

ИЗМЕНЕНИЯ УРОВНЯ РЕЗИСТИНА У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ СОПУТСТВУЮЩЕГО САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА И ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

Школьник В. В.

Харьковский национальный медицинский университет

В последние годы широко обсуждается проблема метаболического синдрома (МС), одним из проявлений которого является ожирение. Не вызывает сомнения тот факт, что ожирение является ведущим этиологическим фактором в патогенезе сахарного диабета (СД) 2 типа и тесно связано с пандемией этого заболевания [1]. Количество жира и его конкретное генетически контролируемое распределение в различных жировых депо является наиболее точным предиктором возможного развития СД 2 типа и связанных с ним метаболических нарушений. Жировую ткань (ЖТ) подразделяют на висцеральную (интраабдоминальную) и подкожную. Именно повышение количества висцерального жира, как правило, сочетается с гиперинсулинемией, инсулинорезистентностью (ИР), артериальной гипертензией (АГ) и дислипидемией. Большое количество исследований, проведенных в настоящее время, показало наличие выраженной положительной корреляции между величинами клинко-гемодинамических параметров и массой тела [2].

Избыток жировой ткани в абдоминальной области, нейрогормональные нарушения, сопутствующие этому типу ожирения, играют важную роль в развитии и прогрессировании ИР и связанных с ней метаболических расстройств. Увеличение объема жировых клеток сопровождается уменьшением плотности инсулиновых рецепторов на их поверхности и увеличением их ИР [3].

Известно, что адипоциты не только хранят триглицериды (ТГ) в жировых депо в различных местах тела, обеспечивая резервы энергии, но совместно составляют наибольшую эндокринную ткань, которая постоянно взаимодействует с другими тканями через высвобождающиеся адипоцитами секретируемые стимуляторы. По современным представлениям, в белой жировой ткани синтезируется большое количество биологически активных веществ (лептин, фактор некроза опухоли- α , интерлейкин-6, интерлейкин-8 и соответствующие растворимые рецепторы, а также важные регуляторы метаболизма липопротеинов (липопротеинлипаза), аполипопротеин Е и белок-переносчик эфира холестерина). Среди постоянно растущего числа вновь открываемых веществ, секретируемых адипоцитами, также можно назвать ангиотензиноген, ангиотензин-II, ингибитор активатора плазминогена-1, трансформирующий фактор роста- β , адипонектин и другие [3–5].

Одним из малоизученных и противоречивых по результатам исследований является полипептид — резистин, который, как полагают, играет ключевую роль в появлении избыточного веса у больных СД. Установлено, что уровень этого гормона повышен у тучных мышей (модели ob/ob и db/db) и снижается под действием антидиабетического препарата розиглитазона [6]. Эти результаты позволили сделать вывод о том, что резистин является промотором созре-

вания жировых клеток и выступает в роли аутокринного регулятора образования в жировой ткани продиабетических факторов. В некоторых исследованиях показано, что в жировой ткани у людей резистин присутствует в гораздо меньшем количестве, чем у грызунов и имеет существенно отличающуюся последовательность аминокислот (гомология составляет 64 %). Также было показано, что корреляция между уровнем резистина и ожирением у людей проявляется гораздо слабее [7]. Если более ранние публикации опровергали связь резистина с ожирением и ИР [8, 9], то в последние годы появились экспериментальные подтверждения этой корреляции, а резистин стали рассматривать как один из биомаркеров ожирения при кардиоваскулярной патологии [10, 11].

Если предположить, что резистин вы-

ступает ранним маркером ИР, то представляет интерес исследование изменения его концентрации у больных с гипертонической болезнью (ГБ) и ИР, а также у больных с СД 2 типа и ГБ, то есть на различных этапах прогрессирования заболевания — от стадии нарушенной регуляции глюкозы до СД 2 типа. По всей видимости, такое исследование может явиться актуальным как для внедрения новых подходов в оценке ИР, так и для учета эффектов резистина на метаболические процессы при выборе терапевтических методов, направленных на снижение ИР периферических тканей.

В связи с изложенным, целью данной работы явилось изучение уровня резистина на фоне инсулинорезистентности и наличия сахарного диабета 2 типа у больных гипертонической болезнью.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 85 пациентов (38 мужчин и 47 женщин) с ГБ II стадии, 2 и 3 степени с ИР и СД 2 типа (средний возраст $53,5 \pm 11,6$ лет). В исследование не включали пациентов с первично выявленной и нелеченной ГБ, СД 1 типа и другими эндокринологическими нарушениями.

Для отбора групп пациентов для данного исследования были использованы модифицированные критерии АТР III (2005 г.), одобренные Европейскими рекомендациями по лечению АГ (2007 г.) [12], и рекомендованные Украинским обществом кардиологов (2008 г.).

Первую группу обследованных составляли практически здоровые лица без выявленной патологии ($n = 20$), вторую группу — пациенты, у которых были определены ИР и ГБ ($n = 45$), третью группу — пациенты с СД 2 типа и ГБ ($n = 40$). Различия по возрасту, весу и росту во всех трех группах отсутствовали.

Уровень артериального давления (АД) оценивали по среднему показателю, полученному в результате трех измерений через двухминутные интервалы в положении сидя.

Индекс массы тела (ИМТ) определяли по формуле:

$$\text{ИМТ} = \text{вес (кг)} / \text{рост (м}^2\text{)},$$

нормальными считались значения ИМТ до 27 кг/м^2 .

Для определения ИР использовали индекс НОМА-IR (нормальные значения до 2,7), который рассчитывали по формуле:

$$(\text{глюкоза натощак} \times \text{инсулин натощак}) / 22,5.$$

Концентрацию инсулина натощак в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом набором производства «DRG» (США). Критериями гиперинсулинемии считали уровень инсулина натощак $> 12,5 \text{ мЕд/мл}$.

Концентрацию глюкозы определяли глюкозоксидазным методом на анализаторе «Humolizer» (Германия). Уровни общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) определяли в сыворотке крови ферментативным фотоколориметрическим методом наборами фирмы «Human» (Германия).

Уровень резистина в плазме крови определяли иммуноферментным методом с помощью набора ELISA (MBL International Corp., США) согласно прилагаемой инструкции.

Все результаты представлены в виде среднего значения \pm ошибка средне-

го ($\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$). Достоверность полученных результатов вычисляли методом парного двухвыборочного теста с использованием t-критерия Стьюдента [13]. Статистически достоверными считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Не установлено значительных отличий ИМТ между пациентами 2 и 3 групп, но в обеих группах он был выше, чем у практически здоровых лиц (см. табл.)

Систолическое и диагностическое АД у пациентов 2 и 3 групп было выше, чем в контроле. У лиц с СД 2 типа (группа 3) оно также было выше, чем у лиц с инсулинорезистентностью (группа 2).

Больные обеих групп различались между собой по показателям липидного обмена. Так, в группе 3 (ГБ + СД 2 типа) концентрации ТГ и ОХС были значительно выше, чем в контроле и у пациентов группы 2 (ГБ + ИР). Уровень ХС ЛПВП не различался между 2 и 3 группами, но был достоверно ниже, чем в контроле. Не обнаружено существенных различий уровней ХС ЛПНП между 2 и 3 группами, но они были статистически значимо выше, чем в контроле.

Изучение углеводного обмена показало выраженное повышение уровня глюкозы в группе пациентов с ГБ, как на фоне СД 2 типа, так и на фоне ИР. Во 2 группе уровень инсулина натощак оказался в 1,4 раза выше, чем в контроле. Показатель НОМА-IR во 2 и 3 группах был значительно выше, чем в контроле и достоверно различался между группами больных.

Исследование уровня резистина показало, что в случае сочетания ГБ с СД 2 типа и в группе больных ГБ с ИР он был достоверно выше, чем в контроле, но уровни резистина между группами 2 и 3 статистически значимо не отличались (см. табл.).

Известно, что резистин — один из гормонов адипоцитов, относится к семейству цистеин-обогащенных протеинов, названных RELMs, включающих RELM- α /FIZZ1, RELM- β /FIZZ2 и недавно открытый RELM- γ [14]. Он рассматривается в лите-

ратуре как патогенный фактор для повышения развития ожирения и ИР. Резистин функционирует как сигнал к снижению инсулин-стимулированного захвата глюкозы. Показано, что повышение экспрессии гена резистина коррелирует с увеличением количества абдоминальной жировой ткани [15].

По нашим данным, ИМТ больных СД 2 типа возрастает в 1,1 раза по сравнению с группой ГБ + ИР. Концентрация резистина в этих группах позитивно коррелирует с ИМТ ($r = 0,24$, $p < 0,05$) и с индексом НОМА-IR ($r = 0,37$, $p < 0,05$), но отрицательно коррелирует с концентрацией ХС ЛПВП ($r = -0,19$, $p < 0,05$).

Резистин — важное связующее звено между возрастающей массой тела и ИР. Вероятно, этот гормон может регулировать массу жира через механизм отрицательной обратной связи: он повышается при дифференциации адипоцитов, но может тормозить, в свою очередь, адипогенез [16]. Возможно, висцеральный жир имеет уже определенное значение на более ранних стадиях развития метаболического синдрома, например на стадии нарушения глюкозотолерантности.

В нашем исследовании уровень резистина у пациентов с ГБ и СД 2 типа (группа 3) отрицательно коррелировал с концентрацией глюкозы крови ($r = -0,35$, $p < 0,05$). Глюкоза крови пациентов с СД 2 типа незначимо отличалась от нормальных величин, хотя у пациентов уже определялась ИР по сравнению с контрольной группой. Циркулирующий в крови резистин значительно повышался параллельно с концентрациями инсулина натощак, глюкозы натощак и липидов (ОХС и ТГ), подтверждая, что этиология резистина относится к увеличению адипозности. Данные других исследовате-

Клинические данные, показатели липидного и углеводного обменов, концентрация резистина у больных гипертонической болезнью с инсулинорезистентностью или сахарным диабетом 2 типа

Показатель	Группа 1 (контроль) (n = 20)	Группа 2 (ГБ + ИР) (n = 45)	Группа 3 (ГБ + СД 2 типа) (n = 40)
Вес, кг	78,1 ± 4,9	81,0 ± 9,3 p* > 0,05 p** > 0,05	90,9 ± 10,2 p* > 0,05 p** > 0,05
Рост, м	1,7 ± 0,07	1,68 ± 0,09 p* > 0,05	1,67 ± 0,06 p* > 0,05 p** > 0,05
Возраст, годы	48,8 ± 3,1	51,5 ± 10,4 p* > 0,05	55,0 ± 9,9 p* > 0,05 p** > 0,05
ИМТ, кг/м ²	22,1 ± 2,5	28,2 ± 2,73 p* < 0,05	30,4 ± 1,85 p* < 0,05 p** > 0,05
САД, мм рт.ст.	117 ± 6,2	153 ± 8,8 p* < 0,05	167 ± 7,4 p* < 0,05 p** < 0,001
ДАД, мм рт.ст.	80,2 ± 3,44	90,7 ± 6,0 p* < 0,05	96,4 ± 6,7 p* < 0,05 p** = 0,004
ОХС, ммоль/л	4,77 ± 0,52	5,36 ± 0,57 p* < 0,05	6,02 ± 0,24 p* < 0,05 p** < 0,05
ТГ, ммоль/л	1,00 ± 0,3	1,6 ± 0,44 p* < 0,05	2,1 ± 0,42 p* < 0,05 p** < 0,05
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,49 ± 0,30	1,1 ± 0,15 p* < 0,05	1,06 ± 0,06 p* < 0,05 p** > 0,05
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,6 ± 0,33	3,89 ± 0,52 p* < 0,05	3,9 ± 0,77 p* < 0,05 p** > 0,05
Резистин, нг/мл	10,4 ± 2,6	19,4 ± 5,3 p* < 0,05	23,6 ± 6,3 p* < 0,05 p** > 0,05
Глюкоза натощак, ммоль/л	4,6 ± 0,31	5,6 ± 0,22 p* < 0,05	5,8 ± 0,33 p* < 0,05 p** > 0,05
Инсулин натощак, мкМЕ/мл	9,8 ± 2,2	13,6 ± 3,7 p* < 0,05	18,0 ± 6,4 p* < 0,05 p** > 0,01
НОМА-IR	2,2 ± 0,36	3,3 ± 0,34 p* < 0,05	4,65 ± 2,6 p* < 0,05 p** < 0,05

Примечание. p* — достоверность различий по сравнению с контрольной группой; p** — достоверность различий между группами 2 и 3.

лей дают возможность рассматривать резистин как предиктор кардиоваскулярного риска у людей с установленной ИР [17].

Продолжение проведения исследований в этом направлении, изучение гормонов жировой ткани, сопутствующего изменения ли-

пидного и углеводного обменов, позволит более углубленно изучить патогенез метаболических расстройств у пациентов с гипертонической болезнью, точнее прогнозируют

возрастание кардиоваскулярного риска и разработать своевременные профилактические мероприятия.

ВЫВОДЫ

1. У больных гипертонической болезнью с инсулинорезистентностью и гипертонической болезнью с сахарным диабетом 2 типа отмечается дисфункция жировой ткани, одним из признаков которой является увеличенная продукция резистина.
2. Выявленные изменения углеводного обмена демонстрируют взаимосвязь метаболических и гормональных изменений у больных гипертонической болезнью с наличием инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Целуйко В. И.* Метаболический синдром [Текст] / В. И. Целуйко, В. А. Чернышов, Л. Т. Малая. — Х., 2002. — С. 10–16.
2. Артериальная гипертензия при метаболическом синдроме: патогенез, основы терапии [Текст] / В. С. Задионченко, Т. В. Адашева, О. Ю. Демичева [и др.] // *Consilium medicum*. — 2004. — Vol. 6. — № 9. — С. 17–19.
3. *Richard N. Redinger* The Pathophysiology of Obesity and Its Clinical Manifestations [Text] / Richard N. Redinger // *Gastroenterology and Hepatology*. — 2007. — Vol. 31. — P. 856–863.
4. Higher production of IL-8 in visceral vs. subcutaneous adipose tissue. Implication of nonadipose cells in adipose tissue [Text] / J. M. Bruun, A. S. Lihn, A. K. Madan [et al.] // *Amer. J. Physiol. Endocrinol. Metabol.* — 2004. — Vol. 286. — P. 8–13.
5. *Чубриева С. Ю.* Жировая ткань как эндокринный регулятор [Текст] / С. Ю. Чубриева, Н. В. Глухов, А. М. Зайчик // *Вестник Санкт-Петербург. ун-та.* — 2008. — Сер. 11. — Вып. 1. — С. 32–43.
6. Resistin levels in human immunodeficiency virus-infected patients with lipotrophy decrease in response to rosiglitazone [Text] / D. Kamin, C. Hadigan, M. Lehrke [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* — 2005. — Vol. 90. — P. 3423–3426.
7. Associations of adiponectin, resistin, and tumor necrosis factor — with insulin resistance [Text] / M. F. Hivert, L. M. Sullivan, C. S. Fox [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* — 2008. — Vol. 93. — P. 3165–3172.
8. Serum resistin is not associated with obesity or insulin resistance in humans [Text] / N. Iqbal, P. Seshadri, L. Stern [et al.] // *Europ. Rev. Med. Pharmacol. Scien.* — 2005. — Vol. 9. — P. 161–165.
9. *Майоров А. Ю.* Состояние инсулинорезистентности в эволюции сахарного диабета 2 типа [Текст]: автореф. дис. д-ра мед. наук / А. Ю. Майоров. — М., 2007. — 60 с.
10. Plasma resistin levels correlate with determinants of the metabolic syndrome [Text] / G. D. Norata, M. Ongari, K. Garlaschelli [et al.] // *Europ. J. Endocrinol.* — 2006. — Vol. 156. — P. 279–284.
11. *Pischon T.* Use of obesity biomarkers in cardiovascular epidemiology [Text] / T. Pischon // *Dis Markers*. — 2009. — Vol. 26 (5–6). — P. 247–263.
12. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension [Text] // *J. Hypertension*. — 2007. — Vol. 25. — P. 1105–1187.
13. *Лапач С. Н.* Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel [Текст] / С. Н. Лапач, А. В. Губенко, П. Н. Бабич // К.: Морион, 2001. — 408 с.
14. Identification of RELM- γ , a novel resistin-like molecule with a distinct expression pattern [Text] / B. Gerstmayr, D. Kusters, S. Gebel [et al.] // *Genomics*. — 2003. — Vol. 81. — P. 588–595.
15. Heritability of Serum Resistin and Its Genetic Correlation with Insulin Resistance-Related Features in Nondiabetic Caucasians [Text] / C. Menzaghi, A. Coco, L. Salvemini [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* — Vol. 91. — № 7. — P. 2792–2795.
16. Roles of adipocyte derived hormone adiponectin and resistin in insulin resistance of type 2 diabetes [Text] / Hui-Ling Lu, Hong-Wei Wang, Yu Wen [et al.] // *World J. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 12 (11). — P. 1747–1751.
17. *Cederberg A.* Insulin resistance and type 2 diabetes an adipocentric view [Text] / A. Cederberg, S. Enerback // *Curr. Mol. Med.* — 2003. — Vol. 3. — P. 107–125.

**ЗМІНИ РІВНЯ РЕЗИСТИНУ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ
В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД НАЯВНОСТІ СУПУТНЬОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ
2 ТИПУ ТА ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ**

Школьник В. В.

Харківський національний медичний університет

Досліджено рівні резистину на тлі інсулінорезистентності або наявності цукрового діабету 2 типу у хворих на гіпертонічну хворобу, що є актуальним як для впровадження новітніх підходів в оцінці інсулінорезистентності, так і для урахування ефектів резистину на метаболічні процеси при виборі терапевтичних методів, спрямованих на зниження інсулінорезистентності периферичних тканин.

К л ю ч о в і с л о в а: резистин, цукровий діабет 2 типу, інсулінорезистентність.

**ИЗМЕНЕНИЕ УРОВНЯ РЕЗИСТИНА У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ
БОЛЕЗНЬЮ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ СОПУТСТВУЮЩЕГО
САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА И ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ**

Школьник В. В.

Харьковский национальный медицинский университет

Изучены уровни резистина на фоне инсулинорезистентности или при наличии сахарного диабета 2 типа у больных гипертонической болезнью, что является актуальным как для внедрения новых подходов в оценке инсулинорезистентности, так и для учета эффектов резистина на метаболические процессы при выборе терапевтических методов, направленных на снижение выраженности инсулинорезистентности периферических тканей.

К л ю ч е в ы е с л о в а: резистин, сахарный диабет 2 типа, инсулинорезистентность.

**THE RESISTIN LEVELS CHANGES IN HYPERTENSIVE PATIENTS IN DEPENDSE
ON CONCOMITANT DIABETES MELLITUS TYPE 2 AND INSULIN RESISTANCE**

V. V. Shkolnyk

Kharkiv National Medical University

The levels of resistin are studied on the background of insulin resistance or at presence of diabetes mellitus type 2 in patients with arterial hypertension, that is actual for introduction of new approaches in the estimation of insulin resistance, and for the account of resistin effects on metabolic processes at the choice of therapeutic methods, aimed at the decline of expressed of insulin resistance of peripheral tissue.

К e y w o r d s: resistin, diabetes mellitus type 2, insulin resistance.