

Urbanovych Alina. Содержание резистина в плазме крови и активность неспецифического воспаления у больных сахарным диабетом 2 типа в зависимости от массы тела и пола = The content of resistin in the blood plasma and the activity of non-specific inflammation in patients with type 2 diabetes, depending on body weight and gender. Journal of Education, Health and Sport. 2015;5(11):68-77. ISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.33364>
<http://ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/article/view/2015%3B5%2811%29%3A68-77>
<https://pbn.nauka.gov.pl/works/666653>
Formerly Journal of Health Sciences. ISSN 1429-9623 / 2300-665X. Archives 2011–2014
<http://journal.rsw.edu.pl/index.php/JHS/issue/archive>

Deklaracja.

Specyfika i zawartość merytoryczna czasopisma nie ulega zmianie.
Zgodnie z informacją MNiSW z dnia 2 czerwca 2014 r., że w roku 2014 nie będzie przeprowadzana ocena czasopism naukowych; czasopismo o zmienionym tytule otrzymuje tyle samo punktów co na wykazie czasopism naukowych z dnia 31 grudnia 2014 r.

The journal has had 5 points in Ministry of Science and Higher Education of Poland parametric evaluation. Part B item 1089. (31.12.2014).

© The Author (s) 2015;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Kazimierz Wielki University in Bydgoszcz, Poland and Radom University in Radom, Poland Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 05.09.2015. Revised 05.10.2015. Accepted: 30.10.2015.

**СОДЕРЖАНИЕ РЕЗИСТИНА В ПЛАЗМЕ КРОВИ И АКТИВНОСТЬ
НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2
ТИПА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МАССЫ ТЕЛА И ПОЛА
THE CONTENT OF RESISTIN IN THE BLOOD PLASMA AND THE ACTIVITY OF
NON-SPECIFIC INFLAMMATION IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES,
DEPENDING ON BODY WEIGHT AND GENDER**

А. М. Урбанович

Alina Urbanovych

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого,

Украина

Lviv National Medical University named Danylo Galyskyi

Abstract

Purpose of the research - to establish the correlation of resistin levels in blood plasma and markers of generalized non-specific inflammation in patients with diabetes type 2, depending on the presence of overweight and obesity, gender differences.

Material and methods. The study involved 305 patients with diabetes type 2, which which were divided into three groups: group 1 with normal body weight - 43 patients, 2nd with overweight - 88 patients, 3rd with obesity - 174 patients. Were compared the level of resistin and tumor necrosis factor α (TNF- α), interleukin (IL)-2, IL-6 in these groups.

Results. There were no significant differences in the content of resistin in the blood plasma of patients with type 2 depending on the presence of overweight and obesity. Revealed higher levels of TNF-a and IL-6 in patients of group 1 compared with patients of the 3rd group. During the correlation analysis was revealed a positive correlation of resistin levels with TNF-a and IL-2; insulin in overweight groups ($r = 0,3881$, $p = 0,0004$ and $r = 0,2733$, $p = 0,0142$; $r = 0,2415$, $p =$

0,0343) content resistin levels TNF- α and IL-2 group with obesity ($r = 0,3255$, $p < 0,2252$ and $r = 0,0001$, $p = 0,0037$), whereas in the group with normal weight is not detected correlation between resistin level with markers of generalized nonspecific inflammation and insulin levels. The difference in the content of resistin in the blood plasma of women and men, depending on body weight was not revealed.

Conclusion. At type 2 diabetes is formed a new level of regulatory connections, where major role refers to the synthesis of cytokines, such as resistin, tumor necrosis factor α , interleukins.

Key words: diabetes mellitus type 2, resistin, interleukin-2, interleukin-6, tumor necrosis factor α .

Резюме

Цель работы – установить взаимосвязь содержания резистина крови и маркеров генерализованного неспецифического воспаления у пациентов с СД 2-го типа в зависимости от наличия избыточного веса и ожирения, гендерных отличий.

Материал и методы. Обследовано 305 пациентов с СД 2-го типа, которые были распределены на три группы: 1-я группа с нормальной массой тела - 43 пациента, 2-я с избыточной массой тела - 88 пациентов, 3-я с ожирением - 174 пациента. Сравнивали содержание резистина и туморнекротического фактора- α (TNF- α), интерлейкина (ИЛ)-2, ИЛ-6 в этих группах.

Результаты. Не выявлено достоверной разницы в содержании резистина в плазме крови пациентов с СД 2 в зависимости от наличия избыточного веса и ожирения. Выявлено более высокие уровни TNF- α и ИЛ-6 у пациентов 1-й группы по сравнению с пациентами 3-й группы. При проведении корреляционного анализа выявлена положительная корреляция содержания резистина с уровнями TNF- α и ИЛ-2; инсулина в группах с избыточным весом ($r = 0,3881$, $p = 0,0004$ и $r = 0,2733$, $p = 0,0142$; $r = 0,2415$, $p = 0,0343$) содержания резистина с уровнями TNF- α и ИЛ-2 в группе с ожирением ($r = 0,3255$, $p < 0,0001$ та $r = 0,2252$, $p = 0,0037$), тогда как в группе с нормальным весом не обнаружено корреляции уровня резистина с маркерами генерализованного неспецифического воспаления и уровнем инсулина. Не установлено разницы в содержании резистина в плазме крови у женщин и мужчин в зависимости от массы тела.

Заключение. При СД 2 типа формируется новый уровень регуляторных взаимосвязей, где важное значение имеют изменения в синтезе цитокинов, в частности резистина, туморнекротического фактора α , интерлейкинов.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 тип, резистин, интерлейкин-2, интерлейкин-6, туморнекротический фактор α .

Введение

Еще недавно жировую ткань рассматривали только как энергетическое депо. Исследования, которые ведутся с восьмидесятых годов прошлого века, позволили по новому оценить роль жировой ткани в организме человека. Теперь жировую ткань рассматривают как независимый эндокринный орган, продуцирующий цитокины, адипоцитокинов, хемокины и другие биологически активные соединения, которые играют важную роль в регуляции углеводного и липидного обменов, воспалении и иммунных нарушениях. В последнее время все больше научных работ посвящено изучению роли адипокинов и цитокинов в патогенезе сахарного диабета (СД) 2 типа и его осложнений [1].

Резистин - это низкомолекулярный белок, состоящий из 108 аминокислот; относится к адипоцитокинам. Впервые был описан в 2001 году почти одновременно несколькими научными коллективами. В исследованиях, проведенных на животных, показано, что резистин действует как антагонист инсулина, поскольку подавляет инсулин-опосредованный захват глюкозы тканями-мишенями, и имеет связь с ожирением, инсулинорезистентностью, СД 2 типа. В человеческом организме эти эффекты резистина окончательно все еще не подтверждены, но и не опровергнуты. Несмотря на многочисленные исследования резистина все еще не обнаружены его рецепторы, которые опосредствуют его биологическое действие; также очень мало известно о его внутриклеточных сигнальных путях. У животных этот гормон производится в основном адипоцитами, у людей - моноцитами, макрофагами и частично адипоцитами. Есть результаты исследований, которые доказывают, что резистин способен запускать провоспалительные процессы в жировой ткани, клетках эндотелия, клетках гладкой мускулатуры сосудов [2, 3, 4, 5, 6, 7, 8]. Соответственно, есть предположение, что резистин может быть маркером воспаления и иметь взаимосвязь с другими маркерами неспецифического воспаления, в частности с интерлейкинами (ИЛ), туморнекротическим фактором-альфа (TNF- α) и играть определенную роль в патогенезе СД 2 типа и его сосудистых осложнений.

Цель нашей работы - установить взаимосвязь содержания резистина крови и маркеров генерализованного неспецифического воспаления у пациентов с СД 2-го типа в зависимости от наличия избыточного веса и ожирения, гендерных отличий.

Материалы и методы

Обследовано 305 пациентов с СД 2-го типа, из них 154 женщины и 151 мужчина, которые обратились за консультативной помощью на кафедру эндокринологии ЛНМУ имени Даниила Галицкого. У всех больных проведены антропометрические исследования, которые включали измерения массы тела и роста больных. Для диагностики ожирения и его степени применяли классификационные критерии ВОЗ (1997) с определением индекса массы тела (ИМТ): по формуле: $ИМТ = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м}^2\text{)}$. ИМТ от 19 до 24,99 кг / м² - нормальный вес; ИМТ от 25 до 29,99 кг / м² - избыточный вес; ИМТ от 30 до 34,99 кг / м² - 1-й степень ожирения; ИМТ от 35 до 39,99 кг / м² - 2 степень ожирения; ИМТ более 40 кг / м² - 3 степень ожирения. В 1-ю группу с нормальной массой тела вошло 43 пациента (20 женщин, 23 мужчины), во 2-ю с избыточной массой тела - 88 пациентов (43 женщины, 45 мужчин), в 3-ю с ожирением - 174 пациента (91 женщина, 83 мужчина).

Сравнивали содержание резистина и TNF- α , ИЛ-2, ИЛ-6 в группах с нормальной и избыточной массой тела и ожирением. Группы были сопоставимы по возрасту и компенсации диабета ($p > 0,05$).

Кровь для анализа забирали натощак, после 12-часового голодания. Уровень резистина в крови определяли иммуноферментным методом («ELISA») с помощью набора реактивов фирмы «Bio Vendor» (Германия), уровень инсулина в крови определяли иммуноферментным методом («ELISA») с помощью набора реактивов фирмы «DRG» (Германия), уровни TNF- α , ИЛ-2 и ИЛ-6 с помощью наборов реактивов фирмы «Diaclone» (Франция) в клинической лаборатории Львовского областного эндокринологического диспансера.

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью параметрических методов теста Стьюдента и корреляционного анализа с определением коэффициента Пирсона, а в случае несоответствия нормальному распределению - с помощью теста Колмогорова-Смирнова и корреляционного анализа с определением коэффициента Спирмена. Результаты представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения и коэффициента корреляции r . Достоверными считали значения при $P < 0,05$.

Во время клинического исследования придерживались предусмотренных в таких случаях мер безопасности для здоровья пациента, защиты его прав, человеческого достоинства и морально-этических норм в соответствии с принципами Хельсинкской

декларации прав человека, Конвенции Совета Европы о правах человека и биомедицине, соответствующих законов Украины.

Результаты

Результаты анализа уровней резистина, ИЛ-2, ИЛ-6 и TNF-а в группах пациентов в зависимости от наличия нормальной, избыточной массы тела и ожирения представлены в таблице 1.

Таблица 1. Содержание резистина, цитокинов в крови в группах больных

Показатель	Группа 1 (n=43)	Группа 2 (n=88)	Группа 3 (n=174)
Резистин, нг/мл	3,57 ± 0,52	3,37±0,17	3,40±0,18
Инсулин, мкЕд/мл	12,54±1,69 P1=0,043	17,01±1,53 P3<0,0001	22,99±0,75 P2<0,0001
Туморнекротический фактор α, нг/мл	11,37±3,77	8,81±0,71	7,68±0,45 P ₂ =0,048
Интерлейкин-2, нг/мл	6,82±0,84	6,69±0,38	6,10±0,30
Интерлейкин-6, нг/мл	10,12±6,91 P1=0,053	2,46±0,29	2,67±0,27 P ₂ =0,0069

Примечание: достоверность различий между: P1-группой 1 и группой 2; P2-между группой 1 и группой 3; P3-между группой 2 и группой 3.

Не выявлено достоверной разницы в содержании резистина в плазме крови пациентов с СД 2 в зависимости от наличия избыточного веса и ожирения. Выявлено более высокие уровни TNF-а и ИЛ-6 у пациентов с нормальным весом по сравнению с пациентами с ожирением. Выявлено достоверное повышение уровня инсулина в группах с избыточным весом и ожирением.

При проведении корреляционного анализа выявлена положительная корреляция содержания резистина с уровнями TNF-а и ИЛ-2; инсулина в группах с избыточным весом ($r = 0,3881$, $p = 0,0004$ и $r = 0,2733$, $p = 0,0142$; $r = 0,2415$, $p = 0,0343$) содержания резистина с уровнями TNF-а и ИЛ-2 в группе с ожирением ($r = 0,3255$, $p < 0,0001$ та $r = 0,2252$, $p = 0,0037$), тогда как в группе с нормальным весом не обнаружено корреляции уровня резистина с маркерами генерализованного неспецифического воспаления и уровнем инсулина. В одной из групп не выявлено корреляции уровня резистина с уровнем ИЛ-6 и ИМТ. На рисунке 1 представлено корреляцию между содержанием резистина и цитокинами в группе 2, на рисунке 2 - корреляция между содержанием резистина и цитокинами в группе 3.

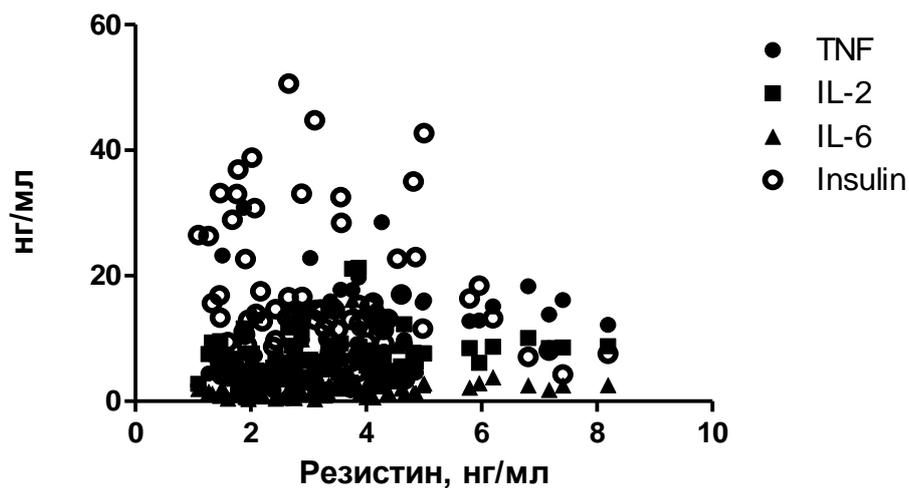


Рисунок 1. Корреляция между содержанием резистина, TNF-а, ИЛ-2, ИЛ-6, инсулина в группе пациентов с СД 2 типа и избыточным весом.

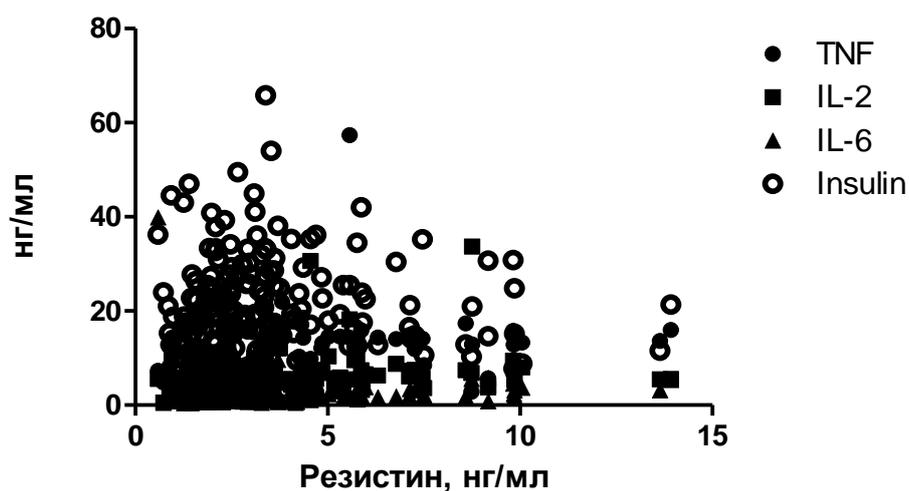


Рисунок 2. Корреляция между содержанием резистина, TNF-а, ИЛ-2, ИЛ-6, инсулина в группе пациентов с СД 2 типа и ожирением.

После распределения пациентов по гендерным признакам и анализом содержания резистина, получены результаты, представленные в таблице 2.

Таблица 2. Содержание резистина в плазме крови в группах больных СД 2 типа с нормальной, избыточной массой тела и ожирением в зависимости от пола.

Группы пациентов	Резистин, нг/мл, женщины	Резистин, нг/мл, мужчины	P
Пациенты с ИМТ до 24,9 кг/м ² (группа 1; n=43)	4,37±0,98	2,89±0,45	0,16
Пациенты с ИМТ 25-29,9 кг/м ² (группа 2; n=88)	3,41 ± 0,24	3,40 ± 0,24	0,99
Пациенты с ИМТ более 30 кг/м ² (группа 3; n=174)	3,55 ± 0,27	3,32 ± 0,21	0,52

Не установлено достоверной разницы в содержании резистина в плазме крови у женщин и мужчин в зависимости от массы тела.

Обсуждение

Исследования последних лет позволяют предположить, что резистин - это провоспалительный цитокин. Цитокины способны влиять на иммунную систему, осуществляя взаимосвязь между неспецифическими защитными реакциями и специфическим иммунитетом, действуя в обоих направлениях. На уровне организма цитокины осуществляют связь между иммунной, нервной, кроветворной, эндокринной и другими системами и способствуют их привлечению в организацию и регуляцию защитных реакций. Резистин в человеческом организме, вероятно, принимает участие в воспалительных процессах, связанных с избыточной массой тела и ожирением [9, 10, 11, 12, 13]. Что подтверждает и обнаруженная нами корреляция уровней резистина с маркерами неспецифического воспаления именно в группах пациентов с избыточной массой тела и ожирением.

Первые исследования резистина, проведенные на грызунах, показали, что уровень резистина зависит от массы тела. Нами не обнаружено корреляции резистина с ИМТ, что подтверждают и другие ученые, которые исследовали действие резистина в организме человека [14]. Напомним, что резистин человека только на 64% гомологичен резистину мышей. Lee JH в своем исследовании показал, что уровни резистина не отличаются у больных СД 2 типа, у людей с избыточным и нормальным весом [15]. Что касается гендерных различий в содержании резистина, то статистически достоверной разницы в содержании резистина у женщин и мужчин также не нашли Hagesawa G и соисследователями, что совпадает с нашими результатами [16].

Многочисленные исследования, проведенные на мышах, показывают, что резистин играет определенную роль в формировании инсулинорезистентности и в метаболизме глюкозы. Так, например, Rangwala S. и соавторы проводили исследования на трансгенных мышцах с хронической гиперрезистинемией. Эти исследователи доказали, что резистин имеет

функцию белка, который участвует в регуляции гомеостаза глюкозы и, соответственно, ее хронически высокая концентрация в крови ведет к гипергликемии натощак и нетолерантности глюкозы [17]. Нами выявлена положительная корреляция уровня резистина с уровнем инсулина у пациентов с СД 2 типа и повышенной массой тела. В исследовании Vojarova De Courten B., которое проводилось на Indian Pima с повышенной массой тела и СД 2 типа, этим пациентам был проведен пероральный тест толерантности к глюкозе. В результате, не установлено корреляции между уровнем резистина и уровнем инсулина, показателями инсулинорезистентности. Что не подтвердило связь резистина с резистентностью тканей к инсулину [18]. Известно, что резистин человека действует на клетки, которые также являются целевым местом действия инсулина - мышцы скелета, гепатоциты, клетки жировой ткани. Поэтому вероятно, что резистин может принимать участие в развитии или прогрессировании инсулинорезистентности. Но, чтобы прояснить окончательный взаимосвязь между уровнями резистина, инсулина и другими показателями инсулинорезистентности в человеческом организме необходимы дальнейшие исследования.

Резистин индуцирует транслокацию фактора транскрипции NF- κ B, что стимулирует высвобождение провоспалительных цитокинов, в частности TNF- α с макрофагов и моноцитов [19, 20, 21]. Что можно связать с результатами нашего исследования, где выявлена корреляция уровня резистина и TNF- α в группах с повышенной массой тела и ожирением. TNF- α является одним из основных цитокинов, участвующих в иммунологической и воспалительном ответе организма. Кроме этого, он считается маркером сердечно-сосудистой патологии, играет важную роль в патофизиологии ИБС, сердечной недостаточности, воспалительных процессах в поджелудочной железе и печени. ИЛ-6 и TNF- α стимулируют экспрессию гена резистина. Есть гипотеза, что синтез резистина усиливается в ответ на воспаление по мере его усиления, а СД 2 типа сегодня рассматривается как хроническое низкоградиентное воспаления. [9]. Также есть сведения, что повышенное содержание TNF- α имеет деструктивное действие на бета-клетки поджелудочной железы, а повышенный уровень ИЛ-6 приводит к гибели бета-клеток путем апоптоза и некроза [1]. Возможно поэтому в 1-й группе, где выявлены высокие уровни TNF- α и ИЛ-6, наблюдается и самый низкий уровень инсулина.

В патогенезе СД 2 типа и ожирения существенную роль играет дисфункция жировой ткани. Резистин усиливает воспаление и принимает участие в регуляции выделения других цитокинов. Соответственно, можно предположить, что резистин наравне с TNF- α и интерлейкинами способствуют углублению метаболических изменений и возникновению метаболической иммуносупрессии при СД 2 типа. Дальнейшие исследования неизвестных на сегодня рецепторов резистина и его внутриклеточных сигнальных путей в человеческом

организме позволит окончательно прояснить механизм действия резистина и, возможно, модифицировать его выделение при СД 2 типа и ожирении.

Выводы:

- Уровень резистина у больных СД 2 типа не зависит от ИМТ и пола.
- В группах с СД 2 типа и избыточным весом, ожирением выявлена положительная корреляция уровня резистина с содержанием TNF-а, ИЛ-2.
- При СД 2 типа формируется новый уровень регуляторных взаимосвязей, где важное значение имеют изменения в синтезе цитокинов. Развитие и прогрессирование как СД 2 типа, так и ожирения, тесно связано с нарушением неспецифического звена иммунитета, что дает основания разрабатывать комплексную терапию, направленную на подавление воспаления и нормализацию синтеза провоспалительных цитокинов.

Литература:

1. Сахарный Диабет. Иммуитет. Цитокины / К.П. Зак [и др]; под. общ. ред. К.П.Зака. — К.: КНИГА-ПЛЮС, 2015. — 488 с.
2. Osawa H. Plasma resistin, associated with single nucleotide polymorphism -402, is correlated with insulin resistance, lower HDL cholesterol, and high sensitivity Creactive protein in the Japanese general population / H. Osawa // *Diabetes Care*. – 2007. – Vol. 30. – P. 1501– 1506.
3. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. / Katz A J [et al.] // *Clin Endocrinol Metab*. – 2000.- Vol. 85. –P.2402-2410.
4. Mattu H. S. Role of adipokines in cardiovascular disease. / Mattu H. S., Randeve H. S. // *Journal of Endocrinology*. – 2013. Vol. 216. – P.17–36.
5. Pischon T. Use of obesity biomarkers in cardiovascular epidemiology. // *Dis Markers*. – 2009. – Vol. 26(5-6). - P.247-263.
6. Regulation of resistin expression and circulating levels in obesity, diabetes, and fasting. / Rajala M. [et al.] // *Diabetes*. – 2004. – Vol.53(7). – P.1671-1679.
7. Resistin, obesity and insulin resistance. / Shuldier A. [et al.] // *N Engl J Med*. – 2001. - Vol. 345. – P.1345-1346.
8. The hormone resistin links obesity to diabetes. / Stepan CM [et al.] // *Nature*. – 2001. - Vol. 409. – P.307-312.
9. Relationships between human serum resistin, inflammatory maekers and insulin resistanse. / Bo S. [et al.] // *Int. J Obes (Lond)* -2005. - Vol.29, №11. – P.1315-1320.
10. Resistin, an adipokine with potent inflammatory properties. / Bokareva M. [et al.] // *J Immunol*. – 2005. - Vol. 174, № 9. –P. 5789-5795.

11. Adipocytokines – novel link between inflammation and vascular function? / Guzik TJ [et al.] // J Physiol Pharmacol. – 2006. –Vol.57, № 4. P. 5028-5065.
12. Resistin is inflammatory marker of atherosclerosis in humans. / Reilly MP [et al.] // Circulation – 2005. –Vol. 22, 111 № 7. –P. 932-939.
13. Leptin, resistin and visfatin: the missing link between endocrine metabolic disorders and immunity. / Ebtessam A [et al.] // European Journal of Medical Research. – 2013. - Vol.18. - P.12-52.
14. Visfatin/PBEF/Nampt and resistin expressions in circulating blood monocytes are differentially related to obesity and type 2 diabetes in humans. / Lauders M [et al.] // Horm Metab Res. - 2010 Apr - Vol. 42(4). - P - 268-273.
15. Circulating resistin levels are not associated with obesity or insulin resistance in humans and are not regulated by fasting or leptin administration: cross-sectional and interventional studies in normal, insulin-resistant, and diabetic subjects. / Lee JH. [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab – 2003. – Vol. 88. - P.4848-4856.
16. Plasma concentrations of resistin in type 2 diabetic patients. / Hasegawa G. [et al.] // Diabetes – 2003. - Vol 52 №1. – P.82-83.
17. Abnormal glucose homeostasis due to chronic hyperresistinemia. / Rangwala S., [et al.] // Diabetes – 2004. - Vol. 53. –P. 1937-1941.
18. High serum resistin is associated with an increase in adiposity but not worsening of insulin resistance in Pima Indian. / Vojarova De Courten B [et al.] // Diabetes – 2004. - Vol 53, № 9. – P.1279-1284.
19. An inflammatory cascade leading to hiperresistemia in humans. / Lehrke M. [et al.] // PloS med. – 2004. Vol. 1№2. - P 45.
20. Circulating adiponectin and resistin levels in relation to metabolic factors, inflammatory markers and vascular reactivity in diabetic patients and subject as risk for diabetes. / Shetty GK [et al.] // Diabetes Care – 2004. Vol. 27 №10. – P.2450-2457.
21. Resistin, an adipokine with potent inflammatory properties. / Bokareva M. J [et al.] // Immunol – 2005. – Vol 174.№ (9). - P. 5789-5795.