

РІВЕНЬ ОБЕСТАТИНУ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ ТА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД НАЯВНОСТІ ОЖИРІННЯ

Харківський національний медичний університет (м. Харків)

Робота є фрагментом теми НДР кафедри внутрішньої медицини №2 і клінічної імунології та алергології Харківського національного медичного університету «Нейрогуморальні ефекти у прогресуванні хронічної серцевої недостатності у хворих на артеріальну гіпертензію та ішемічну хворобу серця з дисфункцією нирок та анемічним синдромом», № держ. реєстрації 0111U001395.

Вступ. Артеріальна гіпертензія (АГ) не залишає провідних позицій у структурі захворюваності населення, розвитку ускладнень, що стають причиною інвалідизації осіб працездатного віку, численних економічних витрат в Україні. Наявність супутнього цукрового діабету (ЦД) 2 типу істотно погіршує прогноз хворих з АГ. За даними Американської діабетичної асоціації 2014 року 152,7 млн. людей у світі мають ЦД 2 типу, що налічує 2,1 % всього населення планети. В Україні пацієнти з ЦД складають більш 250 тис. осіб (5 % від усього населення країни), та з них 80 % – це ЦД 2 типу.

Ще одним чинником розвитку та обтяжуючим фактором АГ є ожиріння [1,2]. Взаємозв'язок ожиріння з АГ був доведений у Фремінгемському дослідженні, що охоплювало 1 млн. чоловік, згідно з яким розвиток АГ у осіб з надлишковою вагою тіла на 50 % вищий, ніж у загальній популяції. Зв'язок між ожирінням і ЦД був виявлений ще індійськими лікарями більше 1500 років назад. Ожиріння – модифікується як найважливіший фактор ризику ЦД типу 2 і обидва стани придбали за поширеністю глобальний характер, ряд дослідників ввели навіть термін «Diabesity» [5].

Жирова тканина – є активним ендокринним органом, здатним синтезувати і секретувати в кров'яне русло різні біологічно активні сполуки, які відіграють важливу роль у гомеостазі різних систем, у тому числі і серцево-судинної системи. Адипоцити – функціональні одиниці жирової тканини є джерелом фактора некрозу пухлин-альфа, інгібітора активатора плазміногену-1, інтерлейкіну-6, лептину, ангіотензиногену, інсуліноподібного фактора росту-1 (ІФР -1), обестатину [1,3].

Обестатин (від англ. obesity – ожиріння) – гормон, що секретується клітинами слизової шлунка та кишківника, був відкритий в 2005 році співробітниками Медичного факультету Стенфордського

університету завдяки комп'ютерному аналізу генома людини [8]. Відноситься до пептидним гормонам, кодується геном спільним з греліном. В результаті посттрансляційних розщеплень із загального попередника утворюються грелін і обестатин. Відомо, що грелін грає потенційну роль у розвитку ожиріння і ЦД. Останні роботи показують, що обестатин також може регулювати виживання β -клітин і секрецію інсуліну. Дослідження, що стосуються молекулярних механізмів показали, що обестатин регулює функцію адипоцитів і захищає від патологічних наслідків, викликаних резистентністю до інсуліну [4]. Проте проблема змін обестатину у хворих з АГ залежно від наявності метаболічних порушень залишається темою наукових дискусій.

Мета дослідження – проаналізувати вплив обестатину на масу тіла хворих з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2 типу, а також оцінити характер зв'язків між антропометричними параметрами і обестатином у даній когорти хворих залежно від наявності або відсутності ожиріння.

Об'єкт і методи дослідження. У дослідженні було обстежено 105 хворих на артеріальну гіпертензію (АГ). До основної групи увійшли 75 пацієнтів з поєднанням АГ та цукрового діабету (ЦД) 2 типу (середній вік $60,03 \pm 1,17$). Групу порівняння складала 30 хворих на АГ без ЦД 2 типу (середній вік $57,1 \pm 2,23$, $p < 0,05$). У якості контрольної групи було залучено 30 практично здорових осіб. Пацієнти основної групи були розподілені за наявності або відсутності ожиріння (ОЖ) згідно індексу маси тіла (ІМТ). Так ОЖ було діагностовано у 39 осіб (перша підгрупа), та 36 хворих мали нормальну вагу тіла (друга підгрупа). Критеріями виключення були гострі та хронічні запальні процеси, дифузні захворювання сполучної тканини, онкологічні захворювання, супутні захворювання щитовидної залози, наявність симптоматичних гіпертензій, а також хронічна серцева недостатність більше ніж II А стадії. Всім хворим виконано клінічний та біохімічний аналізи крові, інструментальні дослідження.

ІМТ визначали за формулою: $IMT (кг/м^2) = \text{маса тіла} / (\text{ріст})^2$

Обестатин визначали імуноферментним методом з використанням комерційної тест системи «Human Obestatin (OB) ELISA Kit», Китай. Статистична

Таблиця 1
Обестатин та антропометричні показники у хворих на АГ у сукупності з ЦД 2 типу, без ЦД 2 типу та у групі контролю

Показник	АГ+ЦД 2 типу	АГ-ЦД 2 типу	Контроль	p
	1	2	3	
Обестатин, нг/мл	2,8±0,02	3,06±0,04	4,71±0,02	$p_{1и2} < 0,001$ $p_{1и3} < 0,001$
Індекс маси тіла, кг/м ²	30,77±0,52	20,10±0,68	22,97±0,36	$p_{1и2} < 0,001$ $p_{1и3} < 0,001$
Об'єм талії, см	89,76±2,16	82,41±2,85	67,00±1,76	$p_{1и2} < 0,05$ $p_{1и3} < 0,001$
Об'єм стегон, см	100,78±0,95	95,97±1,09	91,00±0,74	$p_{1и2} < 0,05$ $p_{1и3} < 0,05$

Таблиця 2
Обестатин та антропометричні показники у хворих на АГ та ЦД 2 типу залежно від наявності або відсутності ОЖ

Показник	АГ+ЦД 2 типу		p
	за наявності ОЖ	без ОЖ	
Обестатин (нг/мл)	2,97±0,04	3,15±0,06	$p < 0,05$
Індекс маси тіла (кг/м ²)	32,02±0,48	24,71±0,61	$p < 0,05$
Об'єм талії, см	93,32±2,32	72,54±2,52	$p < 0,001$
Об'єм стегон, см	102,33±1,03	93,23±0,81	$p < 0,001$

обробка отриманих даних проводилася з використанням пакету статистичних програм «Microsoft Excel». Дані представлено у вигляді середніх величин та похибки середнього. Статистична значимість різних середніх визначалася за критерієм F-Фішера. Аналіз взаємозв'язків проведено за допомогою кореляції Спірмена (r).

Результати досліджень та їх обговорення. У хворих з АГ та ЦД 2 типу рівень обестатину був нижче, ніж у пацієнтів групи порівняння, представленою хворими з АГ без супутнього ЦД 2 типу, та здорових осіб контрольної групи. Результати представлені у **табл. 1**. Що стосується антропометричних показників, у пацієнтів з АГ та ЦД 2 типу рівні об'єму талії (ОТ), об'єму стегон (ОС) та ІМТ були вірогідно вищими при порівнянні як з групою хворих на АГ без ЦД 2 типу, так і з групою контролю.

Достовірність різниць за ІМТ у досліджувальних групах обумовила необхідність вивчення вищезазначених параметрів згідно наявності або відсутності ОЖ у пацієнтів з АГ у поєднанні з ЦД 2 типу. Як свідчать дані **таблиці 2**, у хворих з АГ та ЦД 2 типу за наявності ОЖ спостерігається зниження рівня обестатину ($p < 0,05$) та вірогідне зростання рівнів ОТ, ОС та ІМТ порівняно з пацієнтами без ОЖ. Результати, що ми отримали, підтверджуються кореляційними зв'язками. Зворотна спрямованість зв'язків спостерігається у хворих на АГ з ЦД 2 типу між обестатином

та ІМТ ($r = -0,71$; $p < 0,05$), ОТ ($r = -0,30$; $p < 0,05$), ОС ($r = -0,24$; $p < 0,05$). При поєднанні ОЖ до коморбідності АГ та ЦД 2 типу також наявні зворотні зв'язки між обестатином і ОТ ($r = -0,23$; $p < 0,05$), ОС ($r = -0,22$; $p < 0,05$), а от зв'язок між обестатином та ІМТ стає слабким за силою ($r = -0,31$; $p < 0,05$), тобто зростання концентрації обестатину може бути чинником стримання розвитку надлишкової ваги тіла, проте ми знаємо, що і маса тіла у хворих з ОЖ була високою. Для вирішення цього парадоксального питання ми використали порівняння ступеня різниць показників (ІМТ і обестатину) за F-критерієм у хворих з АГ і ЦД за наявності ОЖ. Виявлено, що за F-критерієм, першу рангову позицію займає ступінь різниць ІМТ ($F = 130$), а обестатин – другу рангову позицію ($F = 80$). Отримані результати свідчать про те, що ступінь різниць за рівнем надлишкової ваги виявляється більш вагомим, ніж за рівнем обестатину, який в даній конкретній ситуації неадекватний зростанню ІМТ, результатом чого є наявність ОЖ. При приєднанні ОЖ до ЦД 2 типу у хворих з АГ спостерігається неадекватність концентрації обестатину, який володіє анорексичним ефектом до виразності надлишкової ваги тіла [10], внаслідок чого зменшуються його антагоністичні властивості стосовно зростання маси тіла. Такі зміни призводять до зростання ваги тіла за

рахунок проліферації адипоцитів [6, 9]. Отримані результати не суперечать даним світової медичної літератури. Так згідно [7] у хворих з ОЖ спостерігається зниження рівня обестатину.

Таким чином, у хворих з АГ та ЦД 2 типу спостерігається зростання рівня обестатину, що з урахуванням його анорексичних властивостей, свідчить на користь існування компенсації у даної когорти хворих. Що стосується наявності ОЖ у поєднанні з АГ та ЦД 2 типу, зниження даного фактора у сироватці крові може розглядатись як дезадаптивна реакція, що може сприяти розвитку, підтримці та прогресуванню ОЖ.

Висновки. Коморбідність артеріальної гіпертензії та цукрового діабету 2 типу асоціюється з високою активністю обестатину, порівняно з групою пацієнтів з артеріальною гіпертензією без цукрового діабету 2 типу та з контрольною групою, що свідчить на користь компенсаторної реакції на даному етапі. Приєднання ожиріння до артеріальної гіпертензії та цукрового діабету 2 типу супроводжується дезадаптивним зниженням обестатину, порівняно з хворими без ожиріння, що може розглядатись фактором розвитку і прогресування ожиріння з урахуванням анорексичних властивостей обестатина.

Перспективами дослідження є аналіз предикторних властивостей обестатину щодо розвитку та/або прогресування ОЖ у хворих з АГ і ЦД 2 типу.

Література

1. Байжанова Н. С. Роль гастроинтестинальных гормонов в формировании пищевого поведения человека. / Н. С. Байжанова, М. Б. Махамбетова // Казахский Национальный медицинский университет им. С. Д. Асфендиярова, Алматы – 2013. – С. 26-29.
2. Избыточный вес и ожирение. Механизмы ожирения / Е. Э. Хиразова, М. В. Маслова, Н. А. Соколова // Природа. – 2012. – № 2 – С. 12–18.
3. Circulating obestatin levels correlate with fasting insulin and HOMA-IR but not with hypertension in elderly men / L. Shao, Y. T. Zhao, L. L. Teng [et al.] // Cell biochemistry and biophysics – 2014. – № 69 (1). – P. 89-92.
4. Circulating obestatin levels in normal and type 2 diabetic subjects / D. H. St-Pierre, F. Settanni, I. Olivetti [et al.] // Journal of Endocrinological Investigation. – 2010. – № 33 (4). – P. 211–214.
5. Decreased serum obestatin consequent upon TRIB3 Q84R polymorphism exacerbates carotid atherosclerosis in subjects with metabolic syndrome / Cui Ai-dong, Gai Ning-ning, Zhang Xiu-hua // Diabetology & Metabolic Syndrome. – 2012. – № 4. – P. 52–57.
6. Feng L. Z. Relationship between obestatin and blood pressure and the effects of obestatin on blood pressure regulation / L. Z. Feng, Zheng Xing // Second Military Medical University. – 2010. – P. 254-259.
7. Obestatin, obesity and diabetes / A. J. Ren, Z. F. Guo, Y. K. Wang [et al.] // Peptides. – 2009. – № 30. – P. 439–444.
8. Obestatin is present in saliva: alterations in obestatin and ghrelin levels of saliva and serum in ischemic heart disease / Y. Ozbay, S. Aydin, A. F. Dagli [et al.] // BMB Rep. – 2008. – № 41. – P. 55–61.
9. Obestatin: its physicochemical characteristics and physiological functions / S. Q. Tang, Q. Y. Jiang, Y. L. Zhang [et al.] // Peptides. – 2008. – № 29. – P. 639–645.
10. Obestatin regulates adipocyte function and protects against diet-induced insulin resistance and inflammation / R. Granata, D. Gallo, R. M. Luque [et al.] // FASEB J. – 2012. – № 26. – P. 3393–3411.

УДК 616. 12-008. 331. 1:616. 379-008. 64-056. 52:57. 08'175. 8

РІВЕНЬ ОБЕСТАТИНА У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ ТА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД НАЯВНОСТІ ОЖИРІННЯ

Кравчун П. Г., Табаченко Е. С.

Резюме. Обестатин – гормон, що секретується клітинами слизової шлунка і кишечника, відкритий в 2005 році науковцями Стенфордського університету. Обестатин регулює функцію адипоцитів і захищає від патологічних наслідків, викликаних резистентністю до інсуліну. Метою дослідження було проаналізувати вплив обестатина на масу тіла хворих з АГ та цукровим діабетом (ЦД) 2 типу, а також оцінити характер зв'язків між антропометричними параметрами (об'єм талії (ОТ), об'єм стегон (ОС), індекс маси тіла (ІМТ)) і обестатином у даній когорті хворих залежно від наявності або відсутності ожиріння (ОЖ).

Коморбідність АГ та ЦД 2 типу асоціюється з високою активністю обестатину, порівняно з групою пацієнтів з АГ без ЦД 2 типу та з контрольною групою, що свідчить на користь компенсаторної реакції на даному етапі. Приєднання ОЖ до АГ та ЦД 2 типу супроводжується дезадаптивним зниженням обестатину, порівняно з хворими без ОЖ, що може розглядатись фактором розвитку і прогресування ОЖ з урахуванням анорексичних властивостей обестатина.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, цукровий діабет 2 типу, обестатин, ожиріння, індекс маси тіла.

УДК 616. 12-008. 331. 1:616. 379-008. 64-056. 52:57. 08'175. 8

УРОВЕНЬ ОБЕСТАТИНА У БОЛЬНЫХ НА АРТЕРИАЛЬНУЮ ГИПЕРТЕНЗИЮ И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ОЖИРЕНИЯ

Кравчун П. Г., Табаченко Е. С.

Резюме. Обестатин – гормон, секретируется клетками слизистой желудка и кишечника, открыт в 2005 году учеными Стэнфордского университета. Обестатин регулирует функцию адипоцитов и защищает от патологических последствий, вызванных резистентностью к инсулину. Целью исследования было проанализировать влияние обестатина на массу тела больных с АГ и сахарным диабетом (СД) 2 типа, а также оценить характер связей между антропометрическими параметрами (объем талии (ОТ), объем бедер (ОБ), индекс массы тела (ИМТ)) и обестатином в данной когорте больных в зависимости от наличия или отсутствия ожирения (ОЖ).

Коморбидность АГ и СД 2 типа ассоциируется с высокой активностью обестатина, по сравнению с группой пациентов с АГ без СД 2 типа и с контрольной группой, что свидетельствует в пользу компенсаторной реакции на данном этапе. Присоединение ОЖ к АГ и СД 2 типа сопровождается дезадаптивным снижением обестатина сравнению с больными без ОЖ, может рассматриваться фактором развития и прогрессирования ОЖ с учетом анорексичных свойств обестатина.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа, обестатин, ожирение, индекс массы тела.

UDC 616. 12-008. 331. 1:616. 379-008. 64-056. 52:57. 08'175. 8

Obestatin Levels in Patients with Arterial Hypertension and Diabetes Mellitus Type 2 Depending on the Presence of Obesity

Kravchun P. G., Tabachenko E. S.

Abstract. Obestatin – a hormone secreted in stomach and intestines, was opened in 2005 by members of the Faculty of Medicine at Stanford University by computer analysis of the human genome. Refers to a peptide hormone encoded by the same gene as ghrelin. It is known that ghrelin plays a potential role in the development of obesity and diabetes. Recent work indicates that obestatin can also regulate the survival of β -cells and insulin secretion. Studies of the molecular mechanisms shown that obestatin regulates adipocyte function and protects against pathological consequences caused by the insulin resistance. However, the problem of obestatin changes in patients with arterial hypertension depending on presence of metabolic disorders remains a topic of scientific debate.

The aim of the study was to analyze the effect of obestatin on body weight in patients with arterial hypertension and diabetes mellitus type 2, as well as to evaluate the character of the relationship between anthropometric parameters (waist circumference, hips circumference, body mass index) and obestatin in this cohort of patients, depending on the presence or absence of obesity.

The study examined 105 patients with arterial hypertension. The main group included 75 patients with a combination of arterial hypertension and diabetes mellitus type 2 (mean age $60,03 \pm 1,17$). The comparison group consisted of 30 arterial hypertension patients without diabetes mellitus type 2 (mean age $57,1 \pm 2,23$, $p < 0.05$). As a control group were involved in 30 healthy subjects. Patients of the main group were assigned to the presence or absence of obesity according to body mass index. Obesity was diagnosed in 39 patients (the first subgroup), and 36 patients had a normal body weight (second subgroup). The presence of obesity was adjusted according to the definition body mass index which is determined by the formula by Kettler: $BMI (kg / m^2) = \text{body weight} / (\text{height})^2$. Exclusion criteria were acute and chronic inflammation, diffuse connective tissue diseases, cancer, concomitant thyroid disease, the presence of symptomatic hypertension and chronic heart failure more II A stage. All the patients underwent clinical and biochemical blood tests, instrumental studies.

Obestatin determined by ELISA using commercial test system «Human Obestatin (OB) ELISA Kit», China. Statistical analysis of the data was carried out using the statistical software package «Microsoft Excel». Data are presented as mean values and error of the mean. Statistical significance was determined at various secondary criterion F-Fisher. Analysis of relationships conducted using Spearman correlation (r).

Comorbidity of arterial hypertension and diabetes mellitus type 2 is associated with high obestatin activity, compared with a group of arterial hypertension patients without diabetes mellitus type 2 and the control group, which suggests the compensatory reaction at this stage. Presence of obesity in patients with arterial hypertension and diabetes mellitus type 2 is accompanied by maladaptive decreasing of obestatin compared with patients without obesity, which can be considered as an important factor in the development and progression of the obesity according anorexic obestatin's properties.

Prospects study is to analyze the prognostic features obestatin for development and / or progression of obesity in patients with arterial hypertension and diabetes mellitus type 2.

Keywords: arterial hypertension, diabetes mellitus type 2, obestatin, obesity, body mass index.

Рецензент – проф. Катеренчук І. П.

Стаття надійшла 04. 02. 2015 р.