

# ГІПЕРАПЕЛІНЕМІЯ – ДОПОМІЖНИЙ ДІАГНОСТИЧНИЙ МАРКЕР ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ ТИПУ 2

Л.В. Журавльова, Ю.О. Шеховцова

*Харківський національний медичний університет*

**Резюме.** Ціль дослідження – вивчення взаємозв'язків між показниками вуглеводного обміну та концентраціями апеліну у плазмі крові у хворих на цукровий діабет 2 типу (ЦД2) з різним фенотипом. Матеріали та методи. Було обстежено 32 хворих на ЦД2 з різним фенотипом (13 чоловіків та 19 жінок, середній вік  $56,77 \pm 1,79$  років). Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб. Результати. Встановлені достовірне підвищення вмісту цього адипоцитокіну та наявність значимих кореляційних зв'язків між індексом маси тіла, апеліном та показниками вуглеводного обміну. Висновки. Підвищення рівнів апеліну в крові та зв'язок цього адипоцитокіну з антропометричними показниками та показниками вуглеводного обміну дає можливість припустити, що при підвищеній масі тіла активуються та поглиблюються механізми впливу гормонів жирової тканини на метаболічний статус.

**Ключові слова:** цукровий діабет типу 2, апелін, ІМТ, підвищена маса тіла

Ожиріння та метаболічний синдром (МС) зараз розглядаються як глобальна епідемія неінфекційного генезу [2]. В Україні та Європі МС зустрічається у 17,9% чоловіків до 40 років та у 43,7% чоловіків від 40 – 55 років. Частота МС у жінок значно менша, і складає 7,1% - до 40 років і 19,9% у віці від 40 до 55 років [1].

МС – це кластер таких порушень, як інсулінорезистентність (ІР), дисліпідемія, вісцеральне (абдомінальне) ожиріння, гіперінсулінемія, артеріальна гіпертензія, порушення толерантності до глюкози або ЦД2, неалкогольна жирова хвороба печінки тощо.

Відомо, що жирова тканина являє собою ендокринний орган, що складається з певних клітин – адипоцитів, які секретують гормоноподібні речовини - адипоцитокіни. Основна фізіологічна роль адипоцитокінів полягає у запасанні триацилгліцеридів у періоди надлишку надходження калорій та в мобілізації цього запасу в ті періоди, коли витрати перевищують

надходження. В жировій тканині регулювання даних процесів знаходиться під безпосереднім впливом гормонів, цитокинів та інших факторів, котрі приймають участь в метаболізмі енергії [5].

За сучасними даними, в білій жировій тканині синтезується велика кількість сигнальних речовин, а саме, лептин, ФНП- $\alpha$  [6], інтерлейкін-6 (ІЛ-6) [11], інтерлейкін-8 [4] і відповідні розчинні рецептори. Серед постійно зростаючої кількості описаних речовин, які секретуються адипоцитами, також можливо назвати ангіотензиноген, ангіотензин-ІІ, інгібітор активатора плазміногену-1 (РАІ-1), адипонектин, апелін.

Варто відзначити, що прозапальні зміни залежать від локалізації жирової тканини. Концентрація деяких адипокінів та активність низки ферментів вища у вісцеральному жирі, ніж у підшкірній жировій тканині. У вісцеральному жирі превалює (порівняно з підшкірною жировою тканиною) продукція РАІ-1, ангіотензиногену, ІЛ-6, вище співвідношення андрогенів/естрогенів, більша активність 17-гідроксистериддегідрогенази. У підшкірній жировій тканині переважає порівняно з вісцеральним жиром продукція адипонектину та лептину, вища активність ароматази.

Збільшення об'єму вісцеральної жирової тканини призводить до системного вивільнення білку резистину та проатерогенних інтерлейкінів. Підвищення рівня циркулюючих цитокинів пов'язано з розвитком ІР м'язової тканини. Так, у дослідженні характеру розподілу жирової тканини (за даними магнітно-резонансної томографії) та функції мікроциркуляторного русла (відео-мікроскопічно) встановлено, що прозапальний стан організму асоційований із вісцеральним типом ожирінням та збіднінням мікроциркуляторного русла [7].

Таким чином, біла жирова тканина знаходиться в центрі системи аутокринних, паракринних та ендокринних сигнальних речовин. Існують декілька вказівок на те, що порушення регуляції синтезу та секреції адипоцитокінів впливає на розвиток метаболічних захворювань, таких як

МС, ЦД2. Так, адипоцитокіни можуть служити сполучною ланкою, через яку ожиріння та ІР стають фактором ризику ЦД2.

Патологічний зв'язок ожиріння та ЦД2 підтверджується багатьма дослідженнями. Особливо наочно цей зв'язок демонструє 9-кратне збільшення ризику розвитку ЦД2 у чоловіків з індексом маси тіла більше 30 кг/м<sup>2</sup> [9]. Приблизно 80% хворих на ЦД2 мають абдомінальне ожиріння [9]. Особливе значення у розвитку цих патологій надається метаболічним розладам.

Поряд з відомими патогенетичними аспектами ЦД2, існує ряд факторів, які вивчені недостатньо, серед яких – вплив гормонів жирової тканини (адипоцитокінів).

Апелін – адипоцитокін, відомий своєю здатністю впливати на обмінні процеси. В дослідженнях доведено, що апелін секретується в клітинах жирової тканини мишей та людей [3]. Доведено, що високі рівні апеліну у плазмі крові та підвищення експресії його жировою тканиною визначається як у лабораторних тварин з ожирінням, гіперінсулінемією та гіперглікемією, так і у осіб з ожирінням та гіперінсулінемією і/або ЦД2.

Тому перспективним напрямком є ретельне дослідження участі адипоцитокінів у патогенезі ЦД2 та ожиріння. Своєчасне виявлення вищезазначених порушень сприяє поліпшенню результатів діагностики даної патології, особливо за наявності підвищеної маси тіла.

**Ціль дослідження** – вивчення взаємозв'язків між показниками вуглеводного обміну та концентраціями апеліну у плазмі крові у хворих на ЦД2 в залежності від трофологічного статусу.

#### **Матеріали і методи.**

В умовах ендокринологічного відділення КЗОЗ «Обласна клінічна лікарня - центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф» міста Харкова було обстежено 32 хворих на ЦД2 (13 чоловіків та 19 жінок, середній вік 56,77±1,79 років). Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб, що були репрезентативні за віком і статтю.

Діагноз ЦД2 формулювався відповідно до класифікації глікемії (ВООЗ, 1999). Верифікація діагнозу ЦД2 ґрунтувалась на визначенні показників вуглеводного обміну. Вміст глюкози сироватки крові натще (ГКН) визначали глюкозооксидантним методом. Рівень імунореактивного інсуліну (ІРІ) в сироватці крові визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу (набори DRG, США). Оцінка рівня ІР проводилась за допомогою НОМА (homeostasis model assesment) — моделі оцінки гомеостазу з розрахуванням індексу ІР (НОМА-ІР) за формулою:  $\text{НОМА-ІР} = \text{інсулін, мкЕД/мл} * \text{глюкоза, ммоль/л} / 22,5$ . У всіх досліджуваних хворих на ЦД2 рівень HbA1c був < 8,5%.

Всім пацієнтам було проведено вимірювання маси тіла, зросту. Оцінку трофологічного статусу проводили за рекомендаціями ВООЗ (1997) за індексом маси тіла (ІМТ). ІМТ визначався за формулою:  $\text{ІМТ} = \text{вага (кг)} / \text{рост (м)}^2$  та вимірювався в  $\text{кг/м}^2$ . При ІМТ 18,5-24,9  $\text{кг/м}^2$  масу тіла оцінювали як нормальну. При ІМТ > 25,0  $\text{кг/м}^2$  масу тіла оцінювали як підвищену. В залежності від рівня ІМТ всі хворі були розділені на 2 групи: 1 група – хворі на ЦД2 з нормальною масою тіла (n=15), 2 група – хворі на ЦД2 з підвищеною масою тіла (n=17).

Рівень плазмового апеліну (С-термінального пептиду) визначався імуноферментним методом за допомогою набору реактивів «Raybiotech» (США).

Статистичну обробку результатів досліджень здійснювали за допомогою дисперсійного та кореляційного аналізів з використанням пакетів програм Statistica версія 6.0.

### **Результати та обговорення.**

Порівняльний аналіз середніх значень вивчаємих показників в осіб досліджуваної та контрольної груп наведено в табл. 1.

Таблиця 1. Досліджувані показники у хворих на ЦД2 в залежності від трофологічного статусу ( $M \pm m$ )

Показник	Контрольна група (n=20)	Група 1 (n=15)	Група 2 (n=17)
Вік, роки	42.55±0.73	55.07±2.89	57.5±2.3
Стаж ЦД2, роки	-	12.13±1.54	10.1±2
Стать (ч/ж)	10/10	7/8	6/11
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	21.75±0.2	23.18±0.4*	29.9±0.7*/**
ГКН, ммоль/л	4.98±0.06	8.68±0.53*	8.91±0.34*
НbA1c, %	5.83±0.07	7.24±0.16*	7.3±0.23*
ІРІ, мкОд/мл	3.7±0.29	9.21±0.47*	13.3±0.75*/**
НОМА-ІR	0.82±0.06	3.67±0.33*	5.39±0.45*/**
Апелін, пг/мл	171±8.2	262.8±8.3*	296.7±9.2*/**

Примітка: \*- різниця з групою контролю статистично значуща ( $p < 0,05$ );

\*\* - різниця з 1 групою статистично значуща ( $p < 0,05$ )

Виявлені порушення свідчать про те, що незважаючи на підвищення показників вуглеводного обміну у всіх групах досліджуваних хворих, найгірше досягнення компенсації вуглеводного обміну мало місце у пацієнтів 2 групи з ЦД2 та підвищеною масою тіла.

При аналізі рівнів адипоцитокіну в групах досліджуваних хворих спостерігалось достовірне підвищення рівнів апеліну у плазмі крові у порівняння з контрольною групою ( $p < 0,05$ ).

Згідно з даними, наведеними в табл. 1, рівні апеліну значно підвищувалися у хворих на ЦД2 і були максимально високим у хворих за наявності підвищеної маси тіла, що свідчило про вірогідну участь цього адипоцитокіну у патогенезі ЦД2 і прогресуванні його за наявності підвищеної маси тіла.

Наявність статистично вищих рівнів апеліну у хворих з ІР та ЦД2 підтверджує зв'язок цього адипоцитокіну із сигнальним шляхом інсуліну. Тобто інсулін здатний контролювати секрецію апеліну та впливати на метаболізм завдяки опосередкованим ефектам [10].

Виявлено тісні кореляційні зв'язки між показниками вуглеводного обміну (рис. 1, рис. 2) у хворих на ЦД2 з різним фенотипом, особливо виражені між усіма показниками вуглеводного обміну в групі ЦД2 з підвищеною масою тіла, що дає змогу вважати, що підвищена маса тіла є

допоміжним фактором порушення вуглеводного обміну, який впливає на перебіг та прогресування патологічних змін при ЦД2.

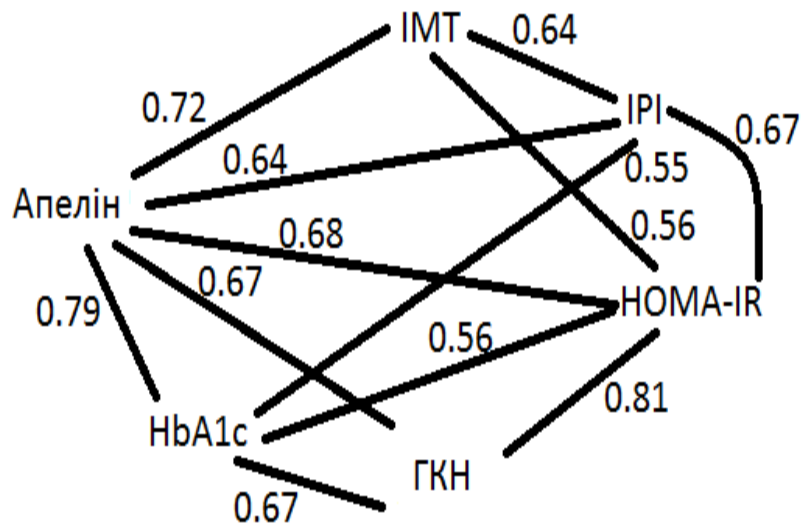


Рисунок 1. Кореляційні зв'язки між ІМТ, показниками вуглеводного обміну та апеліном у хворих на ЦД2 з нормальною масою тіла

При аналізі впливу адипоцитокіну апеліну на показники вуглеводного обміну в обох групах з ЦД2 був виявлений позитивний кореляційний вплив цього адипоцитокіну на вивчаємі показники.

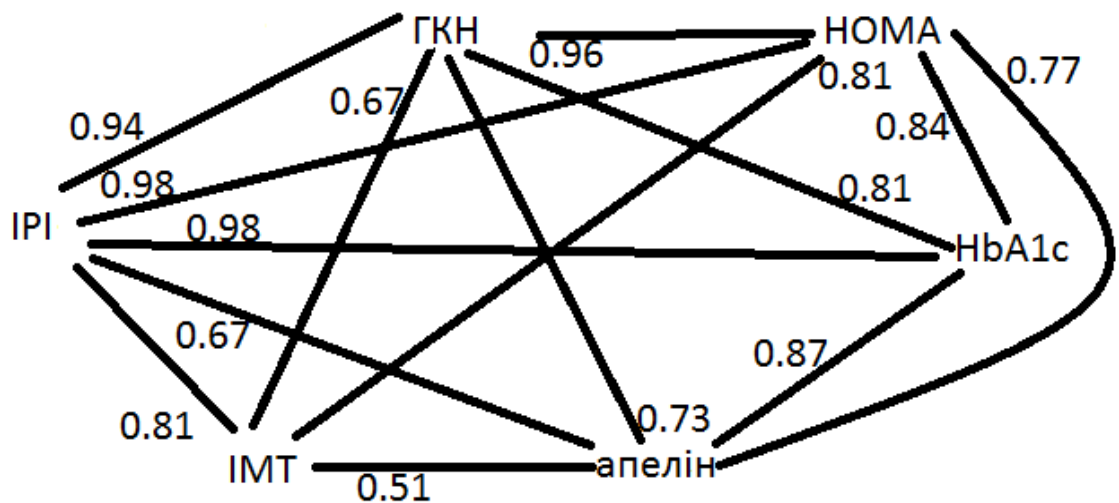


Рисунок 2. Кореляційні зв'язки між ІМТ, показниками вуглеводного обміну та апеліном у хворих на ЦД2 з підвищеною масою тіла

В групі ЦД2 з нормальною масою тіла ці зв'язки були дещо слабшими або відсутніми, а в групі з ЦД2 та підвищеною масою тіла спостерігалась тенденція до зростання цих взаємодій.

За даними деяких авторів інсулін безпосередньо залучений до механізмів регуляції синтезу апеліну [8], а саме контролює в адипоцитах експресію генів, які відповідають за синтез апеліну, що підтверджується наявністю значимого позитивного кореляційного зв'язку рівнів апеліну та ІРІ у нашому дослідженні з більш тісним зв'язком у хворих з підвищеною масою тіла. Вищезазначені дані дають змогу вважати апелін допоміжним діагностичним маркером ІР.

Результати проведеного дослідження свідчать про підвищення рівня адипоцитокіну апеліну в сироватці крові при ЦД2 у всіх обстежених хворих з різним фенотипом, що пов'язане з уповільненням метаболізму, який негативно впливає на організм в цілому, сприяє розвитку та поглибленню пізніх ускладнень, є чинником незадовільної компенсації вуглеводного обміну, що в результаті призводить до погіршення перебігу та прогресування ЦД2.

### **Висновки**

1. У хворих на ЦД2 з нормальною масою тіла помірно підвищуються рівні показників вуглеводного обміну та апеліну.

2. У хворих на ЦД2 з підвищеною масою тіла відмічається значне підвищення рівнів адипоцитокіну апеліну, тоді як рівні показників вуглеводного обміну підвищуються помірно. Ймовірно, у хворих на ЦД2 з ІМТ більше 25,0 додатковим показником прогресування метаболічних змін та поглиблення ІР є гіперапелінемія.

3. Значимі кореляційні зв'язки між ІМТ, показниками вуглеводного обміну та адипоцитокіном апеліном в обох групах хворих можуть свідчити про взаємопотенціюючу роль цих чинників у прогресуванні ЦД2, що поглиблюється за умов підвищеної маси тіла.

### ***Перспективи майбутніх досліджень***

Продовження досліджень у цьому напрямку з метою встановлення інших, не менш вагомих факторів появи та прогресування ЦД2, зокрема при

наявності змін фенотипу необхідно продовжувати подальші дослідження у цій галузі.

### **Перелік використаної літератури:**

1. Ивашкин В.Т. Клинические варианты метаболического синдрома // М.: Изд-во «Мед. информ. Агенство».-2011.-220с.
2. Фадеенко Г.Д. Стеатоз поджелудочной железы в рамках метаболического синдрома: уравнение со многими неизвестным // Вестник клуба Панкреатологов.-2010.-№1.-С.21-25.
3. 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.
4. 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.
5. Leeper N.J. Apelin prevents aortic aneurysm formation by inhibiting macrophage inflammation / N.J. Leeper, M.M. Tedesco, Y. Kojima et al. // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. — 2009. — 296(5). — P. 1329–1335.
6. 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.
7. Weinstein A.R. Relationship of physical activity vs body mass index with type 2 diabetes in women / A.R. Weinstein, H.D. Sesso, I.M. Lee et al.// JAMA.- 2004.- 292.- P.1188-1194.
8. 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



9. Yudkin J.S. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? / J.S. Yudkin, M. Kumari, S.E. Humphries, V. Mohammed-Ali // *Atherosclerosis*.-2000.-Vol. 148.-P.209-214.
- 10.Cantley J. The control of insulin secretion by adipokines: current evidence for adipocyte-beta cell endocrine signalling in metabolic homeostasis / J. Cantley // *Mamm Genome*.- 2014.- Vol. 25(9-10).- P. 442-45.
- 11.Habchi M. Circulating apelin is increased in patients with type 1 or type 2 diabetes and is associated with better glycaemic control / M. Habchi, L. Duvillard, V. Cottet [et all] // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*.- 2014.- Vol. 81(5).- P. 696-701.
- 12.Zhou W. Transmembrane tumor necrosis factor-alpha sensitizes adipocytes to insulin / Zhou W., Yang P., Liu L. [et all] // *Mol. Cell Endocrinol*.- 2015.- Vol. 406.- P. 78-86.

**Гиперапелинемия – дополнительный диагностический маркер  
сахарного диабета типа 2**

**Журавлева Л.В., Шеховцова Ю.А.**

**Харьковский национальный медицинский университет**

**Резюме.**

**Цель исследования** - изучение взаимосвязей между показателями углеводного обмена и концентрациями апелина в плазме крови у больных сахарным диабетом типа 2 с различным фенотипом.

**Материалы и методы.** Было обследовано 32 больных сахарным диабетом типа 2 с различным фенотипом (13 мужчин и 19 женщин, средний возраст  $56,77 \pm 1,79$  лет). Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц.

**Результаты.** Выявлены достоверное повышение содержания этого адипоцитокина и наличие значимых корреляционных связей между индексом массы тела, апелином и показателями углеводного обмена.

**Выводы.** Повышенные уровни апелина в крови и связь этого адипоцитокина с антропометрическими показателями и показателями углеводного обмена дает возможность предположить, что при повышенной массе тела активируются и углубляются механизмы влияния гормонов жировой ткани на метаболический статус при СД2.

**Ключевые слова:** сахарный диабет типа 2, апелин, ИМТ, повышенная масса тела

## **HYPERAPELINEMIA – ADDITIONAL DIAGNOSTIC MARKER OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS**

*Zhuravlyova L.V., Shekhovtsova Y.A.*

**Kharkiv National Medical University**

**Summary:** The purpose of the present study was to determine the correlations between the state of carbohydrate metabolism and concentrations of apelin in the blood in patients with type 2 diabetes mellitus with different phenotypes.

**Materials and methods.** A total of 32 patients with type 2 diabetes mellitus with different phenotype (13 men, mean age  $56,77 \pm 1,79$  years) were examined. The control group included 20 healthy individuals. **Results.** The significant elevated levels of adipocytokine apelin were found. The significant correlations between body mass index, apelin and parameters of carbohydrate metabolism were defined.

**Conclusions.** Increased levels of apelin and correlations between that adipocytokine with anthropometric parameters and indices of carbohydrate metabolism showed that elevated body weight activate and exacerbate the impact of adipose tissue hormones on metabolic status.

Key words: type 2 diabetes mellitus, apelin, body mass index, increased body weight