**Несфатин-1 и липидный профиль у больных с коморбидным течением гипертонической болезни**

Визир М. А.

Харьковский национальный медицинский университет

**Резюме.** Исследование посвящено изучению взаимосвязи уровня несфатина-1 с показателями липидного профиля при предиабете и сахарном диабете 2 типа у пациентов с гипертонической болезнью и ожирением. Обследовано 57 больных гипертонической болезнью и ожирением, которые были разделены на группы в зависимости от состояния углеводного профиля. Уровень несфатина-1 определяли методом иммуноферментного анализа. Больные гипертонической болезнью имели достоверно более высокий уровень данного адипоцитокина, чем здоровые люди. Установлена положительная корреляция уровня несфатина-1 с глюкозой, инсулином крови, индексом HOMA-IR, ТГ, ХС ЛПОНП, а также отрицательная корреляция с уровнем постпрандиальной глюкозы, ХС ЛПВП при нормогликемии и предиабете. При сопутствующем сахарном диабете 2 типа установлена отрицательная корреляция несфатина-1 с инсулином крови и индексом HOMA-IR.

**Ключевые слова:** гипертоническая болезнь, ожирение, предиабет, сахарный диабет 2 типа, несфатин-1, дислипидемия

Сердечно-сосудистые заболевания становятся причиной смерти более 4 млн европейцев в год и, несмотря на совершенствование диагностической и лечебной тактики ведения больных, остаются ведущей причиной заболеваемости и смертности в мире [1]. Артериальная гипертензия является одним из основных факторов сердечно-сосудистого риска. Однако лишь у незначительной части больных повышение артериального давления является единственным предиктором возникновения осложнений. У большинства пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) присутствуют и другие факторы риска, что зачастую усложняет контроль гипертензии, требует коррекции тактики лечения с учетом коморбидности.

Ожирение, учитывая темпы распространения по всему миру, становится одним из ведущих факторов риска развития ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, цереброваскулярной патологии, а также метаболических нарушений. Так, повышение артериального давления в 6 раз чаще встречается у лиц с ожирением, чем у худых [2, книга].

Развитие сахарного диабета 2 типа (СД 2 типа) в 65% случаев также происходит в связи с повышением массы тела. Заболеваемость кардиоваскулярной патологией при СД 2 типа выше в 3-4 раза, смертность от этой патологии достигает 80-90% случаев. Сосудистые осложнения, включая ухудшение сократительной способности миокарда и пролиферативные изменения, являются наиболее важными осложнениями, ассоциированными с СД. Установлено, что макрососудистые поражения начинаются гораздо раньше развития СД 2 типа, когда уровень гликемии незначительно превышает нормальные показатели [3]. Естественное прогрессирование от состояния нормогликемии к СД 2 типа определяют понятием «предиабет», которое включает в себя гипергликемию натощак и/или нарушение толерантности к глюкозе. Инсулинорезистентность, которая возникает у большинства больных с ожирением и дисгликемией, является одним из основных пусковых механизмов усугубления кардиоваскулярного риска, так как способствует развитию дислипидемии с увеличением уровня триглицеридов, холестерина липопротеидов очень низкой плотности. Также при сопутствующем СД 2 типа снижаются протективные свойства липопротеидов высокой плотности [4]. Таким образом, у больных ГБ в сочетании с ожирением развивается атерогенная направленность дислипидемии [2].

Несфатин-1 представляет собой пептид, состоящий из 82 аминокислот, который секретируется нейронами ядер гипоталамуса, а также адипоцитами жировой ткани, β-клетками поджелудочной железы и др. [5]. Проведенные ранее исследования, изучающие влияние данного цитокина на разные органы и системы, свидетельствуют как о положительных, так и об отрицательных качествах несфатина-1. Так, например, установлено, что повышение уровня несфатина-1 сопровождается повышением давления [6, 7], снижением массы тела [7] и глюкозозависимым увеличением секреции инсулина β-клетками поджелудочной железы при увеличении уровня глюкозы крови [8]. Выявленные клинические эффекты дают основание предполагать активную роль несфатина-1 в патогенезе развития кардиоваскулярной патологии.

Цель исследования – изучение взаимосвязи уровня несфатина-1 с нарушениями липидного профиля при предиабете и сахарном диабете 2 типа у пациентов с гипертонической болезнью и ожирением.

**Материалы и методы исследования**

В исследовании приняли участие 57 больных ГБ с сопутствующим ожирением в возрасте от 38 до 76 лет. Учитывая клиническую характеристику и данные лабораторного обследования, все пациенты были разделены на группы следующим образом:

- 1 группа – больные ГБ с нормогликемией;

- 2 группа – ГБ в сочетании с выявленным предиабетом;

- 3 группа – ГБ с сопутствующим СД 2 типа.

Контрольную группу составили 12 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту.

Критериями исключения из исследования были следующие: вторичная артериальная гипертензия; сопутствующая аутоиммунная, онкологическая патология; обострение хронических воспалительных процессов; острые инфаркт миокарда, инсульт, лево- или правожелудочковая недостаточность; травматические поражения центральной нервной системы; психические расстройства, алкоголизм, наркомания; сердечная недостаточность более чем II-Б стадии (по Нью-Йоркской классификации).

Артериальное давление измеряли в положении пациента сидя после 5-минутного отдыха. Диагноз ГБ устанавливался на основании рекомендаций Европейского общества гипертензии (ESH, 2013). Всем пациентам проводились антропометрические исследования – измерение роста (см), массы тела (кг) с последующим расчетом индекса массы тела (ИМТ, кг/м2) по формуле ИМТ = масса тела/рост2. Наличие ожирения устанавливалось с учетом классификации Всемирной организации здравоохранения (WHO, 2014).

Забор крови на биохимические и иммуноферментные исследования проводился утром натощак. У всех пациентов была определена глюкоза крови натощак глюкозооксидазным методом. Также при условии отсутствия у больного сахарного диабета и при получении информированного согласия проводился пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ) по методике, рекомендованной American Diabetes Association (ADA, 2013). Верификация предиабета и СД 2 типа проводилась на основании рекомендаций ADA (2014).

 Уровень инсулина (мкМЕ/мл) определяли с помощью иммуноферментного метода с использованием набора реагентов фирмы «DRG InstrumentsGmbH» (Германия), референсные значения 10,86-28,64 мкМЕ/мл. Инсулинорезистентность (ИР) оценивали с помощью критерия HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance) = концентрация инсулина (мкМЕ/мл)×глюкоза натощак (ммоль/л)/22,5. Уровень общего холестерина (ХС, ммоль/л), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП, ммоль/л) и триглицеридов (ТГ, ммоль/л) определялись иммуноферментным методом с использованием стандартных наборов. Уровень холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП, ммоль/л) рассчитывали по формуле: ХС ЛПОНП = ТГ/2,2. Холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП, ммоль/л) определяли по формуле: ХС ЛПНП = ХС – (ХС ЛПВП + ХС ЛПОНП). Коэффициент атерогенности (КА) = (ХС – ХС ЛПВП)/ХСЛПВП.

Для определения уровня несфатина-1 (нг/мл) применялся иммуноферментный метод с использованием набора реагентов Kono Biotech® Human Nesfatin-1 ELISA Kit.

Анализ полученных результатов проведен с использованием методов непараметрической статистики. Данные представлены в виде Ме (Q25-Q75), где Ме – медиана (50-й процентиль), Q25 и Q75 – 25-й и 75-й процентили соответственно. Для сравнения результатов между группами применялись критерий Манна-Уитни, ранговый дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса, медианный тест. Для оценки меры зависимости использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Нулевую гипотезу исключали при уровне достоверности p<0,05. Обработка данных осуществлялась при помощи программы Statistica.10.

**Результаты исследования**

Среди всех обследованных пациентов I степень ожирения установлена у 42%, II степень – у 26%, III степень – у 32% больных. Учитывая результаты обследования, распределение пациентов по группам было следующим: 1 группу составили 33 пациента с ГБ+ОЖ и нормогликемией, во 2 группу вошли 12 пациентов с ГБ+ОЖ и установленным предиабетом, 3 группа – 12 больных ГБ+ОЖ и сопутствующим СД 2 типа. В группу контроля включены 12 практически здоровых лиц. Клиническая характеристика больных представлена в табл.1.

Табл.1. Клиническая характеристика пациентов по группам.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показатель | 1 группа | 2 группа | 3 группа | Группа контроля |
| Возраст, лет | 60,0(53,0-63,0) | 60,0(54,5-64,0) | 61,0(57,5-65,5) | 58,0(53,5-63,00) |
| Рост, см | 165,0(160,0-170,0) | 165,0(157,0-175,5) | 165,0(161,0-168,5) | 167,0(162,0-175,0) |
| Вес, кг | 92,0 º(88,0-107,0) | 105,5 º ¹(97,5-120,0) | 107,5 º(86,0-117,5) | 63,5(59,0-70,5) |
| ИМТ | 35,34 º(32,39-38,57) | 41,92 º ¹(35,25-45,15) | 39,05 º(31,92-43,53) | 22,47(21,47-23,09) |
| САД, мм рт.ст. | 160,0 º(150,0-165,0) | 170,0 º ¹(162,5-175,0) | 172,5 º ¹(162,5-182,5) | 120,0(115,0-130,0) |
| ДАД, мм рт.ст | 90,0 º(90,0-95,0) | 97,5 º ¹(90,0-105,0) | 100,0 º ¹(95,0-102,5) | 75,0(70,0-80,0) |
| Глюкоза, ммоль/л | 4,52(4,18-5,00) | 6,72 º ¹(5,84-6,78) | 7,85 º ¹ ²(5,81-8,30) | 4,62(4,30-4,93) |
| Глюкоза ПГТТ, ммоль/л | 5,13(3,81-7,30) | 8,84 º ¹(7,77-9,23) | - | 5,85(5,38-6,76) |

достоверное различие (p<0,05) в сравнении с: Меº - группой контроля; Me¹ - 1 группой; Me² - 2 группой.

Показатели инсулина плазмы крови в группах больных установлены на уровне 31,68 (23,79-41,26) мкМЕ/мл, 43,11 (29,16-56,46) мкМЕ/мл и 45,07 (39,39-50,40) мкМЕ/мл соответственно (р=0,01 (Kruskal-Wallis ANOVA)). В группе контроля уровень инсулина определен на уровне 13,15 (11,26-15,01) мкМЕ/мл. Согласно референным значениям, гиперинсулинемия была установлена у 63% больных ГБ с I ст. ожирения, 53% больных ГБ с II ст. ожирения и у 95% пациентов с ГБ и морбидным типом ожирения. Индекс HOMA-IR в 1 группе составил 6,13 (4,71-8,74), во 2 группе - 12,89 (7,46-16,89), в 3 группе - 13,79 (9,18-16,59) (p<0,001 (Kruskal-Wallis ANOVA)). В контрольной группе показатель установлен на уровне 2,61 (2,30-3,13).

Показатели липидного обмена у обследованных пациентов представлены в таблице 2.

Табл.2. Показатели липидного профиля у обследованных больных.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показатель | 1 группа | 2 группа | 3 группа | Группа контроля |
| ХС, ммоль/л | 4,43(3,98-4,91) º | 4,24(4,03-5,71) º | 4,30(3,87-4,81) º | 4,12(3,13-4,97) |
| ХС ЛПВП, ммоль/л | 1,05(1,00-1,13) º | 1,04(1,01-1,12) º | 1,00(0,92-1,04) º ¹ ² | 1,27(1,17-1,47) |
| ХС ЛПНП, ммоль/л | 2,62(2,26-3,04) | 2,61(2,04-3,67) | 2,61(2,05-2,85) | 2,49(1,46-3,28) |
| ХС ЛПОНП, ммоль/л | 0,68(0,50-0,97) º | 0,93(0,61-0,99) º | 0,80(0,65-1,06) º ¹ | 0,29(0,24-0,35) |
| ТГ, ммоль/л | 1,50(1,11-2,13) º | 2,05(1,35-2,18) º | 1,77(1,43-2,34) º ¹ | 0,63(0,52-0,76) |
| КА | 3,13(2,58-3,70) º | 3,21(2,45-4,54) º | 3,55(2,68-4,13) º | 2,26(1,37-2,72) |

достоверное различие (p<0,05) в сравнении с: Меº - группой контроля; Me¹ - 1 группой; Me² - 2 группой.

Уровень несфатина-1 в плазме крови пациентов 1 группы составил 7,52 (6,85-8,10) нг/мл, 2 группы – 7,17 (6,87-8,29) нг/мл, 3 группы – 7,49 (6,52-8,47) нг/мл. Различия в показателях групп были не достоверны. В сравнении с группой контроля (4,53 (4,23-4,87) нг/мл), показатели у всех пациентов были значительно выше (p<0,001).

Анализ корреляционных взаимосвязей уровня несфатина-1 в группах пациентов представлен в таблице 3.

Табл.3. Корреляции несфатина-1 с показателями углеводного и липидного профилей у обследованных больных.

|  |  |
| --- | --- |
| Показатель | Коэффициент корреляции r (p<0,05) |
| Группа 1 | Группа 2 | Группа 3 |
| Глюкоза | 0,286 | × | × |
| Глюкоза ПГТТ | × | -0,452 | × |
| Инсулин | 0,287 | × | -0,406 |
| HOMA-IR | 0,327 | × | -0,392 |
| ХС | × | × | × |
| ХС ЛПВП | -0,302 | -0,524 | × |
| ХС ЛПНП | × | × | × |
| ХС ЛПОНП | 0,205 | 0,531 | × |
| ТГ | 0,205 | 0,531 | × |
| КА | × | 0,455 | × |

× - корреляционная связь не достоверна

**Обсуждение результатов исследования**

Превышение уровня несфатина-1 у всех обследованных пациентов в 1,5-2 раза в сравнении с группой контроля может свидетельствовать о прогипертензивном действии несфатина-1. Этот эффект, по данным некоторых исследований, объясняется стимуляцией симпатической нервной системы путем воздействия на центральные рецепторы меланокортина [9]. Также было показано, что внутривенное введение несфатина-1 крысам вызывает вазоконстрикцию, ингибируя синтез оксида азота, тем самым повышая артериальное давление [6].

Учитывая результаты корреляционного анализа, можно предположить, что у больных ГБ и ОЖ при условии нормогликемии (1 группа обследованных) проявляется глюкозозависимое инсулинотропное действие адипоцитокина. Ранее учеными также было показано, что при повышении уровня глюкозы крови наблюдалась тенденция к увеличению уровня несфатина-1, который в свою очередь при достижении определенной концентрации стимулировал секрецию инсулина в островках поджелудочной железы [8]. Во 2 группе пациентов на фоне установленного предиабета повышение уровня несфатина-1 сопровождается снижением концентрации постпрандиальной глюкозы, что может быть следствием предполагаемого инсулинотропного действия адипоцитокина. У пациентов с сопутствующим СД 2 типа (3 группа) отмечается обратная корреляционная связь между несфатином-1 и инсулином крови. Вероятно, это наблюдается в связи с коморбидностью патологий, т.к. при выраженном ожирении количество несфатина-1 может увеличиваться благодаря секреции чрезмерно развитой жировой тканью, тогда как выработка инсулина снижается при СД 2 типа, особенно в сочетании с ОЖ, вследствие истощения и дисфункции β-клеток поджелудочной железы. Также может играть роль увеличение чувствительности скелетных мышц, печени и жировой ткани к инсулину, вызываемое несфатином-1 [10].

Принципы взаимосвязи уровня несфатина-1 с показателями липидного профиля идентичны в 1 и 2 группах пациентов: при увеличении уровня несфатина-1 липидный профиль пациентов принимает более атерогенный характер – снижается уровень ХС ЛПВП и повышается концентрация ТГ и ХС ЛПОНП. Степень корреляционной связи выше у больных с сопутствующим предиабетом. Это может объясняться тем, что уровень несфатина-1 повышается при увеличении количества жировой ткани (соответственно, со степенью ожирения) [11], что в свою очередь сопровождается прогрессированием дислипидемии [2].

Таким образом, установленные корреляционные связи между концентрациями несфатина-1 и показателями углеводного, липидного обменов могут свидетельствовать об участии этого адипоцитокина в формировании компонентов кардиоваскулярного риска у больных ГБ с коморбидным течением.

**Выводы.**

1. Уровень несфатина-1 в 1,5-2 раза выше у больных ГБ и ОЖ, чем у здоровых лиц.

2. У пациентов с ГБ, ОЖ и нормогликемией уровень несфатина-1 положительно коррелирует с показателями глюкозы, инсулина крови, индексом HOMA-IR. При сопутствующем предиабете наблюдается отрицательная корреляционная связь с уровнем постпрандиальной глюкозы. При сочетании ГБ, ОЖ и СД 2 типа – отрицательная корреляционная связь с уровнем инсулина, индексом HOMA-IR.

3. У больных ГБ, ОЖ и нормогликемией или сопутствующим предиабетом установлена отрицательная корреляционная связь с уровнем ХС ЛПВП и положительная корреляция с показателями ТГ, ХС ЛПОНП, КА.

**Список литературы:**

1. Townsend N. Cardiovascular disease in Europe—epidemiological update / N. Townsend, M. Nichols, P. Scarborough [et al.] // European Heart Journal. – 2015. – №36. – P. 2696-705.

2. Біловол О. М. Ожиріння в практиці кардіолога та ендокринолога / О.М. Біловол, О. М. Ковальова, С. С. Попова. – Тернопіль : ТДМУ, 2009. – 620 с.

3. Marini M. A. Cardiometabolic risk profiles and carotid atherosclerosis in individuals with prediabetes identified by fasting glucose, postchallenge glucose, and hemoglobin A1c criteria / M. A. Marini, E. Succurro, E. Castaldo [et al.] // Diabetes Care. – 2012. – №35. – P. 1144-1149.

4. РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАБЕТУ, ПРЕДИАБЕТУ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМ ЗАБОЛЕВАНИЯМ. EASD/ESC Рабочая группа по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям Европейского общества кардиологов (ESC) в сотрудничестве с Европейской ассоциацией по изучению диабета (EASD) // Российский кардиологический журнал. – 2014. – №3 (107). – C. 7-61.

5. Ayada C. Nesfatin-1 and its effects on different systems / C. Ayada, Ü. Toru, Y. Korkut // Hippokratia. – 2015. – №19(1). – P. 4-10.

6. Yamawaki H. A novel adipocytokine? Nesfatin-1 modulates peripheral arterial contractility and blood pressure in rats / H. Yamawaki, M. Takahashi, M. Mukohda [et al.] // Biochemical and Biophysical Research Communications. – 2012. – № 418(4). – Р. 676–681.

7. Yosten G. L. The anorexogenic and hypertensive effects of nesfatin-1 are reversed by pretreatment with an oxytocin receptor antagonist / G. L. Yosten, W. K. Samson // American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology. – 2010. – №298 (6). – Р. 1642-1647.

8. Nakata M. Nesfatin-1 enhances glucose-induced insulin secretion by promoting Ca(2+) influx through L-type channels in mouse islet beta-cells / M. Nakata, K. Manaka, S. Yamamoto [et al.] // Endocrine Journal. – 2011. – № 58. – P. 305-313.

9. Yosten G. L. Nesfatin-1 exerts cardiovascular actions in brain^ possible interaction with the central melanocortin system / G. L. Yosten, W. K. Samson // American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology. – 2009. – № 297(2). – Р. 330–336.

10. Li Z. Peripheral effects of nesfatin-1 on glucose homeostasis / Z. Li, L. Gao, H. Tang [et al.] // PLoS ONE. – 2013. – № 8(8). – e71513.

11. Mirzaei K. Association of nesfatin-1 level with body composition, dietary intake and resting metabolic rate in obese and morbid obese subjects / K. Mirzaei, A. Hossein-nezhad, S.A. Keshavarz [et al.] // Diabetes Metab Syndr. – 2015. – №9 (4). – P. 292-8.

**Несфатин-1 та ліпідний профіль у хворих з коморбідним перебігом гіпертонічної хвороби**

Візір М. О.

Харківський національний медичний університет

**Резюме.** Дослідження присвячене вивченню взаємозв’язків рівня несфатину-1 з показниками ліпідного профілю при предіабеті та цукровому діабеті 2 типу у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та ожирінням. Обстежено 57 хворих на гіпертонічну хворобу та ожиріння, які були розподілені на групи в залежності від стану вуглеводного профілю. Рівень несфатину-1 визначали методом імуноферментного аналізу. Хворі на гіпертонічну хворобу мали достовірно вищий рівень даного адипоцитокіну, ніж здорові особи. Встановлена позитивна кореляція рівня несфатину-1 з глюкозой, інсуліном крові, індексом HOMA-IR, ТГ, ХС ЛПДНЩ, а також негативна кореляція з рівнем постпрандіальної глюкози, ХС ЛПВЩ при нормоглікемії та предіабеті. При супутньому цукровому діабеті 2 типу встановлена негативна кореляція несфатину-1 з інсуліном крові та індексом HOMA-IR.

**Ключові слова:** гіпертонічна хвороба, ожиріння, предіабет, цукровий діабет 2 типу, несфатин-1, дисліпідемія

**Nesfatin-1 and lipid profile in patients with comorbid course of essential hypertension**

Vizir M. O.

Kharkiv national medical university

**Summary.** The study investigates the relationship of nesfatin-1 level with the lipid profile in prediabetes or type 2 diabetes mellitus of patients with essential hypertension and obesity. The study involved 57 patients with essential hypertension and obesity, which have been divided into groups depending on the state of carbohydrate profile. Nesfatin-1 Level was measured by enzyme immunoassay. Patients with essential hypertension had significantly higher level of this adipocytokine than healthy people. The positive correlations of nesfatin-1 level with glucose, insulin, HOMA-IR index, TG, VLDL cholesterol and a negative correlation with the levels of postprandial glucose, HDL cholesterol were established in patients with normoglycemia and prediabetes. The negative correlations of nesfatin-1 level with blood insulin and HOMA-IR index were found in patients with concomitant type 2 diabetes mellitus.

**Key words:** essential hypertension, obesity, prediabetes, type 2 diabetes mellitus, nesfatin-1, dyslipidemia.