

УДК 616.379-008.65-06:616.127: 616-008.9]-08

В.О.Сергієнко

**КОНЦЕНТРАЦІЯ ЦИРКУЛЮЮЧОГО ІНСУЛІНУ І ЛЕПТИНУ,
ПАРАМЕТРИ ІНСУЛІНОВОЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ У ХВОРИХ
НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ З КАРДІОМІОПАТІЄЮ**Кафедра ендокринології (зав. – проф. О.О.Сергієнко)
Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького

Резюме. Обстежено 38 хворих на ЦД 2-го типу з ДКМП без артеріальної гіпертензії; 32 пацієнти на ЦД 2-го типу з наявністю АГ; 14 пацієнтів на ЦД 2-го типу без АГ та ДКМП; 15 хворих з діагнозом “Гіпертонічна хвороба (ГХ) І стадія, І ступінь АГ” та фізіологічними показниками глюкозотолерантного тесту. Встановлено, що у хворих на ЦД 2-го типу з ДКМП спостерігається значне збільшення концентрації імунореактивного інсуліну, лепти-

ну, триацилгліцеринів (ТГ) у плазмі крові, показників НОМА – індексу інсулінової резистентності та зменшення параметрів НОМА – індексу функції b-клітин; кореляційний взаємозв’язок між показниками концентрації лептину, ТГ та параметрами інсулінової резистентності.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу, діабетична кардіоміопатія, лептин, інсулін, інсулінова резистентність.

Вступ. Існують реальні докази діабетичної кардіоміопатії (ДКМП) – самостійної форми ураження міокарда (МК), пов’язаної безпосередньо з наявністю цукрового діабету (ЦД) [1, 2]. Патогенетично, ДКМП (кардіоміопатія в “чистому вигляді”) – обмінна міокардіодистрофія, пов’язана з порушенням енергозабезпечення клітин, синтезу білків, обміну електролітів, окисно-відновних процесів, киснево-транспортної функції крові тощо. Вважають, що ДКМП зумовлюється метаболічними порушеннями в МК, розвитком діабетичної нейропатії та вегетативної нейропатії серця [2, 6].

Мета дослідження. Вивчити особливості концентрації циркулюючого інсуліну, лептину, ліпідів, параметрів інсулінової резистентності у хворих на цукровий діабет 2-го типу з діабетичною кардіоміопатією.

Матеріал і методи. Обстежено 38 хворих на ЦД 2-го типу з ДКМП без артеріальної гіпертензії (АГ); 32 пацієнти на ЦД 2-го типу з наявністю АГ; 14 пацієнтів на ЦД 2-го типу без АГ та ДКМП; 15 хворих з діагнозом “Гіпертонічна хвороба (ГХ) І стадія, І ступінь АГ” та фізіологічними показниками глюкозотолерантного тесту (ГТТ). З метою контролю отримано відомості про стан досліджуваних показників у 12 практично здорових людей віком $51,9 \pm 8,8$ року [(аналогічного віку, показниками індексу маси тіла, $P > 0,05$)].

Діагностика та визначення ступеня компенсації ЦД 2-го типу проводилася відповідно [9]. Верифікація діагнозу ДКМП проводилася на підставі змін, виявлених при визначенні параметрів внутрішньосерцевої гемодинаміки та структурно-функціонального стану МК за допомогою Ехо-доплерокардіографії; проведенні ЕКГ; добового моніторингу ЕКГ; добового моніторингу артеріального тиску (АТ); визначення особливостей функціонального стану серцево-судинної системи [1, 2]. ІХС діагностували згідно зі скаргами хворого, даних анамнезу, аналізу результатів ЕКГ, холтер-ЕКГ [4]. Визначення параметрів внутрішньосерцевої гемодинаміки та структурно-функціонального стану МК оцінювали ехокардіографічно [8]. ЕКГ проводили за допомогою 12-канального

електрокардіографа ЮКАРД-200 [UTAS (Україна)] у 12 загальноприйнятих відведеннях. Добове моніторування ЕКГ – за допомогою холтерівської системи ЕКГ “ЕС-3Н” [“Labtech” (Угорщина)], АТ – монітора АТ “АВРМ-04” [“Meditech” (Угорщина)].

Концентрацію глюкози в капілярній крові визначали глюкозооксидазним методом із використанням реактивів “Фотоглюкоза”. Визначення HbA_{1c} у венозній крові проводили методом високочутливої іонообмінної рідинної хроматографії за допомогою автоматичного аналізатора D-10 та реактивів BIO-RAD (США). Радіоімунологічне визначення концентрації імунореактивного інсуліну (ІРІ), а також вільного інсуліну в сироватці крові проводили за допомогою тест-набору Immunotech Insulin IRMA (Чехія); лептину – тест-наборів Immunotech (Чехія). Визначали індекс інсулінової резистентності (НОМА-ІР), індекс функції b-клітин підшлункової залози (НОМА-ФБК). Стан ліпідного обміну оцінювали за показниками загального холестерину (ХС) і фракцій ХС ліпопротеїнів (ЛП) високої густини, ХС ЛП низької густини (ХС ЛПНГ), триацилгліцеринів (ТГ). Вміст ліпідів визначали на біохімічному напівавтоматичному аналізаторі Humanlayer 2000. Статистичний аналіз проводився варіаційно-статистичним методом із використанням параметричного критерію Стьюдента і непараметричного критерію Wilcoxon [3].

Результати дослідження та їх обговорення. Розрахунок ризику розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС) у найближчі 10 років для пацієнтів із ЦД 2-го типу проводився згідно з показниками, за допомогою UKPDS калькулятора (2008). На момент скринінгу середнє значення ризику розвитку ІХС у найближчі 10 років у обстежених пацієнтів із ЦД 2-го типу становило: хворих на ЦД 2-го типу без ДКМП та АГ – $8,7 \% \pm 1,1$ загалом та для жінок – $6,9 \% \pm 0,5$, чоловіків – $9,4 \% \pm 1,5$; хворих на ЦД 2-го типу та ДКМП без ГХ – $12,6 \% \pm 1,3$ загалом та $9,3 \% \pm 0,6$ – серед жінок, $15,7 \% \pm 1,8$ – серед чоловіків ($P < 0,05$); хворих на ЦД 2-го типу та АГ – $16,5 \% \pm 1,4$ загалом та $11,4 \% \pm 0,8$ – серед жінок, $21,7 \% \pm 2,1$ – серед

чоловіків ($P < 0,001$; $P < 0,05$). Отримані результати свідчать, що збільшення тривалості захворювання, приєднання та прогресування ускладнень супроводжується посиленням ризику ймовірності розвитку у хворих на ЦД 2-го типу ІХС, у тому числі фатальної (протягом найближчих 10 років), причому приєднання ДКМП та АГ, дисліпопротеїнемії ризик подвоює ($P < 0,05$).

Встановлено, що у хворих на ГХ та незмінними показниками ГТТ спостерігається тенденція до збільшення концентрації циркулюючого інсуліну (табл.).

Вміст ІРІ у пацієнтів з ЦД 2-го типу і без верифікованої АГ та ДКМП підвищувався на 60,6 % в порівнянні з контрольною групою ($P < 0,01$), однак вірогідно не відрізнявся від такого у хворих з ГХ та незмінними показниками ГТТ (рис. 1а).

У хворих на ЦД 2-го типу з ДКМП та без верифікованої АГ установлена найбільш виражена гіперінсулінемія [концентрація ІРІ склала $31,23 \pm 5,27$ мкМО/л ($P < 0,001$)]. Виявлені зміни концентрації ІРІ супроводжувались аналогічною динамікою зниження параметрів НОМА – індексу ФБК (рис. 1б). Одночасно, в групі хворих на ЦД 2-го типу з ДКМП та без верифікованої АГ спостерігається збільшення показників НОМА – інсулінової резистентності (табл., рис. 2а).

Встановлено, що за умов фізіологічної норми концентрація циркулюючого лептину становила $5,25 \pm 0,25$ мкг/л. У хворих на гіпертонічну хворобу (І стадія, І ступінь АГ) та незмінними показниками ГТТ установлено збільшення вмісту лептину до $5,78 \pm 0,29$ мкг/л ($P < 0,05$); пацієнтів на ЦД 2-го типу без АГ та верифікованої ДКМП – $14,11 \pm 2,43$ мкг/л ($P < 0,05$; $P_1 < 0,05$); хворих на ЦД 2-го типу з ДКМП без діагностованої АГ – $22,03 \pm 2,01$ мкг/л ($P < 0,001$; $P_1 < 0,001$; $P_2 < 0,05$); хворих з ЦД 2-го типу та верифікованою АГ – $16,21 \pm 2,05$ мкг/л ($P < 0,001$; $P_1 < 0,001$; $P_2 > 0,05$; $P_3 < 0,05$) (табл., рис. 2б).

Таким чином, у хворих на ЦД 2-го типу і, особливо, пацієнтів з верифікованою ДКМП виявлено вірогідне збільшення концентрації лептину в 1,6-3,8 рази, що ймовірно зумовлено резистентністю до ендogenous лептину. Ознакою лептинорезистентності є коефіцієнт лептин/ТГ сироватки крові [7]. Нами встановлено, що значення показника коефіцієнта у хворих на ЦД 2-го типу з ДКМП становило 2,7, що істотно перевищує фізіологічні параметри ($P < 0,001$). Установлені кореляційні зв'язки між показниками лептину, ТГ і ХС ЛПНГ ($P = 0,001$, $P = 0,01$), лептину і НОМА-ІР ($r = 0,82$, $P = 0,001$).

Отже, у пацієнтів із ЦД 2-го типу з верифікованою ДКМП та без діагностованої АГ спостерігається більш виразне збільшення концентрації циркулюючого інсуліну, лептину, негативна динаміка параметрів, що характеризують інсулінову та лептинову резистентність. В обстежених пацієнтів спостерігається пряма залежність між ступенем прогресування ознак ДКМП, ІР, дисліпидемії та гіперлептинемії, тобто складових метаболічного синдрому.

Гіперінсулінемія (ГІ) і/або ІР, ожиріння, гіпертриацилгліцеринемія можуть впливати на показники інтервалу QTc і дисперсії QTc, результати автономних тестів, бути причиною розвитку ІХС. Гіперглікемія може впливати на показники інтервалу QTc шляхом збільшення концентрації цитозольного Ca^{2+} , що спостерігалось у практично здорових людей під час проведення ГТТ. Ймовірно, можливими молекулярними механізмами цих змін є пригнічення активності Na^+ , K^+ -АТРази, утворення NO, інгібування Ca^{2+} -АТРази і активація Na^+/H^+ антипорту. Теоретично зменшення доступності NO in vivo, яка спостерігається під час моделювання гострої гіперглікемії у людей, ймовірно, призводить до збільшення внутрішньоклітинної концентрації Ca^{2+} . Незалежно від основного механізму, перевага симпатичної стимуляції над вагусною активністю, ймовірно,

Таблиця

Рівні циркулюючого інсуліну та лептину в досліджуваних групах

Показники	Контрольна група (1-а група, n=12)	Хворі з артеріальною гіпертензією та незмінними показниками глюкозотолерантного тесту (2-а група, n=15)	Хворі на цукровий діабет 2-го типу без артеріальної гіпертензії та діабетичної кардіоміопатії (3-я група, n=14)	Хворі на цукровий діабет 2-го типу з діабетичною кардіоміопатією без артеріальної гіпертензії (4-а група, n=38)	Хворі на цукровий діабет 2-го типу та артеріальну гіпертензію (5-а група, n=32)
Інсулін (мкМО/л)	$11,23 \pm 2,31$	$16,31 \pm 2,12$ $P > 0,05$	$18,04 \pm 2,11$ $P < 0,05$ $P_1 > 0,05$	$31,23 \pm 2,91$ $P < 0,001$ $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$	$23,90 \pm 2,01$ $P < 0,001$ $P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,05$ $P_3 < 0,05$
Лептин (мкг/л)	$5,25 \pm 2,25$	$5,78 \pm 2,29$ $P > 0,05$	$14,11 \pm 2,43$ $P < 0,05$ $P_1 < 0,05$	$22,03 \pm 2,01$ $P < 0,001$ $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,05$	$16,21 \pm 2,05$ $P < 0,01$ $P_1 < 0,01$ $P_2 > 0,05$ $P_3 < 0,05$

Примітка. P – достовірність відмінностей з контрольною групою; P_1 – достовірність відмінностей з показниками в 2-й групі; P_2 – достовірність відмінностей з показниками в 3-й групі; P_3 – достовірність відмінностей з показниками в 4-й групі

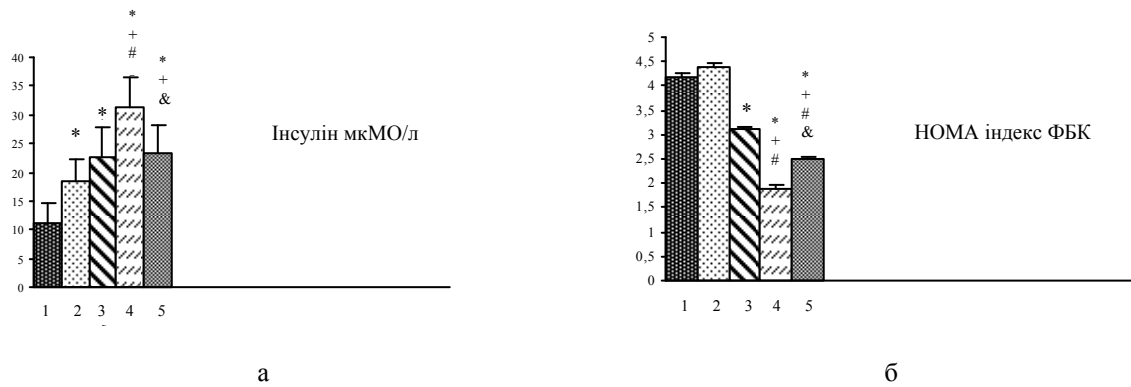


Рис. 1. Рівень імунореактивного інсуліну (а) та показники НОМА-індексу функції b-клітин (б) у досліджуваних групах

Примітка. 1 – контрольна група; 2 – хворі на ГХ з незміненим ГТТ; 3 – пацієнти з ЦД 2-го типу без АГ та ДКМП; 4 – хворі на ЦД 2-го типу з ДКМП без АГ; 5 – хворі на ЦД 2-го типу та АГ. Різниця є вірогідною: * – з контрольною групою; + – з показниками в 2-й групі; # – з показниками в 3-й групі; & – з показниками в 4-й групі

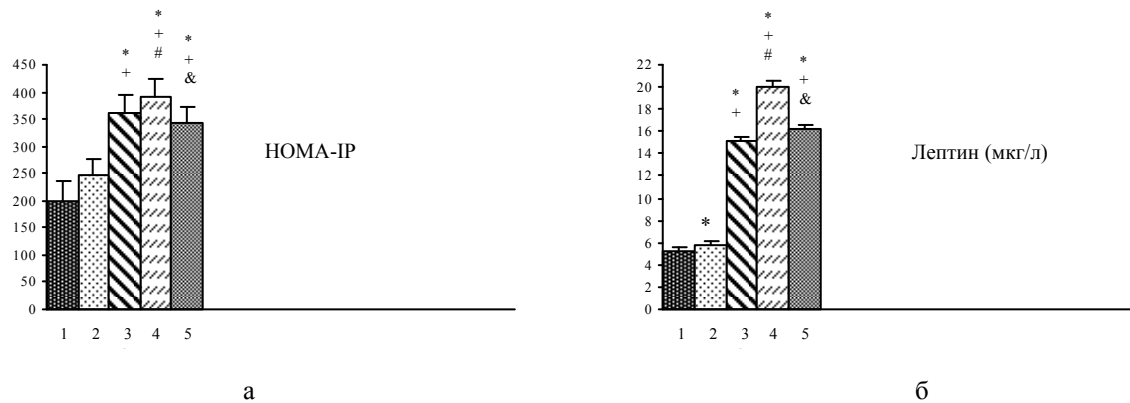


Рис. 2. Показники НОМА-індексу ІР (а) та рівень циркулюючого лептину (б) у досліджуваних групах (мкг/л)

Примітка. 1 – контрольна група; 2 – хворі на ГХ з незміненим ГТТ; 3 – пацієнти з ЦД 2-го типу без АГ та ДКМП; 4 – хворі на ЦД 2-го типу з ДКМП без АГ; 5 – хворі на ЦД 2-го типу та АГ. Різниця є вірогідною: * – з контрольною групою; + – з показниками в 2-й групі; # – з показниками в 3-й групі; & – з показниками в 4-й групі

стимулює електричну нестабільність шлуночків, що призводить до високого ступеня ризику порушень чіткого біологічного ритму і синдрому “раптової” смерті. Результати ряду досліджень підтверджують, що моделювання гострої гіперглікемії супроводжується посиленням симпатичної активності внаслідок збільшення концентрації катехоламінів [1, 2]. Отримані нами результати можуть опосередковано вказувати на значення ІР, як однієї з провідних ланок в патогенезі кардіоміопатії у хворих на цукровий діабет 2-го типу.

Одним із етіологічних чинників ДКМП є приєднання або прогресування метаболічного синдрому – симптомокомплексу взаємопов’язаних порушень вуглеводного та ліпідного обміну, механізм розвитку якого зумовлений прогресуванням ІР [1, 7]. Не останню роль в патогенезі МС відіграє лептин – мультифункціональний гормон жирової тканини. Важливим регулятором секреції лептину є ГІ. Лептин активує вихід K^+ з клітин, сприяє гіперполяризації мембран β -клітин підшлункової залози, що супроводжується пригніченням секреції інсуліну. Однак індукований інсуліном синтез лептину гальмується катехоламінами, які активують β -адренорецептори [1, 5, 7].

Питання про механізм розвитку АГ у рамках синдрому ІР дискутується, проте не виключено, що

поєднаному впливу ІР, ГІ і порушень ліпідного обміну належить важлива роль у патогенетичних механізмах підвищення АТ у хворих на цукровий діабет. Наступні ефекти інсуліну, як стимуляція симпатичної нервової системи, проліферація гладеньком’язових клітин судинної стінки, зміни трансмембранного транспорту іонів є пусковими механізмами у прогресуванні АГ. Таким чином, генез АГ при ЦД може бути опосередкованим через компенсаторну гіперінсулінемію [1]. Іншим можливим медіатором симпатичної активації є лептин. Доведено наявність взаємозв’язку між гіперлептинемією (ГЛ) та симпатичною активністю нервової системи [5, 7]. Встановлено, що довготривала інфузія лептину і його трансгенна гіперекспресія сприяє підвищенню АТ. Отже, ГЛ, діючи через гіпоталамічні шляхи може сприяти симпатичній активації [1].

Таким чином, у хворих на ЦД 2-го типу з ДКМП існує тісний взаємозв’язок між гіперінсулінемією, параметрами ІР, гіперлептинемією та порушеннями ліпідного обміну, тобто складовими метаболічного синдрому.

Висновки

1. У хворих на цукровий діабет 2-го типу з кардіоміопатією спостерігається істотне збільшення концентрації імунореактивного інсуліну, лептину, ТГ в плазмі крові, показників НОМА – індексу ІР та зменшення параметрів НОМА – індексу функції b-клітин.

2. У хворих на цукровий діабет 2-го типу з діабетичною кардіоміопатією наявний тісний взаємозв'язок між складовими метаболічного синдрому (гіперінсулінемією, параметрами інсулінорезистентності, гіперлептинемією та порушеннями ліпідного обміну).

Перспективи подальших досліджень. Немає сумнівів щодо необхідності подальшого вивчення особливостей взаємозв'язків між гіперінсулінемією, параметрами ІР, гіперлептинемією та порушеннями ліпідного обміну при ДКМП, що дасть можливість покращити ранню діагностику та оптимізувати шляхи корекції метаболічних порушень.

Література

1. Діабетична кардіоміопатія / О.О.Сергієнко, А.С.Єфімов, Д.А.Єфімов, В.О.Сергієнко. – Львів. – Київ: Кварт, 2007. – 341 с.
2. Зубкова С.Т. Сердце при эндокринных заболеваниях / С.Т.Зубкова, Н.Д.Тронько. – К.: Библиотечка практикующего врача, 2006. – 200 с.
3. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н.Лапач, А.В.Чубенко, П.Н.Бабич. – К.: Морион, 2000. – 320 с.
4. Макаров Л. М. Холтеровское мониторирование / Л.М.Макаров. – 2-е изд. – М.: Медпрактика-М, 2003. – 340 с.
5. Скибчик В.А. Проблема лептинемии при сердечно-сосудистых заболеваниях / В.А.Скибчик, Я.В.Скибчик // Укр. мед. часопис. – 2007. – Т. 6 (62), № XI/XII. – С. 45-51.
6. Diamant M. Diabetic cardiomyopathy in uncomplicated type 2 diabetes is associated with the metabolic syndrome and systemic inflammation / M.Diamant, H.J.Lamb, J.W.A.Smith // Diabetologia. – 2005. – Vol. 48, № 12. – P. 1669-1670.
7. Fasshauer M. Regulation of adipocytokines and insulin resistance / M.Fasshauer, R.Paschke // Diabetologia. – 2003. – Vol. 46, № 4. – P. 1594-1603.
8. Recommendation for Chamber Quantification: A Report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology // J. Amer. S. EchoCG. – 2005. – Vol. 18, № 12. – P. 1447-1448.
9. Task Force on Diabetes and Cardiovascular Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) / L.Ryden, E.Standl, M.Bartnik [et al.] // Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 28, № 1. – P. 88-136.

КОНЦЕНТРАЦИЯ ЦИРКУЛИРУЮЩЕГО ИНСУЛИНА И ЛЕПТИНА, ПАРАМЕТРЫ ИНСУЛИНОВОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА С КАРДИОМИОПАТИЕЙ

В.А.Сергиенко

Резюме. Целью работы было изучить особенности концентрации циркулирующего инсулина, лептина, параметров инсулиновой резистентности у больных сахарным диабетом 2-го типа с диабетической кардиоміопатією. Обследовано 38 больных СД 2-го типа с ДКМП без артериальной гипертензии; 32 пациента СД 2-го типа с наличием АГ; 14 пациентов СД 2-го типа без АГ и ДКМП; 15 больных с диагнозом "Гипертоническая болезнь (ГХ) I стадия, I степень АГ" и физиологическими показателями глюкозотолерантного теста. Установлено, что у больных СД 2-го типа с ДКМП наблюдается значительное увеличение концентрации иммунореактивного инсулина, лептина, ТГ в плазме крови, показателей НОМА – индекса инсулиновой резистентности и уменьшение параметров НОМА – индекса функции б-клеток; корреляционная взаимосвязь между показателями концентрации лептина, ТГ и параметрами инсулиновой резистентности.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, диабетическая кардиоміопатія, лептин, инсулин, инсулиновая резистентность.

CIRCULATION INSULIN, LEPTIN CONCENTRATIONS, PARAMETERS OF INSULIN RESISTANCE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND CARDIOMYOPATHY

V.O.Serhiyenko

Abstract. 38 patients with type 2 DM with DCMP and without arterial hypertension (AH); 32 patients with type 2 DM and the presence of AH; 14 patients with type 2 DM without AH and DCMP; 15 patients with the diagnosis of "Essential hypertension (EH) of stage I, the 1st degree of AH and physiological indices of the glucosetolerance test have been examined. It has been established that a considerable increase of the concentration of immunoreactive insulin, leptin, triacylglycerol (TG) in the blood plasma, HOMA indices – the index of insulin resistance and a decrease of the parameters of HOMA – the index of the function of the b-cells; a correlation between the indices of the TG, leptin concentration and the parameters of insulin resistance are observed in the patients with type 2 DM combined with DCMP.

Key words: Type 2 diabetes mellitus, diabetic cardiomyopathy, leptin, insulin, insulin resistance.

Danylo Halyts'kyi National Medical University (L'viv)

Рецензенти: проф. О.І.Федів

Buk. Med. Herald. – 2009. – Vol. 13, № 2. – P.41-44

доц. В.А.Маслянюк

Надійшла до редакції 16.03.2009 року