. Li et al. // *Mol. Cell Biochem.* — 2011. — 353(1–2). — P. 305–313.

Apelin, tumor necrosis factor- α and the functional state of the pancreas in patients with chronic pancreatitis and when it is combined with diabetes mellitus type 2

**L. Zhuravlyova, Y. Shekhovtsova
Kharkov national medical university**

Summary

The purpose - to study the relationship between plasma levels of apelin, tumor necrosis factor- α (TNF- α) and the functional state of the pancreas in patients with chronic pancreatitis (CP) and when it is combined with type 2 diabetes mellitus (T2DM), depending on trophological status. **Materials and methods.** The study involved on 76 patients with CP and when it is combined with T2DM - with normal weight and overweight; 20 healthy individuals. **Results and discussion.** It was found the relationship between the levels of apelin, TNF- α and the functional state of the pancreas in patients with comorbid pathology. It was found the significant increased plasma levels of apelin and TNF- α , as well as deterioration of the functional state of the pancreas in all patients compared with the control, and most pronounced changes in patients with comorbid pathology and elevated body weight. **Conclusions.** Hyperapelinemia and hyper-TNF- α -emia, their direct interaction, connection between these adipocytokines with an indicators of the functional state of the pancreas, can affect the progression of the pathological process in the pancreas, regulating metabolic abnormalities in patients with CP on the background of T2DM, and these processes are exacerbated when increased body weight.