

## ВПЛИВ ІНСУЛІНУ НА АКТИВНІСТЬ АДІПОЦИТОКІНІВ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ

Гоццій О.В.

Харківський національний медичний університет

Резнік Л.А., Кліменко Т.І.

Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої

Національної академії медичних наук України

Метою дослідження було вивчення активності лептину, ФНП- $\alpha$ , показників ліпідного та вуглеводного обмінів залежно від рівня інсуліну у хворих на артеріальну гіпертензію (АГ). Обстежено 123 хворих на АГ. Встановлено, що рівні лептину, ФНП- $\alpha$ , глюкози, ліпідів, індексу інсулінорезистентності збільшувалися паралельно підвищенню інсуліну в крові хворих.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, ожиріння, абдомінальне ожиріння, ФНП- $\alpha$ , лептин, інсулін.

Артеріальна гіпертензія (АГ) у поєднанні з ожирінням знаходиться в центрі уваги сучасної медицини у зв'язку з ранньою інвалідацією, підвищеним ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень і передчасної смертності порівняно із загальною популяцією [1, 2]

Упродовж останніх років науковцями було з'ясовано, що ряд порушень вуглеводного, ліпідного обмінів, ожиріння та АГ мають щільний патогенетичний взаємозв'язок. На сьогодні увагу багатьох дослідників прикуто до більш детального вивчення патогенезу цих метаболічних порушень.

Найважливішим порушенням є інсулінорезистентність (ІР) при ожирінні сприяє підвищенню активності СНС. Інсулін сам по собі може підвищувати активність СНС, але частково це може бути пов'язано з дією лептину. Відомо, що при підвищенні ступеня ожиріння, рівень лептину натще, який секретується адіпоцитами зростає. Лептин підвищує активність СНС, особливо у нирках. З одного боку це призводить до високого викиду і збільшення частоти серцевих скорочень, а, з другого боку – до підвищення реабсорбції натрію та збільшення внутрішньосудинного об'єму крові [3-5].

Сучасні дискусії щодо ролі ФНП- $\alpha$  розглядають його як медіатор ІР, бо доведено, що при станах, асоційованих з ІР (АГ, ожиріння), його продукція значно зростає. Цей цитокін гальмує тирозин-протеїнкіназу активність рецептора інсуліну і експресію глюкозного переносника GLUT-4 у м'язах та ліпоцитах. За умов переважання жиром запускаються молекулярні механізми [6].

**Метою** нашого дослідження було вивчення активності лептину, ФНП- $\alpha$ , показників ліпідного та вуглеводного обмінів залежно від рівня інсуліну у хворих на АГ.

**Матеріали і методика досліджень.** Обстежено 123 хворих на АГ (47 чоловіків та 76 жінок), у віці від 29 до 75 років (середній вік  $53,87 \pm 0,92$  років). Всі хворі пройшли детальне клінічне, антропометричне, лабораторне обстеження, яке включало в себе вимірювання АТ, визначення зросту, маси тіла, об'єму талії. Для характеристики маси тіла використовували індекс маси тіла (ІМТ), який розраховували за формулою:  $ІМТ(кг/м^2) = \text{маса тіла}(кг) / \text{зріст}(м)^2$ . Маса тіла вважалася нормальною при значенні  $ІМТ < 25,0$   $кг/м^2$ , надмірною – від 25,0 до 29,9  $кг/м^2$ , ожиріння 1ст. від 30,0 до 34,9  $кг/м^2$ , ожиріння 2ст. від 35,0 до 39,9  $кг/м^2$ , ожиріння 3 ст.  $> 40,0$   $кг/м^2$ . Тип розподілу жирової тканини визначали згідно з показником об'єму талії (ОТ). Ознакою андройдного типу ожиріння вважалася значення  $ОТ > 102$  см у чоловіків,  $ОТ > 88$  см у

жінок [7]. Рівень лептину визначали імуноферментним методом з використанням набору реагентів Leptin (Sandwich) ELISA (DRG Instruments GmbH, Germany). Згідно методикам у здорових осіб рівень лептину складав: чоловіки – 3,84  $нг/мл$ , жінки – 7,36  $нг/мл$ . Концентрацію ФНП- $\alpha$  визначали набором реагентів «альфа-ФНО – ИФА-БЕСТ». Згідно методики у здорових осіб рівень ФНП- $\alpha$  складав не більше 2,5  $пг/мл$ . Інсулін в сироватці крові визначали за допомогою набору реагентів Insulin ELISA (DRG Instruments GmbH, Germany) з подальшим обчисленням індексу інсулінорезистентності (індекс НОМА) за формулою:  $\text{індекс НОМА} = \text{глюкоза крові натще}(ммоль/л) \cdot \text{Інсулін крові натще}(МОД) / 22,5$ . Рівні тригліцеридів (ТГ), холестерину (ХС) та холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) – біохімічним методом. Холестерин ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ), коефіцієнт атерогенності (КА) розраховували за формулами.

Статистичну обробку отриманих даних проведено стандартними методами варіаційної статистики з використанням пакету статистичних програм Statistica 6.0. Результати наведено як  $(M \pm m)$ , де  $M$  – як середнє значення показника,  $m$  – стандартна похибка. Достовірність розбіжностей між показниками, що вивчаються визначалася за допомогою  $t$ -критерію Стьюдента.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Всіх пацієнтів було поділено на третілі залежно від вмісту інсуліну в крові натще: 1-ий ( $n=41$ ) – рівень інсуліну становив від 1,75 до 7,66  $мкОд/мл$ ; 2-ий ( $n=41$ ) – рівень інсуліну становив від 7,72 до 14,44  $мкОд/мл$ ; 3-ій ( $n=41$ ) – рівень інсуліну становив від 14,45 до 77,20  $мкОд/мл$ . Порівняльний аналіз середніх значень антропометричних показників, рівня систолічного АТ (САТ), діастолічного АТ (ДАТ), вмісту адіпоцитокінів – рівень лептину, ФНП- $\alpha$ , вуглеводного та ліпідного обмінів залежно від рівня інсуліну в сироватці крові хворих на АГ наведено в таблиці 1.

Зіставлення середніх значень АТ показало, що САТ та ДАТ мають тенденцію до зростання паралельно підвищенню рівня інсуліну у сироватці крові хворих. При порівнянні антропометричних показників встановлено, що чим вище рівень інсуліну в крові, тим вище величина ІМТ ( $p < 0,05$  в усіх випадках) (рис. 1).

У хворих 1-го третіля нормальна маса тіла була визначена у 12 осіб (29,27%), серед них жінок – 6 (50%), чоловіків – 6 (50%), надмірна маса – у 13 (13,71%), жінок – 6 (46,15%), чоловіків –

7 (53,85%), ожиріння 1 ст. – у 10 (24,39%), жінок – 7 (70%), чоловіків – 3 (30%), ожиріння 2 ст. – у 5 (12,19%), жінок – 4 (80%), чоловіків – 1 (20%), ожиріння 3 ст. – у 1 (2,44%), жінок – 1 (100%).

(75%), чоловіків – 3 (25%), ожиріння 3 ст. – у 15 (36,59%), жінок – 9 (60%), чоловіків – 6 (40%).

Таблиця 1  
Середні показники антропометричних даних, АТ, рівня лептину, концентрації ФНП-а, вуглеводного та ліпідного обмінів залежно від рівня інсуліну в сироватці крові хворих на АГ

Показники	1 ґертіль (n=41)	2 ґертіль (n=41)	3 ґертіль (n=41)
Чол., n (%)	18 (43,9)	12 (29,27)	17 (41,46)
Жін., n (%)	23 (56,1)	29 (70,73)	24 (58,54)
САТ, мм рт.ст.	164,21±2,36	171,09±1,99*	183,34±2,63* **
ДАТ, мм рт.ст.	99,80±1,29	99,39±0,89	105,24±1,33* **
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,02±0,72	31,33±0,79*	36,43±0,83* **
ОТ, см	96,68±1,46	98,53±1,35	104,24±1,50* **
Жінки	95,08±1,80	96,55±1,47	101,87±1,82* **
Чоловіки	98,72±2,32	103,33±2,53	107,58±2,36*
Лептин, нг/мл	9,84±0,1,56	10,30±0,79	12,74±0,80 **
Жінки	12,03±2,64	11,52±0,99	13,30±0,96
Чоловіки	7,03±0,79	7,32±0,77	11,94±1,37* **
ФНП-а, пг/мл	5,42±0,0,44	6,71±0,38 *	10,38±0,0,70 * **
Інсулін, мкОД/мл	5,09±0,21	10,27±0,31*	32,34±2,53* **
Глюкоза, ммоль/л	4,66±0,18	4,46±0,09	4,95±0,13 **
НОМА, ум.од.	1,04±0,05	2,04±0,09*	7,35±0,70* **
ЗХС, ммоль/л	5,85±0,11	5,98±0,14	5,92±0,13
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,63±0,03	1,55±0,02	1,39±0,04* **
Жінки	1,64±0,04	1,55±0,03	1,44±0,03* **
Чоловіки	1,60±0,05	1,56±0,04	1,32±0,08* **
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,50±0,12	3,60±0,16	3,77±0,12
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,73±0,02	0,75±0,02	0,81±0,02*
ТГ, ммоль/л	1,62±0,06	1,67±0,04	1,80±0,04*
КА, ум.од.	2,69±0,12	2,89±0,17	3,53±0,22* **

Примітка. \* – розбіжності між групами хворих 1-го та 2-го і 3-го ґертілей достовірні, p<0,05, \*\* – розбіжності між групами обстежених 2-го та 3-го ґертілей достовірні, p<0,05

Хворі 2-го ґертіля характеризувались наступними значеннями: нормальна маса тіла – у 6 осіб (14,63%), серед них жінок – 3 (50%), чоловіків – 3 (50%), надмірна маса – у 12 (29,27%), жінок – 9 (75%), чоловіків – 3 (25%), ожиріння 1 ст. – у 12 (29,27%), жінок – 7 (58,33%), чоловіків – 5 (41,67%), ожиріння 2 ст. – у 8 (19,51%), жінок – 8 (100%), ожиріння 3 ст. – у 3 (7,32%), жінок – 3 (100%).

У хворих 3-го ґертіля спостерігалася зворотна тенденція у порівнянні з хворими 1-го ґертіля, тобто нормальна маса тіла – у 2 осіб (4,87%), серед них жінок – 1 (50%), чоловіків – 1 (50%), надмірна маса – у 3 (7,32%), чоловіків – 3 (100%), ожиріння 1 ст. – у 9 (21,95%), жінок – 4 (44,44%), чоловіків – 5 (55,56%), ожиріння 2 ст. – у 12 (29,27%), жінок – 9

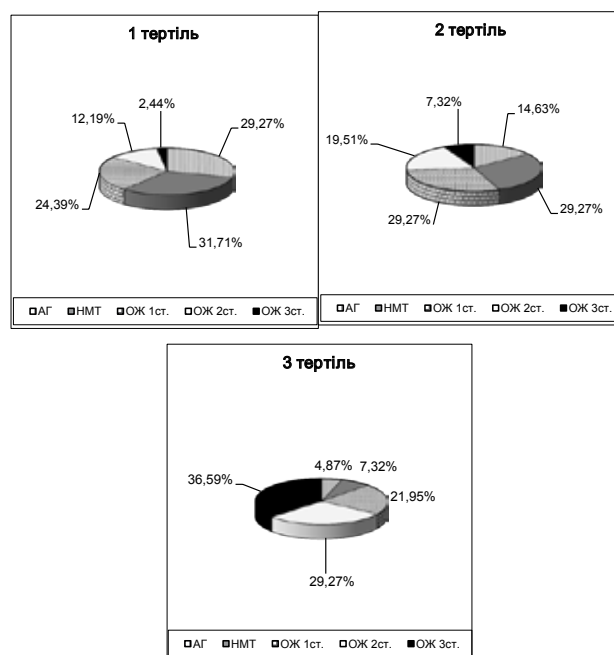


Рис. 1. Частота виявлення нормальної, надмірної маси тіла та ожиріння залежно від рівня інсуліну в крові хворих на АГ

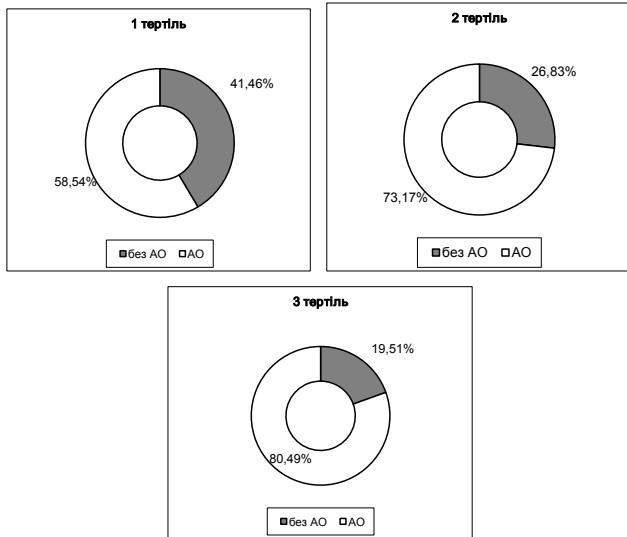
У результаті проведеного кореляційного аналізу в групі пацієнтів 1-го ґертіля достовірна залежність позитивної направленості мала місце між ІМТ та САТ (R=0,66; p=0,000003), ДАТ (R=0,55; p=0,0001). У хворих 2-го ґертіля виявлений позитивний зв'язок між показником ІМТ та САТ (R=0,62; p=0,000001), ДАТ (R=0,31; p=0,04). Хворі 3-го ґертіля характеризувалися більш тісним взаємозв'язком між ІМТ та САТ (R=0,60; p=0,000001), ДАТ (R=0,63; p=0,000009).

Подібна тенденція мала місце щодо показника ОТ. Середні значення ОТ зростали паралельно підвищенню рівня інсуліну в крові. Ми проаналізували кількість хворих, у яких виявлено андройдний тип розподілу жирової тканини у кожному ґертілі. Так у 1-му ґертілі абдомінальний тип ожиріння виявлено у 24 осіб (58,54%), серед них жінок – 20 (83,33%), чоловіків – 4 (16,67%), що незначно перевищувало кількість хворих без абдомінального ожиріння – у 17 (41,46%), жінок – 4 (23,52%), чоловіків – 13 (76,47%).

У 2-му ґертілі абдомінальний тип ожиріння виявлено у 30 хворих (73,17%), жінок – 27 (90%), чоловіків – 3 (10%), що практично у 2,7 рази перевищувало кількість хворих без абдомінального ожиріння – у 11 (26,83%), жінок – 3 (27,27%), чоловіків – 8 (72,73%).

При аналізі типу ожиріння в групі хворих 3-го ґертіля відсоток виявлення андройдного ожиріння у 33 хворих (80,49%), жінок – 21 (63,64%), чоловіків – 12 (36,36%), був 3,5 вищим за відсоток обстежених – у 8 осіб (19,51%), жінок – 2 (25%), чоловіків – 6 (75%), у яких ОТ був у межах норми (рис. 2).

При проведенні кореляційного аналізу виявлено позитивний достовірний зв'язок між ОТ та САТ (R=0,36; p=0,01), ДАТ (R=0,36; p=0,01), ІМТ (R=0,65; p=0,000003) у 1-му ґертілі, між ОТ та САТ (R=0,37; p=0,01), ДАТ (R=0,34; p=0,02), ІМТ (R=0,33; p=0,003) у 2-му ґертілі, між ОТ та САТ (R=0,58; p=0,00008), ДАТ (R=0,55; p=0,0001), ІМТ (R=0,69; p=0,0001) у 3-му ґертілі.



**Рис. 2.** Частота виявлення абдомінального типу ожиріння у хворих на АГ залежно від рівня інсуліну в крові

Примітка. Без АО – без абдомінального ожиріння, АО – з абдомінальним ожирінням

Як видно зв'язок між ОТ та АТ стає більш щільнішим паралельно зростанню рівня інсуліну в крові, що може свідчити про активацію симпатичної нервової системи при ожирінні, особливо при його абдомінальному типі. Даний факт знаходиться у відповідності з даними літератури, так у дослідженні NAS (Normotesive Aging Study) було виявлено підвищення норадrenalіну в сечі, пропорційно масі тіла. При зниженні маси тіла активність СНС зменшується [8].

Аналіз рівня лептину у сироватці крові показав, що середні показники значення даного адіпоцитокіну у хворих 2-го тертілі мали тенденцію до зростання у порівнянні з пацієнтами 1-го тертілі та достовірно підвищувалися у хворих 3-го тертілі у порівнянні з пацієнтами 1-го і 2-го тертілей. Щодо гендерних відмінностей, то як у жінок, так і у чоловіків рівень лептину зростає паралельно підвищенню рівня інсуліну у сироватці крові хворих на АГ.

У результаті проведеного кореляційного аналізу у групі пацієнтів 1-го тертілі достовірна залежність позитивної направленості мала місце між рівнем лептину та САТ ( $R=0,34$ ;  $p=0,02$ ), ДАТ ( $R=0,36$ ;  $p=0,01$ ), ІМТ ( $R=0,54$ ;  $p=0,0002$ ), ОТ ( $R=0,34$ ;  $p=0,003$ ). У хворих 2-го тертілі виявлений позитивний зв'язок між показником рівня лептину та САТ ( $R=0,45$ ;  $p=0,003$ ), ІМТ ( $R=0,50$ ;  $p=0,003$ ). Хворі 3-го тертілі мали взаємозв'язок між рівнем лептину та

САТ ( $R=0,47$ ;  $p=0,002$ ), ІМТ ( $R=0,53$ ;  $p=0,0003$ ), ОТ ( $R=0,38$ ;  $p=0,001$ ).

Рівень прозапального цитокіну ФНП-а у крові гіпертензивних хворих стрімко та достовірно збільшується паралельно підвищенню рівня інсуліну в кожному тертілі і досягає максимальних цифр у пацієнтів 3-го тертілі.

Кореляційний аналіз показав взаємозв'язок між концентрацією ФНП-а та рівнем лептину ( $R=0,53$ ;  $p=0,0003$ ) у хворих 1-го тертілі; між концентрацією ФНП-а та рівнем лептину ( $R=0,59$ ;  $p=0,0001$ ) у хворих 2-го тертілі; між вмістом ФНП-а та рівнем лептину ( $R=0,55$ ;  $p=0,02$ ) у хворих 3-го тертілі. Виявлена кореляція між рівнем ФНП-а та рівнем лептину в сироватці крові хворих на АГ може свідчити про те, що ФНП-а стимулює секрецію лептину [9].

Індекс НОМА достовірно збільшувався у 2-му і 3-му тертілях порівняно з першим та досягав максимальних цифр у 3-му тертілі з максимальними значеннями рівня інсуліну.

При кореляційному аналізі виявлено прямий достовірний зв'язок між рівнем інсуліну та ФНП-а ( $R=0,34$ ;  $p=0,005$ ), лептином ( $R=0,28$ ;  $p=0,0001$ ), індексом НОМА ( $R=0,78$ ;  $p=0,0001$ ) у пацієнтів 1-го тертілі; між рівнем інсуліну та вмістом ФНП-а ( $R=0,36$ ;  $p=0,002$ ), рівнем лептину ( $R=0,32$ ;  $p=0,04$ ), індексом НОМА ( $R=0,86$ ;  $p=0,0001$ ) у хворих 2-го тертілі; між рівнем інсуліну та вмістом ФНП-а ( $R=0,44$ ;  $p=0,004$ ), рівнем лептину ( $R=0,46$ ;  $p=0,002$ ), індексом НОМА ( $R=0,96$ ;  $p=0,0001$ ); у хворих 3-го тертілі.

Встановлена залежність між вмістом інсуліну в крові та показниками ліпідного обміну. Так, у пацієнтів 3-го тертілі рівень ТГ був достовірно вище, ніж у пацієнтів 1-го тертілі. А рівень ХС ЛПВЩ, навпаки, був достовірно вищим у пацієнтів 1-го тертілі у порівнянні з пацієнтами 3-го тертілі. Отримані дані свідчать про поглиблення порушень ліпідного обміну в умовах гіпреінсулінемії.

**Висновки.** 1. Встановлено, що середні значення ІМТ та ОТ у пацієнтів 3-го тертілі достовірно перевищували аналогічні показники 1-го та 2-го тертілей, ( $p<0,05$ ).

2. За нашими даними з'ясовано, що частота виявлення хворих з ожирінням 2 та 3 ступенів переважала в групі пацієнтів 3-го тертілі, тоді як у пацієнтів 1-го тертілі більший відсоток складали хворі з нормальною та надмірною масою тіла.

3. У пацієнтів 3-го тертілі зафіксовано достовірно більший відсоток хворих з абдомінальним типом ожиріння у порівнянні з гіпертензивними хворими 1-го тертілі, ( $p<0,05$ ).

4. Рівні лептину та ФНП-а у сироватці крові хворих на артеріальну гіпертензію достовірно збільшуються паралельно підвищенню інсуліну в крові. Виявлено позитивний взаємозв'язок між рівнем інсуліну та лептином і ФНП-а.

### Список літератури:

1. Горбась І. М. Епідеміологічні аспекти поширеності артеріальної гіпертензії та дисліпідемії серед населення України / І. М. Горбась // Здоров'я України. – 2008. – № 6(187). – С. 30-31.
2. Роль нарушених углеводного обмена и активности провоспалительных цитокинов в развитии артериальной гипертензии, ассоциированной с ожирением / Т. Н. Амбросова, О. Н. Ковалева, Т. В. Ащеулова // Укр. кардіол. журн. – 2009. – № 5. – С. 61-65.
3. Stears A. J. Adipocyte metabolism and the metabolic syndrome / J. A. Stears, S. D. Byrne // Diabetes. Obesity and Metabolism. – 2001. – Vol. 3. – P. 129-142.
4. Obesity hypertension: the emerging role of leptin in renal and cardiovascular dyshomeostasis / S. Kshatriya, G. P. Reams, R. M. Spear [et al.] // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. – 2010. – Vol. 19(1). – P. 72-78.
5. Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the west of Scotland coronary prevention study (WOSCOPS) / A. M. Wallace, A. D. Mc Mahon, C. J. Packard et al. // Circulation. – 2011. – № 104. – P. 3052-3060.
6. Роль нарушених углеводного обмена и активности провоспалительных цитокинов в развитии артериальной гипертензии, ассоциированной с ожирением / Т. Н. Амбросова, О. Н. Ковалева, Т. В. Ащеулова // Укр. кардіол. журн. – 2009. – № 5. – С. 61-65.

7. Executive summary of the third report of the National cholesterol education program (NCEP) Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) // JAMA. – 2001. – Vol. 285. – P. 2486-2497.
8. Engeli S. The renin-angiotensin system and natriuretic peptides in obesity-associated hypertension / S. Engeli, A. M. Sharma // J Mol Med. – 2001. – Vol. 79. – P. 21-29.
9. Weisberg S. P., McCann D., Desai M. et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue // J. Clin. Invest. 2003. – Vol. 112. – P. 1796-1808.

**Гопцій Е.В.**

Харьковский национальный медицинский университет

**Резник Л.А., Клименко Т.И.**

Национальный институт терапии имени Л.Т. Малой

Национальной академии медицинских наук Украины

## **ВЛИЯНИЕ ИНСУЛИНА НА АКТИВНОСТЬ АДИПОЦИТОКИНОВ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

### **Аннотация**

Целью исследования было изучение активности лептина, ФНО- $\alpha$ , показателей липидного и углеводного обменов в зависимости от уровня инсулина у больных артериальной гипертензией. Обследовано 123 больных АГ. Установлено, что уровни лептина, ФНО- $\alpha$ , глюкозы, липидов, индекса инсулинорезистентности увеличивались параллельно повышению инсулина в крови больных.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, ожирение, абдоминальное ожирение, ФНО- $\alpha$ , лептин, инсулин.

**Goptsi O.V.**

Kharkiv National Medical University

**Reznik L.A., Klymenko T.I.**

National Institute of therapy named after L.T. Maloy

National Academy of Medical Sciences of Ukraine

## **EFFECT OF INSULIN ON THE ACTIVITY ADIPOCYTOKINES IN PATIENTS WITH HYPERTENSION**

### **Summary**

The aim of the study was to investigate leptin, TNF- $\alpha$ , lipid and carbohydrate metabolism in serum depending on the level of insulin in patients with hypertension. There were examined 123 patients with hypertension. So found that leptin, TNF- $\alpha$ , the level of glucose, lipids and insulin resistance index increased parallel to the increases of the level of insulin in serum research patients.

**Keywords:** Arterial hypertension, obesity, abdominal obesity, TNF- $\alpha$ , leptin, insulin.