

УДК 616.379-008.9-092:616.12-008.331.1:616.379-008.64

В.Д. НемцоваХарьковский национальный
медицинский университет**ВЛИЯНИЕ НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ
РЕГУЛЯЦИИ НА РАЗВИТИЕ
ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ У
БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ
БОЛЕЗНЬЮ НА ФОНЕ САХАРНОГО
ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА**

Ключевые слова: инсулинорезистентность, гипертоническая болезнь, сахарный диабет 2 тип, резистин, фактор некроза опухоли- α .

Резюме. Изучалась роль резистина как маркера развития сосудистого поражения при инсулинорезистентности, а фактора некроза опухоли- α - как раннего маркера развития инсулинорезистентности у больных с гипертонической болезнью и инсулинорезистентностью на разных этапах прогрессирования. Выявленная тесная взаимосвязь между инсулинорезистентностью и артериальной гипертензией подтверждает важную роль адипокинов в развитии и прогрессировании гипертензии. Установлена ведущая роль адипоцит-производных цитокинов и провоспалительного состояния на фоне дисфункции эндотелия в патогенезе ожирения и гипертензии при сочетании с инсулинорезистентностью.

Введение

По данным ВОЗ во многих странах наблюдается неуклонный рост встречаемости метаболического синдрома (МС), ожирения и сахарного диабета 2-го типа (СД2Т) [1]. В индустриальных странах распространённость МС среди населения старше 30 лет составляет 10-20% и наблюдается тенденция к повышению [1, 3]. В настоящее время считается, что одним из ключевых моментов в развитии МС является абдоминальный тип ожирения. Последнее десятилетие ознаменовалось интенсивным изучением причин частой ассоциации артериальной гипертензии (АГ) и ожирения, [3, 7, 10], среди которых феномен инсулинорезистентности (ИР) оказался одним из лидирующих механизмов [2,3]. Проспективные исследования доказали, что АГ развивается гораздо чаще у пациентов с гиперинсулинемией, чем у пациентов с нормальным уровнем инсулина. Это свидетельствует о том, что ИР является одним из факторов риска развития АГ. Существует и альтернативная концепция, согласно которой АГ ведет к появлению ИР. Несмотря на интенсивное изучение этой проблемы в последние годы, не выработано единого мнения по этому вопросу.

В исследованиях, посвященных изучению гормонов жировой ткани, показано, что адипокины, за исключением адипонектина, снижают чувствительность периферических тканей к инсулину, что сопровождается повышением степени выраженности ИР, которая является основным звеном в патогенезе СД2Т [2, 6, 8, 9]. Уже на

стадии ИР и связанной с ней гиперинсулинемией, когда еще имеет место нормальная толерантность к глюкозе, отмечается повышенный риск развития кардиоваскулярных осложнений, однако, степень, их зависимости от общепринятых факторов риска (или они являются посредниками), остается невыясненной. В настоящее время активно обсуждается роль резистина как вещества, потенциально связывающего ожирение с сахарным диабетом. Принимая во внимание его участие в стимуляции механизмов воспаления, активации эндотелия и пролиферации клеток гладкой мускулатуры сосудов, данный цитокин также интересен как возможное связующее звено между метаболическими и сосудистыми заболеваниями. Некоторые исследователи предлагают рассматривать его в качестве маркера или даже этиологического фактора развития сосудистых заболеваний при МС [2, 5, 7].

Важное место в современной нейроэндокринной теории развития МС и заболеваний сердечно-сосудистой системы отводится фактору некроза опухоли (TNF- α) [7]. С современных позиций TNF- α рассматривают в качестве медиатора ИР и регулятора энергетического метаболизма в организме, что предоставляет возможность использовать данный цитокин, как ранний маркер развития сахарного диабета.

Данное исследование проведено в рамках научно-исследовательской работы кафедры внутренней медицины и клинической фармакологии ХНМУ "Визначити клініко-фарма-

когенетичні аспекти ефективності терапії пацієнтів метаболічним синдромом", номер государственной регистрации 0108U007047.

Цель исследования

Определить изменения плазменной концентрации резистина и TNF- α у больных с ГБ и ИР на различных этапах прогрессирования - от стадии нарушенной толерантности глюкозы до СД2Т.

Материалы и методы

В исследование включено 134 пациента (51 мужчина и 83 женщины) в возрасте ($52,6 \pm 7,3$) года с ГБ II стадии, 2 и 3 степени с ИР и СД2Т. В исследование не включали пациентов с первично выявленной и нелеченной ГБ, СД 1-го типа и другими эндокринологическими нарушениями. При отборе пациентов были использованы модифицированные критерии АТР III (2005), одобренные в Европейских рекомендация по лечению АГ 2007 года, и рекомендованные Украинским обществом кардиологов 2008 года [10].

Больные были распределены на 3 группы. Первую группу составляли пациенты с ГБ ($n = 42$), 2-ю группу - пациенты, у которых были определены ИР и ГБ ($n = 46$), 3-ю группу - пациенты с СД2Т и ГБ ($n = 48$). Контрольную группу составили 20 практически здоровых добровольцев, сопоставимых по возрасту и полу с исследуемой выборкой пациентов. Работа выполнялась в соответствии с существующими стандартами и требованиями Комиссии по этике и деонтологии ГУ "Национальный Институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины".

Уровень артериального давления (АД) оценивали по среднему АД, полученному в результате трех измерений через 2 - минутные интервалы в положении сидя. Индекс массы тела (ИМТ) определяется по формуле: $\text{ИМТ} = \text{вес (кг)}/\text{рост (м}^2\text{)}$. Для определения ИР использовали индекс НОМА - IR. Концентрацию инсулина натощак в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом, критериями гиперинсулинемии считали уровень инсулина натощак $>12,5$ мЕд/мл. Определение концентрации глюкозы натощак проводили глюкозооксидазным методом. Определение уровня общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) проводили в сыворотке крови ферментативным фотоколориметрическим методом по стандартной методике. Уровень TNF- α , резистина в плазме крови определяли иммуноферментным методом согласно прилагаемой инструкции. По-

лученные результаты анализировали с помощью стандартного пакета программ STATISTICA 6.0. Расхождения между сравниваемыми показателями были достоверны, если значения были больше или равны 95% ($p < 0,05$).

Обсуждение результатов исследования

Проведение анализа антропометрических показателей выявило достоверные различия в показателях ИМТ, САД и ДАД между 1-й и 3-й группой пациентов ($22,1 \pm 2,5$ кг/м² и $30,4 \pm 1,82$ кг/м²; $135,0 \pm 7,2$ мм рт.ст. и $167,2 \pm 7,3$ мм.рт.ст.; $85,4 \pm 5,01$ мм.рт.ст. и $94,6 \pm 8,62$ мм.рт.ст., соответственно; $p < 0,05$). Между лицами 2-й и 3-й групп не было установлено статистически значимых отличий в показателях веса и ИМТ ($86,44 \pm 7,21$ кг и $92,3 \pm 10,05$ кг; $28,7 \pm 2,74$ кг/м² и $30,5 \pm 1,82$ кг/м², соответственно; $p > 0,05$), в то же время величины САД и ДАД статистически различались ($155,0 \pm 8,92$ мм рт.ст. и $168,1 \pm 6,82$ мм рт.ст.; $91,6 \pm 5,8$ мм рт.ст. и $97,3 \pm 6,2$ мм рт.ст., соответственно; $p < 0,05$). Анализ изучаемых параметров у здоровых добровольцев выявил достоверные отличия со всеми группами больных.

При изучении показателей липидного обмена наблюдалась четкая тенденция к увеличению атерогенных фракций (ТГ, ХС ЛПНП) на фоне повышения значений ОХС и к уменьшению ХС ЛПВП у исследуемой выборки пациентов по сравнению с группой контроля (табл.).

Не обнаружено существенных различий в показателях ХС ЛПНП и ХС ЛПВП между пациентами 2-й и 3-й групп соответственно ($p > 0,05$), в то же время в этих группах концентрации ТГ достоверно различаются ($p < 0,05$).

Изучение углеводного обмена показало выраженные отличия уровня глюкозы в группе пациентов с ГБ и пациентов с ГБ на фоне ИР ($p < 0,05$). Уровень инсулина натощак оказался в 1,4 раза выше во 2-й группе пациентов и почти в 2 раза выше в 3 группе по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). НОМА-IR во 2-й и 3-й группах был значительно выше, чем в контрольной группе и группе больных с АГ, этот индекс между 2-й и 3-й группами также достоверно отличался ($p < 0,05$).

Исследование уровня резистина позволило выявить его динамику схожую с таковой при изучении инсулина и уровня глюкозы. Так, в случае сочетания ГБ с СД2Т он был достоверно выше, чем в группе контроля ($p < 0,05$). Однако уровни резистина между 2 и 3 группами достоверно не отличались ($p > 0,05$). Циркулирующий в крови резистин значительно повышался параллельно

Таблиця

Показатели липидного и углеводного обменов, концентрации провоспалительных цитокинов в исследуемой когорте больных (пациентов)

Показатели	Группа контроля (n = 20)	ГБ (n = 42)	ГБ+ИР n=46	АГ+СД (n = 48)
ОХС, ммоль/л	4,76 ± 0,59	4,75 ± 0,54	5,36 ± 0,61 P* < 0,05	6,05 ± 0,27 P < 0,05 P** < 0,05
ТГ, ммоль/л	1,07 ± 0,2	1,06 ± 0,24	1,63 ± 0,56 P < 0,05 P* < 0,05	2,3 ± 0,46 P < 0,05 P* < 0,05 P** < 0,05
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,47 ± 0,29	1,45 ± 0,22	1,13 ± 0,21 P* < 0,05	1,08 ± 0,04 P* < 0,05 P** > 0,05
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,61 ± 0,32	2,83 ± 0,17	3,87 ± 0,52 P < 0,05 P* < 0,05	3,92 ± 0,68 P < 0,05 P* < 0,05 P** > 0,05
Глюкоза натощак, ммоль/л	4,54 ± 0,29	4,72 ± 0,34	5,68 ± 0,31 P* < 0,05	5,93 ± 0,44 P* < 0,05 P** > 0,05
Уровень инсулина, мкЕд/мл	9,80 ± 2,3	9,73 ± 3,4	13,9 ± 4,2 P < 0,05	18,6 ± 7,2 P < 0,05
НОМА-IR	2,23 ± 0,38	2,33 ± 0,27	3,43 ± 0,37 P < 0,05 P* < 0,05	4,71 ± 2,4 P < 0,05 P* < 0,05 P** < 0,05
Резистин, нг/мл	10,2 ± 2,58	10,6 ± 2,83	19,54 ± 6,01 P < 0,05 P* < 0,05	23,6 ± 4,8 P < 0,05 P* < 0,05 P** > 0,05
Концентрация ФНО-α, пг/мл	7,31 ± 1,17	11,35 ± 1,62	19,37 ± 1,04 P < 0,05 P* < 0,05	28,11 ± 1,83 P < 0,05 P* < 0,05 P** > 0,05

Примечание: P - достоверность различий по сравнению с контрольной группой; P* - достоверность различий по сравнению с 1-й гр. пациентов; P** - достоверность различий между 2-й и 3-й группами больных

концентрациям инсулина натощак, глюкозы натощак и липидов (ОХС и ТГ), подтверждая тем самым, что причины повышения уровня относятся к увеличению адипозности.

Концентрация провоспалительного цитокина TNF-α возрастает с прогрессированием метаболических нарушений, причем повышение веса, уровня ТГ и глюкозы коррелируют с повышением концентрации TNF-α (r = 0,340, p=0,021; r=0,415, p = 0,001; r = 0,042, p = 0,014). Сама же концентрация цитокина в плазме крови изменяется от группы к группе, но статистические различия наблюдаются между первой и второй группами и первой и третьей группами пациентов (p<0,05), между группами пациентов с АГ и ИР и АГ и

СД2 достоверных различий не было, хотя наблюдалась выраженная тенденция к увеличению этого показателя в группе пациентов с СД2Т. Корреляционный анализ показал наличие положительной зависимости между уровнем ТГ и весом тела (r=0,390, p=0,003) и между концентрациями ТГ и TNF-α (r = 0,35, p=0,01).

Эпидемиологические исследования подтверждают важность взаимосвязи жировой ткани с ИР и глюкозотолерантностью (ГТ). Во Фрамингемском исследовании установлено, что увеличение массы тела на 5 % повышает риск развития АГ на 30 % в течение 4 лет [11]. В нашем исследовании наблюдается достоверное повышение уровня ФНО-α в плазме крови па-

циентов, коррелирующее с развитием метаболических нарушений. Развитие воспалительных процессов в данных патологических условиях сопровождается параллельным возрастанием содержания резистина на фоне прогрессирования гиперлипидемии. Проведение корреляционного анализа выявило прямую корреляцию между плазменным уровнем TNF- α и основными показателями ИР - уровнями глюкозы и инсулина натощак, что согласуется с данными Framingham Offspring Study [Hivert M.F., 2008].

Прогрессирование МС и появление в диагнозе СД приводит к статистически достоверным изменениям показателей углеводного обмена. По нашим данным ИМТ больных СД2Т возрастает в 1.1 раз, по сравнению с группой ГБ+ИР. Концентрация резистина и TNF- α во 2-й и 3-й группах пациентов повышается по сравнению с контрольной группой и группой пациентов с изолированной АГ ($p < 0,05$) и положительно коррелирует как с ИМТ ($r = 0,24$, $p < 0,05$), так и с индексом НОМА- IR ($r = 0,37$, $p < 0,05$), что согласуется с данными других авторов [12, 15]. С другой стороны, резистин отрицательно коррелирует с концентрацией ХС ЛПВП ($r = -0,19$, $p < 0,05$). Эти данные могут указывать на важную роль исследуемых цитокинов в прогрессировании нарушения чувствительности тканей к инсулину. Имеющиеся данные дают возможность предположить, что резистин может регулировать массу жировой ткани через механизм отрицательной обратной связи: он повышается при дифференциации адипоцитов, но может тормозить, в свою очередь, адипогенез [15]. Этим, возможно, объясняется отсутствие существенных отличий в уровнях резистина между 2-й и 3-й группами ($p > 0,05$).

Выводы

1. Данные этой работы подтверждают ранее высказанное предположение о дисфункции жировой ткани у больных с гипертонической болезнью как на фоне выявленной инсулинорезистентности, так с имеющимся сахарным диабетом 2-го типа.

2. Выявленная ассоциация повышенной продукции TNF- α и резистина у больных инсулинорезистентностью, СД2Т и гипертонией при отсутствии такой ассоциации у лиц контрольной группы, позволила авторам данного исследования предположить, что резистентность к инсулину может играть определенную роль в развитии у этих больных гипертонии. Тесная взаимосвязь между инсулинорезистентностью и артериальной гипертонией, выявленная в данном

исследовании, подтверждает имеющееся предположение о важной роли адипокинов в развитии и прогрессировании гипертонии.

3. Результаты исследования подтверждают предположение, что в патогенезе ожирения и гипертонии при сочетании с инсулиновой резистентностью, ведущая роль принадлежит адипоцит-производным цитокинам и провоспалительному состоянию на фоне дисфункции эндотелия, что согласуется с результатами работ Ritchie S. A. [et al.] и Rabe K. [et al.]. По-видимому, высокое содержание резистина в сыворотке крови у больных сахарным диабетом 2 типа можно считать определенным дополнительным вкладом в поддержании инсулиновой резистентности.

Перспективы дальнейших исследований

Дальнейшие исследования будут направлены на уточнение нейроиммуноэндокринных и адипоцитокиновых механизмов инсулинорезистентности, что будет способствовать разработке новых и рационализации имеющихся терапевтических подходов при метаболическом синдроме.

Литература. 1. Доклад о ситуации в области неинфекционных заболеваний в мире, 2010 г. (Исполнительное резюме) [Электронный ресурс]/ Всемирная организация здравоохранения. //Женева. - 2010. -Режим доступа к ресурсу:who.int/nmh/publications/ncd_report_summary_ru.pdf. 2.Кадыкова О.И. Роль гормонов жировой ткани в генезе инсулинорезистентности у больных гипертонической болезнью и сахарным диабетом 2-го типа/ О.И. Кадыкова / Межд. мед. журнал -2012.-№4.-С.42-44. 3.Мычка В.Б. Метаболический синдром/ В.Б.Мычка, И.Е.Чазова. // Системные гипертонии. - 2009. - № 1. - С. 50 - 53. 4.Biasucci L. M. CDC/ANA Workshop on Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease Application to Clinical and Public Health Practice Clinical Use of Inflammatory Markers in Patients With Cardiovascular Diseases/ L. M. Biasucci // Circulation.- 2004. -Vol. 110. -P. 560-567. 5.Plasma insulin, leptin, and soluble TNF receptors levels in relation to obesity-related atherogenic and thrombogenic cardiovascular disease risk factors among men/ / N. F. Chu, D. Spiegelman, G. S. Hotamisligil [et al.] // Atherosclerosis. - 2001. - Vol. 157.- P. 495-503. 6.Fonseca-Alaniz M. H. Adipose tissue as an endocrine organ: from theory to practice / M. H. Fonseca-Alaniz, J. Takada, M. I. Cardoso Alonso-Vale // J. Pediatr. - 2007. -Vol. 83 (5 Suppl). - P. S192-S203. 7.Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome: An American Heart Association/S. M. Grundy, J. I. Cleeman, S. R. Daniels [et al.] // National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Circulation. - 2005. - Vol.112.- P. 2735-2752. 8.Hivert M.F. Associations of adiponectin, resistin, and tumor necrosis factoralpha with insulin resistance/ [Hivert MF, Sullivan LM, Fox CS et al.].- J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2008.- Vol. 93. - P. 3165 - 3172. 9.The Metabolic Syndrome: Time for a Critical Appraisal. Joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes/[R.Kahn, J.Buse, E.Ferrannini, M.Stern]- Diabetes Care- 2005.-Vol.28.-P. 2289-2304. 10. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, G. De Backer, A. Dominiczak [et al.] // J. Hypertens. - 2007. - Vol. 26, N. 6. -P.

1105-1187. 11. Visceral and subcutaneous adipose tissue volumes are cross-sectionally related to markers of inflammation and oxidative stress: the Framingham Heart Study / K. M. Pou, J. M. Massaro, U. Hoffmann [et al.] // *Circulation*. - 2007. - Vol. 116. - P. 1234-1241. 12. Adipokines and Insulin Resistance / Rabe K., Lehrke M., Parhofer K.G., Broedl U.C.] - *Mol. Med.* - 2008. - Vol. 14(11-12). - P. 741-751. 13. Ritchie S. A. The role of insulin and the adipocytokines in regulation of vascular endothelial function / S. A. Ritchie, M.-N. Ewart, C. G. Perry [et al.] // *Clinical Science*. - 2004. - Vol. 107. - P. 519 - 532. 14. Prognostic Impact of Metabolic Syndrome by Different Definitions in a Population With High Prevalence of Obesity and Diabetes / G. D. Simone, R. B. Devereux, M. Chinali [et al.] // *Diabetes Care*. - 2007. - Vol. 30. - P. 1851-1856. 15. Steppan CM. Resistin and obesity-associated insulin resistance / Steppan CM, Lazar MA // *Trends. Endocrinol. Metab.* - 2002. - Vol. 13(1) - P. 18-23.

ВПЛИВ НЕЙРОЕНДОКРИННОЇ РЕГУЛЯЦІЇ НА РОЗВИТОК ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ НА ТЛІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2-ГО ТИПУ

В.Д.Немцова

Резюме. У роботі вивчалася роль резистину як маркера розвитку судинного ураження при інсулінорезистентності, а фактора некрозу пухлин- α - як раннього маркера розвитку інсулінорезистентності у хворих з гіпертонічною хворобою та інсулінорезистентністю на різних етапах прогресування. Виявлений в даному дослідженні тісний взаємозв'язок між інсулінорезистентністю та артеріальною гіпертензією підтверджує важливу роль адипокінів у розвитку та прогресуванні гіпертензії. Встановлена провідна роль адипоцит-похідних цитокінів та прозапального стану на тлі дисфункції ендотелію в патогенезі ожиріння і гіпертензії при поєднанні з інсуліновою резистентністю.

Ключові слова: інсулінорезистентність, гіпертонічна хвороба, цукровий діабет 2-й тип, резистин, фактор некрозу пухлин- α .

EFFECT OF NEUROENDOCRINE REGULATION ON THE DEVELOPMENT OF INSULIN RESISTANCE IN HYPERTENSIVE PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE 2

V.D. Nemtsova

Abstract. Insulin resistance (IR) is a central mechanism of diabetes mellitus type 2 (DM) evolution and metabolic syndrome as a whole. It is closely related to such cardiovascular risk factors as hypertension and dyslipidemia. This study investigated the role of adipokine - resistin as marker of vascular lesions against a background of insulin resistance, and tumor necrosis factor- α - as an early marker of insulin resistance in patients with essential hypertension (H) and insulin resistance in various stages of progression. 134 patients with hypertension, insulin resistance and DM were included and distributed into 3 groups: 1 group - patients with hypertension, 2 group - patients with H and IR (n = 46), group 3 - patients with H and DM (n = 48). Control group - 20 healthy volunteers compared to age and sex. Fasting plasma levels of insulin, glucose, blood lipids, tumor necrosis factor- α , resistin were determined. HOMA-IR index was used for the IR determination. In this study a close relationship between insulin resistance and hypertension confirms the important role of adipokines in the development and progression of hypertension. The leading role of the adipocyte-derived cytokines and proinflammatory condition against a background of endothelial dysfunction in the pathogenesis of obesity and hypertension in combination with insulin resistance was determined.

Key words: insulin resistance, hypertension, diabetes mellitus type 2, resistin, tumor necrosis factor- α .

Kharkiv National Medical University

Clin. and experim. pathol. - 2015. - Vol. 14, №1 (51). - P. 108-112.

Надійшла до редакції 01.03.2015

Рецензент – доц. О.А. Оленович

© В.Д. Немцова, 2015