

Рис. 2. $^{99m}\text{Tc(V)}$ -ДМСА ОФЕКТ хворого з гліобластомою ІV ступеня злоякісності лівої скроневої ділянки: зліва — до операції; справа — після операції

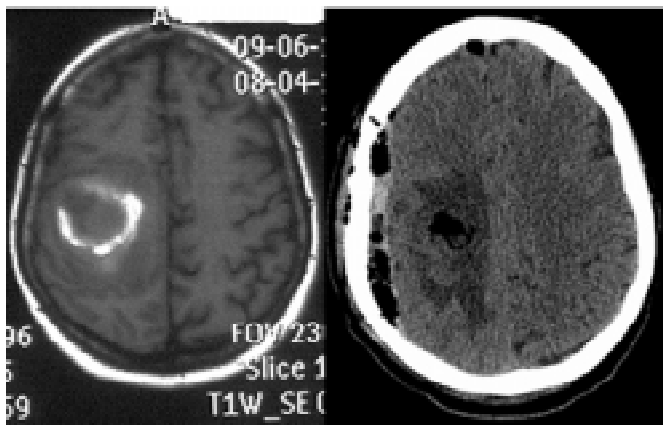


Рис. 3. Спостереження те саме. Зліва — МРТ, проведена в доопераційному періоді, справа — КТ, проведена у ранньому післяопераційному періоді

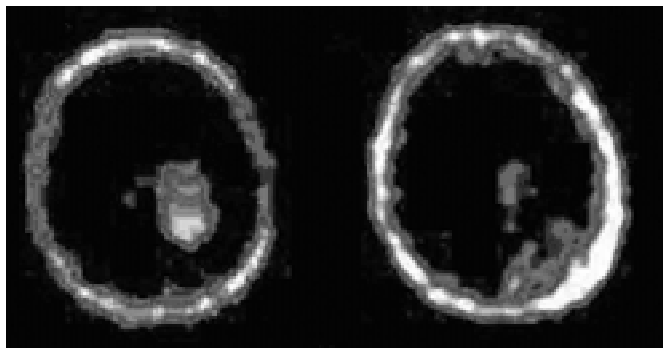


Рис. 4. ОФЕКТ хворого з анапластичною астроцитомою ІІІ ступеня злоякісності правої тім'яної ділянки: зліва — до операції; справа — після операції

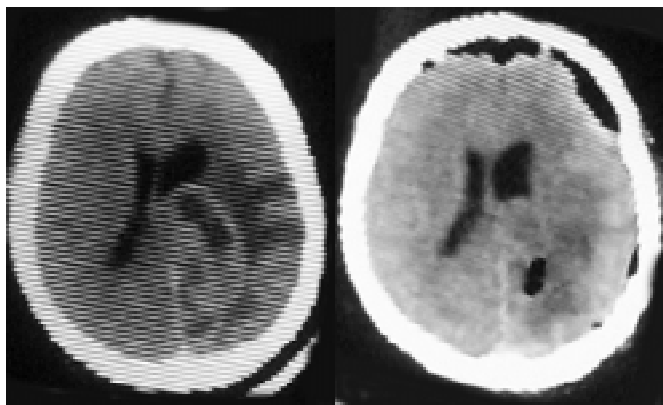


Рис. 5. КТ того ж хворого: зліва — до операції; справа — після операції

залишків пухлинної тканини не виявлялись (див. рис. 5, справа).

Таким чином, однофотонна емісійна томографія є ефективною у діагностиці внутрішньомозкових злоякісних пухлин і може бути застосована як альтернативний метод діагностики при спостереженні за хворими із ЗН головного мозку до та після оперативного лікування. В окремих випадках застосування ОФЕКТ є інформативнішим, ніж КТ у діагностиці залишкової тканини злоякісних гліом.

Література

1. Schillaci O., Filippi L., Manni C., Santoni R. // *Semin. Nucl. Med.* – 2007. – Vol. 37, № 1. – P. 34–47.
2. *Бюлетень Національного канцер-реєстру України.* – 2007. – № 8. – 95 с.
3. Benard F. // *Seminars in Nucl. Med.* – 2003. – Vol. 33, № 2. – P. 148–162.
4. *CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2004–2007 // Central Brain Tumor Registry of the United States.* – 2011. – 57 p.
5. Hoshino T., Barker M., Wilson L. // *J. Neurosurg.* – 1972. – Vol. 37. – P. 15–26.

В.М. Рибальченко, Г.А. Зубкова,
В.Є. Лучицький, Є.В. Лучицький, М.Д. Тронько,
Н.В. Сологуб

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України»,
Київ

Дослідження рівнів лімфокінів і гормонів у сироватці крові чоловіків, хворих на цукровий діабет типу 2 з метаболічним синдромом

Investigation of blood serum lymphokine and hormone level in men with type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome

Summary. The findings of the investigation demonstrated that in patients with type 2 diabetes mellitus (DM) with metabolic syndrome and without it as well as in the group with MS without DM TNF- α and IL-6 levels were increased, while cortisol, aldosterone, ACTU and insulin levels were decreased. Insulin level as well as that of ACTH was directly proportional to the body mass index. The performed investigation revealed androgen deficiency in all groups of the investigated patients. A tendency to increased estradiol level was revealed in men with metabolic syndrome in case of type 2 DM development.

Key words: metabolic syndrome, diabetes mellitus.

Резюме. Результати дослідження показали, що у больных сахарным диабетом (СД) 2 типа с метаболіческим синдромом (МС) и без него и в группе с МС без СД был повышен уровень TNF- α и IL-6, уровень кортизола, альдостерона, аденокортико-тропного гормона (АКТГ) и инсулина. Уровень инсулина и АКТГ прямо пропорционально зависит от индекса массы тела. Проведенные обследования выявили наличие андрогенодефицита во всех группах пациентов. Установлена тенденция повышения уровня эстрадиола у мужчин с метаболіческим синдромом в случае развития СД 2 типа.

Ключевые слова: метаболіческий синдром, сахарный диабет.

Ключові слова: метаболічний синдром, цукровий діабет.

Механізм, який лежить в основі такого складного синдрому, як метаболічний, остаточно ще не з'ясований, але в

останні роки пролило світло на роль нейроендокринної системи та адипоцитокінів у його розвитку. Серед літературних джерел зустрічаються праці, де науковці поєднують можливі зв'язки між інсуліном та різними гормонами (гормоном росту, катехоламінами, глюкокортикоїдами, статевими), частково опосередковані через вісцеральне ожиріння та адипоцитокіни (особливо адипонектин, лептин, резистин, вісфатин, пухлинний фактор некрозу альфа (TNF- α), інтерлейкін-6 (IL-6)) в патогенезі метаболічного синдрому (МС) [1, 2].

Зменшення продукції тестостерону у чоловіків — одна з причин інсулінорезистентності (ІР), оскільки його достатні рівні підвищують чутливість до інсуліну. Підвищена реакція ароматизації тестостерону призводить до зростання рівнів естрадіолу, що є причиною редукції пульсів лютеїнізуючих гормонів (ЛГ), та збільшення відкладення жирової тканини. Метаболічний синдром був діагностований у 44,2% чоловіків з низьким рівнем тестостерону в крові лише у 8–9% — з його високим рівнем. Ризик розвитку МС та цукрового діабету (ЦД) 2 типу у чоловіків з гіпогонадизмом (ГГ) підвищується у 2,3 рази. Вважають, що ГГ може бути предиктором розвитку МС і ЦД 2 типу [3–5].

Нашою метою було визначити рівень прозапальних лімфоцитів і гормонів у хворих на ЦД 2 типу з МС та андрогендефіцитом.

Рівень прозапальних лімфоцитів і гормонів визначали у сироватці крові хворих на МС (без ЦД 2) і на ЦД 2 (без МС) та хворих на ЦД 2 типу з тривалістю МС до 5-ти років. Обстежені не мали тяжких діабетичних ангіопатій, перенесених раніше вірусних гепатитів та алкоголізму. До контрольної групи ввійшли умовно здорові люди відповідної вікової категорії та статі.

Рівень гормонів у сироватці крові визначали радіоімунним методом, використовуючи набори фірми Immunotech. Крім основних гормонів надниркових залоз (кортизолу, альдостерону) досліджували також рівні інсуліну, адренкортикотропного гормону (АКТГ), загального та вільного тестостерону й естрадіолу. Рівень TNF- α визначали за допомогою набору DIA Source, Belgium, рівень інтерлейкіну-6 — набору ИФА-БЕСТ, Росія, лептину — ELISA KIT, DIAMEB, DRG-USA.

Інсулінорезистентність визначали за індексом НОМА (добуток з глюкози в плазмі крові натщесерце та інсуліну в плазмі венозної крові натще, поділений на 22,5). Діагноз метаболічний синдром встановлювали на підставі критеріїв АТР III-NCEP, 2001: загальноклінічні дослідження з вимірюванням показників окружності талії, артеріального тиску, обчислення показника індексу маси тіла (ІМТ) та визначення в сироватці крові показників ліпідного обміну (холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїдів високої та низької густини).

Таблиця 1

Рівень TNF- α , лептину та інтерлейкіну-6

Група обстежених	n	Вік	TNF- α , пг/мл	Лептин, нг/мл	IL-6, пг/мл
Контроль (M \pm m)	14	55,29 \pm 6,12	39,87 \pm 2,10	5,81 \pm 1,21	1,26 \pm 0,24
МС (M \pm m)	15	51,13 \pm 3,91	108,94 \pm 19,12, p < 0,001	7,38 \pm 1,36, p > 0,5	7,51 \pm 0,91, p < 0,001
ЦД 2 типу (M \pm m)	21	58,12 \pm 3,21	80,52 \pm 6,46, p < 0,001	8,02 \pm 1,17, p > 0,3	5,51 \pm 0,35, p < 0,001
ЦД 2 типу + МС (M \pm m)	24	54,44 \pm 3,72	117,22 \pm 5,45, p < 0,001	10,26 \pm 1,92, p < 0,05	11,51 \pm 1,00, p < 0,001

Примітка. p — порівняно з контрольною групою.

Таблиця 2

Рівень інсуліну, кортизолу, СТГ, адренкортикотропного гормону (АКТГ) та альдостерону в чоловіків, хворих на ЦД 2 типу з метаболічним синдромом

Група обстежених	Інсулін, мкОД/мл	Кортизол, нмоль/л	АКТГ, пмоль/л	Альдостерон, пмоль/л
Контроль (n = 21)	10,91 \pm 1,23	339,23 \pm 20,34	12,32 \pm 0,91	380,51 \pm 21,41
МС (n = 29)	12,24 \pm 2,12, p > 0,05	464,76 \pm 29,21, p < 0,01	15,91 \pm 1,13, p > 0,05	501,72 \pm 22,11, p < 0,05
МС (n = 15) ІМТ = 29,91 \pm 0,91	14,18 \pm 2,12, p < 0,05	472,25 \pm 18,44, p < 0,01	16,21 \pm 1,27, p < 0,05	508,72 \pm 22,11, p < 0,05
МС (n = 14) ІМТ = 32,15 \pm 1,91	15,21 \pm 1,12, p < 0,05	480,41 \pm 24,23, p < 0,001	16,89 \pm 1,13, p < 0,05	501,72 \pm 22,11, p < 0,05
ЦД 2, вперше виявлений, (n = 22)	16,97 \pm 1,44, p < 0,05	437,65 \pm 24,81, p < 0,05	16,70 \pm 2,10, p < 0,05	562,42 \pm 34,61, p < 0,05
ЦД 2, тривалістю 1–5 років, (n = 18)	12,91 \pm 1,11, p > 0,05	349,67 \pm 21,78, p > 0,05	15,95 \pm 1,91, p < 0,05	513,34 \pm 24,61, p < 0,05
МС + ЦД 2, (n = 25)	16,39 \pm 2,09, p < 0,05	437,21 \pm 22,25, p < 0,05	16,71 \pm 2,01, p < 0,05	462,41 \pm 32,97, p < 0,05

Примітка. p — порівняно з групою умовно здорових людей (контрольна група).

Таблиця 3

Рівень естрадіолу, загального та вільного тестостерону у чоловіків, хворих на метаболічний синдром та ЦД 2 типу

Група обстежених	n	Вік	T вільний, пг/мл	T загальний, нмоль/л	Естрадіол, пмоль/л
Контроль (M \pm m)	14	55,29 \pm 6,12	16,7 \pm 2,10	19,9 \pm 1,81	0,14 \pm 0,02
МС (M \pm m)	15	51,13 \pm 3,91	4,98 \pm 0,61, p < 0,001	11,61 \pm 0,81, p < 0,001	0,15 \pm 0,03, p > 0,05
ЦД 2 типу (M \pm m)	21	58,12 \pm 3,21	6,80 \pm 0,71, p < 0,001	12,18 \pm 0,97, p < 0,001	0,12 \pm 0,03, p > 0,05
ЦД 2 типу + МС (M \pm m)	24	54,44 \pm 3,72	5,22 \pm 0,55, p < 0,001	10,26 \pm 1,92, p < 0,05	0,20 \pm 0,03, p \geq 0,25

Примітка. p — порівняно з контрольною групою.

Цитокіни займають особливе місце у формуванні різних проявів ЦД 2 типу. Так, наприклад, ІЛ-6 секретується багатьма типами клітин, зокрема макрофагами, ендотеліальними клітинами, міоцитами, фібробластами, ліпоцитами. Активну участь у диференціюванні моноцитів у макрофаги бере ІЛ-6, що стимулює експресію генів гепатоцитів і макрофагів, відповідальних за синтез білків гострої фази, сприяє посиленню синтезу TNF- α макрофагами при дії ліпополісахаридів, індукує проліферацію гладком'язових волокон судин, експресію на них адгезивних молекул ICAM-1, регулює розвиток гіпофіза, секрецію гормонів та механізми оборотного контролю функціонування гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної осі (ГГН-осі) тощо. Як показали результати нашого дослідження, в усіх групах обстежених був підвищений рівень TNF- α та ІЛ-6. А за даними літератури, підвищений вміст у крові ІЛ-6 є прогностичним маркером розвитку ЦД 2 типу, а в подальшому — і виникнення інфаркту міокарда [2]. На відміну від TNF- α , ІЛ-6 проявляє активність не лише локально, а й, що більш важливо, системно. Підвищений рівень TNF- α та ІЛ-6 мав прямий кореляційний зв'язок з індексом маси тіла та рівнем інсулінорезистентності. А TNF- α має прямий вплив на втрату жировими клітинами чутливості до інсуліну, що супроводжується пригніченням інсулінзалежної утилізації глюкози, розвитком гіперглікемії, підвищенням у крові вмісту інсуліну натще. До розвитку системної ІР шляхом індукції виходу вільних жирних кислот із ліпоцитів, пригнічення синтезу адипонектину та стимуляції гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної системи причетний TNF- α . Отримані нами дані збігаються з гіпотезою, що TNF- α є медіатором артеріальної гіпертензії, зумовленої ожирінням.

До цитокінів належить також і лептин, рівень секреції якого не залежить від характеру поширення підшкірної жирової клітковини людини, а залежить від розмірів адипоцитів: чим більші останні, тим активніше вони синтезують лептин. Дефіцит лептину не є етіологічним чинником розвитку ожиріння, а навпаки, у хворих з ожирінням визначається гіперлептинемія, що свідчить про розвиток резистентності до лептину. Але за нашими даними, його вірогідно підвищений рівень був лише в групі хворих на ЦД 2 типу з метаболічним синдромом. У пацієнтів з МС без ЦД ми спостерігали лише тенденцію до підвищення рівня лептину (табл. 1). За даними літератури, в разі збільшення концентрації прозапальних цитокінів активується біосинтез кортиколіберину та кортикотропіну [2, 4]. Збільшення синтезу АКТГ зумовлює активацію надниркових залоз і стимулює продукцію глюкокортикоїдів та пригнічує секрецію гонадотропінів і тестостерону (табл. 2), тоді як ІЛ-6 спроможний і прямо індукувати синтез кортикостероїдів наднирковими залозами. Отже, ІЛ-6 є стимулятором функціонування ГГН-осі і може розглядатися як необхідний елемент регуляції її активності, особливо в разі дії стресу на організм [4, 6].

Результати вивчення рівня гормонів показали, що у чоловіків, хворих на МС, був вірогідно підвищений рівень кортизолу та альдостерону, вміст інсуліну мав тенденцію до підвищення, що не зовсім відповідає даним літератури. Було вирішено розділити хворих з МС на дві групи залежно від індексу маси тіла, що дозволило зробити висновки: чим більше ІМТ, тим вищий рівень інсуліну. Для підтримки нормоглікемії у хворих на МС β -клітини підшлункової залози надмірно продукують інсулін. Мета гіперінсулінемії подолати інсулінорезистентність. Тому гіперінсулінемію, яку ми спостерігаємо в хворих на МС, можна прирівняти до маркерів інсулінорезистентності і вважати провісником початку ЦД. Ана-

логічні результати спостерігали у хворих на МС із ЦД 2 типу. Найбільш виражені зміни в рівнях гормонів спостерігали у хворих із вперше виявленим ЦД 2 типу, що можна пояснити декомпенсацією основного захворювання. Кортизол стимулює кортизолзалежну ліпопротеїдліпазу на капілярах жирових клітин верхньої половини тулуба, черевної стінки та вісцерального жиру, що призводить до збільшення його відкладень, розвитку гіпертрофії жирових клітин та адипозного ожиріння. Підвищений рівень альдостерону є однією з причин артеріальної гіпертензії (див. табл. 2).

Дослідження рівнів загального й вільного тестостерону в сироватці крові виявили зниження цих показників у чоловіків усіх груп порівняно з контрольними показниками (табл. 3). Більш виражені ознаки андрогенодефіциту спостерігали в обстежених чоловіків з МС та ЦД 2 типу, що, за даними літератури, є свідченням патогенетичної ролі дефіциту тестостерону в прогресуванні інсулінорезистентності у хворих з МС [7, 8]. Концентрація естрадіолу у обстежених чоловіків, хворих тільки на МС та тільки на ЦД 2 типу вірогідно не відрізнялася від показників контрольної групи. У чоловіків з поєднанням МС і ЦД 2 типу спостерігалася тенденція до збільшення показників естрадіолу, що може вказувати на підвищення реакції ароматизації тестостерону в надлишковій жировій тканині у даної групи пацієнтів.

Таким чином, підвищені рівні TNF- α та ІЛ-6 виявлено в усіх групах обстежених чоловіків. Показники TNF- α та ІЛ-6 мали прямий кореляційний зв'язок з індексом маси тіла та величиною інсулінорезистентності.

У чоловіків, хворих на МС, МС та ЦД 2 типу був вірогідно підвищений рівень кортизолу, альдостерону, АКТГ та інсуліну. Рівень інсуліну та АКТГ прямо пропорційно залежав від індексу маси тіла.

Проведені обстеження свідчили про наявність андрогенодефіциту в усіх групах пацієнтів. Виявлено тенденцію до підвищення рівня естрадіолу у чоловіків з МС за розвитку ЦД 2 типу.

Література

1. Kong A.P., Chan N.N., Chan J.C. // *Curr. Diabet. Rev.* – 2006. – Vol. 2, № 4. – P. 397–407.
2. Визур В.А., Березин А.Е. // *Укр. мед. часопис.* – 2008. – XI / XII. – С. 53–61.
3. Krug A. W., Ehrhart-Bornstein M. // *Horm. Metab. Res.* – 2008. – Vol. 40, № 8. – P. 515–517.
4. Аметов А.С. // *Тер. архив.* – 2002. – Т. 74, № 10. – С. 5–7.
5. Bakris G.L. // *J. Manag. Care. Pharm.* – 2007. – Jun. – 13 (5 Suppl.). – P. 3–5.
6. Anagnostis P., Athyros V.G., Tziomalos K. et al. // *Clin Endocrinol. Metab.* – 2009. – Vol. 94, № 8. – P. 2692–2701.
7. Dandona P., Dhindsa S., Chandel A. et al. // *Postgrad Med.* – 2009. – Vol. 121, № 3. – P. 45–51.
8. Laaksonen D. E., Niskanen L., Punnonen K. et al. // *Diabet. Care.* – 2004. – Vol. 27. – № 5. – P. 1036–1041.