

УДК - 616.12-008.331.1+616-56.5]--018.74-085.357-053.7

ПОКАЗАТЕЛИ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ, УРОВНИ АДИПОКИНОВ И МАРКЕРЫ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У МОЛОДЫХ ПАЦИЕНТОВ С АБДОМИНАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ В СОЧЕТАНИИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Сумеркина В.А., Чулков В.С., Верейна Н.К., Чулков В.С.

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, Россия (454092, Челябинск, ул. Воровского, 64)e-mail: vschulkov@rambler.ru

Проведена оценка показателей инсулинорезистентности, уровней лептина, адипонектина, ингибитора активатора плазминогена 1-го типа, ангиотензина II и эндотелина у молодых пациентов в возрасте 20–44 лет с абдоминальным ожирением и артериальной гипертензией. У молодых пациентов с абдоминальным ожирением в сочетании с артериальной гипертензией в сравнении с изолированной артериальной гипертензией и изолированным абдоминальным ожирением выявлены дислипидемия, лабораторные признаки инсулинорезистентности, установлен дисбаланс адипокинов в виде повышения лептина и ингибитора активатора плазминогена 1-го типа, а также снижения адипонектина. Наиболее выраженные признаки дисфункции эндотелия, проявляющиеся достоверным повышением эндотелина и ангиотензина II, обнаружены среди пациентов с изолированной артериальной гипертензией в сравнении с лицами с изолированным абдоминальным ожирением и абдоминальным ожирением в сочетании с артериальной гипертензией.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ожирение, метаболический синдром, лептин, адипонектин, эндотелиальная дисфункция, эндотелин, ангиотензин II, ингибитор активатора плазминогена 1-го типа

INSULIN RESISTANCE, ADIPOKINES LEVELS AND MARKERS OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN YOUNG PATIENTS WITH ABDOMINAL OBESITY AND HYPERTENSION

Sumerkina V.A., Chulkov V.S., Vereina N.K., Chulkov V.S.

Chelyabinsk, South Ural State Medical University, e-mail: vschulkov@rambler.ru

We presented evaluation indicators of insulin resistance, leptin, adiponectin, plasminogen activator inhibitor type 1, angiotensin II and endothelin in young adults aged 20-44 years with abdominal obesity and hypertension. In young patients with abdominal obesity and hypertension in comparison with the isolated hypertension and isolated abdominal obesity identified dyslipidemia, insulin resistance, adipokines disbalance with increased levels of leptin and plasminogen activator inhibitor type-1 and decreased level of adiponectin. In patients with isolated hypertension we have found laboratory signs of endothelial dysfunction with increased levels of endothelin and angiotensin II in comparison with abdominal obesity and abdominal obesity with hypertension.

Keywords: hypertension, obesity, metabolic syndrome, leptin, adiponectin, endothelial dysfunction, endothelin, angiotensin II, plasminogen activating inhibitor-1 (PAI-1)

Актуальность

Абдоминальное ожирение (АО) ассоциировано с устойчивостью периферических органов к воздействию инсулина и нарушением утилизации жирных кислот, что часто приводит к развитию сахарного диабета (СД) 2-го типа [1, 4]. Инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, гипергликемия, а также гиперпродукция жировой тканью адипокинов также могут привести к дисфункции эндотелия, нарушению липидного профиля, артериальной гипертензии (АГ) и сосудистому воспалению, что способствует развитию атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [4, 5, 6, 7, 9]. Подобные изменения можно также наблюдать у лиц с АО, не имеющих избыточной массы тела [10].

Перспективной представляется доклиническая диагностика вышеуказанных изменений у лиц молодого возраста с целью своевременной коррекции отдельных компонентов метаболического синдрома (МС) и разработки дальнейших мероприятий, направленных на уменьшение заболеваемости и смертности, связанных с СД и ССЗ [2, 8].

Цель

Оценить показатели инсулинорезистентности, уровни адипокинов и маркеры дисфункции эндотелия у молодых пациентов в возрасте 20–44 лет с изолированным абдоминальным ожирением, изолированной артериальной гипертензией, а также с абдоминальным ожирением в сочетании с артериальной гипертензией.

Материалы и методы

Тип исследования: поперечный срез. Источниковая популяция: пациенты, обратившиеся к кардиологу или терапевту в поликлинику МБУЗ «Городская клиническая больница № 11» г. Челябинска за период 2013–2015 гг. Метод выборки: сплошной по мере обращаемости. Критерии включения: наличие абдоминального ожирения и/или артериальной гипертензии, возраст от 20 до 44 лет, согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: симптоматические артериальные гипертензии, III стадия АГ, сахарный диабет, онкологические заболевания на момент обследования либо в анамнезе; туберкулез, ВИЧ-инфекция, вирусные гепатиты, психические заболевания, декомпенсированные ССЗ, прием гормональных препаратов, беременность и период лактации.

В исследование включено 154 пациента (79 мужчин и 75 женщин), которые были разделены на 4 группы: 1-я группа – с АГ на фоне АО (n=35), 2-я группа – с изолированной АГ (n=25), 3-я группа – с изолированным абдоминальным ожирением (n=22), 4-я группа — практически здоровые (контрольная группа) (n=72). Группы были сопоставимы по полу и возрасту.

Диагнозы абдоминального ожирения и артериальной гипертензии устанавливались согласно Национальным рекомендациям Российского кардиологического общества [3] и Российского медицинского общества по артериальной гипертензии [4]. Исследование выполнено в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы научных и медицинских исследований с участием человека» от 1964 г. с дополнениями 2000 г., «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003 г., Национальным стандартом РФ «Надлежащая клиническая практика» (2005). Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании. План исследования был одобрен этическим комитетом

ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 11 от 09.11.2013).

Биохимические показатели (концентрацию глюкозы, общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой плотности (Хс-ЛПВП), триглицеридов) определяли с помощью наборов реагентов «Ольвекс Диагностикум». Концентрацию холестерина липопротеидов низкой плотности (Хс-ЛПНП) рассчитывали по формуле Фридвальда. Всем пациентам определяли уровень инсулина крови (набор реагентов Monobind, США) с расчетом индекса НОМА-IR; определяли концентрацию лептина (набор реагентов DBC, Канада), адипонектина (набор реагентов AssayPro, США), ингибитора активатора плазминогена 1 типа (PAI-1) (набор реагентов Bender MedSystems, Австрия), ангиотензина II (набор реагентов RayBiotech, США) и эндотелина (набор реагентов RayBiotech, США) в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа в соответствии с инструкцией фирм-производителей наборов реагентов.

Статистический анализ данных проводился при помощи пакета статистических программ STATISTICA 10,0 (StatSoftInc., 2011, США). Применялись критерии Стьюдента, Манна—Уитни, хи-квадрат (χ^2) в зависимости от типа данных и характера распределения. Данные в тексте представлены в виде средней арифметической и ее среднеквадратичного отклонения ($M \pm \sigma$) – при параметрическом распределении; медианы и интерквартильного размаха (Me ; 25-75%) – при непараметрическом распределении. Для всех видов анализа статистически достоверными считались значения $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Результаты биохимического профиля крови в исследуемых группах представлены в таблице 1.

Таблица 1

Показатели биохимического профиля крови у пациентов в исследуемых группах

Показатель ($M \pm \sigma$)	Группа 1 (n=35)	Группа 2 (n=25)	Группа 3 (n=22)	Группа 3 (n=74)
Глюкоза крови, ммоль/л	6,17±1,77 * ***	5,16±0,47 **	5,00±0,50	5,03±0,44
Общий холестерин, ммоль/л	5,92±1,11 *	5,00±1,09 **	4,70 ± 0,51	4,57±0,47
Хс-ЛПНП, ммоль/л	3,54±1,21 * ***	2,65±0,92 **	2,31 ± 0,34	2,10±0,54
Хс-ЛПВП, ммоль/л	1,49±0,39	1,95±0,59	2,01 ± 0,74	2,10±0,55
Триглицериды, ммоль/л	1,95±0,85 * ***	1,02±0,53 **	0,85 ± 0,34	0,85±0,40

Примечание: * $p_{1-4} < 0,05$, ** $p_{2-4} < 0,05$.

У пациентов в группе 1 оказались выше показатели глюкозы, общего холестерина и Хс-ЛПНП по сравнению с группой 2 и контрольной группой. В группе 2 отмечены более

высокие показатели общего холестерина за счет Хс-ЛПНП и триглицеридов по сравнению с контрольной группой. У пациентов группы 1 в сравнении с группами 2–4 выявлялись более высокие уровни инсулина крови (16,1 (10,0–25,3); 10,2 (8,2–17,9); 8,4 (7,0–11,5) и 10,3 (7,1–20,3) мкМЕ/л соответственно, $p_{1-2,3,4}<0,05$) и оказался выше индекс НОМА-IR (5,76±1,45; 4,75±1,75; 4,50±1,24 и 2,11±0,49 соответственно, $p_{1-2,3,4}<0,05$), отражающий наличие инсулинорезистентности.

Уровни адипокинов и маркеров дисфункции эндотелия представлены в таблице 2.

Таблица 2

Уровни адипокинов и маркеров дисфункции в исследуемых группах

Показатель	Группа 1 (n=35)	Группа 2 (n=25)	Группа 3 (n=22)	Группа 3 (n=74)
Лептин, нг/мл (M±σ)	35,9±25,5 *	16,3±10,6	18,1±12,8	11,8±9,4
Адипонектин, нг/мл (M±σ)	7,8±4,8 *	12,2±7,4	13,5±4,3	11,8±4,9
РАI-1, нг/мл (M±σ)	456,0±186,9 *	418,4±189,1	374,1±157,1	316,2±145,5
Ангиотензин II, пг/мл (Me; 25–75%)	25,7; 7,4–46,5	86,4; 44,6–89,6 **	5,9; 4,2–9,6	3,2; 0,39–11,1
Эндотелин, фмоль/мл (Me; 25–75%)	0,55; 0,34–2,3	3,2; 0,39–11,1 *	0,50; 0,41–1,90	0,47; 0,29–1,68

Примечание: * $p_{1-2,3,4}<0,05$, ** $p_{2-1,3,4}<0,05$.

Уровень лептина оказался выше у пациентов группы 1 по сравнению с пациентами из других групп. В то же время уровень адипонектина оказался ниже среди пациентов в группе 1 по сравнению с другими группами. В работах различных авторов была показана положительная корреляция концентрации лептина и отрицательная корреляция концентрации адипонектина в крови с такими состояниями, как инсулинорезистентность, метаболический синдром, сахарный диабет 2-го типа [1]. В нашем исследовании у молодых пациентов с абдоминальным ожирением в сочетании с артериальной гипертензией, полностью соответствующим по критериям метаболическому синдрому [4], обнаружено повышение лептина и снижение адипонектина в крови. В этой же группе по сравнению с пациентами с изолированными компонентами МС и контрольной группой выявлены наиболее высокие уровни РАI-1, который, с одной стороны, является адипокином и маркером дисфункции эндотелия, а с другой – фактором, ингибирующим активность ферментов фибринолитической системы.

Наиболее чувствительными маркерами дисфункции эндотелия являются компоненты, непосредственно вырабатываемые сосудами. К таким факторам относятся эндотелин, оксид азота, ангиотензин II и т.д. В нашем исследовании наиболее высокие

уровни ангиотензина II и эндотелина выявлены среди пациентов с изолированной АГ по сравнению с другими группами.

Таким образом, в нашем исследовании у молодых пациентов с абдоминальным ожирением в сочетании с артериальной гипертензией были обнаружены дислипидемия, признаки инсулинорезистентности в сочетании с повышением уровня лептина и снижением адипонектина. В то же время у молодых пациентов с изолированной артериальной гипертензией, несмотря на отсутствие выраженных метаболических нарушений, выявлялись признаки эндотелиальной дисфункции в виде повышения уровней эндотелина и ангиотензина II.

Выводы

1. У молодых пациентов в возрасте 20–44 лет с абдоминальным ожирением в сочетании с артериальной гипертензией в сравнении лицами с изолированной артериальной гипертензией и изолированным абдоминальным ожирением выявлены дислипидемия, лабораторные признаки инсулинорезистентности, установлен дисбаланс адипокинов в виде повышения лептина и ингибитора активатора плазминогена 1-го типа, а также снижения адипонектина.

2. Наиболее выраженные признаки дисфункции эндотелия, проявляющиеся статистически значимым повышением эндотелина и ангиотензина II, обнаружены среди пациентов с изолированной артериальной гипертензией.

Список литературы

1. Бояринова М.А. Адипокины и кардиометаболический синдром / М.А. Бояринова, О.П. Ротарь, А.О. Конради // Артериальная гипертензия. — 2014. — Т. 20. — № 5. — С. 422–432.
2. Вереина Н.К. Ацетилсалициловая кислота – «палитра возможностей» в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний / Н.К. Вереина, В.С. Чулков // Русский медицинский журнал. – 2015. — № 5. – С. 288–292.
3. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2010. — № 6. — Приложение 2. — С. 3–32.
4. Рекомендации по ведению больных артериальной гипертензией с метаболическими нарушениями. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии // Кардиологический вестник. – 2014. — № 1. – 103 с.
5. Сумеркина В.А. Гендерные особенности системы свертывания крови, углеводного и липидного обмена при метаболическом синдроме и изолированном абдоминальном

ожирении / В.А. Сумеркина, Вл.С. Чулков // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – Т. 16. — № 5(4). — 2014. – С. 1422–1426.

6. Сумеркина В.А. Состояние системы гемостаза у пациентов с метаболическим синдромом / В.А. Сумеркина, Вл.С. Чулков, В.С. Чулков // Здоровье и образование в XXI веке. – 2014. — № 16 (4). – С. 85–88.

7. Чулков Вл. С. Частота неалкогольной жировой болезни печени у молодых пациентов с абдоминальным ожирением на фоне артериальной гипертензии / Вл.С. Чулков, В.А. Сумеркина, О.С. Абрамовских, В.С. Чулков // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2014. — № 111 (11). – С. 42–45.

8. Шапошник И.И. Артериальная гипертензия в молодом возрасте / И.И. Шапошник, С.П. Сеницын, В.С. Бубнова, В.С. Чулков // М.: «МЕДПРАКТИКА-М», 2011. – 140 с.

9. Bayturan O. The metabolic syndrome, its component risk factors, and progression of coronary atherosclerosis / O. Bayturan, E.M. Tuzcu, A. Lavoie et al. // Arch. Intern. Med. – 2010. – Vol. 170. – P. 478–484.

10. Yaghootkar H. Genetic evidence for a normal-weight «metabolically obese» phenotype linking insulin resistance, hypertension, coronary artery disease, and type 2 diabetes / H. Yaghootkar, R.A. Scott, C.C. White et al. // Diabetes. – 2014. – Vol. 63. – P. 4369–4377.

Рецензенты:

Сеницын С.П., д.м.н., заведующий кафедрой факультетской терапии, ГБОУ ВПО «Южно-Уральский Государственный Медицинский Университет» Минздрава России, г. Челябинск;

Савочкина А.Ю., д.м.н., профессор кафедры микробиологии, иммунологии, вирусологии и клинической лабораторной диагностики ГБОУ ВПО «Южно-Уральский Государственный Медицинский Университет» Минздрава России, г. Челябинск.