

УДК [616.12-005.4:616.379-008.64]-078:612.015.32

ВПЛИВ СОРТИЛІНУ НА ВУГЛЕВОДНИЙ ОБМІН ЗА УМОВ КОМОРБІДНОСТІ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ ТА ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2-ГО ТИПУ

А. О. СИПАЛО

Харківський національний медичний університет, Україна

Визначено вплив сортиліну на показники вуглеводного обміну за умов коморбідності ішемічної хвороби серця та цукрового діабету 2-го типу. Установлено позитивні зв'язки між рівнем сортилінемії та інсулінемією у таких хворих.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу, ішемічна хвороба серця, сортилін, інсулін, індекс НОМА.

Ішемічна хвороба серця (ІХС) та цукровий діабет (ЦД) 2-го типу є коморбідними патологіями, які найбільш розповсюджені у структурі серцево-судинної смертності [1].

Результати ряду досліджень, проведених у різних країнах, показали, що ЦД є потужним фактором ризику кардіальної патології, який можна порівняти до еквівалентів ІХС. Так, дослідники OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) зазначили, що ризик смерті внаслідок будь-яких серцево-судинних причин абсолютно однаковий як у хворих на ЦД 2-го типу без супровідної ІХС, так і у пацієнтів без ЦД 2-го типу, але які мають в анамнезі посилення на кардіоваскулярні захворювання [2].

З огляду на несприятливий вплив ЦД 2-го типу на стан серцево-судинної системи Американська кардіологічна асоціація виділяє його як серцево-судинне захворювання, підтверджуючи

наявність прямого зв'язку гіперглікемії з гострими серцево-судинними подіями. На жаль, істотно знизити рівень смертності від ІХС у хворих на ЦД поки що не вдається у жодній країні світу [3]. Гіперглікемія — головна особливість діабетичного стану, тому було висловлено припущення, що вона сприяє розвитку серцево-судинних захворювань через збільшення запалення, окислювальний стрес і формування передових кінцевих продуктів глікозилювання [4].

Останнім часом багато дослідників приділяють велику увагу пошуку нових маркерів діагностики серцево-судинного ризику і його взаємозв'язку з показниками вуглеводного обміну у хворих при комбінованій патології. Одним із таких маркерів є сортилін. Було визначено зв'язок між рівнем сортиліну та метаболізмом холестерину, секрецією холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) і розвитком атеросклеротичних уражень

судин. З іншого боку, існує припущення, що сортилін бере участь у розвитку атеросклерозу, що ніяким чином не пов'язано з ХС ЛПНЩ, а залежить від секреції протизапальних цитокінів — інтерлейкіну-6 і фактору некрозу пухлини, який визначається за відсутності сортиліну в імунних клітинах [5].

Ураховуючи суперечливі дані про роль сортиліну в розвитку атеросклеротичного ураження судин, цей напрям медичних досліджень є актуальним та перспективним.

Установлено прямий зв'язок рівня сортиліну з вуглеводним обміном. Так, у дослідженні японських учених М. Ariga та Y. Yoneyama [3] було доведено, що сортилін у скелетних м'язах відіграє провідну роль при сортуванні транспортера глюкози-4, контролюючи таким чином засвоєння глюкози. Підвищення рівня сортиліну додатково посилюється у присутності високої концентрації глюкози, у свою чергу, гіпоглікемічні умови, навпаки, значно знижують концентрацію цього маркера, тобто існує пряма кореляційна залежність між рівнями сортиліну та глюкози у хворих на ЦД 2-го типу. Регуляція експресії сортиліну дотепер є недостатньо зрозумілою і потребує подальшого вивчення, особливо у хворих із коморбідною патологією.

Мета нашого дослідження — оцінити вплив сортиліну на показники вуглеводного обміну у хворих за умов коморбідності ІХС та ЦД 2-го типу.

Проведено комплексне обстеження 105 хворих із ІХС та ЦД 2-го типу, які перебували на лікуванні у кардіологічному відділенні КЗОЗ «Харківська міська клінічна лікарня № 27», яка є базовим лікувальним закладом кафедри внутрішньої медицини № 2 і кафедри клінічної імунології та алергології Харківського національного медичного університету. Першу клінічну групу становили 75 хворих на ІХС та ЦД 2-го типу; другу — 30 пацієнтів із ІХС без супровідного ЦД 2-го типу. До контрольної групи увійшли 30 практично здорових осіб. У дослідження не включали хворих із тяжкою супровідною патологією органів дихання, травлення, нирок та осіб із онкологічними захворюваннями.

Діагноз установлювався відповідно до діючих наказів МОЗ України: «Уніфікований клінічний протокол первинної і вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Ішемічна хвороба серця. Стабільна стенокардія напруги» від 14.11.2014 р. № 816, «Уніфікований клінічний протокол первинної і вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Цукровий діабет 2-го типу»» від 21.12.2012 р. № 1118.

Усім пацієнтам проводили загальноклінічні та інструментальні обстеження. Вміст сортиліну в сироватці крові хворих визначали імуноферментним методом із використанням набору реактивів Human SORT 1 ELISA Kit (США). Вміст глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) у цільній крові встановлювали фотометричним методом за реакцією з тіобарбітуровою кислотою за допомогою тест-системи фірми «Реагент» (Україна) згідно

з інструкцією. Рівень глюкози визначали глюкозооксидантним методом у капілярній крові, взятій натщесерце. Нормальним вважався показник глюкози 3,3–5,5 ммоль/л. Пацієнтам із показником понад 5,6 ммоль/л після дворазового вимірювання упродовж двох-трьох днів призначалася консультація ендокринолога. Показник інсуліну в сироватці крові отримували імуноферментним методом з використанням набору ELISA (США). Очікуваний діапазон значень інсуліну в нормі від 2,0 до 25,0 мкОД/мл.

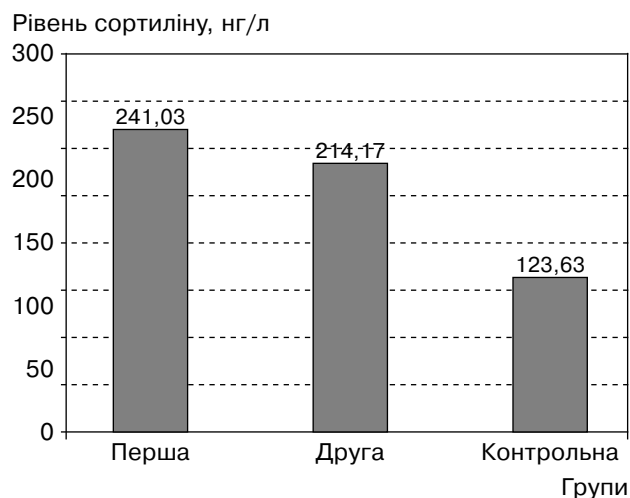
Для оцінки інсулінорезистентності використовували метод гомеостатичної моделі (homeostasis model assessment — НОМА). Індекс НОМА визначали за формулою: глюкоза натще (мкОД/мл) × інсулін натще (ммоль/л) / 22,5. Нормою вважали індекс 2,27–2,77, цей критерій було запропоновано на підставі показника рівня верхнього квартиля розподілу даних у дослідженні NHANES III [6].

Отримані результати було подано у вигляді середнього значення ± стандартне відхилення від середнього значення (M±SD). Статистичну обробку даних здійснювали за допомогою пакета Statistica, версія 6,0. Оцінку відмінностей між групами при розподілі, близькому до нормального, проводили за допомогою критерію Пірсона. Статистично достовірними вважали відмінності при $p < 0,05$.

При визначенні рівня сортиліну в обстежених хворих нами було виявлено, що в першій групі він становив $241,03 \pm 46,57$ нг/л, у другій — $214,16 \pm 33,23$ нг/л, у контрольній — $123,63 \pm 18,88$ нг/л, що на 11,20 та 48,96% вище, ніж у хворих без супровідного ЦД 2-го типу та в контролі ($p < 0,05$) (рисунок).

При розподілі хворих залежно від наявності ЦД 2-го типу простежувалася чітка тенденція до погіршення вуглеводного обміну паралельно зростанню рівня сортиліну крові в осіб із ІХС.

У результаті проведених досліджень було встановлено, що у хворих першої групи достовірно підвищувався рівень глюкози крові



Рівень сортиліну у хворих на ішемічну хворобу серця залежно від наявності цукрового діабету 2-го типу

Таблиця 1

Показники вуглеводного обміну
в обстежених хворих (M±SD)

Показник	Групи		
	перша, n = 75	друга, n = 30	контрольна, n = 25
НОМА	4,67±2,20	2,64±1,03	1,21±0,50
HbA _{1c} , %	10,51±1,64	8,02±1,09	5,64±1,05
Глюкоза крові, ммоль/л	6,55±2,13	4,05±0,56	4,50±0,69
Інсулін, мкОД/мл	16,03±0,81	14,67±5,04	6,09±2,42

Примітка. $p_{1-2} < 0,05$; $p_{1-3} < 0,05$; $p_{2-3} < 0,05$.

(6,55±2,13 ммоль/л порівняно з 4,05±0,56 ммоль/л) порівняно з пацієнтами другої та контрольної груп, у яких рівень глюкози дорівнював 4,50±0,69 ммоль/л ($p < 0,05$). Показник HbA_{1c} у хворих на ІХС та ЦД 2-го типу становив 10,53±1,64 ммоль/л і був вищий порівняно з другою групою із показником 8,02±1,09 ммоль/л та контрольною — 5,64±1,05 ммоль/л ($p < 0,05$). Вивчаючи рівень інсуліну в сироватці крові, ми звернули увагу на достовірне підвищення цього показника (16,03±4,53 мкОД/мл) в осіб першої групи порівняно з другою та контрольною групами (14,67±5,04 та 6,09±2,42 мкОД/мл відповідно) ($p < 0,05$). При визначенні індексу НОМА було отримано дані про достовірне його підвищення (4,67±2,20) у хворих першої групи порівняно з другою та контрольною групами ($p < 0,05$) (2,64±1,03 та 1,21±0,50 відповідно) (табл. 1).

За результатами нашого дослідження встановлено, що коморбідний перебіг ІХС та ЦД 2-го типу відповідає порушенням вуглеводного обміну у вигляді гіперінсулінемії, гіперглікемії та збільшення інсулінорезистентності, що підтверджується і даними інших дослідників [7–9].

Отримані нами дані дають змогу припустити, що механізми, які лежать в основі прогресування цього захворювання у хворих із порушенням вуглеводного обміну, пов'язані з гіперсортилінемією. Приблизно такі самі показники наводять D. Nu et al. [10], у дослідженні яких було встановлено підвищення рівня сортиліну у хворих на ІХС.

Із метою оцінки впливу сортиліну на показники вуглеводного обміну у 75 хворих на ІХС із супровідним ЦД 2-го типу їх було додатково розподілено на підгрупи за рівнем сортиліну: 1-а підгрупа — менше 191,16±32,18 нг/л; 2-а підгрупа — 191,17–230,46±20,17 нг/л; 3-я підгрупа — понад 231,32±16,35 нг/л (табл. 2).

Порівняльний аналіз показників вуглеводного обміну залежно від рівня сортилінемії свідчить про достовірні відмінності між значеннями індексу НОМА та рівнем інсуліну. При вивченні

Таблиця 2

Показники вуглеводного обміну
у хворих на ішемічну хворобу серця
та цукровий діабет 2-го типу залежно
від рівня сортилінемії (M±SD)

Показник	Підгрупи		
	1-а, n = 25	2-а, n = 27	3-я, n = 23
НОМА	3,11±1,9	2,59±2,1	7,33±1,8 ^{1;2}
HbA _{1c} , %	8,14±1,6	9,82±1,7	11,16±1,5
Глюкоза крові, ммоль/л	7,2±0,7	8,1±1,1	9,6±0,81
Інсулін, мкОД/мл	9,71±1,1	12,75±1,4	17,17±1,2 ^{1;2}

¹ $p_{2-3} < 0,05$; ² $p_{1-3} < 0,05$.

індексу НОМА отримано дані про його достовірне підвищення у хворих 3-ї підгрупи порівняно з пацієнтами 2-ї та 1-ї підгруп (7,33±1,8 порівняно з 2,59±2,1 та 3,11±1,9 відповідно; $p < 0,05$). Рівень інсуліну у хворих 3-ї підгрупи був значно вищий, ніж в обстежених 2-ї та 1-ї підгруп (17,17±1,2 мкОД/мл порівняно з 12,75±1,4 та 9,71±1,1 мкОД/мл; $p < 0,05$). При вивченні таких показників вуглеводного обміну, як глюкоза крові та HbA_{1c}, достовірних відмінностей у підгрупах хворих залежно від рівня сортилінемії не було виявлено ($p > 0,05$).

Погіршення вуглеводного обміну у хворих на ІХС із супровідним ЦД 2-го типу відбувалося на тлі підвищення рівня сортилінемії за рахунок збільшеного вмісту інсуліну та наростання індексу НОМА, що також було підтверджено даними кореляційного аналізу: рівень сортиліну мав достовірний сильний зв'язок з рівнем інсуліну ($r = 0,74$; $p < 0,05$) та індексом НОМА ($r = 0,81$; $p < 0,05$).

Таким чином, результати нашого дослідження довели асоціацію сортиліну з прогресуванням порушень вуглеводного обміну в обстежених хворих. При їх аналізі ми дійшли таких висновків:

1) при коморбідній патології рівень сортиліну у хворих був вищий на 11,20%, ніж у пацієнтів без діабету, що дорівнює 241,03±46,57 нг/л, а в контрольній групі нижче на 48,96%, що становить 123,63±18,88 нг/л, — це свідчить про вплив ЦД на показники зазначеного маркера;

2) перебіг ІХС супроводжується підвищенням ступеня інсулінорезистентності, гіперінсулінемії, гіперглікемії, що залежить від наявності ЦД 2-го типу;

3) підвищення рівня сортиліну в обстежених хворих асоційоване з погіршенням вуглеводного обміну за рахунок гіперінсулінемії, що підтверджено даними кореляційного аналізу.

Отримані дані необхідні врахувати при діагностиці серцево-судинного ризику у хворих із коморбідною патологією — ІХС та ЦД 2-го типу.

Список літератури

1. Долженко М. М. Ішемічна хвороба серця на тлі цукрового діабету типу 2: особливості перебігу та обґрунтування терапії: моногр. / М. М. Долженко, Н. А. Перепельченко, А. Я. Базилевич.— К.: Медкнига, 2010.— 100 с.
2. Schwartz L. Coronary bypass graft patency in patient with diabetes in the bypass angioplasty revascularization investigation (BARI) / L. Schwartz, K. E. Kip, R. L. Frye // *Circulation*.— 2002.— № 106.— P. 2652–2658.
3. Ariga M. Glucose deprivation attenuates sortilin levels in skeletal muscle cells / M. Ariga, Y. Yoneyama // *Endocrine J. Advance Publication*.— 2016.— № 64.— P. 255–268.
4. Bornfeldt K. E. Insulin resistance, hyperglycemia, and atherosclerosis / K. E. Bornfeldt, I. Tabas // *Cell metabolism*.— 2011.— № 14.— P. 575–585.
5. Kjolby M. Sortilin, Encoded by the Cardiovascular Risk Gene SORT1, and Its Suggested Functions in Cardiovascular Disease / M. Kjolby // *Current Atherosclerosis Reports*.— doi: 10.1007/s11883-015-0496-7.
6. Ford E. S. A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions / E. S. Ford, W. H. Giles // *Diabetes Care*.— 2003.— Vol. 26, № 3.— P. 575–581.
7. Кравчун П. П. Патогенетичне значення порушень вуглеводного обміну у прогресуванні хронічної серцевої недостатності у хворих з постінфарктним кардіосклерозом, цукровим діабетом 2 типу та ожирінням / П. П. Кравчун // *Вісн. проблем біології і медицини*.— 2014.— Вип. 4 (4).— С. 87–90.
8. Амосова Е. Н. Состояние углеводного и липидного обменов у больных с артериальной гипертензией с сохраненной чувствительностью тканей к инсулину и синдромом инсулинорезистентности / Е. Н. Амосова, Г. В. Мясников, Л. Л. Сидорова // *Укр. терапевтичний журн.*— 2007.— № 2.— С. 17–25.
9. Біловол О. М. Роль порушення вуглеводного та ліпідного обміну у формуванні метаболічних змін у хворих на гіпертонічну хворобу з цукровим діабетом 2 типу та їх корекція за допомогою комбінації інгібіторів АПФ та тіазидоподібних діуретиків / О. М. Біловол, В. В. Школьник, А. О. Андреева // *Укр. терапевтичний журн.*— 2011.— № 3.— С. 34–37.
10. Hu D. Increased sortilin and its independent effect on circulating proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) in statin-naive patients with coronary artery disease / D. Hu, Y. Yang, D. Peng. // *Int. J. Cardiol.*— 2017.— №. 227.— P. 61–65.

ВЛИЯНИЕ СОРТИЛИНА НА УГЛЕВОДНЫЙ ОБМЕН В УСЛОВИЯХ КОМОРБИДНОСТИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-го ТИПА

А. О. СЫПАЛО

Определено влияние сортилина на показатели углеводного обмена в условиях коморбидности ишемической болезни сердца и сахарного диабета 2-го типа. Установлены положительные связи между уровнем сортилинемии и инсулинемией у таких больных.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, ишемическая болезнь сердца, сортилин, инсулин, индекс НОМА.

SORTYLIN INFLUENCE ON THE INDICATORS OF CARBOHYDRATE METABOLISM AT COMBINATION OF CORONARY ARTERY DISEASE AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS

A. O. SYPALO

The article assesses the effect of sortilin on carbohydrate metabolism under conditions of comorbidity of coronary artery disease and type 2 diabetes. Positive correlations between the level of sortilinemia and insulinemia was determined.

Key words: type 2 diabetes mellitus, coronary artery disease, sortilin, insulin, NOMA index.

Надійшла 21.06.2017