

УДК 616.379-008.64-06:616-056.52]-037

Шаєнко З.О., Попруга А.О.

Особливості клінічного перебігу цукрового діабету 2 типу у поєднанні з ожирінням

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Zlataligonenko@icloud.com

Робота є фрагментом планових НДР «Розробка стратегії епігенетичних механізмів для профілактики та лікування хвороб пов'язаних системним запаленням», номер державної реєстрації 0114u000784 та «Особливості перебігу та прогнозу метаболічного синдрому з урахуванням генетичних, вікових, гендерних аспектів хворих, наявністю у них різних компонентів метаболічного синдрому і конкретної супутньої патології та шляхи корекції виявлених порушень», номер державної реєстрації 0114U001909.

Ключові слова: цукровий діабет, ожиріння, інсулінорезистентність, хронічне системне запалення.

Вступ. Ожиріння (ОЖ) — це хронічне рецидивуюче захворювання, що характеризується надлишковим накопиченням жирової тканини в організмі. У США понад 50 % населення мають надлишкову масу тіла, з них у 35 % жінок і 31 % чоловіків спостерігається ожиріння. В Україні ситуація з надмірною масою також є несприятливою. Серед українців працездатного віку ожиріння мають майже 30 %, а надмірну масу тіла (ІМТ 25–30 кг/м²) має кожний четвертий українець [1, 2, 7, 9]. У 2000 році Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ, World Health Organization, WHO) вперше використала термін «епідемія» для характеристики ситуації, що склалася у світі: вона визнала, що число огрядних людей збільшується колосальними темпами [3]. Все це вимагає

активної уваги до цієї проблеми. Ожиріння становить серйозний ризик для здоров'я і крім цукрового діабету (ЦД) супроводжується розвитком таких тяжких захворювань, як дисліпідемії, серцево-судинні захворювання, деякі форми раку та ін., що призводить до втрати працездатності, ранньої інвалідазації, скорочення тривалості та якості життя.

ЦД — це стан хронічної гіперглікемії, що виникає внаслідок абсолютної чи відносної недостатності інсуліну, інсулінорезистентності та зумовлений впливом різноманітних екзогенних, імунних, ендокринних та генетичних факторів або їх поєднанням. ЦД 2 типу є найчастішим ускладненням ожиріння. 85 % хворих на ЦД 2 типу мають надлишкову вагу. Серед тригерів ЦД 2 типу особлива увага приділяється: надмірному вживанні висококалорійної вуглеводної та жирної їжі, малорухливому способу життя, зниження фізичної активності, інфекцій, в тому числі низькоінтенсивному системному запаленні, ожирінні, а також психологічним впливам (стресу, депресії та ін.). [2, 6, 11].

Існування взаємозв'язку між ЦД та ОЖ було описане давньоіндійськими лікарями 1500 років тому в осіб похилого віку з цукровим сечовиснаженням [9]. порушення вуглеводного обміну у хворих на ожиріння тривалий час є прихованим і практично не діагностується. Але саме ці порушення, такі як гіперглікемія, порушення толерантності до глюкози, гіперінсулінемія, зсув спектру ліпідограми в бік атерогенезу, порушення з боку згортуючої системи крові, гіперкортизолемія, яскраво маніфестують при клінічній картині ЦД 2 типу [10, 12]. На початку XXI століття кількість хворих з ожирінням перевищила 300 млн, із цукровим діабетом — 245 млн чоловік.

На ризик розвитку ЦД 2 типу впливає характер розподілу жирової тканини, при абдомінальному ожирінні він зростає в 3,5 рази. Численні дослідження, виконані в останні роки, свідчать, що вісцеральне ожиріння,

яке визначається за показниками окружності талії (ОТ), являє собою більш виражений індикатор розвитку діабету і серцево-судинних захворювань у порівнянні з індексом маси тіла (ІМТ). На сьогодні жирова тканина позиціонується як ендокринний орган, оскільки окрім секреції вільних жирних кислот вона продукує численні протеїни з аутокринними, паракринними та ендокринними функціями, означені як адипокіни/адипоцитокіни. Цим речовинам притаманні такі біологічні ефекти, як регуляція, поглинання та витрата енергії, регуляція метаболізму глюкози та ліпідів, анти- та прозапальні властивості [5,10]. При цьому жирова тканина осіб з ОЖ та хворих на ЦД 2 типу інфільтрована мононуклеарними клітинами та перебуває в стані хронічного низькоінтенсивного запалення. Під хронічним системним низькоінтенсивним запаленням (ХСНЗ) мають на увазі хронічну активацію імунної системи організму з гіперпродукцією широкого спектру цитокінів запалення [4, 5]. Адипоцити та інфільтруючі моноцити/макрофаги секретують фактор некрозу пухлин альфа (ФНП- α), резистин, інтерлейкін 6 (ІЛ-6), інгібітор активатора плазміногену-1, ангіотензиноген, що індукують інсулінорезистентність та атерогенез [4, 10, 13]. ХСНЗ є основою розвитку багатьох хронічних захворювань, передусім атеросклерозу та його ішемічних ускладнень, ожиріння, ЦД 2 типу АГ та багатьох інших.

Зважаючи на статистичні дані щодо захворюваності на ЦД 2 типу та ОЖ, їх невинне зростання, проблема даних захворювань стоїть гостро для будь-якої країни світу.

Мета дослідження: дослідити особливості клінічного перебігу цукрового діабету 2 типу у поєднанні з ожирінням на підставі комплексного вивчення показників системного неспецифічного запалення, інсулінорезистентності, вуглеводного та ліпідного обмінів.

Матеріали та методи дослідження. Дослідження проводилось на базі ендокринологічного відділення Полтавської обласної клінічної лікарні ім. М. В. Скліфосовського, науково-дослідного інституту генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія». У дослідження включено 268 хворих ЦД 2 типу у поєднанні з ожирінням та ЦД 2 типу без ожиріння обох статей віком від 40 до 76 років. Пацієнти, включені у дослідження, були рандомізовані на 2 групи: група порівняння (119 хворих) ЦД 2 типу без ожиріння та група спостереження - ЦД 2 типу у поєднанні з ожирінням (149 хворих).

Діагноз ЦД 2 типу встановлювали згідно «Уніфікованого клінічного протоколу первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги “Цукровий діабет 2 типу” (Наказ МОЗ України №1118 від 21.12.2012р.) [8]. Для діагностики ожиріння та його ступеня застосовували класифікаційні критерії ВООЗ (1997) із встановленням ІМТ від 19-24,99 кг/м² – нормальна маса тіла; ІМТ 25-29,99 кг/м² - надлишкова вага; ІМТ від 30 до 34,99 кг/м² – 1-й ступінь ожиріння; ІМТ від 35 до 39,99 кг/м² – 2-й ступінь ожиріння; ІМТ понад 40 кг/м² – 3 ступінь ожиріння [6].

Критеріями включення хворих у дослідження були: жінки та чоловіки віком від 40 років, наявність підтвердженого діагнозу ЦД 2 типу, показники ІМТ – від 25 кг/м² і вище кг/м². Критеріями виключення з дослідження були: цукровий діабет 1 типу, гестаційний діабет, стан діабетичного кетоацидозу, гостре порушення мозкового кровообігу та гострий коронарний синдром впродовж останніх 3-х місяців, хронічні обструктивні захворювання, гострі запальні процеси, онкозахворювання, відмова хворих від дослідження.

Проводили контроль стану запальної відповіді - визначали рівень ФНП-α та ІЛ-6 обом групам дослідження (використовували набір тест-

системи ЗАО „Вектор-Бест”, Росія). Також проводили визначення С-пептиду імуноферментним методом за допомогою тест-систем (DRG, США) та розраховували індекс НОМА.

Для дослідження змін у вуглеводному обміні визначали концентрацію глюкози у крові натщесерце, постпрандіальну глікемію, рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) у сироватці крові (набір тест-систем BIO-LA-TEST, компанії Erba Lachema, Чехія).

Оцінювали динаміку стану ліпідного обміну шляхом вимірювання різних фракцій ліпідів: рівня загального холестерину (ЗХ), тригліцеридів, холестерину ліпопротеїнів низької і високої щільності (ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ) з використанням набору тест-системи («Біо-Lachema-Тест», Чеська Республіка). Також проводили динамічне спостереження за наступними антропометричними показниками: маса тіла, ІМТ, ОТ, об'єм стегон (ОС), співвідношення ОТ/ОС. Про абдомінальне ожиріння у чоловіків свідчили: $ОТ \geq 102$ см, показник $ОТ/ОС > 1,0$. Показники у жінок: $ОТ \geq 88$ см та співвідношення $ОТ/ОС > 0,85$ [9].

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили за допомогою програми BioStat (Analyst Soft Inc., ver. 2009 for Windows), використовуючи критерій Манна-Уїтні (для незалежних виборок), Уїлкоксона (для залежних виборок) та χ^2 .

Результати та обговорення.

При порівнянні результатів обстеження між досліджуваними групами ІМТ був статистично вірогідно вищий у групі хворих на ЦД 2 типу в поєднанні з ожирінням - $36,61 \pm 0,39$ кг/м², порівняно з групою ЦД 2 типу - $26,44 \pm 0,24$ кг/м² ($p < 0,001$). За даними співвідношення ОТ/ОС у групі спостереження виявлено достовірно вищі результати $0,95 \pm 0,02$, для групи порівняння даний показник становив - $0,79 \pm 0,01$. Отримані дані свідчать про наявність ожиріння, а саме абдомінального.

При дослідженні показників вуглеводного обміну виявлено статистично достовірно вищі дані відносно глікозильованого гемоглобіну у групі хворих на ЦД 2 типу з ОЖ, середньодобова глікемія між групою порівняння та спостереження статистично не відрізнялась (табл. 1).

Табл. 1.

Показники глікемії

Показник	Група спостереження (n=149)	Група порівняння (n=119)
Середньодобова глікемія, ммоль/л	9,55±0,21	9,27± 0,21
p	P=0,516	
HbA1c, %	9,20±0,15	8,72 ± 0,18
p	p< 0,05	

При порівнянні групи хворих на ЦД 2 типу з ОЖ та ЦД 2 типу рівень ЗХ був вищий у групі з ожирінням, проте статистичної різниці не виявлено (P=0,554) (табл. 2). Також відмічається збільшення рівню ХС-ЛПНЩ, тригліцеридів та зниження рівня ХС-ЛПВЩ в порівнянні з групою ЦД 2 типу (табл. 2). Значні порушення ліпідного обміну вірогідно обумовлені не тільки неналежним контролем ЦД, а й наявністю ожиріння.

Показники ліпідного обміну

Табл.2

Показник	Група спостереження (n=149)	Група порівняння (n=119)	P*
ЗХ, ммоль/л	6,96± 0,21	6,72±0,24	P=0,554
ХС-ЛПНЩ, ммоль/л	4,47± 0,22	4,03±0,18	p<0,05
ХС-ЛПВЩ, ммоль/л	0,99± 0,04	1,20±0,05	p< 0,001
Тригліцериди, ммоль/л	2,82± 0,21	2,27±0,18	p<0,05

При аналізі вмісту цитокінів ІЛ-6 та ФНП- α встановлено, що у хворих з групи спостереження виявлено достовірно вищі рівні даних цитокінів: ІЛ-6 - $7,65 \pm 0,10$ проти – $5,61 \pm 1,12$ пг/мл у групи порівняння, ФНП- α - $4,13 \pm 0,10$ проти $1,6 \pm 0,4$ пг/мл відповідно ($p < 0,001$), що підтверджує наявність хронічного системного запалення у даної категорії хворих.

При дослідженні інсулінорезистентності, за даними розрахунку індекса НОМА, статистично вищі результати характерні для групи хворих на ЦД 2 типу у поєднанні з ОЖ ($4,27 \pm 0,61$). У групі спостереження відмічається достовірно значуще підвищення рівня С-пептиду ($3,44 \pm 0,77$ нг/мл) відносно пацієнтів з групи порівняння ($2,40 \pm 0,85$ нг/мл) ($p < 0,05$). За даними збільшення індексу НОМА та С-пептиду можна з впевненістю говорити про наявну інсулінорезистентність у хворих досліджуваної групи.

Нормалізація маси тіла відіграє найважливішу роль в профілактиці цукрового діабету, а у осіб з уже наявним захворюванням сприяє поліпшенню показників вуглеводного та ліпідного обміну. У дослідженнях Diabetes Prevention Program і Finnish Diabetes Prevention Study визначено, що навіть помірне зниження маси тіла (на 5-7% від вихідних значень) внаслідок дієтотерапії і зміни способу життя супроводжується зменшенням ризику розвитку ЦД 2 типу на 58% [1, 6, 9, 10]. Зменшення маси тіла на кожний кілограм збільшує очікувану тривалість життя хворого з діабетом на тлі ожиріння в середньому на 3-4 місяці [7].

Отримані дані, що корекція способу життя призводить до зниження експресії прозапальних і підвищенню протизапальних генів. Після зменшення маси тіла, внаслідок, навіть короткострокового обмеження раціону або при навіть відновленні пацієнтами звичного об'єму

домашньої активності і робочих навантажень спостерігається зниження рівня таких маркерів запалення, як СРБ, ІЛ-6, ІЛ-18, ФНП-альфа і його рецепторів [4, 10, 11].

ВИСНОВКИ

1. Рекомендовано при виборі тактики у хворих на цукровий діабет 2 тип у поєднанні з ожирінням, наявність ожиріння виносити на перший план, як основу несприятливого перебігу захворювання та виникнення і прогресування ускладнень.
2. У пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу у поєднанні з ожирінням характерний незадовільний контроль вуглеводного та ліпідного обміну незалежно від тривалості захворювання, віку та статі.
3. Пацієнти на ЦД 2 типу у поєднанні з ожирінням мали: підвищені концентрації біомаркерів запалення (ІЛ-6 – $7,65 \pm 0,10$ пг/мл, ФНП- α – $4,13 \pm 0,10$ пг/мл) та показники, які характеризують інсулінорезистентність (С-пептид – $3,44 \pm 0,77$ нг/мл, індекс НОМА – $4,27 \pm 0,61$), що підтверджує наявність інсулінорезистентності та хронічного системного запалення у даної категорії хворих.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Власенко М.В. Цукровий діабет і ожиріння – епідемія ХХІ століття: сучасний підхід до проблеми/ М.В. Власенко, І.В. Семенюк, Г.Г. Слободянюк // Український терапевтичний журнал. – 2011. – № 2. – С. 50-55.
2. Ендокринологія / П.М. Боднар, Г.П. Михальчишин, Ю.І. Комісаренко, О.М. Приступок. – Вінниця : Нова Книга, 2007. – 223 с.
3. Европейская база данных ЗДВ, обновление – март 2013 года. Копенгаген, Европейское региональное бюро ВОЗ. Доклад о состоянии здравоохранения в Европе. Здоровье и системы здравоохранения. Копенгаген, Европейское региональное бюро ВОЗ: [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0017/251108/EHR2012-Rus-Refere-nces.pdf?ua=1
4. Кайдашев И.П. NF-κB-сигнализация как основа развития системного воспаления, инсулинорезистентности, липотоксичности, сахарного диабета 2-го типа и атеросклероза /И.П. Кайдашев// Международный эндокринологический журнал.- 2011.- №3(35).- С. 35 - 40.
5. Кайдашев И.П. Метаболический синдром – основы патогенеза и лечение / И.П. Кайдашев, Л.А. Куценко, И.Л. Солохина // Проблемы екології та медицини. – 2009. – Т. 13, № 3/4. – С. 23-29.
6. Каминский А.В. Сахарный диабет и ожирение: клиническое руководство по диагностике и лечению/ А.В. Каминский, А.Н. Коваленко – К.: Лира, 2010. – 350 с.
7. Лупанов В.П. Ожирение как фактор риска развития сердечно-сосудистых катастроф // Российский медицинский журнал. — 2003. — Т. 11, № 6. — С. 331-337.

8. Наказ МОЗ України № 1118 від 21.12.2012 р. «Уніфікований клінічний протокол первинної і вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Цукровий діабет 2 типу». Режим доступу:http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20121221_1118.html.

9. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. — М.: Медицинское информационное агентство, 2004. — 456 с.

10. Расін М. С. Сучасні методи корекції системного запалення та інсулінорезистентності у хворих ішемічною хворобою серця і цукровим діабетом 2 типу/ М. С. Расін, З. О. Шаєнко // Лікарська справа. – 2014. -№ 3-4 (1127).- С. 60-65.

11. Шаєнко З. О. Эффективность и безопасность метформина и пиоглитазона у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 тип / З. О. Шаєнко, М. С. Расін // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2015. - №2(66). – С.66-70.

12. DeFronzo R. A. Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links / R. A. DeFronzo // Diabetologia.- 2010.- V. 53(7).- P. 1270–1287.

13. Hotamisligil G. S. Inflammation and metabolic disorders /G. S. Hotamisligil// Nature. - 2006. - V. 444, № 7121. - P.860–867.

Особливості клінічного перебігу цукрового діабету 2 типу у поєднанні з ожирінням

Шаєнко З.О., Попруга А.О.

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава, Україна

Актуальність теми. У статті наведені дані про роль ожиріння в розвитку цукрового діабету 2 типу. Вказані особливості спільного

патогенезу, зокрема роль інсулінорезистентності та хронічного системного запалення. **Мета дослідження:** дослідити особливості клінічного перебігу цукрового діабету 2 типу у поєднанні з ожирінням на підставі комплексного вивчення показників системного неспецифічного запалення, інсулінорезистентності, вуглеводного та ліпідного обмінів. **Матеріали та методи дослідження.** Проліковано 268 хворих з цукровим діабетом 2 у поєднанні з ожирінням. Пацієнти рандомізовані на 2 групи: порівняння (119 пацієнтів) - цукровий діабет 2 типу без ожиріння та спостереження - цукровий діабет 2 типу у поєднанні з ожирінням (149 хворих). Досліджували стан запальної відповіді, інсулінорезистентності, вуглеводний та ліпідний обміни. **Результати дослідження.** При проведенні аналізу вуглеводного та ліпідного обмінів у всіх хворих на цукровий діабет 2 типу в поєднанні з ожирінням були виявлені значно вищі показники ніж у хворих з цукровим діабетом без ожиріння. Пацієнти з групи спостереження мали достовірно підвищені концентрації біомаркерів запалення та показники, які характеризують інсулінорезистентність, у порівнянні з групою порівняння, що підтверджує наявність інсулінорезистентності та хронічного системного запалення у даній категорії хворих. **Висновки:** 1. Рекомендовано при виборі тактики у хворих на цукровий діабет 2 тип у поєднанні з ожирінням, наявність ожиріння виносити на перший план, як основу несприятливого перебігу захворювання та виникнення і прогресування ускладнень. 2. У пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу у поєднанні з ожирінням характерний незадовільний контроль вуглеводного та ліпідного обміну незалежно від тривалості захворювання, віку та статі та підвищені концентрації біомаркерів запалення та показників, які характеризують інсулінорезистентність.

Ключові слова: цукровий діабет, ожиріння, інсулінорезистентність, хронічне системне запалення.

Особенности клинического течения сахарного диабета 2 типа в сочетании с ожирением

Шаенко З.А., Попруга А.А.

**ВДНЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия»,
г. Полтава, Украина**

Актуальность темы. В статье приведены данные о роли ожирения в развитии сахарного диабета 2 типа. Указанные особенности общего патогенеза, в частности роль инсулинорезистентности и хронического системного воспаления. **Цель исследования:** исследовать особенности клинического течения сахарного диабета 2 типа в сочетании с ожирением на основании комплексного изучения показателей системного неспецифического воспаления, инсулинорезистентности, углеводного и липидного обменов. **Материалы и методы исследования.** Пролечено 268 больных с сахарным диабетом 2 в сочетании с ожирением. Пациенты рандомизированы на 2 группы: сравнения(119 пациентов) - сахарный диабет 2 типа без ожирения и наблюдения - сахарный диабет 2 типа в сочетании с ожирением (149 больных). Исследовали состояние воспалительного ответа, инсулинорезистентности, углеводный и липидный обмены. **Результаты исследования.** При проведении анализа углеводного и липидного обменов у всех больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с ожирением были обнаружены значительно более высокие показатели, чем у больных с сахарным диабетом без ожирения. Пациенты из группы наблюдения имели достоверно повышенные концентрации биомаркеров воспаления и показатели, характеризующие инсулинорезистентность, по сравнению с группой сравнения, что подтверждает наличие инсулинорезистентности и хронического системного воспаления у данной категории больных. **Выводы:** 1. Рекомендуется при выборе тактики у больных сахарным диабетом 2 тип в сочетании с ожирением, наличие ожирения выносить на первый план в

качестве основы неблагоприятного течения заболевания и возникновения и прогрессирования осложнений. 2. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа в сочетании с ожирением характерен неудовлетворительный контроль углеводного и липидного обмена независимо от длительности заболевания, возраста и пола и повышенные концентрации биомаркеров воспаления и показателей, характеризующих инсулинорезистентность.

Ключевые слова: сахарный диабет, ожирение, инсулинорезистентность, хроническое системное воспаление.

Features of the clinical course of type 2 diabetes in combination with obesity

Shaienko Z.O., Popruga A.O.

VDNZU "Ukrainian Medical Dentistry Academy", Poltava, Ukraine

Actuality of theme. The article presents data on the role of obesity in the development of type 2 diabetes mellitus. The features of the common pathogenesis, in particular the role of insulin resistance and chronic systemic inflammation, are indicated. **The aim of the study** was to investigate the features of the clinical course of type 2 diabetes mellitus in combination with obesity, based on a comprehensive study of systemic nonspecific inflammation, insulin resistance, carbohydrate and lipid metabolism. **Materials and methods of research.** 268 patients with diabetes mellitus 2 treated in combination with obesity have been treated. Patients are randomized to 2 groups: a comparison (119 patients) - Type 2 diabetes without obesity and surveillance - type 2 diabetes mellitus in combination with obesity (149 patients). The state of the inflammatory response, insulin resistance, carbohydrate and lipid metabolism were studied. **Research results.** In the analysis of carbohydrate and lipid metabolism, all types of diabetes mellitus type 2 in combination with obesity were found to be significantly higher than in patients with diabetes without obesity. Patients in the observation group had

significantly increased inflammatory biomarker concentrations and indices indicating insulin resistance compared to the comparison group, which confirmed the presence of insulin resistance and chronic systemic inflammation in this category of patients. **Conclusions:** 1. It is recommended when choosing a tactic in patients with diabetes mellitus type 2 in combination with obesity, the presence of obesity to bring to the fore, as the basis of the unfavorable course of the disease and the emergence and progression of complications. 2. Type 2 diabetes in combination with obesity is characterized by inadequate control of carbohydrate and lipid metabolism, regardless of the duration of the disease, age and sex, and increased concentrations of inflammatory biomarkers and indices that characterize insulin resistance.

Key words: diabetes mellitus, obesity, insulin resistance, chronic systemic inflammation.