



Л. В. Журавльова, М. А. Маркевич
Харківський національний медичний університет

Визначення рівня аспросину та аналіз кореляційних зв'язків із показниками вуглеводного обміну у хворих на цукровий діабет у поєднанні з хронічним панкреатитом

Мета — вивчити рівень аспросину у хворих на цукровий діабет (ЦД) 2 типу та хронічний панкреатит (ХП) і проаналізувати можливі зв'язки цього показника з показниками вуглеводного обміну.

Матеріали та методи. Дослідження проведено на 100 пацієнтах, які перебували на лікуванні в Харківській обласній клінічній лікарні в 2020—2022 рр. Пацієнтів розподілили на дві групи: перша група (n=30) — пацієнти з ЦД 2 типу, друга група (n=70) — пацієнти з коморбідним перебігом ЦД 2 типу та ХП. Контрольну групу утворено з 20 здорових осіб відповідного віку. Діагнози ХП та ЦД 2 типу встановлено згідно з відповідними наказами МОЗ України. Рівень аспросину в крові визначали за допомогою імуноферментного аналізу. Вивчали концентрацію глюкози в крові натще та інсуліну, розраховували індекс НОМА-IR.

Результати. Отримані результати свідчили про статистично значущі відмінності за рівнем аспросину між групами хворих та контрольною групою. У пацієнтів з коморбідним перебігом ЦД 2 типу та ХП рівень аспросину був значно вищим ($(10,06 \pm 3,56)$ нг/мл), ніж у пацієнтів з ЦД 2 типу без ХП ($(7,34 \pm 2,08)$ нг/мл) та в контрольній групі ($(2,81 \pm 1,34)$ нг/мл). Кореляційний аналіз показав, що в пацієнтів із ЦД 2 типу без ХП є прямо пропорційні кореляційні зв'язки середньої сили між аспросином та інсуліном ($r=0,41$), індексом НОМА ($r=0,47$). У пацієнтів із коморбідним перебігом ЦД 2 типу та ХП зареєстровано помірної сили кореляційні зв'язки між аспросином та інсуліном ($r=0,52$) та індексом НОМА ($r=0,53$).

Висновки. Аспросин є важливим адипокіном, що впливає на розвиток інсулінорезистентності та запальних процесів при ЦД 2 типу та ХП. Найвищі рівні аспросину зареєстровано в групі з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ХП. Установлено прямо пропорційні помірної сили зв'язки між аспросином та рівнями інсуліну, індексом НОМА-IR у хворих обох груп. Це робить аспросин потенційною мішенню для терапевтичного втручання при ЦД 2 типу та його ускладненнях.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, хронічний панкреатит, інсулінорезистентність, вуглеводний обмін, аспросин.

Цукровий діабет (ЦД) протягом останніх десятиліть стає дедалі більш значущою проблемою для охорони здоров'я. За даними Міжнародної федерації діабету, діагноз ЦД встановлено більше ніж у 460 млн дорослих, і цей показник

продовжує зростати. За прогнозами, до 2045 р. кількість хворих може становити 693 млн [8].

Патогенез розвитку ЦД 2 типу пов'язаний із порушенням регуляції глюкози через такі механізми, як інсулінорезистентність (ІР) та

© 2024 Автори • Authors

Опубліковано на умовах ліцензії CC BY-ND 4.0 • Published under the CC BY-ND 4.0 license
Отримано • Received 21/06/2024. Прийнято до друку • Accepted 01/08/2024

Контактна інформація • Corresponding author

Журавльова Лариса Володимирівна, д. мед. н., проф., зав. кафедри внутрішньої медицини №3 та ендокринології
E-mail: lv.zhuravlova@knmu.edu.ua. <http://orcid.org/0000-0002-0051-3530>

дисфункція β -клітин підшлункової залози, що призводить до хронічного запалення [5]. Ці патологічні механізми спричинюють розвиток вільнорадикального ураження органів і систем, зокрема підшлункової залози, що призводить до хронічної енергетичної недостатності клітин, підсилення запально-ішемічних процесів та формування хибного кола [9].

Хронічний панкреатит (ХП) є одним із ускладнень ЦД 2 типу. Порушення секреції інсуліну, характерне для ЦД, може призвести до екзокринної недостатності підшлункової залози, що є важливим чинником розвитку ХП [6]. Інсулін має стимулювальний ефект на періінсулярні ациноси підшлункової залози, порушення його секреції може спричинити дегенеративні зміни в цих структурах [7].

Жирова тканина відіграє важливу роль у розвитку запалення, оскільки її визнано ендокринним органом, що виділяє адипокіни, які впливають на розвиток патологічних процесів [1, 13]. Один із нових адипокінів — аспросин, виявлений у 2016 р., є С-термінальним продуктом перетворення профібриліну. Аспросин секретується білою жировою тканиною та впливає на низку органів і систем організму, запускаючи механізми, що призводять до підвищення рівня глюкози в крові та розвитку ІР [12].

Вплив аспросину на β -клітини підшлункової залози неоднозначний. З одного боку, він зв'язується з Toll-подібним рецептором 4 (TLR4), запускає механізм запалення в β -клітинах та знижує їхню функціональну активність, з іншого — опосередковано збільшує секрецію інсуліну [11]. Вплив аспросину на інші адипокіни та регуляцію його синтезу недостатньо вивчено. У контексті хронічного панкреатиту проведено поодинокі дослідження, згідно з якими аспросин може спричинити запальні процеси в підшлунковій залозі, що призводить до прогресування захворювання та погіршення функціональної здатності залози [14].

Мета роботи — вивчити рівень аспросину у хворих на цукровий діабет 2 типу та хронічний панкреатит і проаналізувати можливі зв'язки цього показника з показниками вуглеводного обміну.

Матеріали та методи

Обстежено 100 пацієнтів, які перебували на лікуванні в Харківській обласній клінічній лікарні в 2020–2022 рр.

Хворих розділили на дві групи:

1-ша ($n = 30$) — пацієнти з ЦД 2 типу (чоловіки — 63 %, жінки — 37 %), середній вік — $(64,4 \pm 6,6)$ року, середній індекс маси тіла — $(29,60 \pm 3,92)$ кг/м²;

2-га ($n = 70$) — пацієнти з коморбідним перебігом ЦД 2 типу та ХП (чоловіки — 64 %, жінки — 36 %), середній вік — $(62,3 \pm 6,7)$ року, середній індекс маси тіла — $(29,40 \pm 4,69)$ кг/м².

Контрольну групу утворили 20 відносно здорових осіб (чоловіки — 50 %, жінки — 50 %) відповідного віку.

Усі пацієнти підписали інформовану згоду на участь у дослідженні відповідно до Кодексу етики Всесвітньої медичної асоціації (Гельсінська декларація). Проведення дослідження було схвалено комісією з питань етики та біоетики Харківського національного медичного університету (від 07 жовтня 2020 р.).

Діагноз ХП установлювали згідно із наказом МОЗ України № 638 від 10.09.2014 р., діагноз ЦД 2 типу — згідно із загальноприйнятими в клінічній практиці критеріями та наказом МОЗ України № 118 від 21.12.2012 р.

Визначення рівня аспросину в крові проводили за допомогою непрямого неконкурентного гетерогенного імуноферментного аналізу на аналізаторі «Labline-90» (Австрія) з використанням комерційної тест-системи виробництва фірми «Elabscience» (Китай).

Для оцінки вуглеводного обміну визначали вміст глюкози в крові натще. Концентрацію імунореактивного інсуліну натще досліджували імуноферментним методом. Індекс НОМА-ІР розраховували за формулою: Глюкоза натще (ммоль/л) · Інсулін натще (мкОд/мл) / 22,5.

Статистична обробка. Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням пакета програм обробки статистичних даних Prism 9.0 (GraphPad Software, США). Взаємозв'язок між отриманими характеристиками оцінювали за допомогою коефіцієнта лінійної кореляції Пірсона (r). При значеннях r від 0 до $-1,0$ зв'язок вважали обернено пропорційним, від 0 до $+1,0$ — прямо пропорційним. Значення r від 0 до $+0,3$ (від 0 до $-0,3$) свідчили про слабкий зв'язок між досліджуваними ознаками, від $+0,3$ до $+0,5$ (від $-0,3$ до $-0,5$) — про помітний зв'язок, від $+0,5$ до $+0,7$ (від $-0,5$ до $-0,7$) — про зв'язок помірної сили, від $+0,7$ до $+0,9$ (від $-0,7$ до $-0,9$) — про сильний зв'язок, від $+0,9$ до $+1,0$ (від $-0,9$ до $-1,0$) про дуже сильний зв'язок. Для оцінки відмінностей між результатами в незалежних групах використано дисперсійний аналіз ANOVA.

Результати та обговорення

Досліджено такі маркери вуглеводного обміну: рівень глікемії натще, глікованого гемоглобіну, інсуліну в сироватці та індекс НОМА-ІР.

Отримані результати свідчать про статистично значущі відмінності за досліджуваними параметрами між групами хворих та контрольною групою. Статистично значущих відмінностей за показниками вуглеводного обміну між групами хворих не виявлено.

Рівень аспросину в групах хворих був вищим порівняно з контрольною групою. Найбільші показники зафіксовано в пацієнтів із коморбідним перебігом ЦД 2 та ХП ($(10,06 \pm 3,56)$ нг/мл), вони статистично значущо перевищували показники хворих на ЦД 2 ($(7,34 \pm 2,08)$ нг/мл, $p < 0,001$) та контрольної групи ($(2,81 \pm 1,34)$ нг/мл, $p < 0,001$).

Установлено кореляційні зв'язки (переважно помірної сили) між рівнем глюкози в крові натще, глікованого гемоглобіну, інсуліну та індексу НОМА-IR і вмістом аспросину в крові (табл. 1, 2).

У групі хворих із ЦД 2 типу без ХП зареєстровано кореляції переважно середньої сили між аспросином та показниками вуглеводного метаболізму: з рівнем інсуліну ($r = 0,41$; $p < 0,01$), індексом НОМА-IR ($r = 0,47$; $p < 0,01$). Не зафіксовано помірного або сильного кореляційного зв'язку між показниками аспросину та глікованого гемоглобіну.

При коморбідному перебігу ЦД 2 типу та ХП зареєстровано статистично значущі прямо пропорційні зв'язки помірної сили між рівнями

аспросину та інсуліну ($r = 0,52$; $p < 0,01$), індексом НОМА-IR ($r = 0,53$; $p < 0,01$). Не виявлено високої та помірної сили зв'язків між аспросином і глюкозою крові натще та глікованим гемоглобіном.

Отримані результати узгоджуються з даними інших авторів про наявність взаємозв'язку між ЦД 2 типу, розвитком ІР та рівнем аспросину [10, 14].

Регуляторні функції жирової тканини як ендокринного органа в метаболізмі та енергетичному гомеостазі підтверджено раніше. Показано, що секретовані компоненти жирової тканини можуть впливати на функцію інсуліну [13]. Надлишкова кількість жирової тканини може спричинити ІР, яка є основною причиною ЦД 2 типу, тому ожиріння асоціюється з кількома метаболічними порушеннями, зокрема з ЦД 2 типу та метаболічним синдромом [3].

Аспросин секретується білою жировою тканиною і відіграє важливу роль у вивільненні глюкози з клітин печінки для підтримання рівня глюкози в сироватці в нормальних умовах. В експериментальних дослідженнях на тваринах показано, що зниження концентрації аспросину шляхом введення антитіл до нього призводить до зниження показників ІР [2]. Однак через різноманітність рас і типів зразків точна асоціація аспросину з ЦД 2 не була встановлена.

Таблиця 1. Кореляційні зв'язки аспросину з показниками вуглеводного обміну в пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу ($n = 30$)

	Аспросин	Глюкоза натще	Глікований гемоглобін	Інсулін	НОМА-IR
Аспросин	1	0,29*	0,33*	0,41**	0,47**
Глюкоза натще	0,29*	1	0,40*	0,43**	0,78**
Глікований гемоглобін	0,33*	0,40**	1	0,32*	0,22
Інсулін	0,41**	0,43**	0,32*	1	0,83**
НОМА-IR	0,47*	0,78*	0,22	0,83*	1

Примітка. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

Таблиця 2. Кореляційні зв'язки аспросину з показниками вуглеводного обміну в пацієнтів із коморбідним перебігом цукрового діабету 2 типу та хронічного панкреатиту ($n = 70$)

	Аспросин	Глюкоза натще	Глікований гемоглобін	Інсулін	НОМА-IR
Аспросин	1	0,30*	0,31*	0,52**	0,53**
Глюкоза натще	0,30*	1	0,40**	0,41**	0,78**
Глікований гемоглобін	0,31*	0,40**	1	0,34*	0,24
Інсулін	0,52**	0,41**	0,34*	1	0,79**
НОМА-IR	0,53**	0,78**	0,24	0,79**	1

Примітка. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

Відповідно до результатів попередніх досліджень рівень аспросину значно підвищується у пацієнтів з ІР, а чутливість до інсуліну поліпшується при зниженні рівня аспросину [4]. У нашому дослідженні виявлено прямі кореляційні зв'язки між рівнями аспросину, інсуліну, глюкози в крові натще та індексом НОМА-ІР, що підтверджує важливу роль аспросину в регуляції обміну вуглеводів, який може слугувати незалежним маркером розвитку ІР.

Висновки

Аналіз кореляційних зв'язків між показниками вуглеводного обміну та рівнем аспросину в пацієнтів із ЦД 2 типу та ХП виявив таке:

Найвищий рівень аспросину зареєстровано в групі коморбідної патології (ЦД 2 типу та ХП).

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, редагування — Л. В. Ж.;

збір та опрацювання матеріалу, написання тексту — М. А. М.

Установлено наявність статистично значущих прямо пропорційних помірної сили зв'язків між рівнями аспросину та інсуліну, індексом НОМА-ІР у пацієнтів із ЦД 2 типу без ХП.

У пацієнтів із поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ХП зафіксовано наявність статистично значущих прямо пропорційних помірної сили зв'язків між рівнями аспросину та інсуліну, індексом НОМА-ІР.

Аспросин є важливим адипокином, пов'язаним з ІР та запальними процесами, що робить його потенційною мішенню для терапевтичного втручання при ЦД 2 типу та його ускладненнях.

Слід провести додаткові дослідження для точнішого розуміння ролі аспросину в патогенезі ЦД 2 типу та ХП і розробки нових підходів до їхнього лікування.

Список літератури

- Achari AE, Jain SK. Adiponectin, a Therapeutic Target for Obesity, Diabetes, and Endothelial Dysfunction. *Int J Mol Sci.* 2017 Jun 21;18(6):1321. doi: 10.3390/ijms18061321. PMID: 28635626; PMCID: PMC5486142.
- Ahima RS. Adipose tissue as an endocrine organ. *Obesity (Silver Spring).* 2006;14(S8):242S-249S.
- Andrade-Oliveira V, Câmara NO, Moraes-Vieira PM. Adipokines as drug targets in diabetes and underlying disturbances. *J Diabetes Res.* 2015;2015:681612. doi: 10.1155/2015/681612. Epub 2015 Apr 8. PMID: 25918733; PMCID: PMC4397001.
- Booth A, Magnuson A, Fouts J, Foster MT. Adipose tissue: an endocrine organ playing a role in metabolic regulation. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2016 Apr 1;26(1):25-42. doi: 10.1515/hmbci-2015-0073. PMID: 26910750.
- DeFronzo RA, Ferrannini E, Zimmet P, Alberti G. *International Textbook of Diabetes Mellitus.* 4th ed. Wiley-Blackwell; 2015. https://books.google.com.ua/books/about/International_Textbook_of_Diabetes_Melli.html?id=O4AxBwAAQBAJ&redir_esc=y.
- Ewald N, Hardt PD. Diagnosis and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2013 Nov 14;19(42):7276-81. doi: 10.3748/wjg.v19.i42.7276. PMID: 24259958; PMCID: PMC3831209.
- Hart PA, Bellin MD, Andersen DK, Bradley D, Cruz-Monserrate Z, Forsmark CE, Goodarzi MO, Habtezion A, Korc M, Kudva YC, Pandol SJ, Yadav D, Chari ST; Consortium for the Study of Chronic Pancreatitis, Diabetes, and Pancreatic Cancer (CPDPC). Type 3c (pancreatogenic) diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2016 Nov;1(3):226-237. doi: 10.1016/S2468-1253(16)30106-6. Epub 2016 Oct 12. PMID: 28404095; PMCID: PMC5495015.
- International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas.* 9th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2019.
- Kahn SE, Cooper ME, Del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *Lancet.* 2014 Mar 22;383(9922):1068-83. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62154-6. Epub 2013 Dec 3. PMID: 24315620; PMCID: PMC4226760.
- Lee T, Yun S, Jeong JH, Jung TW. Asprosin impairs insulin secretion in response to glucose and viability through TLR4/JNK-mediated inflammation. *Mol Cell Endocrinol.* 2019 Apr 15;486:96-104. doi: 10.1016/j.mce.2019.03.001. Epub 2019 Mar 7. PMID: 30853600.
- Li E, Shan H, Chen L, Long A, Zhang Y, Liu Y, Jia L, Wei F, Han J, Li T, Liu X, Deng H, Wang Y. OLFMR34 Mediates Glucose Metabolism as a Receptor of Asprosin. *Cell Metab.* 2019 Aug 6;30(2):319-328.e8. doi: 10.1016/j.cmet.2019.05.022. Epub 2019 Jun 20. PMID: 31230984.
- Romere C, Duerrschmid C, Bournat J, Constable P, Jain M, Xia F, Saha PK, Del Solar M, Zhu B, York B, Sarkar P, Rendón DA, Gaber MW, LeMaire SA, Coselli JS, Milewicz DM, Sutton VR, Butte NF, Moore DD, Chopra AR. Asprosin, a Fasting-Induced Glucogenic Protein Hormone. *Cell.* 2016 Apr 21;165(3):566-79. doi: 10.1016/j.cell.2016.02.063. Epub 2016 Apr 14. PMID: 27087445; PMCID: PMC4852710.
- Singh VK, Yadav D, Garg PK. Diagnosis and Management of Chronic Pancreatitis: A Review. *JAMA.* 2019 Dec 24;322(24):2422-2434. doi: 10.1001/jama.2019.19411. PMID: 31860051.
- Zhang L, Chen C, Zhou N, Fu Y, Cheng X. Circulating asprosin concentrations are increased in type 2 diabetes mellitus and independently associated with fasting glucose and triglyceride. *Clin Chim Acta.* 2019 Feb;489:183-188. doi: 10.1016/j.cca.2017.10.034. Epub 2017 Nov 3. PMID: 29104036.

L. V. Zhuravlyova, M. A. Markevych
Kharkiv National Medical University

Determination of asprosin levels and analysis of correlative relationships with carbohydrate metabolism indicators in patients with type 2 diabetes and chronic pancreatitis

Objective — to investigate asprosin levels in patients with type 2 diabetes mellitus (DM) and chronic pancreatitis (CP) and to analyze the correlations between asprosin levels and carbohydrate metabolism indicators in these patients.

Materials and methods. The study was conducted on 100 patients treated at the Kharkiv Regional Clinical Hospital from 2020 to 2022. Patients were divided into two groups. The first group (n=30) included patients with type 2 DM, and the second group (n=70) comprised patients with comorbid type 2 DM and CP. The control group consisted of 20 healthy persons of comparable age. Diagnoses of CP and type 2 DM were established according to the approved protocols of the Ministry of Health of Ukraine. Asprosin levels in the blood were determined using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Fasting blood glucose and insulin concentrations were studied, and the HOMA-IR index was calculated.

Results. The obtained results showed statistically significant differences in the level of asprosin between the groups of patients and the control group. Patients with comorbid type 2 DM and CP had significantly higher asprosin levels (10.06 ± 3.56 ng/ml) compared to those with type 2 DM alone (7.34 ± 2.08 ng/ml) and the control group (2.81 ± 1.34 ng/ml). Correlation analysis revealed moderate positive correlations between asprosin and insulin levels ($r=0.41$) and HOMA index ($r=0.47$) in patients with type 2 DM without CP. In patients with comorbid type 2 DM and CP, moderate correlations were observed between asprosin levels and insulin ($r=0.52$) and HOMA index ($r=0.53$).

Conclusions. Asprosin is an important adipokine that influences the development of insulin resistance and inflammatory processes in type 2 DM and CP. The highest asprosin levels were observed in the group with comorbid type 2 DM and CP. Moderate positive correlations were established between asprosin levels and insulin levels, as well as the HOMA-IR index in patients from both groups. This suggests asprosin as a potential target for therapeutic intervention in type 2 DM and its complications.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, chronic pancreatitis, insulin resistance, carbohydrate metabolism, asprosin.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Журавльова ЛВ, Маркевич МА. Визначення рівня аспросину та аналіз кореляційних зв'язків із показниками вуглеводного обміну у хворих на цукровий діабет у поєднанні з хронічним панкреатитом. Сучасна гастроентерологія. 2024;3:26-30. <http://doi.org/10.30978/MG-2024-3-26>.
- Zhuravlyova LV, Markevych MA. Determination of asprosin levels and analysis of correlative relationships with carbohydrate metabolism indicators in patients with type 2 diabetes and chronic pancreatitis. Modern Gastroenterology (Ukraine). 2024;3:26-30. <http://doi.org/10.30978/MG-2024-3-26>. Ukrainian.