

## ЗНАЧЕНИЕ ГОРМОНОВ ЖИРОВОЙ ТКАНИ В ПАТОГЕНЕЗЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА У ПАЦИЕНТОВ С ПОСТИНФАРКТНЫМ КАРДИОСКЛЕРОЗОМ

П.П. Кравчун, О.И. Кадыкова

Харьковский национальный медицинский университет

Проведена оценка роли гормонов жировой ткани в патогенезе сахарного диабета 2 типа у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом. Показано, что на фоне нарастания степени инсулинорезистентности у лиц с постинфарктным кардиосклерозом и сахарным диабетом 2 типа происходило достоверное увеличение уровня васпина и снижение уровня оментина. Дисбаланс гормонов жировой ткани у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом является относительно независимым первичным фактором формирования сахарного диабета 2 типа, а уровень оментина, возможно, фактором прогрессирования метаболических нарушений и нарастания тяжести диабета.

### КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

постинфарктный кардиосклероз, сахарный диабет 2 типа, васпин, оментин

### KEYWORDS

postinfarction  
cardiosclerosis,  
type 2 diabetes,  
vaspin,  
omentin

*In the article was rated the role of adipose tissue hormones in the pathogenesis of type 2 diabetes in patients with postinfarction cardiosclerosis. Against the background of the rise of degree of insulinresistance in patients with postinfarction cardiosclerosis and type 2 diabetes, there was a significant increase in the level of vaspin and reducing level of omentin. Adipose tissue hormone imbalance in patients with postinfarction cardiosclerosis was relatively independent primary factor in the formation of type 2 diabetes, and the level of omentin might factor and progression of metabolic disorders and the increasing severity of diabetes.*

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и сахарный диабет (СД) – часто встречающиеся заболевания, причем их распространенность постоянно растет [1]. Отягощающее воздействие СД 2 типа на развитие и прогноз у лиц с ИБС, особенно после перенесенного инфаркта миокарда, обусловлено рядом тесно связанных между собой механизмов. Во-первых, это группа факторов сердечно-сосудистого риска, входящих в синдром инсулинорезистентности (ИР): дислипидемия, артериальная гипертензия, ожирение и воспаление. Ведущим звеном патогенеза поражения сердца является гипергликемия. В наиболее крупном проспективном исследовании UKPDS (более 5000 пациентов с СД со средним сроком наблюдения 20 лет) было показано положительное влияние адекватной сахароснижающей терапии на частоту осложнений и неблагоприятных исходов [2]. При СД 2 типа у пациентов с сердечно-сосудистой патологией главную роль в развитии и прогрессировании ИР и различных ее проявлений играет жировая ткань, которая синтезирует адипокины, обладающие различными локальными, периферическими и центральными эффектами. Эти эффекты воздействуют на метаболические процессы, формирование оксидативного стресса, нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы.

Адипокины влияют на метаболизм липидов, гомеостаз глюкозы, процессы воспаления, свертывания, иммунитета, ангиогенеза, образование костной ткани, опухолевого роста и т. д. [3, 4].

В настоящее время известны новые адипокины, осуществляющие контроль гомеостаза, метаболизма липидов и глюкозы, однако они являются мало исследованными и требуют дальнейшего изучения. Наибольшую заинтересованность ученых вызывают васпин [5, 6] и оментин [7]. Вопросы их участия в развитии сердечно-сосудистой патологии и метаболических нарушений, обусловленных СД 2 типа, до сих пор остаются дискуссионными.

СД способствует развитию коронарного атеросклероза и реализует отрицательное влияние на прогрессирование ИБС. Несмотря на большое количество работ, посвященных изучению воздействия СД 2 типа на сердечно-сосудистые заболевания, остаются противоречивые данные о характере взаимосвязи компенсации углеводного обмена и ИБС. Чрезвычайную опасность представляет суммирование СД 2 типа и ИБС, так как индивидуальный риск каждого из них усиливает эффекты друг друга, т. е. они оказывают синергическое влияние, и в целом риск ИБС становится очень высоким.

**Цель исследования** – оценить роль гормонов жировой ткани в патогенезе сахарного диабета 2 типа у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом.

**Материал и методы.** Согласно цели и задачам исследования проведено комплексное обследование 68 лиц с постинфарктным кардиосклерозом и СД 2 типа (основная группа), находившихся на лечении в кардиологическом и инфарктном отделениях

Харьковской городской клинической больницы № 27, которая является базовым лечебным заведением кафедры внутренней медицины № 2 и клинической иммунологии и аллергологии Харьковского национального медицинского университета Министерства здравоохранения Украины. Средний возраст обследованных –  $64,38 \pm 1,08$  года, из них мужчин – 32 (47 %), женщин – 36 (53 %). В исследование не привлекались пациенты с тяжелой сопутствующей патологией органов дыхания, пищеварения, почек и с онкологическими заболеваниями. Группу сравнения составили 80 пациентов с постинфарктным кардиосклерозом без диабета. Средний возраст пациентов –  $63,47 \pm 1,28$  года, из них мужчин – 42 (52,5 %), женщин – 38 (47,5 %). Группы были сопоставимы по возрасту и полу. Контрольная группа – 35 практически здоровых лиц. Средний возраст –  $58,23 \pm 1,39$  года.

Диагноз перенесенного ИМ определяли по критериям ESC/ACCF/АНА/WHF (2012) [8].

Диагностика СД проводилась по критериям Всемирной федерации сахарного диабета (International Diabetes Federation, IDF, 2013) [9]. Диагноз СД 2 типа устанавливали в соответствии с совместными рекомендациями Американской диабетической ассоциации (ADA) и Европейской ассоциации по изучению СД (EASD).

Использовали индекс IP НОМА (Homeostasis Model Assessment), который рассчитывали по формуле: инсулин (мЕд/мл)  $\times$  глюкоза натощак (ммоль/л)/22,5. При индексе НОМА  $> 2,77$  пациентов считали инсулинорезистентными.

Для контроля углеводного обмена определяли уровень глюкозы глюкозооксидантным методом. Определение содержания гликозилированного гемоглобина (HbA1c) в цельной крови проводили фотометрическим методом по реакции с тиобарбитуровой кислотой с использованием коммерческой тест-системы фирмы «Реагент» (Украина) в соответствии с прилагаемой инструкцией. Концентрацию инсулина определяли иммуноферментным методом с использованием коммерческой тест-системы Insulin ELISA Kit производства фирмы Monobind (США).

Содержание васпина в сыворотке крови пациентов определяли иммуноферментным анализом с помощью набора реактивов Human/Mouse/Rat Vaspin Enzyme Immunoassay Kit производства фирмы RayBio® (Грузия). Для определения уровня оментина был применен иммуноферментный анализ с использованием коммерческой тест-системы Human Omentin-1 ELISA производства фирмы BioVendor (Чешская Республика).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета статистических программ Statistica 8.0 (StatSoft Inc, США), Microsoft Office Excel 2003. Количественные признаки при нормальном распределении представлены в виде среднее  $\pm$  стандартная ошибка среднего ( $M \pm m$ ). Для сравнения средних двух выборок использовали критерий Стьюдента. Оценку различий между группами при распределении, близком к нормальному, проводили с помощью критерия Пирсона. Для всех видов анализа различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** В целях определения роли гормонов жировой ткани в патогенезе СД 2 типа был проведен анализ содержания васпина и оментина в крови пациентов с постинфарктным кардиосклерозом в зависимости от наличия диабета (табл. 1).

Из табл. 1 видно, что уровень васпина у лиц с постинфарктным кардиосклерозом и СД 2 типа составил  $623,769 \pm 2,194$  пг/мл, достоверно отличаясь от группы сравнения ( $422,278 \pm 3,195$  пг/мл) и контроля ( $192,207 \pm 2,126$  пг/мл) на 32,30 и 69,19 % соответственно ( $p < 0,001$ ). В свою очередь уровень оментина, наоборот, был ниже у лиц основной группы ( $420,760 \pm 1,226$  нг/мл) по сравнению с лицами группы с постинфарктным кардиосклерозом ( $519,657 \pm 1,321$  нг/мл) и контрольной группы ( $559,838 \pm 1,362$  нг/мл) на 19,03 и 24,84 % соответственно ( $p < 0,001$ ).

Уровень васпина повышался в группе пациентов с постинфарктным кардиосклерозом и СД 2 типа по сравнению с больными без диабета и контрольной группой. Это свидетельствует, что васпин может быть пусковым фактором возникновения метаболических нарушений, связанных с развитием и прогрессированием СД. Изменения оментина имели обратное

Таблица 1

Показатель	Группа			p
	постинфарктный кардиосклероз + СД 2 типа, n = 68	постинфарктный кардиосклероз, n = 80	контрольная группа, n = 35	
Васпин, пг/мл	$623,769 \pm 2,194$	$422,278 \pm 3,195$	$192,207 \pm 2,126$	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$
Оментин, нг/мл	$420,760 \pm 1,226$	$519,657 \pm 1,321$	$559,838 \pm 1,362$	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$

направление – его уровень достоверно снижался в группе пациентов с постинфарктным кардиосклерозом и СД 2 типа, что совпадает с данными других исследователей [10], которые связывают увеличение степени ИР со снижением уровня оментина.

Полученные результаты демонстрируют, что у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом и СД 2 типа отмечается дисфункция жировой ткани, проявляющаяся экспрессией васпина и угнетением синтеза оментина. Выявленные изменения показывают роль гормонов жировой ткани, а именно васпина и оментина, в патогенезе СД 2 типа у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом.

В основе патогенеза СД 2 типа лежит ИР, которая является первичной и имеет основное значение в инициации механизмов, приводящих к развитию диабета и его сосудистых осложнений.

Для определения взаимосвязи ИР с гормонами жировой ткани пациенты с постинфарктным кардиосклерозом и сопутствующим СД 2 типа были распределены на тертили в зависимости от уровня индекса ИР НОМА: I тертиль – НОМА ≤ 5 (n = 26), II тертиль – НОМА от 5,1 до 10 (n = 27), III тертиль – НОМА ≥ 10,1 (n = 27) (табл. 2).

Анализ содержания адипоцитокинов у лиц с постинфарктным кардиосклерозом и СД 2 типа показал увеличение уровня васпина в соответствии с нарастанием ИР от I до III тертиля (602,328 ± 2,151 пг/мл; 627,256 ± 2,218 пг/мл и 648,345 ± 2,143 пг/мл соответственно) и снижение уровня оментина (429,597 ± 1,195 нг/мл; 418,468 ± 1,203 нг/мл и 409,547 ± 1,324 нг/мл) (p < 0,05).

При этом васпин положительно коррелировал с гликозилированным гемоглобином (r = 0,30; p < 0,05), индексом НОМА (r = 0,5; p < 0,05) и уровнем инсулина (r = 0,57; p < 0,05), тогда как оментин имел отрицательные связи с уровнем инсулина (r = -0,33; p < 0,05), индексом НОМА (r = -0,29; p < 0,05) и уровнем васпина (r = -0,67; p < 0,05) (рис. 1 и 2). Другими авторами также были обнаружены отрицательные корреляционные связи между уровнем оментина и индексом НОМА [11].

Полученные данные указывают на то, что гормоны жировой ткани, а именно васпин и оментин, имеют

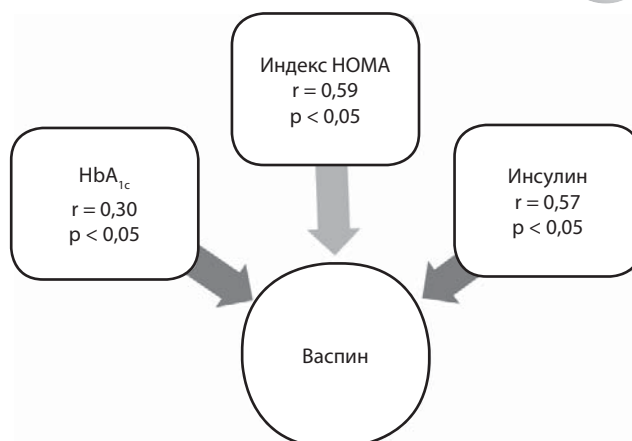


Рис. 1. Корреляционные связи васпина с показателями углеводного обмена у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом и СД 2 типа

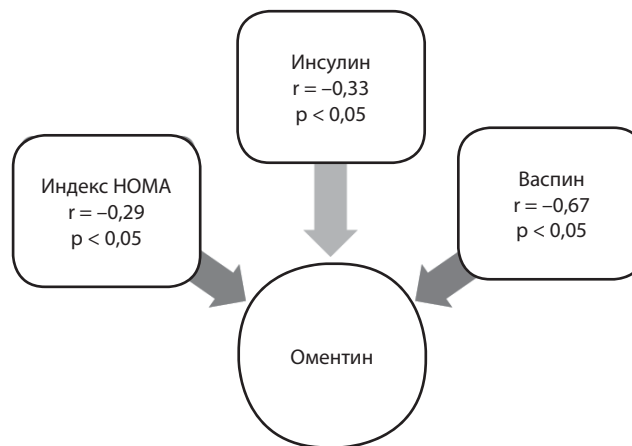


Рис. 2. Корреляционные связи оментина с показателями углеводного обмена у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом и СД 2 типа

патогенетические аспекты в формировании метаболических нарушений, предшествующих или связанных с развитием и прогрессированием ИР. Таким образом, васпин и оментин могут быть использованы в качестве новых биомаркеров ИР.

В литературе широко дискутируется вопрос о роли васпина в патогенезе СД 2 типа и метаболических нарушений, связанных с ним, у пациентов с сердечно-сосудистой патологией [12]. Исследования

Таблица 2

**Гормоны жировой ткани у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом и СД 2 типа, распределенные на тертили по уровню ИР (M ± m)**

Показатель	Тертиль			p
	I	II	III	
Васпин, пг/мл	602,328 ± 2,151	627,256 ± 2,218	648,345 ± 2,143	p <sub>1-2</sub> < 0,05 p <sub>1-3</sub> < 0,05 p <sub>2-3</sub> < 0,05
Оментин, нг/мл	429,597 ± 1,195	418,468 ± 1,203	409,547 ± 1,324	p <sub>1-2</sub> < 0,05 p <sub>1-3</sub> < 0,05 p <sub>2-3</sub> < 0,05

на животных продемонстрировали, что уровень васпина возрастает с увеличением массы тела и уровня циркулирующего инсулина в висцеральной жировой ткани Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty крыс, животной модели СД 2 типа, характеризующей абдоминальное ожирение, ИР, гипертензию и дислипидемию [13]. Youn и соавт. [14] показали, что не было никакого различия в циркулирующих уровнях васпина между людьми с нормальной толерантностью к глюкозе и пациентами с СД 2 типа различной длительности. Kim и соавт. [15] в своей работе сообщили, что 10-месячная модификация образа жизни у лиц с метаболическим синдромом не привела к позитивным изменениям в концентрации васпина. Aust и соавт. [16] обнаружили, что сывороточные концентрации васпина были значительно ниже у пациентов со стенозом коронарных артерий, после острого инфаркта миокарда по сравнению с бессимптомными пациентами. Еще два исследования показали, что сывороточные уровни васпина были значительно ниже у лиц с ИБС, чем у здоровых, и низкие концентрации васпина связаны с развитием сердечно-сосудистых осложнений [17]. Далее были сообщения о связи между уровнем васпина и степенью ИР, которую оценивали с помощью индекса HOMA-IR. Исследования демонстрировали отрицательные корреляции между циркулирующим уровнем васпина и HOMA-IR, в то время как изменение HOMA-IR после потери веса было положительно связано с изменениями уровня васпина [18]. Итак, окончательного мнения относительно значения васпина в формировании метаболических нарушений не существует, а сам адипокин остается предметом дискуссий во всем мире.

Наше исследование подтвердило: уровень оментина ниже у пациентов с СД 2 типа по сравнению с контрольной группой [19], что доказывают положительные корреляционные связи между уровнем оментина и чувствительностью тканей к инсулину и отрицательные с уровнями инсулина и глюкозы [20].

Анализ роли первичных и вторичных механизмов в развитии диабета показал (табл. 3), что часть первичных механизмов, связанных с уровнем васпина и оментина, очень высока и составила 87,42 и 68,53 % соответственно. В этом процессе роль вторичных

Таблица 3

**Часть первичных и вторичных механизмов в развитии и прогрессировании диабета у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом, %**

Показатель	Первичные механизмы	Вторичные механизмы
Васпин, пг/мл	87,42	12,58
Оментин, нг/мл	68,53	31,47

факторов невелика (12,58 и 31,47 %), а доминирующая роль (31,47 %) принадлежит уровню оментина. Эти данные подтверждают, что дисбаланс гормонов жировой ткани является относительно независимым первичным фактором формирования СД 2 типа, а уровень оментина, возможно, фактором прогрессирования метаболических нарушений и нарастания тяжести диабета.

По результатам проведенных исследований уровни васпина и оментина можно рассматривать как прогностические маркеры развития ИР и СД 2 типа у лиц с постинфарктным кардиосклерозом.

**Выводы:**

1. Течение постинфарктного кардиосклероза сопровождается дисбалансом адипоцитокинов и ростом степени инсулинорезистентности, которые зависят от наличия сахарного диабета 2 типа. У пациентов с постинфарктным кардиосклерозом и сахарным диабетом 2 типа уровень васпина был выше на 32,30 %, чем у лиц без диабета ( $623,769 \pm 2,194$  пг/мл), а уровень оментина – ниже на 19,03 % ( $420,760 \pm 1,226$  нг/мл).

2. На фоне нарастания степени инсулинорезистентности у больных постинфарктным кардиосклерозом и сахарным диабетом 2 типа происходило достоверное увеличение уровня васпина и снижение уровня оментина.

3. Дисбаланс гормонов жировой ткани у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом является относительно независимым первичным фактором формирования сахарного диабета 2 типа, а уровень оментина, возможно, фактором прогрессирования метаболических нарушений и нарастания тяжести диабета.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Долженко М.М., Перепельченко Н.А., Базилевич А.Я. Ішемічна хвороба серця на тлі цукрового діабету туну 2: особливості перебігу та обґрунтування терапії: моногр. Київ: Медкнига, 2010. 100 с.
2. Implications of the United Kingdom Prospective Diabetes Study / American Diabetes Association // *Diabetes Care*. 2002; 25: 28–32.
3. Bo S., Cavallo-Perin P. Hypertension: shall we focus on adipose tissue? // *J. Am. Soc. Nephrol*. 2010; 21: 1067–1068.
4. Ingelsson E. Clinical correlates of circulating visfatin levels in a community-based sample // *Diabetes Care*. 2007; 30 (5): 1278–1280.
5. Impact of atorvastatin on serum vaspin levels in hypercholesterolemic patients with moderate cardiovascular risk / P.E. Nikolaos [et al.] // *Regulatory Peptides*. 2011; 170 (1–3): 57–61.
6. Britton K.A., Fox C.S. Perivascular adipose tissue and vascular disease // *Clin. Lipidology*. 2011; 6/1 (79–91): 1758–4299.
7. Changes of serum omentin-1 levels and relationship between omentin-1 and insulin resistance in chronic hepatitis c patients / Walaa Moustafa Hussein Nassif1 [et al.] // *EXCLI J*. 2013; 12: 924–932.
8. Third universal definition of myocardial infarction / K. Thygesen [et al.] // *Circulation*. 2012; 126: 2020–2035.

9. Online version of IDF Diabetes Atlas, Sixth edition 2013: URL: [www.idf.org/diabetesatlas](http://www.idf.org/diabetesatlas).
10. Circulating omentin as a novel biomarker of endothelial dysfunction / José Maria Moreno-Navarretel [et al.] // *Obesity*. 2011; 19: 1552–1559.
11. Omentin plasma levels and gene expression are decreased in obesity / C.M. de Souza [et al.] // *Diabetes*. 2007; 56: 1655–1661.
12. The emerging role of adipokines as mediators of inflammation and immune responses / F. Lago [et al.] // *Cytokine Growth Factor Rev*. 2007; 18: 313–325.
13. Visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor: a unique insulin-sensitizing adipocytokine in obesity / K. Hida [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2005; 102: 10610–10615.
14. Serum vaspin concentrations in human obesity and type 2 diabetes / B.S. Youn [et al.] // *Diabetes*. 2008; 57: 372–377.
15. Lifestyle modification increases circulating adiponectin concentrations but does not change vaspin concentrations / S.M. Kim [et al.] // *Metabolism*. 2011; 60: 1294–1299.
16. Vaspin serum concentrations in patients with carotid stenosis / G. Aust [et al.] // *Atherosclerosis*. 2009; 204: 262–266.
17. The investigation of serum vaspin level in atherosclerotic coronary artery disease / M.A. Kocat [et al.] // *J. Clin. Med. Res*. 2012; 4: 110–113.
18. Serum vaspin concentrations in relation to insulin sensitivity following RYGB-Induced weight loss / A. Handisurya [et al.] // *Obesity Surgery*. 2009; 34: 275–281.
19. Changes of serum omentin levels and relationship between omentin and adiponectin concentrations in type 2 diabetes mellitus / P. Yan [et al.] // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. 2011; 119: 257–263.
20. The normoglycemic first-degree relatives of patients with type 2 diabetes mellitus have low circulating omentin-1 and adiponectin levels / S. Akbarzadeh [et al.] // *Cytokine*. 2012; 58: 295–299.

Поступила 20.11.2014