

УДК [616.379-008.64+616.12-008.331.3]-056.257:577.125:577.175.8

М.А. Визир

Харьковский национальный медицинский университет

НЕСФАТИН-1 И ЛИПИДНЫЙ ПРОФИЛЬ У БОЛЬНЫХ С КОМОРБИДНЫМ ТЕЧЕНИЕМ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

Исследование посвящено изучению взаимосвязи уровня несфатина-1 с показателями липидного профиля при предиабете и сахарном диабете 2-го типа у пациентов с гипертонической болезнью и ожирением. Обследовано 57 больных гипертонической болезнью и ожирением, которые были разделены на группы в зависимости от состояния углеводного профиля. Уровень несфатина-1 определяли методом иммуноферментного анализа. Больные гипертонической болезнью имели достоверно более высокий уровень данного адипоцитокина, чем здоровые люди. Установлена положительная корреляция уровня несфатина-1 с глюкозой, инсулином крови, индексом НОМА-IR, ТГ, ХС ЛПОНП, а также отрицательная корреляция с уровнем постпрандиальной глюкозы, ХС ЛПВП при нормогликемии и предиабете. При сопутствующем сахарном диабете 2-го типа установлена отрицательная корреляция несфатина-1 с инсулином крови и индексом НОМА-IR.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, ожирение, предиабет, сахарный диабет 2-го типа, несфатин-1, дислипидемия.

Сердечно-сосудистые заболевания становятся причиной смерти более 4 млн европейцев в год и, несмотря на совершенствование диагностической и лечебной тактики ведения больных, остаются ведущей причиной заболеваемости и смертности в мире [1]. Артериальная гипертензия является одним из основных факторов сердечно-сосудистого риска. Однако лишь у незначительной части больных повышение артериального давления является единственным предиктором возникновения осложнений. У большинства пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) присутствуют и другие факторы риска, что зачастую усложняет контроль гипертензии, требует коррекции тактики лечения с учетом коморбидности.

Ожирение, учитывая темпы распространения по всему миру, становится одним из ведущих факторов риска развития ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, цереброваскулярной патологии, а также метаболических нарушений. Так, артериальное давление в шесть раз чаще повышается у лиц с ожирением, чем у худых [2].

Развитие сахарного диабета 2-го типа (СД 2) в 65 % случаев также происходит в связи с повышением массы тела. Заболеваемость сердечно-сосудистой патологией при

СД 2 выше в 3–4 раза, смертность от этой патологии достигает 80–90 %. Сосудистые осложнения, включая ухудшение сократительной способности миокарда и пролиферативные изменения, являются наиболее важными осложнениями, ассоциированными с СД. Установлено, что макрососудистые поражения начинаются гораздо раньше развития СД 2, когда уровень гликемии незначительно превышает нормальные показатели [3]. Естественное прогрессирование от состояния нормогликемии к СД 2 определяют понятием «предиабет», которое включает в себя гипергликемию натощак и/или нарушение толерантности к глюкозе. Инсулинорезистентность, которая возникает у большинства больных с ожирением и дисгликемией, является одним из основных пусковых механизмов усугубления сердечно-сосудистого риска, так как способствует развитию дислипидемии с увеличением уровня триглицеридов, холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП). Также при сопутствующем СД 2 снижаются протективные свойства липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) [4]. Таким образом, у больных ГБ в сочетании с ожирением развивается атерогенная направленность дислипидемии [2].

© М.А. Визир, 2016

Несфатин-1 представляет собой пептид, состоящий из 82 аминокислот, который секретируется нейронами ядер гипоталамуса, а также адипоцитами жировой ткани, β -клетками поджелудочной железы и др. [5]. Проведенные ранее исследования, посвященные изучению влияния данного цитокина на разные органы и системы, свидетельствуют как о положительных, так и об отрицательных качествах несфатина-1. Так, например, установлено, что повышение уровня несфатина-1 сопровождается повышением давления [6, 7], снижением массы тела [7] и глюкозозависимым увеличением секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы при увеличении уровня глюкозы крови [8]. Выявленные клинические эффекты дают основание предполагать активную роль несфатина-1 в патогенезе развития кардиоваскулярной патологии.

Цель данного исследования – изучить взаимосвязь уровня несфатина-1 с нарушениями липидного профиля при предиабете и СД 2 у пациентов с ГБ и ожирением.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 57 больных ГБ с сопутствующим ожирением в возрасте от 38 до 76 лет. С учетом клинической характеристики и данных лабораторного обследования всех пациентов разделили на четыре группы: 1-я – больные ГБ с нормогликемией, 2-я – больные ГБ в сочетании с выявленным предиабетом, 3-я – больные ГБ с сопутствующим СД 2 и 4-я (контрольная) – 12 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту.

Критериями исключения из исследования были следующие: вторичная артериальная гипертензия; сопутствующая аутоиммунная, онкологическая патология; обострение хронических воспалительных процессов; острые инфаркт миокарда, инсульт, лево- или правожелудочковая недостаточность; травматические поражения центральной нервной системы; психические расстройства, алкоголизм, наркомания; сердечная недостаточность более чем IIБ стадии (по Нью-Йоркской классификации).

Артериальное давление измеряли в положении пациента сидя после 5-минутного отдыха. Диагноз ГБ устанавливали на основании рекомендаций Европейского общества гипертензии (ESH, 2013). Всем пациентам проводили антропометрические исследования – измерение роста (см), массы тела (кг) с последующим расчетом индекса массы тела

(ИМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$) по формуле $\text{ИМТ} = \text{масса тела} / \text{рост}^2$. Наличие ожирения устанавливали с учетом классификации Всемирной организации здравоохранения (WHO, 2014).

Забор крови на биохимические и иммуноферментные исследования проводили утром натощак. У всех пациентов была определена глюкоза крови натощак глюкозооксидазным методом. Также при условии отсутствия у больного сахарного диабета и при получении информированного согласия проводился пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ) по методике, рекомендованной American Diabetes Association (ADA, 2013). Верификация предиабета и СД 2 проводилась на основании рекомендаций ADA (2014).

Уровень инсулина определяли с помощью иммуноферментного метода с использованием набора реагентов фирмы «DRG Instruments GmbH» (Германия), референсные значения 10,86–28,64 мкМЕ/мл. Инсулинорезистентность (ИР) оценивали с помощью критерия НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance) = концентрация инсулина (мкМЕ/мл) \times глюкоза натощак (ммоль/л) / 22,5. Уровень общего холестерина (ХС, ммоль/л), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП, ммоль/л) и триглицеридов (ТГ, ммоль/л) определяли иммуноферментным методом с использованием стандартных наборов. Уровень ХС ЛПОНП (ммоль/л) рассчитывали по формуле: $\text{ХС ЛПОНП} = \text{ТГ} / 2,2$. Холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП, ммоль/л) определяли по формуле $\text{ХС ЛПНП} = \text{ХС} - (\text{ХС ЛПВП} + \text{ХС ЛПОНП})$. Коэффициент атерогенности (КА) = $(\text{ХС} - \text{ХС ЛПВП}) / \text{ХС ЛПВП}$.

Уровень несфатина-1 (нг/мл) определяли иммуноферментным методом с использованием набора реагентов Kono Biotech® Human Nesfatin-1 ELISA Kit.

Анализ полученных результатов проведен с использованием методов непараметрической статистики. Данные представлены в виде Me (Q25–Q75), где Me – медиана (50-й процентиль), Q25 и Q75 – 25-й и 75-й процентиля соответственно. Для сравнения результатов между группами применяли критерий Манна–Уитни, ранговый дисперсионный анализ Краскела–Уоллиса, медианный тест. Для оценки меры зависимости использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Нулевую гипотезу исключали при уровне достоверности $p < 0,05$.

Результаты. Среди всех обследованных пациентов I степень ожирения установлена у 42 %, II – у 26 %, III степень – у 32 % больных. Распределение пациентов по группам было следующим: 1-ю группу составили 33 пациента с ГБ+Ож и нормогликемией, 2-ю – 12 пациентов с ГБ+Ож и установленным предиабетом, 3-ю группу – 12 больных с ГБ+Ож и сопутствующим СД 2. В группу контроля вошли 12 практически здоровых лиц. Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

Показатели инсулина плазмы крови в группах больных установлены на уровне 31,68 (23,79–41,26) мкМЕ/мл; 43,11 (29,16–56,46) мкМЕ/мл и 45,07 (39,39–50,40) мкМЕ/мл соответственно ($p=0,01$, Kruskal–Wallis ANOVA). В группе контроля уровень инсулина определен на уровне 13,15 (11,26–15,01) мкМЕ/мл. Согласно референтным зна-

чениям, гиперинсулинемия была установлена у 63 % больных ГБ с I ст. ожирения, у 53 % больных ГБ со II ст. ожирения и у 95 % пациентов с ГБ и морбидным типом ожирения. Индекс HOMA-IR у пациентов в 1-й группе составил 6,13 (4,71–8,74), во 2-й группе – 12,89 (7,46–16,89), в 3-й – 13,79 (9,18–16,59), $p<0,001$. В контрольной группе показатель установлен на уровне 2,61 (2,30–3,13).

Показатели липидного обмена у обследованных пациентов представлены в табл. 2.

Уровень несфатина-1 в плазме крови пациентов 1-й группы составил 7,52 (6,85–8,10) нг/мл, 2-й – 7,17 (6,87–8,29) нг/мл, 3-й группы – 7,49 (6,52–8,47) нг/мл. Различия в показателях групп были не достоверны. В сравнении с группой контроля [(4,53 (4,23–4,87) нг/мл] показатели у всех пациентов были значительно выше ($p<0,001$).

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов по группам

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа	Контроль
Возраст, лет	60,0 (53,0–63,0)	60,0 (54,5–64,0)	61,0 (57,5–65,5)	58,0 (53,5–63,00)
Рост, см	165,0 (160,0–170,0)	165,0 (157,0–175,5)	165,0 (161,0–168,5)	167,0 (162,0–175,0)
Вес, кг	92,0° (88,0–107,0)	105,5° ⁰¹ (97,5–120,0)	107,5° (86,0–117,5)	63,5 (59,0–70,5)
ИМТ	35,34° (32,39–38,57)	41,92° ⁰¹ (35,25–45,15)	39,05° (31,92–43,53)	22,47 (21,47–23,09)
САД, мм рт. ст.	160,0° (150,0–165,0)	170,0° ⁰¹ (162,5–175,0)	172,5° ⁰¹ (162,5–182,5)	120,0 (115,0–130,0)
ДАД, мм рт. ст.	90,0° (90,0–95,0)	97,5° ⁰¹ (90,0–105,0)	100,0° ⁰¹ (95,0–102,5)	75,0 (70,0–80,0)
Глюкоза, ммоль/л	4,52 (4,18–5,00)	6,72° ⁰¹ (5,84–6,78)	7,85° ⁰¹² (5,81–8,30)	4,62 (4,30–4,93)
Глюкоза ПГТТ, ммоль/л	5,13 (3,81–7,30)	8,84° ⁰¹ (7,77–9,23)	–	5,85 (5,38–6,76)

Примечание. Достоверное различие ($p<0,05$) в сравнении с Me° – группой контроля, Me¹ – с 1-й группой, Me² – со 2-й.

Здесь и в табл. 2.

Таблица 2. Показатели липидного профиля у обследованных больных

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа	Контроль
ХС, ммоль/л	4,43 (3,98–4,91)°	4,24 (4,03–5,71)°	4,30 (3,87–4,81)°	4,12 (3,13–4,97)
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,05 (1,00–1,13)°	1,04 (1,01–1,12)°	1,00 (0,92–1,04)° ⁰¹²	1,27 (1,17–1,47)
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,62 (2,26–3,04)	2,61 (2,04–3,67)	2,61 (2,05–2,85)	2,49 (1,46–3,28)
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,68 (0,50–0,97)°	0,93 (0,61–0,99)°	0,80 (0,65–1,06)° ⁰¹	0,29 (0,24–0,35)
ТГ, ммоль/л	1,50 (1,11–2,13)°	2,05 (1,35–2,18)°	1,77 (1,43–2,34)° ⁰¹	0,63 (0,52–0,76)
КА	3,13 (2,58–3,70)°	3,21 (2,45–4,54)°	3,55 (2,68–4,13)°	2,26 (1,37–2,72)

Анализ корреляционных взаимосвязей уровня несфатина-1 в группах пациентов представлен в табл. 3.

тина-1 может увеличиваться благодаря секреции чрезмерно развитой жировой тканью, тогда как выработка инсулина снижается при

Таблица 3. Корреляции несфатина-1 с показателями углеводного и липидного профилей у обследованных больных

Показатель	Коэффициент корреляции r ($p < 0,05$)		
	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Глюкоза	0,286	×	×
Глюкоза ПГТТ	×	-0,452	×
Инсулин	0,287	×	-0,406
НОМА-IR	0,327	×	-0,392
ХС	×	×	×
ХС ЛПВП	-0,302	-0,524	×
ХС ЛПНП	×	×	×
ХС ЛПОНП	0,205	0,531	×
ТГ	0,205	0,531	×
КА	×	0,455	×

Примечание. × корреляционная связь не достоверна.

Обсуждение результатов. Превышение уровня несфатина-1 у всех обследованных пациентов в 1,5–2,0 раза в сравнении с группой контроля может свидетельствовать о прогипертензивном действии несфатина-1. Этот эффект, по данным некоторых исследований, объясняется стимуляцией симпатической нервной системы путем воздействия на центральные рецепторы меланокортина [9]. Также было показано, что внутривенное введение несфатина-1 крысам вызывает вазоконстрикцию, ингибируя синтез оксида азота, тем самым повышая артериальное давление [6].

Учитывая результаты корреляционного анализа, можно предположить, что у больных ГБ и Ож при условии нормогликемии (1-я группа обследованных) проявляется глюкозозависимое инсулинотропное действие адипоциткина. Ранее учеными также было показано, что при повышении уровня глюкозы крови наблюдалась тенденция к увеличению уровня несфатина-1, который, в свою очередь, при достижении определенной концентрации стимулировал секрецию инсулина в островках поджелудочной железы [8]. Во 2-й группе пациентов на фоне установленного предиабета повышение уровня несфатина-1 сопровождается снижением концентрации постпрандиальной глюкозы, что может быть следствием предполагаемого инсулинотропного действия адипоциткина. У пациентов с сопутствующим СД 2 (3-я группа) отмечается обратная корреляционная связь между несфатином-1 и инсулином крови. Вероятно, это наблюдается в связи с коморбидностью патологий, так как при выраженном ожирении количество несфа-

т СД 2, особенно в сочетании с Ож, вследствие истощения и дисфункции β -клеток поджелудочной железы. Также может играть роль увеличение чувствительности скелетных мышц, печени и жировой ткани к инсулину, вызываемое несфатином-1 [10].

Принципы взаимосвязи уровня несфатина-1 с показателями липидного профиля идентичны в 1-й и 2-й группах пациентов: при увеличении уровня несфатина-1 липидный профиль пациентов принимает более атерогенный характер – снижается уровень ХС ЛПВП и повышается концентрация ТГ и ХС ЛПОНП. Степень корреляционной связи выше у больных с сопутствующим предиабетом. Это может объясняться тем, что уровень несфатина-1 повышается при увеличении количества жировой ткани (соответственно со степенью ожирения) [11], что в свою очередь сопровождается прогрессированием дислипидемии [2].

Таким образом, установленные корреляционные связи между концентрациями несфатина-1 и показателями углеводного и липидного обмена могут свидетельствовать об участии этого адипоциткина в формировании компонентов кардиоваскулярного риска у больных ГБ с коморбидным течением.

Выводы

1. Уровень несфатина-1 в 1,5–2,0 раза выше у больных гипертонической болезнью и ожирением, чем у здоровых лиц.

2. У пациентов с гипертонической болезнью, ожирением и нормогликемией уровень несфатина-1 положительно коррелирует с показателями глюкозы, инсулина крови, индексом НОМА-IR. При сопутствующем пре-

диабете спостерігається негативна кореляційна зв'язь з рівнем постпрандіальної глюкози, при поєднанні гіпертонічної хвороби, ожиріння і СД 2-го типу – негативна кореляційна зв'язь з рівнем інсуліну, індексом НОМА-IR.

3. У хворих гіпертонічною хворобою, ожирінням і нормоглікемією або супутнім предіабетом встановлено негативну кореляційну зв'язь з рівнем ХС ЛПВП і позитивну з показателями ТГ, ХС ЛПОНП, коефіцієнтом атерогенності.

Список літератури

1. Cardiovascular disease in Europe – epidemiological update / N. Townsend, M. Nichols, P. Scarborough et al. // *Europ. Heart J.* – 2015. – № 36. – P. 2696–2705.
2. Біловол О.М. Ожиріння в практиці кардіолога та ендокринолога / О.М. Біловол, О.М. Ковальова, С.С. Попова. – Тернопіль: ТДМУ, 2009. – 620 с.
3. Cardiometabolic risk profiles and carotid atherosclerosis in individuals with prediabetes identified by fasting glucose, postchallenge glucose, and hemoglobin A1c criteria / M. A. Marini, E. Succurro, E. Castaldo et al. // *Diabetes Care.* – 2012. – № 35. – P. 1144–1149.
4. Рекомендації по діабету, предіабету і серцево-судинним захворюванням. EASD/ESC Робоча група по діабету, предіабету і серцево-судинним захворюванням Європейського товариства кардіологів (ESC) в співпраці з Європейською асоціацією по вивченню діабету (EASD) // *Російський кардіологічний журнал.* – 2014. – № 3 (107). – С. 7–61.
5. Ayada C. Nesfatin-1 and its effects on different systems / C. Ayada, U. Toru, Y. Korkut // *Hippokratia.* – 2015. – № 19 (1). – P. 4–10.
6. A novel adipocytokine? Nesfatin-1 modulates peripheral arterial contractility and blood pressure in rats / H. Yamawaki, M. Takahashi, M. Mukohda et al. // *Biochemical and Biophysical Research Communications.* – 2012. – № 418 (4). – P. 676–681.
7. Yosten G.L. The anorexogenic and hypertensive effects of nesfatin-1 are reversed by pretreatment with an oxytocin receptor antagonist / G.L. Yosten, W.K. Samson // *Am. J. Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology.* – 2010. – № 298 (6). – P. 1642–1647.
8. Nesfatin-1 enhances glucose-induced insulin secretion by promoting Ca(2+) influx through L-type channels in mouse islet beta-cells / M. Nakata, K. Manaka, S. Yamamoto et al. // *Endocrine J.* – 2011. – № 58. – P. 305–313.
9. Yosten G.L. Nesfatin-1 exerts cardiovascular actions in brain possible interaction with the central melanocortin system / G.L. Yosten, W.K. Samson // *Am. J. Physiology. Regulatory, integrative and Comparative Physiology.* – 2009. – № 297 (2). – P. 330–336.
10. Peripheral effects of nesfatin-1 on glucose homeostasis / Z. Li, L. Gao, H. Tang et al. // *PLoS ONE.* – 2013. – № 8 (8). – e71513.
11. Association of nesfatin-1 level with body composition, dietary intake and resting metabolic rate in obese and morbid obese subjects / K. Mirzaei, A. Hossein-nezhad, S.A. Keshavarz et al. // *Diabetes Metab. Syndr.* – 2015. – № 9 (4). – P. 292–298.

М.О. Візір

НЕСФАТИН-1 І ЛІПІДНИЙ ПРОФІЛЬ У ХВОРИХ З КОМОРБІДНИМ ПЕРЕБІГОМ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ

Дослідження присвячено вивченню взаємозв'язків рівня несфатину-1 з показниками ліпідного профілю при предіабеті та цукровому діабеті 2-го типу у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та ожирінням. Обстежено 57 хворих на гіпертонічну хворобу та ожиріння, які були розподілені на групи в залежності від стану вуглеводного профілю. Рівень несфатину-1 визначали методом імуноферментного аналізу. Хворі на гіпертонічну хворобу мали достовірно вищий рівень даного адипоцитокіну, ніж здорові особи. Встановлено позитивну кореляцію рівня несфатину-1 з глюкозою, інсуліном крові, індексом НОМА-IR, ТГ, ХС ЛПДНЩ, а також негативну кореляцію з рівнем постпрандіальної глюкози, ХС ЛПВЩ при нормоглікемії та предіабеті. При супутньому цукровому діабеті 2-го типу встановлено негативну кореляцію несфатину-1 з інсуліном крові та індексом НОМА-IR.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, ожиріння, предіабет, цукровий діабет 2-го типу, несфатин-1, дисліпідемія.

M.O. Vizir

NESFATIN-1 AND LIPID PROFILE IN PATIENTS WITH COMORBID COURSE OF ESSENTIAL HYPERTENSION

The study investigates the relationship of nesfatin-1 level with the lipid profile in prediabetes or type 2 diabetes mellitus of patients with essential hypertension and obesity. The study involved 57 patients with essential hypertension and obesity, which have been divided into groups depending on the state of carbohydrate profile. Nesfatin-1 Level was measured by enzyme immunoassay. Patients with essential hypertension had significantly higher level of this adipocytokine than healthy people. The positive correlations of nesfatin-1 level with glucose, insulin, HOMA-IR index, TG, VLDL cholesterol and a negative correlation with the levels of postprandial glucose, HDL cholesterol were established in patients with normoglycemia and prediabetes. The negative correlations of nesfatin-1 level with blood insulin and HOMA-IR index were found in patients with concomitant type 2 diabetes mellitus.

Key words: *essential hypertension, obesity, prediabetes, type 2 diabetes mellitus, nesfatin-1, dyslipidemia.*

Поступила 16.11.16