

Д.м.н., проф. Журавлева Л.В., Шеховцова Ю.А.
Харьковский национальный медицинский университет
Кафедра внутренней медицины № 3

ГИПЕРАДИПОЦИТОКИНЕМИЯ - ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ МАРКЕР САХАРНОГО ДИАБЕТА ТИПА 2

Введение

Наряду с известными патогенетическими аспектами сахарного диабета типа 2 (СД2), существует ряд факторов, которые изучены недостаточно, среди которых – гормоны жировой ткани (адипоцитокينات).

Апелин та фактор некроза опухоли- α (ФНО- α) – адипоцитокينات, известные своей способностью влиять на обменные процессы [7, с. 2908-2919]. В исследованиях доказано, что апелин секретируется в клетках жировой ткани мышей и людей [5, С. 1764–1771; 10, С. 305–313]. Выявлено, что высокие уровни апелина в плазме крови и повышение экспрессии его жировой тканью определяется как у лабораторных животных с ожирением, гиперинсулинемией и гипергликемией, также и у людей с ожирением и гиперинсулинемией и/или СД2 [4, С. 21-28; 8, С. 225-231; 9, С. 59–67].

Определена роль ФНО- α в развитии инсулинорезистентности, ожирения и СД2, что подтверждается фактами положительной корреляции этих адипоцитокитинов с показателями ожирения и инсулинорезистентности [9, С. 59–67].

В литературе описаны механизмы взаимосвязей между апелином и ФНО- α . Выявлено, что ФНО- α совместно с инсулином стимулируют секрецию апелина [9, С. 59–67].

Таким образом, перспективным направлением является тщательное исследование участия адипоцитокитинов в патогенезе СД2 и ожирения. Своевременное выявление вышеуказанных нарушений способствует улучшению результатов диагностики данной патологии, особенно при повышенной массе тела.

Цель работы – изучение влияния СД2 на изменение уровней апелина и фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) у больных с различным фенотипом.

Материалы и методы

В условиях гастроэнтерологического и эндокринологического отделений КУОЗ «Областная клиническая больница – Центр экстренной медицинской помощи и медицины катастроф» обследовано 32 пациента (13 мужчин, 19 женщин) средний возраст которых составил $56,77 \pm 1,79$ лет.

Диагноз СД2 формулировался соответственно классификации нарушений гликемии (ВОЗ, 1999) [2, С. 1-56]. Верификация диагноза СД2 основывалась на определении показателей углеводного обмена (использовались показатели краткосрочного и долгосрочного углеводного балансов - гликемический профиль и гликозилированный гемоглобин).

Оценку трофологического статуса проводили по рекомендациям ВОЗ (1997) по индексу массы тела (ИМТ). ИМТ определялся по формуле: $\text{ИМТ} = \text{вес (кг)} / \text{рост (м}^2\text{)}$ и измерялся в кг/м^2 . При ИМТ 18,5-24,9 кг/м^2 массу тела расценивали как нормальную. При ИМТ 25,0 и более кг/м^2 расценивали как повышенную массу тела.

В зависимости от уровня ИМТ все больные были разделены на 2 группы: I группа (n= 15) - больные СД2 с нормальной массой тела (НМТ), II группа (n= 20) - больные СД2 повышенной массой тела (ПМТ).

Уровень аполипептида (С-терминального пептида) и ФНО- α определялся иммуноферментным методом наборами реактивов «Raybiotech» (США) и «Вектор-бест» (Россия), соответственно.

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью дисперсионного анализа с использованием пакета программ Statistica. Оценку различий между группами производили с помощью критерия Краскела-Уоллиса [1, С. 466-468]. Статистически достоверным считали различия при $p < 0,05$.

Методы дисперсионного анализа, а именно оценка внутригрупповых и межгрупповых дисперсий переменных, позволили оценить вклад каждого уровня фактора, а именно заболевания, в изменчивость рассматриваемой переменной, а именно в уровни изучаемых показателей. Для этого рассматривались факторные планы на двух уровнях сравнения: контроль-СД2, СД2+НМТ-СД2+ПМТ. Во всех случаях вычислялась межгрупповая (факторная) и общая дисперсия. Их отношение, известное как эмпирический коэффициент детерминации (η^2), позволяет оценить вклад фактора в изменчивость переменных под влиянием этого фактора [3, С. 251-

280], то есть на сколько наличие заболевания влияет на изменение уровня изучаемых переменных. Проверка значимости полученных эмпирических коэффициентов детерминации η^2 основана на том, что статистика имеет F- распределение Фишера-Снедекора с $(m-1)$ и $(n-m)$ степенями свободы (где m – число интервалов по группирующему признаку, т.е. число уровней фактора) .

$$F = \frac{\sum_{j=1}^m \frac{r_{kj}^2}{k}}{\frac{\sum_{k=1}^n r_{kj}^2}{n-m}}$$

Результаты

При проведении дисперсионного анализа был выявлено влияние СД2 и сочетание СД2 с различным фенотипом на изменение уровней апелина и ФНО- α .

Сравнение между группами контроль-СД2 с помощью эмпирического коэффициента детерминации показало, что наличие СД2 значительно изменяет уровни исследуемых показателей. Наличие СД2 повышает уровень апелина на 64,3% и ФНО- α – на 52,1%, что говорит о клинической значимости уровней изучаемых показателей в диагностике СД2.

Сравнение между группами СД2-НМТ и СД2-ПМТ с помощью эмпирического коэффициента детерминации показало определенные особенности. Сочетание СД2-ПМТ по сравнению с СД2-НМТ повышает уровень апелина на 28% и ФНО- α – на 44,2%.

Данные проведенного дисперсионного анализа позволяют предположить, что уровни апелина и ФНО- α являются клинически значимыми диагностическими маркерами СД2.

Обсуждение

СД2 обуславливает значительное изменение уровней апелина и ФНО- α по данным дисперсионного анализа, что говорит о высокой значимости повышения этих показателей в диагностике СД2.

Повышенная масса тела при СД2 обуславливает дополнительное значительное влияние на уровни адипоцитокинов – апелина и ФНО- α , что дает основание считать, что при повышенной массе тела активируются и усугубляются механизмы влияния исследуемых адипоцитокинов на метаболические нарушения.

Литература:

1. Кобзарь А.И. Прикладная математическая статистика для инженеров и научных работников -2 издание исправленное.-М.:ФИЗМАТЛИТ.-2012.-816с.
2. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Цукровий діабет 2 типу».- Наказ Міністерства охорони здоров'я від 21.12.2012 №1118.- 56 с.
3. Юнкеров В.И. Математика — статистическая обработка данных медицинских исследований / В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев, М.В. Резванцев // 3-е изд. доп.- Санкт-Петербург: ВмедА.-2011.-318с.
4. Attane C. Apelin stimulated glucose uptake but not lipolysis in human adipose tissue ex vivo / C. Attane et all. // Journal of Molecular Endocrinology.- 2011.- №46.- P. 21-28.
5. 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.
6. De Alvaro C. Tumor necrosis factor alpha produced insulin resistance in skeletal muscle by activation of inhibitor kappaBkinase in ap38 MARK-dependent manner / C. De Alvaro, T. Teruel, R. Hernandez, M. Lorenzo // J. Biol. Chem. – 2004. - Vol.279. – P. 17070–17078.
7. Margathe J.-F. Structure-Activity Relationship Studies toward the Discovery of Selective Apelin Receptor Agonists // J.-F. Margathe, X. Iturrioz, R. Alvear-Perez et all. // Journal of Medicinal Chemistry.- 2014.- 57 (7).- P. 2908-2919.
8. 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.
9. 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.
10. 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.