

ЛЕПТИН, РЕЗИСТИН И ОМЕНТИН У ПАЦИЕНТОВ С НАРУШЕННОЙ ТОЛЕРАНТНОСТЬЮ К ГЛЮКОЗЕ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА

Аннотация. Обследован 101 пациент с нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ) среднего возраста $62,1 \pm 1,2$ года и 77 пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа среднего возраста $58,6 \pm 1,04$ года. Контрольную группу составили 16 практически здоровых людей среднего возраста $22,6 \pm 0,6$ года. Определялись показатели гликемии, липидного спектра, инсулина, лептина, резистина, оментина в крови. У больных с НТГ и СД 2-го типа на фоне висцерального ожирения наблюдались дислипидемия атерогенного характера, гиперинсулинемия. Уровень резистина был достоверно высокий у пациентов и с НТГ, и с СД 2-го типа. Обнаружено снижение уровня оментина и повышение содержания лептина у пациентов с НТГ и СД 2-го типа.

Ключевые слова: нарушенная толерантность к глюкозе, сахарный диабет 2-го типа, лептин, резистин, оментин.

Abstract. 101 patients with impaired glucose tolerance (IGT) aged $62,1 \pm 1,2$ years and 77 patients with type 2 diabetes mellitus (DM 2) aged $58,6 \pm 1,04$ years were included in this study. The control group contained 22 practically healthy patients (11 men and 11 women) of middle age $23,1 \pm 1,0$ years. Levels of glucose, lipid profile, insulin, leptin, resistin and omentin in blood were determined. Patients with IGT and DM 2 had atherogenic dislipidemia, hyperinsulinemia due to visceral obesity. Resistin level was increased in the examined patients both with IGT and DM 2. The patients with IGT and DM 2 had lower level of omentin and higher level of leptin in blood.

Key words: impaired glucose tolerance, type 2 diabetes mellitus, leptin, insulin, resistin, omentin.

Сахарный диабет (СД) 2-го типа является гетерогенным заболеванием, в патогенезе которого участвуют несколько генетических факторов и факторы внешней среды [1]. У 90–95 % больных СД 2-го типа имеет место избыточная масса тела или ожирение. Жировая ткань является эндокринным органом, продуцирующим значительное количество гормонов – адипокинов [2]. В настоящее время активно изучается возможная взаимосвязь адипокинов с инсулинорезистентностью и развитием углеводных нарушений.

Цель исследования – оценить содержание лептина в крови и его взаимосвязь с другими адипокинами и метаболическими показателями при НТГ и СД 2-го типа.

1. Материалы и методы исследования

Был обследован 101 пациент с нарушением толерантности к глюкозе (86 женщин и 15 мужчин) среднего возраста $62,1 \pm 1,2$ года и 77 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (50 женщин и 27 мужчин) среднего возраста $58,6 \pm 1,04$ года. Среди них 19 человек (15 женщин и 4 мужчин) были с впервые выявленным диабетом, а остальные 68 больных (23 мужчины и 35 женщин) имели длительность заболевания от 1 года до 15 лет. В исследование не

включались пациенты, получающие препараты, влияющие на углеводный обмен (тиреоидные гормоны, глюкокортикоиды, тиазидные диуретики и др.). В группу больных СД 2-го типа вошли пациенты, находящиеся на диетотерапии и получающие таблетированные сахароснижающие препараты. Из исследования исключались пациенты с СД 2-го типа, получающие инсулинотерапию.

Исследование проводилось на базе двух эндокринологических отделений и лаборатории городской больницы № 6 г. Самары. У всех обследованных пациентов было взято информированное согласие на проведение исследования. Исследование одобрено этическим комитетом г. Самары.

Контрольную группу составили 16 человек (8 мужчин и 8 женщин) среднего возраста $22,6 \pm 0,6$ года без нарушений углеводного обмена в анамнезе.

Всем пациентам и лицам контрольной группы проводилось антропометрическое исследование: определялись рост, масса тела, окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ) с последующим расчетом индекса массы тела (ИМТ) и соотношения ОТ/ОБ. Показатели липидного спектра сыворотки крови определялись спектрофотометрическим методом на биохимическом анализаторе «Screen Master Plus» (Hospitex diagnostic, Швейцария). Состояние углеводного обмена оценивалось по показателям гликемии в плазме венозной крови натощак (глюкозооксидазным методом на биохимическом анализаторе «Screen Master Plus», Hospitex diagnostic, Швейцария) и уровню иммунореактивного инсулина (методом иммуноферментного анализа на аппарате «AxSYM» фирмы Abbot, США). По показателю НОМА-IR ($\text{ИРИ} \times \text{гликемия натощак} / 22,5$) оценивалась инсулинорезистентность. Уровни лептина, резистина, оментина в сыворотке крови исследовались методом иммуноферментного анализа на аппарате «Expert Plus» (Asys, Австрия).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета SPSS 11.5. Статистически значимые различия определялись при попарном сравнении групп с помощью критерия Манна – Уитни – Вилкоксона. Результаты представлены в виде выборочного среднего и его ошибки ($M \pm m$). Корреляционный анализ проводился методами Пирсона, Спирмена.

2. Результаты и их обсуждение

При анализе антропометрических данных (табл. 1) обнаружено, что у пациентов и с НТГ, и с СД 2-го типа наблюдалось увеличение ИМТ более 30 кг/м^2 , окружности талии у женщин более 80 см, у мужчин более 94 см, что свидетельствует о наличии у них висцерального типа ожирения. У больных СД 2-го типа значение отношения ОТ/ОБ у мужчин и женщин было больше ($p < 0,001$), чем при НТГ, что говорит о более выраженном у них висцеральном ожирении.

При анализе показателей липидного обмена (табл. 2, рис. 1) обнаружены достоверно более высокие значения общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности, триглицеридов, коэффициента атерогенности и значимо низкие – холестерина липопротеинов высокой плотности у пациентов с НТГ ($p < 0,001$) и СД 2-го типа ($p < 0,001$) по сравнению с этими показателями в контрольной группе. Выявлены значимо более высокий уровень триглицеридов ($p < 0,05$) и низкий – липопротеинов высокой плотности ($p < 0,01$) у больных СД 2-го типа при сравнении с пациентами с НТГ. Таким образом, у больных с НТГ и СД 2-го типа на фоне инсулинорезистентности наблюдаются выраженные изменения липидного спектра атерогенного характера.

Таблица 1

Антропометрические показатели у обследованных пациентов ($M \pm m$)

Показатели	Контрольная группа	Пациенты с НТГ	Пациенты с СД 2-го типа
ИМТ, кг/м ²	21,68 ± 0,55	31,3 ± 0,6, $p < 0,001$	32,05 ± 0,57, $p < 0,001, p' = 0,306$
ОТ (мужчины), см	78,40 ± 2,45	99,5 ± 4,3, $p < 0,001$	108,96 ± 2,05, $p < 0,001, p' = 0,059$
ОТ (женщины), см	68,80 ± 1,64	97,6 ± 1,6, $p < 0,001$	103,04 ± 1,94, $p < 0,001, p' = 0,046$
ОТ/ОБ (мужчины)	0,90 ± 0,02	0,92 ± 0,02, $p > 0,05$	1,01 ± 0,01, $p < 0,001, p' < 0,001$
ОТ/ОБ (женщины)	0,75 ± 0,02	0,87 ± 0,01, $p < 0,001$	0,93 ± 0,01, $p < 0,001, p' < 0,001$

Примечание. p – достоверность различий по сравнению с контрольной группой; p' – достоверность различий между группами пациентов с НТГ и СД 2-го типа.

Таблица 2

Показатели липидного обмена у обследованных пациентов ($M \pm m$)

Показатели	Контрольная группа	Пациенты с НТГ	Пациенты с СД 2-го типа
Общий холестерин, ммоль/л	188,5 ± 3,54	236,21 ± 3,59, $p < 0,001$	242,29 ± 4,78, $p < 0,001, p' = 0,273$
Триглицериды, ммоль/л	101,5 ± 5,21	144,40 ± 4,48, $p < 0,001$	170,95 ± 6,63, $p < 0,001, p' = 0,004$
ХС ЛПВП, ммоль/л	44,08 ± 0,55	39,97 ± 0,37, $p < 0,001$	37,85 ± 0,52, $p < 0,001, p' = 0,002$
ХС ЛПНП, ммоль/л	124,62 ± 3,06	167,55 ± 3,23, $p < 0,001$	168,06 ± 4,16, $p < 0,001, p' = 0,782$
К атерогенности	3,34 ± 0,11	5,06 ± 0,16, $p < 0,001$	6,74 ± 1,19, $p < 0,001, p' = 0,116$

Примечание. p – достоверность различий по сравнению с контрольной группой; p' – достоверность различий между группами пациентов с НТГ и СД 2-го типа.

Уровень гликемии при НТГ был достоверно выше ($5,6 \pm 0,1$ ммоль/л, $p < 0,001$), чем в контрольной группе ($4,24 \pm 0,1$ ммоль/л), однако не превышал нормальных значений этого показателя (табл. 3, рис. 2). Содержание инсулина в сыворотке крови было достоверно выше у пациентов с НТГ ($16,14 \pm 0,93$ мкЕд/л, $p < 0,001$) и СД 2-го типа ($16,91 \pm 2,01$ мкЕд/л, $p < 0,001$) по сравнению с этим показателем у лиц группы контроля. У пациентов с НТГ обнаружена положительная корреляция между уровнем инсулина и содержанием триглицеридов ($r = 0,501, p < 0,01$) и отрицательная корреляция между уровнем инсулина и содержанием липопротеинов высокой плотности ($r = -0,403, p < 0,05$). Это подтверждает роль гиперинсулинемии в развитии дислипидемии. У больных СД 2-го типа получена прямая корреляция уровня инсулина в крови и ИМТ ($r = 0,339, p < 0,01$), что говорит о роли ожирения в развитии гиперинсулинемии.

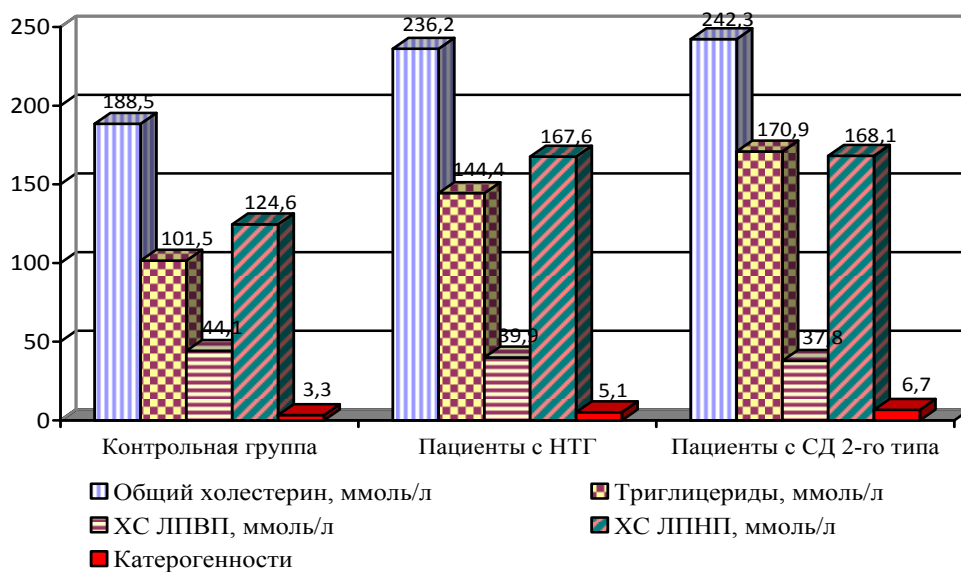


Рис. 1. Содержание показателей липидного обмена у обследованных пациентов

Таблица 3

Показатели углеводного обмена у обследованных пациентов ($M \pm m$)

Показатели	Контрольная группа	Пациенты с НТГ	Пациенты с СД 2-го типа
Гликемия, ммоль/л	$4,24 \pm 0,1$	$5,6 \pm 0,1$, $p < 0,001$	$8,17 \pm 0,32$, $p < 0,001$, $p' < 0,001$
Инсулин, мкЕд/л	$7,78 \pm 0,43$	$16,14 \pm 0,93$, $p < 0,001$	$16,91 \pm 2,01$, $p < 0,001$, $p' = 0,277$
НОМА-IR	$1,48 \pm 0,11$	$4,12 \pm 0,28$, $p < 0,001$	$6,13 \pm 0,8$, $p < 0,001$, $p' = 0,019$

Примечание. p – достоверность различий в сравнении с контрольной группой; p' – достоверность различий между группами пациентов с НТГ и СД 2-го типа.

При НТГ и СД 2-го типа индекс НОМА-IR достоверно выше ($4,12 \pm 0,28$, $p < 0,001$ и $6,13 \pm 0,8$, $p < 0,001$ соответственно), чем в контроле ($1,48 \pm 0,11$). У пациентов с СД 2-го типа индекс НОМА-IR оказался достоверно более высоким ($p = 0,019$), чем у пациентов с НТГ. Индекс НОМА-IR при НТГ положительно коррелировал с гликемией натощак ($r = 0,512$, $p < 0,001$), ИМТ ($r = 0,500$, $p < 0,001$), окружностью талии ($r = 0,497$, $p < 0,001$), отношением ОТ/ОБ ($r = 0,281$, $p < 0,05$), содержанием в крови триглицеридов ($r = 0,252$, $p < 0,05$). Индекс НОМА-IR при СД 2-го типа имел прямые корреляции с гликемией натощак ($r = 0,448$, $p < 0,01$), ИМТ ($r = 0,288$, $p = 0,015$), содержанием в крови холестерина ($r = 0,301$, $p = 0,01$), триглицеридов ($r = 0,302$, $p = 0,01$), ХС ЛПНП ($r = 0,264$, $p = 0,025$) и коэффициентом атерогенности ($r = 0,288$, $p = 0,014$). Все эти корреляции свидетельствуют о роли висцерального ожирения и дислипидемии в развитии инсулинорезистентности у пациентов с НТГ и СД 2-го типа.

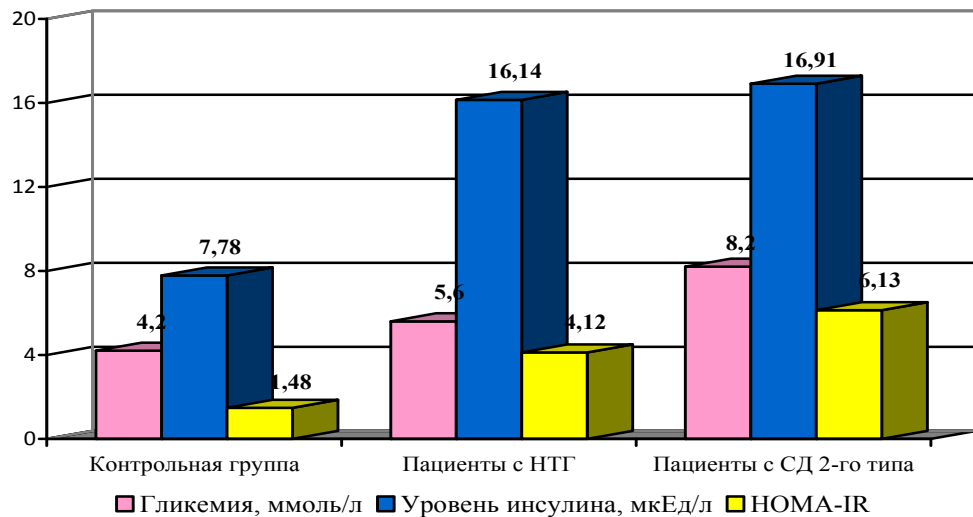


Рис. 2. Показатели углеводного обмена у обследованных пациентов

Уровень резистина у пациентов с СД 2-го типа и НТГ в нашем исследовании (табл. 4) был достоверно выше ($p = 0,005$ и $p = 0,003$ соответственно), чем в группе контроля.

Таблица 4

Гормональные показатели крови у обследованных пациентов ($M \pm m$)

Показатели	Контрольная группа	Пациенты с НТГ	Пациенты с СД 2-го типа
Резистин, нг/мл	$7,46 \pm 0,51$	$9,85 \pm 0,41$, $p < 0,01$	$10,37 \pm 0,55$, $p < 0,01$, $p' = 0,734$
Оментин, нг/мл	$395,64 \pm 5,31$	$271,52 \pm 14,92$, $p < 0,001$	$264,23 \pm 12,02$, $p < 0,001$, $p' = 0,676$

Примечание. p – достоверность различий по сравнению с контрольной группой; p' – достоверность различий между группами пациентов с НТГ и СД 2-го типа.

Полученные данные совпадают с результатами других исследований, в которых содержание резистина также повышалось при СД 2-го типа и НТГ [3–5].

Оментин – адипокин, сведения о роли которого в патогенезе метаболических нарушений противоречивы. Одни авторы говорят о повышении его уровня при ожирении и инсулинорезистентности [6] и полагают, что физиологическое значение этого адипокина сводится к модуляции периферических эффектов инсулина [7, 8]. Другие связывают увеличение степени ожирения и инсулинорезистентность со снижением уровня оментина [9, 10].

В нашем исследовании обнаружено достоверно низкое содержание этого адипокина в крови у больных с СД 2-го типа ($p < 0,001$) и НТГ ($p < 0,001$) по сравнению с группой контроля. Уровень оментина в крови у пациентов с НТГ обратно коррелирует с содержанием в крови холестерина ($r = -0,434$, $p = 0,039$), коэффициентом атерогенности ($r = -0,439$, $p = 0,036$), уровнем инсулина ($r = -0,430$, $p = 0,04$), индексом НОМА-IR ($r = -0,419$, $p = 0,046$). Учи-

тывая, что физиологическое значение оментина сводится к модуляции периферических эффектов инсулина, то можно предположить, что снижение уровня этого адипокина у обследованных нами больных сопровождается снижением эффектов инсулина. У пациентов с СД 2-го типа уровень оментина в крови коррелирует с отношением ОТ/ОБ ($r = -0,427$, $p = 0,005$), с гликемией натощак ($r = 0,318$, $p = 0,037$). У мужчин с СД 2-го типа – с уровнем ХС ЛПВП ($r = 0,562$, $p = 0,023$), коэффициентом атерогенности ($r = -0,549$, $p = 0,028$). Можно предположить, что висцеральный тип ожирения и дислипидемия ведут к снижению уровня оментина. Обнаружена прямая корреляция содержания в крови оментина и адипонектина у женщин с НТГ ($r = 0,588$, $p = 0,006$), у женщин ($r = 0,704$, $p < 0,001$) и мужчин ($r = 0,907$, $p < 0,001$) с СД 2-го типа.

В нашей работе содержание лептина в крови (рис. 3) у мужчин ($12,20 \pm 4,5$ нг/мл, $p < 0,01$) и женщин ($45,34 \pm 3,06$ нг/мл, $p < 0,001$) с НТГ статистически выше, чем в контрольной группе ($3,59 \pm 0,38$ нг/мл и $9,56 \pm 0,67$ нг/мл соответственно). Выявлен достоверно более высокий уровень лептина у женщин с НТГ ($45,34 \pm 3,06$ нг/мл, $p = 0,021$) по сравнению с этим показателем у женщин с СД 2-го типа ($34,88 \pm 2,99$ нг/мл). У женщин с НТГ уровень лептина положительно коррелирует с ИМТ ($r = 0,612$, $p < 0,001$), ОТ ($r = 0,743$, $p < 0,001$), отношением ОТ/ОБ ($r = 0,389$, $p = 0,003$), уровнем инсулина ($r = 0,519$, $p < 0,001$), НОМА-IR ($r = 0,496$, $p < 0,001$). Полученные корреляции свидетельствуют о зависимости уровня лептина от степени ожирения и инсулинорезистентности. Лептин активирует воспалительные клетки – макрофаги, Т-лимфоциты и стимулирует секрецию цитокинов этими клетками [11]. Возможно, повышенная секреция лептина способствует развитию воспалительной реакции, что подтверждается выявленной корреляцией лептина и СРБ при НТГ у женщин ($r = 0,460$, $p = 0,006$).

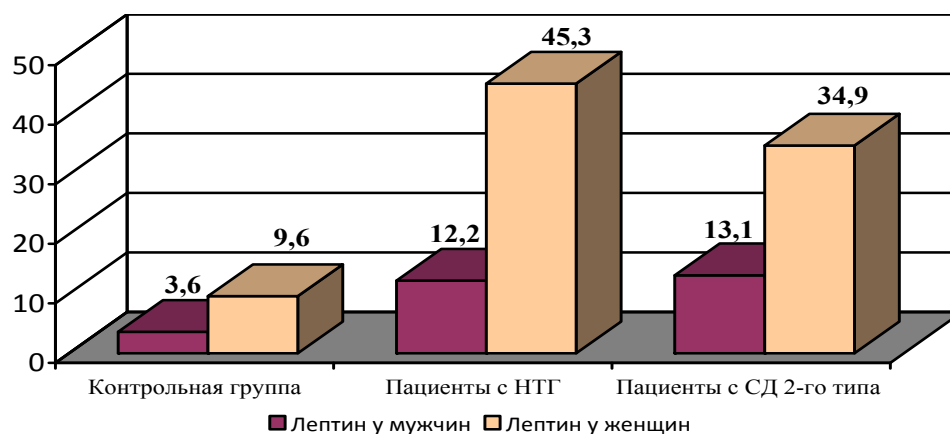


Рис. 3. Уровень лептина у обследованных пациентов

Содержание лептина в крови у мужчин и женщин с СД 2-го типа достоверно выше ($13,15 \pm 1,14$ нг/мл, $p < 0,001$ и $34,88 \pm 2,99$ нг/мл, $p < 0,001$ соответственно), чем в контрольной группе ($3,59 \pm 0,38$ нг/мл и $9,56 \pm 0,67$ нг/мл соответственно). Уровень лептина у мужчин с СД 2-го типа положительно коррелировал с уровнем инсулина ($r = 0,488$, $p = 0,013$) и НОМА-IR

($r = 0,476$, $p = 0,016$). У женщин с СД 2-го типа лептин положительно коррелировал с ИМТ ($r = 0,652$, $p < 0,01$), ОТ ($r = 0,562$, $p < 0,01$), уровнем инсулина ($r = 0,334$, $p = 0,029$). Аналогичные корреляции уровня лептина с инсулином и индексом НОМА-IR получены в других исследованиях [12, 13].

Выводы

1. При НТГ и СД 2-го типа висцеральное ожирение сопровождается гиперинсулинемией и инсулинорезистентностью, нарастающими по мере увеличения степени ожирения.
2. Выявлена гиперрезистинемия и гипооментинемия у пациентов с НТГ и СД 2-го типа.
3. У пациентов с НТГ и СД 2-го типа висцеральное ожирение сопровождается повышением уровня лептина в крови. У мужчин с СД 2-го типа и у женщин с НТГ гиперлептинемия влияет на выраженность инсулинорезистентности.

Список литературы

1. **Клебанова, Е. М.** Значение жировой ткани и ее гормонов в механизмах инсулиновой резистентности и развитии сахарного диабета 2 типа / Е. М. Клебанова, М. И. Балаболкин, В. М. Креминская // Клиническая медицина. – 2007. – № 7. – С. 20–27.
2. **Шварц, В.** Жировая ткань как эндокринный орган / В. Шварц // Проблемы эндокринологии. – 2009. – Т. 55, № 1. – С. 38–44.
3. Associations of adiponectin and resistin with adipose tissue compartments, insulin resistance and dyslipidemia / M. S. Farvid, T. W. C. Ng, D. C. Chan et al. // Diabetes, obesity and metabolism. – 2005. – V. 7, № 4. – P. 406–413.
4. Associations of adiponectin, resistin, and tumor necrosis factor-alpha with insulin resistance / M. F. Hivert, L. M. Sullivan, C. S. Fox et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2008. – V. 93, № 8. – P. 3165–3172.
5. **Zhang, J.-L.** Serum resistin level in essential hypertension patients with different glucose tolerance / J.-L. Zhang, Y. W. Qin, J.-L. Qiu, D.-J. Zou // Diabet. Med. – 2003. – V. 20, № 10. – P. 828–831.
6. **Rajala, M. W.** Adipose-derived resistin and gut-derived resistin-like molecule-beta selectively impair insulin action on glucose production / M. W. Rajala, S. Obici, P. E. Scherer, L. Rossetti // J. Clin. Invest. – 2003. – V. 111. – P. 225–230.
7. Regulation of fasted blood glucose by resistin / R. R. Banerjee, S. M. Rangwala, J. S. Shapiro et al. // Science. – 2004. – V. 303, № 5661. – P. 1195–1198.
8. Differential regulation of adipocytokine mRNAs by rosiglitazone in db/db mice / G. B. Moore, H. Chapman, J. C. Holder et al. // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2001. – V. 286. – P. 735–741.
9. Omentin plasma levels and gene expression are decreased in obesity / C. M. De Souza Batista, R. Z. Yang, M. J. Lee et al. // Diabetes. – 2007. – V. 56. – P. 1655–1661.
10. Circulating omentin concentration increase after weight loss / Moreno-Navarrete, V. Catalan, F. Ortega et al. // Nutrition & Metabolism. – 2010. – № 7. – P. 27.
11. **Fantuzzi, G.** Adipose tissue and atherosclerosis: Exploring the connection / G. Fantuzzi, T. Mazzone // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2007. – V. 27. – P. 996–1003.
12. Association between four adipokines and insulin sensitivity in patients with obesity, type 1 or type 2 diabetes mellitus, and in the general Chinese population / T. Yuan, W. G. Zhao, Q. Sun et al. // Chin. Med. J. (Engl.). – 2010. – V. 123, № 15. – P. 2018–2022.
13. **Tucholski, K.** The role of leptin in the regulation of carbohydrate metabolism / K. Tucholski, E. Otto-Buczkowska // Endokrynol. Pol. – 2011. – V. 62, № 3. – P. 258–262.

Вербовой Андрей Феликсович

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой эндокринологии,
Самарский государственный
медицинский университет

E-mail: diacenter@sama.ru

Verbovoy Andrey Felixovich

Doctor of medical sciences, professor,
head of sub-department of endocrinology,
Samara State Medical University

Соломонова Елена Сергеевна

ассистент, кафедра эндокринологии,
Самарский государственный
медицинский университет

E-mail: solomonova.el@yandex.ru

Solomonova Elena Sergeevna

Assistant, sub-department of endocrinology,
Samara State Medical University

Пашенцева Анна Владимировна

старший лаборант, кафедра
эндокринологии, Самарский
государственный медицинский
университет

E-mail: a-pashentseva@yandex.ru

Pashentseva Anna Vladimirovna

Senior laboratorian, sub-department
of endocrinology, Samara State
Medical University

УДК 612.018 – 074:611.018.26:616.379 – 008.64

Вербовой, А. Ф.

Лептин, резистин и оментин у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе и сахарным диабетом 2-го типа / А. Ф. Вербовой, Е. С. Соломонова, А. В. Пашенцева // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2012. – № 3 (23). – С.52–59.