

РІВЕНЬ ЛЕПТИНУ В КРОВІ ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ ІЗ РІЗНОЮ ТРИВАЛІСТЮ ЗАХВОРЮВАННЯ¹

Урбанович А. М.

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького
alinaur@dr.com

Останні декілька років науковці активно досліджують можливу участь адипоцитокінів, які продукуються жировою тканиною, а саме — лептину, у патогенетичних механізмах формування ожиріння, цукрового діабету (ЦД), серцево-судинних захворювань.

Розповсюдженість цукрового діабету (ЦД) у світі з кожним роком зростає. 80–90 % пацієнтів із ЦД 2 типу мають надлишкову масу тіла. Наявність ожиріння, в свою чергу, є причиною підвищеного ризику розвитку ЦД 2 типу. Так, якщо в загальній популяції ЦД реєструється в 4 % випадків, то можливість його розвитку в людей із ожирінням сягає 20–30 % [1]. Сполучення ЦД 2 типу з ожирінням є причиною виникнення у пацієнтів серцево-судинних захворювань, гіпертензії, атеросклерозу та ряду інших захворювань.

Механізми формування ЦД 2 типу та його ускладнень на сьогоднішній день вивчені недостатньо. Основні дослідження останніх років скеровані на вивчення ролі гормонів, які продукуються жировою тканиною, серед яких одним із основних є лептин.

Історія відкриття лептину бере початок у 1953 році, коли Г. К. Kennedy запропону-

вав свою «теорію ліпостату». Відповідно до його гіпотези, гіпоталамус постійно отримує сигнали про концентрацію циркулюючого в крові невідомого фактора, який надає інформацію про кількість накопиченого жиру в організмі. Гіпоталамус, отримуючи інформацію з крові, подає сигнали у мозок, які регулюють апетит, викликаючи зниження або підвищення споживання їжі. Відповідно, таким чином підтримує постійний вміст жиру в організмі.

На сьогоднішній день проведено велику кількість досліджень лептину. Розшифрована величина його молекули (160 кД) та амінокислотний склад. Визначено, що лептин регулює утворення та накопичення жирової тканини в організмі, а також статеві особливості розподілу жирової клітковини [2, 3]. У 1994 році встановлено, що секреція цього гормону пов'язана із наявністю гена *ob*, який бере участь у патогенезі ожиріння [4]. Лептин, діючи на гіпоталамічні рецептори в медіо-базальних ядрах гіпоталамуса, збільшує витрачання енергії шляхом підвищення активності симпатичної нервової системи та ліполізу. Окрім регуляції енергетичного балансу, лептин здатен активувати

¹Робота проводилась в рамках виконання планової НДР кафедри ендокринології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького «Особливості метаболічних та функціонально-структурних порушень серцево-судинної системи та органів травлення у хворих на цукровий діабет (номер держреєстрації 0111Г000131).

До фінансування роботи залучені спонсори.

Автор гарантує відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості.

такі запальні клітини, як макрофаги, нейтрофільні гранулоцити, Т-лімфоцити, а також стимулювати секрецію цитокинів у цих клітинах [5]. Відповідно, підвищена секреція лептину сприяє розвитку запальної реакції, а в подальшому — розвитку ЦД 2 типу та серцево-судинних захворювань. Існує позитивна кореляція між рівнем лептину в крові та чутливістю до інсуліну, індексом маси тіла, обводом талії, гіперглікемією [6].

Доведено, що дефіцит інсуліну, як і резистентність тканин до дії лептину, пов'язані зі збільшенням маси тіла. При ожирінні резистентність до лептину, яка є наслідком гіперлептинемії, зустрічається частіше, ніж дефіцит лептину [7].

Метою роботи, що подається, було дослідити вміст лептину в крові у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу в залежності від тривалості захворювання.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

До дослідження було включено 305 пацієнтів із ЦД 2 типу (з них 154 жінки та 151 чоловік). Контрольну групу склали 32 практично здорові особи (з них 16 жінок та 16 чоловіків). Обстеження проводили на базі Львівського обласного ендокринологічного диспансеру. Діагноз ЦД 2 типу визначали згідно з рекомендаціями експертів ВООЗ.

Відповідно до тривалості ЦД 2 типу пацієнти були поділені на групи. Дані про контингент представлені в табл. 1.

Порівнювали рівень лептину у групах із різною тривалістю діабету та контрольною

групою. Групи були співставні за віком, ІМТ та компенсацією діабету.

Взяття крові для аналізу здійснювали натщесерце. Рівень лептину в крові визначали імуноферментним методом за допомогою наборів «ELISA KIT, DRG» (Німеччина). Рівень інсуліну в крові визначали імуноферментним методом наборами «Insulin ELISA KIT» (Німеччина) у клінічній лабораторії Львівського обласного ендокринологічного диспансеру.

Статистичну обробку даних здійснювали за допомогою пакета Statistica версія 6.0. Отримані дані представлені як середнє ари-

Т а б л и ц я 1

Характеристики обстеженого контингенту

Група	Тривалість ЦД 2 типу, років	Стать	n	Вік		
				ІМТ	min-max	$\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$
ЦД 2 типу	Вперше виявлений	Чол	57	40–65	52,28 ± 0,90	31,19 ± 0,73
		Жін	55	40–64	55,22 ± 0,78	31,14 ± 0,72
	< 5 років	Чол	53	43–65	53,64 ± 0,76	32,30 ± 0,72
		Жін	60	43–64	53,70 ± 0,73	32,51 ± 0,79
	5–10 років	Чол	26	43–64	53,04 ± 1,11	28,96 ± 1,23
		Жін	20	42–64	53,68 ± 1,59	33,51 ± 1,59
	> 10 років	Чол	15	47–62	53,71 ± 1,34	28,85 ± 2,0
		Жін	19	47–63	56,47 ± 1,10	32,16 ± 1,57
Контроль	—	Чол	16	41–59	51,54 ± 1,87	31,35 ± 1,80
		Жін	16	40–58	51,69 ± 1,28	30,09 ± 1,40

П р и м і т к а. n — кількість обстежених; ІМТ — індекс маси тіла, min-max — мінімальне та максимальне значення.

фметичне значення \pm стандартне відхилення від середнього значення ($\bar{X} \pm s$). Оцінку відмінностей між групами при розподілі дат, близькому до нормального, проводили за допомогою критерію Ст'юдента. Статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

Під час клінічного дослідження дотримувалися заходів безпеки для здоров'я пацієнта, захисту його прав, людської гідності, морально-етичних норм та принципів, передбачених Гельсінською декларацією, Конвенцією Ради Європи з прав людини, відповідними законами України.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Гіперлептинемія спостерігалась як у групах пацієнтів із ЦД 2 типу різної тривалості, так і в контрольній групі, що можливо пов'язано із наявністю надлишкової маси тіла та ожиріння у пацієнтів у всіх групах. Цей факт можна пояснити тим, що особи із надлишковою вагою та ожирінням резистентні до дії лептину, який секретується ендогенно. Відповідно, можна зробити припущення, що виявлена гіперлептинемія спричинена саме наявністю надлишкової маси тіла, а не цукровим діабетом (табл. 2).

У групі пацієнтів із вперше виявленим ЦД 2 типу рівень лептину був найменшим, показники були значуще нижчими порівняно із групою контролю ($p < 0,05$) та зі всіма групами із різною тривалістю діабету. Отримані дані частково підтверджуються іншими дослідниками [8].

Наявність кореляційного зв'язку між лептином та інсуліном підтверджується рядом

дослідників, які доводять, що гіперінсулінемія здатна активізувати продукцію лептину адипоцитами, а лептин, у свою чергу, взаємодіючи із рецепторами β -клітин підшлункової залози, пригнічує як базальну, так і глюкозостимульовану секрецію інсуліну. Відомо також, що за нормальних фізіологічних умов лептин пригнічує другу фазу секреції інсуліну через свої рецептори Ob-R для попередження подальшого накопичення енергії, що теж може сприяти зменшенню рівня інсуліну. S. Dagogo-Jack та співавт. [9] досліджували рівень лептину в здорових осіб та людей із ЦД 2 типу натще та після прийому їжі в умовах еуглікемії-гіперінсулінемії та при гіпоглікемії для того, щоб з'ясувати, чи стимулює інсулін секрецію лептину в людини. Вони не виявили кореляції між вмістом лептину та рівнем інсуліну після прийому їжі. Рівень лептину в плазмі корелював із індексом маси тіла у осіб із

Т а б л и ц я 2

Рівень лептину та інсуліну в крові у хворих на цукровий діабет 2 типу із різною тривалістю захворювання

Група	Рівень лептину, нг/мл	Р	Рівень інсуліну, мкОд/мл	Р
1. Пацієнти із вперше виявленим ЦД 2 типу	19,35 \pm 1,39		20,47 \pm 0,98	
2. Пацієнти із тривалістю ЦД 2 типу до 5 років	28,34 \pm 2,70	$P_1 < 0,004$	21,06 \pm 0,93	$P_5 < 0,007$
3. Пацієнти із тривалістю ЦД 2 типу від 5 до 10 років	33,85 \pm 5,58	$P_2 < 0,0007$	20,03 \pm 1,72	$P_6 < 0,03$
4. Пацієнти із тривалістю ЦД 2 типу понад 10 років	30,10 \pm 6,12	$P_3 < 0,02$	14,40 \pm 1,54	$P_3 < 0,003$
5. Контроль	29,35 \pm 4,11	$P_4 < 0,06$	17,90 \pm 2,17	

Примітка. Вірогідність відмінностей: P_1 — між групами 1 і 2; P_2 — між групами 1 і 3; P_3 — між групами 1 і 4; P_4 — між групою 1 та контролем; P_5 — між групами 2 і 4; P_6 — між групами 3 і 4.

ожирінням та не корелював з ним у осіб із нормальною масою тіла. Дослідники зробили висновок, що гіперлептинемія у людини не є результатом гіперінсулінемії, що збігається із нашими результатами. Відомо, що при ЦД 2 типу визначається резистентність не тільки до інсуліну, але й до лептину, що сприяє підтриманню підвищеної маси жирової тканини, тобто ожиріння відіграє основну роль у зниженні чутливості до інсуліну в пацієнтів із ЦД 2 типу, а лептин передає сигнал у гіпоталамус про стан харчування, регулюючи при цьому енергетичний обмін [9]. У нашому дослідженні виявлено, що рівень лептину зі збільшенням тривалості ЦД 2 типу зростає. Рівень інсуліну, як вже відомо та ще раз достовірно підтверджено у нашому дослідженні, із тривалістю ЦД 2 типу знижується. Відповідно, можна висловити припущення, що тривале підвищення рівня лептину призводить до зниження виділення інсуліну та послаблення його дії зі збільшенням тривалості ЦД 2 типу [10–14].

При проведеному нами порівняльному аналізі показників лептину з урахуванням статі за різної тривалості ЦД 2 типу з'ясувалось, що рівень лептину значуще вищий у жінок, ніж у чоловіків в усіх гру-

пах обстежених. Це може бути пов'язаним з відносно більшим розвитком підшкірної жирової клітковини порівняно із вісцеральною у жінок, а також із впливом статевих гормонів, оскільки тестостерон більшою мірою, ніж естрогени знижує секрецію лептину. Проте, в групі пацієнтів із тривалістю ЦД 2 типу понад 10 років не виявлено статистично значущої різниці у рівнях лептину між чоловіками та жінками (табл. 3).

Показано, що за ЦД 2 типу рівень лептину залежить від індексу маси тіла. Деякі дослідники доводять, що у чоловіків із ЦД 2 типу рівень лептину в сироватці вищий, ніж у чоловіків без діабету. В нашому дослідженні отримано значуще зниження рівня лептину у групі чоловіків із тривалістю ЦД 2 типу від 5 до 10 років при порівнянні з групою контролю, що не збігається з даними інших авторів [15].

Вважається, що у жінок із ЦД 2 типу та без цього захворювання рівні лептинемії є подібними та залежать від індексу маси тіла. У нашому дослідженні групи пацієнтів були співставні за індексом маси тіла, але рівень лептину значуще зростав у жінок зі збільшенням тривалості ЦД 2 типу. При порівнянні з контролем рівнів лептину у групі жінок із вперше виявленим ЦД 2 типу

Т а б л и ц я 3

Рівень лептину в крові у хворих на цукровий діабет 2 типу із різною тривалістю захворювання в залежності від статі

Група		Рівень лептину, нг/мл	p
Пацієнти із вперше виявленим ЦД 2 типу	Жінки	26,47 ± 2,06	p < 0,0001
	Чоловіки	12,47 ± 1,35	
Пацієнти із тривалістю ЦД 2 типу до 5 років	Жінки	36,18 ± 4,07	p < 0,002
	Чоловіки	18,82 ± 2,90	
Пацієнти із тривалістю ЦД 2 типу від 5 до 10 років	Жінки	65,14 ± 8,47	p < 0,0001
	Чоловіки	9,42 ± 1,21	
Пацієнти із тривалістю ЦД 2 типу понад 10 років	Жінки	35,03 ± 5,77	p = 0,2644
	Чоловіки	21,29 ± 11,75	
Контроль	Жінки	39,15 ± 5,72	p < 0,02
	Чоловіки	19,0 ± 4,53	

виявлено значуще зниження рівня лептину ($p=0,016$). У відповідній групі чоловіків спостерігалась тенденція до зниження цього показника ($p=0,052$).

Таким чином, результати нашого дослідження свідчать, що рівень лептину у пацієнтів із ЦД 2 типу залежить від тривалості захворювання, індексу маси тіла та статі.

ВИСНОВКИ

1. Гіперлептинемія спричиняється наявністю надлишкової маси тіла та ожиріння; приєднання цукрового діабету 2 типу та його важкості не впливає на неї, але рівень лептину значуще зростає із тривалістю цукрового діабету 2 типу.
2. Найнижчим є рівень лептину у групі пацієнтів із вперше виявленим цукровим діабетом 2 типу.
3. Тривале підвищення рівня лептину призводить до зниження виділення інсуліну за тривалості цукрового діабету 2 типу понад 10 років.
4. Існують гендерні відмінності за рівнями лептину в плазмі крові чоловіків та жінок із різною тривалістю цукрового діабету 2 типу, які нівелюються за тривалості захворювання понад 10 років.

ЛІТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Felber JP, Golay A. *Int J Obes* 2002; 269(2):S39-45.
2. Montague CT, Prins JB, Sanders L, et al. *Diabetes* 1997; 46(3):342-347.
3. Friedman JM, Halaas JL. *Nature* 1998; 395:763-770.
4. Maffei M, Hallas J, Ravussin E, et al. *Nat Med* 1995; 1:1155-1161.
5. Fantuzzi G, Mazzone T. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 996-1003.
6. Park KG, Park KS, Kim MJ, et al. *Diabetes Res Clin Pract* 2004; 63: 135-142.
7. Haffner SM, Stern MP, Miettinen H, et al. *Diabetes Care* 1997; 20(9): 1430-1434.
8. Kim S, Kim H, Nur K, et al. *Diabetologia* 2004; 47(1):539.
9. Dagogo-Jack S, Fanelli C, Paramore D, et al. *Diabetes* 1996; 45:696-698.
10. Marchuk NJ, Sergijenko OO. *Probl Endokryn Patologii'* 2005; 3:72-86.
11. Jertl' J, Prajbish G, Mjuller G. *Patent 2201249 C2 Rossija. RST* 2003.
12. Hennige M, Stefan N, Kapp K, et al. *FASEB* 2006; 20(8):1206-1208.
13. Ceddia RB, Koistinen HA, Zierath JR. *FASEB* 2002; 16(10):1163-1176.
14. Malyzhev VO, Anastasij LV, Larin OS, et al. *Klinichna Endokrynologija i Endokrynna Hirurgija* 2005; 1(10):3-25.
15. Tatti P, Masselli L, Buonanno A, et al. *Endocrine* 2001; 15(3):305-308.

РІВЕНЬ ЛЕПТИНУ В КРОВІ ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ ІЗ РІЗНОЮ ТРИВАЛІСТЮ ЗАХВОРЮВАННЯ

Урбанович А. М.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
alinaur@dr.com

У роботі представлено результати дослідження рівнів лептину у пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) 2 типу в залежності від тривалості захворювання. Показано, що рівень лептину значуще зростає зі збільшенням тривалості ЦД 2 типу: найнижчі показники лептину виявлені у групі із вперше виявленим ЦД 2 типу порівняно із групою контролю та рештою груп із різною тривалістю захворювання. Рівень інсуліну, як ще раз підтверджено у даному дослідженні, значуще знижується зі збільшенням тривалості ЦД 2 типу. Відповідно, зроблено припущення, що тривале підвищення рівня лептину спричиняє зниження виділення інсуліну та послаблення його дії зі збільшенням тривалості ЦД 2 типу. Виявлено також, що рівень лептину у групах

із різною тривалістю ЦД 2 типу значуще відрізняється у жінок та чоловіків. Найвищий рівень лептину у жінок виявлено за тривалості ЦД 2 типу від 5 до 10 років, тоді як у чоловіків цієї групи виявлено найнижчий рівень лептину. Проте, ці гендерні відмінності рівнів лептину нівелюються за тривалості ЦД понад 10 років.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, тривалість захворювання, лептин, інсулін, статеві відмінності.

УРОВЕНЬ ЛЕПТИНА В КРОВИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА С РАЗНОЙ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬЮ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Урбанович А. М.

*Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого
alinaur@dr.com*

В работе представлены результаты исследования уровней лептина у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа в зависимости от длительности заболевания. Показано, что уровень лептина значимо возрастает с увеличением длительности СД 2 типа: самые низкие показатели лептина обнаружены в группе с впервые выявленным СД 2 типа по сравнению с группой контроля и остальными группами с разной длительностью заболевания. Уровень инсулина, как еще раз подтверждено в данном исследовании, снижается с увеличением длительности СД 2 типа. Соответственно, сделано предположение, что длительное повышение уровня лептина приводит к снижению выделения инсулина и ослаблению его действия с увеличением длительности СД 2 типа. Выявлено также, что уровень лептина в группах с различной длительностью заболевания статистически значимо различается у мужчин и женщин. Самый высокий уровень лептина у женщин выявлен при длительности СД 2 типа от 5 до 10 лет, тогда как у мужчин этой группы выявлен самый низкий уровень лептина. Однако эти половые различия уровней лептина нивелируются при длительности СД более 10 лет.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, длительность заболевания, лептин, инсулин, половые различия.

LEPTIN LEVELS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES WITH DIFFERENT DURATION OF DISEASE

A. M. Urbanovych

*Danylo Halytsky Lviv National Medical University
alinaur@dr.com*

The paper presents the results of a study of leptin levels in patients with type 2 diabetes mellitus depending on the duration of the disease. It was shown that leptin level increased significantly with increasing duration of type 2 diabetes: the lowest levels of leptin was found in the group with newly diagnosed type 2 diabetes compared with the control group and the other groups with different disease duration. The insulin levels, as further confirmed in this study, decreases with increasing duration of type 2 diabetes. Accordingly, it was suggested that a prolonged elevation of leptin level leads to a reduction in insulin secretion and a weakening of its effects with the increasing duration of type 2 diabetes. It was also revealed that the level of leptin in groups with different disease duration was different in men and women. The highest level of leptin in women diagnosed with type 2 diabetes duration of 5 to 10 years, while men in this group revealed the lowest level of leptin. However, these gender differences in leptin levels are leveled in diabetes duration more than 10 years.

Key words: type 2 diabetes mellitus, duration of the disease, leptin, insulin, gender differences.