

# Гормональные и метаболические нарушения в постпрандиальном периоде при ожирении у лиц молодого возраста

Е.В. Бирюкова, И.В. Дворяшина\*, Т.А. Литвинова

Московский государственный медико-стоматологический университет,

\*Северный государственный медицинский университет

Эпидемиологические исследования последних лет свидетельствуют об увеличении числа больных ожирением не только среди взрослого населения, но и, что особенно тревожит, среди лиц, не достигших 18 лет [1,3,8]. Около 25% молодых людей в возрасте 15-20 лет уже имеют избыточный вес. Большинство подростков сохраняют и даже увеличивают избыточный вес во взрослом периоде жизни [9]. Избыточное накопление жировой ткани у подростков усугубляет в последующем имеющиеся метаболические нарушения, способствуют иногда возникновению даже в молодом возрасте коронароваскулярных заболеваний, особенно часто возникающих, если ожирение развивается у детей до 13 лет [10].

Окончательное формирование метаболического статуса организма обычно происходит в период полового созревания. Характеристика состояний углеводного и липидного обмена у подростков и в раннем постпубертатном возрасте, когда ещё не закрепились обменные нарушения и не развились метаболические заболевания, даёт возможность уточнить некоторые первичные причины избыточного накопления жира в организме и развития ожирения, что может быть использовано в подборе адекватной терапии. При ожирении у лиц молодого возраста, особенно в период полового созревания, помимо роли центральных регуляторных механизмов, приводящих к первичной гиперфагии и к ожирению, не меньшее значение отводится состоянию периферических тканей и органов.

Важную роль при этом имеют изменения липид-транспортной системы, особенно при сочетании с инсулинорезистентностью, гиперинсулинемией. Состояние липид-транспортной системы у подростков с ожирением мало изучено. При ожирении в молодом возрасте обычно отсутствуют значимые липид-транспортные нарушения плазмы в состоянии натощак. Вместе с тем, хорошо известно, что большую часть жизни человек проводит именно в состоянии после приема пищи, а не натощак. Для диагностики скрытых форм нарушений в спектре липопротеидов и их гормональных регуляторов целесообразным представ-

ляется изучение метаболических процессов в условиях функциональных нагрузочных тестов, также как используется глюкозо-толерантный тест для характеристики состояния углеводного обмена. Результаты, получаемые при применении пищевой жировой нагрузки (ПЖН), более точно и полно отражают динамическое состояние механизмов, регулирующих обмен липопротеидов [12].

Целью нашего исследования явилось изучение состояния углеводного и липидного обмена у больных ожирением молодого возраста при проведении функциональных тестов в постпрандиальном периоде.

## Материалы и методы

В исследование было включено 42 больных с гипоталамическим синдромом пубертатного и постпубертатного периодов мужского и женского пола (22 и 20 соответственно) с избыточной массой тела и ожирением в возрасте 17 до 26 лет.

У всех больных после проведения клинического и лабораторно-инструментального обследования были исключены варианты ожирения другого генеза.

Критериями включения в исследование являлись: возраст 17-26 лет, развитие заболевания в пубертатный или постпубертатный периоды, ИМТ 28-39,9 кг/м<sup>2</sup>, характерные клинические симптомы заболевания. Критерии исключения: морбидное ожирение (ИМТ более 40 кг/м<sup>2</sup>), нарушение толерантности к глюкозе. В исследование не включали пациентов, принимавших аноректики, имевших булимию, психические заболевания.

Группу 1 составили 20 больных с ИМТ  $33,40 \pm 0,8$  кг/м<sup>2</sup>, группу 2 составили 22 больных с ИМТ  $35,30 \pm 1,3$  кг/м<sup>2</sup>. В качестве группы контроля обследовали 30 здоровых лиц в возрасте от 17 до 24 лет с ИМТ  $22,4 \pm 0,5$  кг/м<sup>2</sup>.

Для определения характера распределения подкожно-жировой клетчатки использовали показатель соотношения объемов талии и бедер (ОТ/ОБ). Абдоминальная форма ожирения определялась при величине соотношения ОТ/ОБ у юношей и девушек более 0,9 и 0,85 соответственно.

Всем обследованным проводился стандартный глюкозотолерантный тест (СГТТ). Результаты СГТТ оценивали на основании рекомендации ВОЗ. В группе 1 в ходе СГТТ до и через 2 часа после приема глюкозы (75 г) определяли гликемию и содержание иммунореактивного инсулина (ИРИ). Рассчитывался индекс инсулинорезистентности (ИИР), по соотношению уровней глюкозы (в мг%) к ИРИ (мкЕД/мл), измеренных в состоянии обследуемого натощак [4].

В группе 2 использовалась модифицированная методика проведения стандартной одноразовой пищевой жировой нагрузки (ПЖН), предложенная J.R. Patsch с соавторами [8].

Она состояла в приеме 20% сметаны из расчета 130 г жира на 2 м<sup>2</sup> поверхности тела. Жировая нагрузка выполнялась в утренние часы, с приемом сметаны в одно и то же время — с 8 до 9 часов. В течение последующих 9 часов все обследуемые не принимали никакой пищи. Забор крови для исследования основных параметров липидного спектра (холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП), аполипопротеинов А1 и В (апо-А1 и апо-В)) производили из локтевой вены утром натощак и через 3, 9 часов после приема жира. Оценка показателей липидного профиля проводилась согласно Европейским рекомендациям 111 пересмотра 2003 г. [11].

Содержание ХС и ТГ определяли с помощью ферментативных тестов фирмы «Randox» на автоанализаторе «Centrifichem-600», ХС-ЛПВП — после осаждения из плазмы липопротеидов низких и очень низких плотностей фосфорно-вольфрамовой кислотой. Определение в плазме содержания апо-А1 и апо-В проводили методом количественного «ракетного» иммуноэлектрофореза с применением антисывороток. Измерение концентрации глюкозы проводилось глюкозооксидазным методом, ИРИ — методом радиоиммунологического анализа с помощью наборов антисывороток «рио-Инс-ПГ» в соответствии с инструкцией.

Результаты исследования обработаны с помощью пакета прикладных программ Statistica и табличного процессора Microsoft Excel for Windows. Данные представлены в виде средних арифметических значений и ошибки среднего ( $M \pm m$ ). Достоверность различий оценивали по критерию t Стьюдента для независимых выборок и по критерию Вилкоксона. Проводили корреляционный анализ, уровень значимости считали достоверным при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Анализ показателей СГТТ показал, что у всех обследованных больных была нормальная толерант-

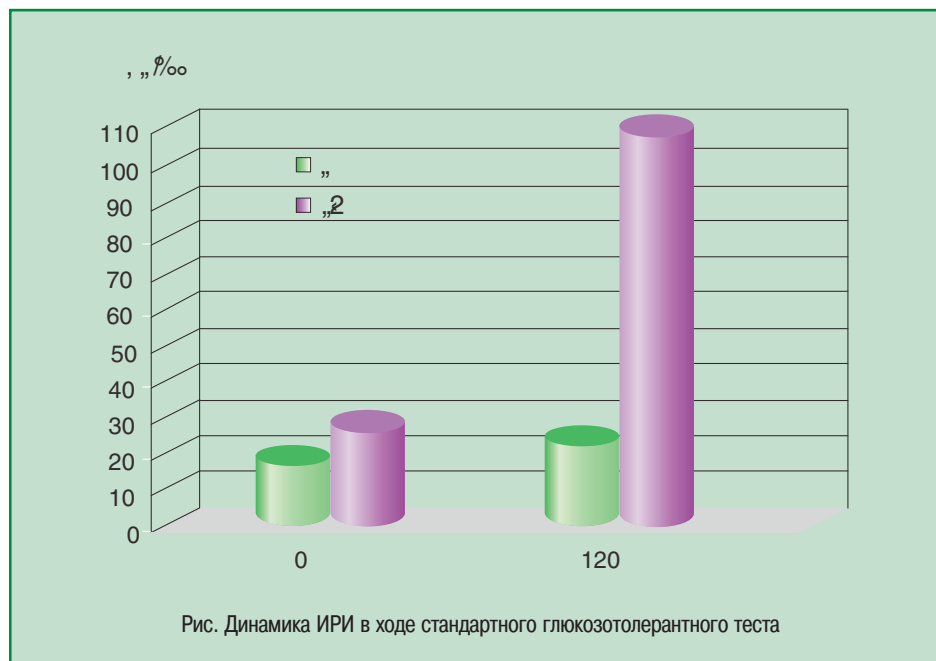


Рис. Динамика ИРИ в ходе стандартного глюкозотолерантного теста

ность к глюкозе. Вместе с тем, у больных группы 1 средний базальный уровень ИРИ в плазме достоверно превысил величину ИРИ в группе контроля ( $25,14 \pm 8,5$  мкЕД/мл,  $14,65 \pm 2,92$  мкЕД/мл соответственно,  $p < 0,001$ ). Оценка стимулированной секреции инсулина у больных группы 1 показала, что под влиянием нагрузки глюкозой у большинства больных группы 1 наблюдалась гиперсекреция инсулина по сравнению с группой контроля (рис.).

Хорошо известно о патологических последствиях длительной эндогенной гиперинсулинемии (ГИ). Проведенные ранее нами исследования показали, что независимо от степени ожирения у подростков отмечалась тесная взаимосвязь ГИ и артериальной гипертензии [2]. По мере стабилизации артериальной гипертензии наблюдалось наибольшее повышение инсулинового секреторного ответа на введение глюкозы.

Механизмы возможной зависимости артериальной гипертензии от ГИ широко изучаются. Имеются данные, согласно которым длительная ГИ повышает периферическую резистентность сосудов, стимулируя поглощение натрия и кальция стенкой сосудов, активный клеточный рост и пролиферацию гладкомышечных клеток, фибробластов сосудов, синтез коллагена с повышением чувствительности к прессорным факторам. Гипертензивный эффект ГИ может реализовываться и через повышение реабсорбции натрия в проксимальных почечных канальцах с последующим снижением экскреции натрия почками, путем повышения активности в организме симпатической нервной системы и ангиотензина II [5,7].

Отрицательные метаболические последствия хронической ГИ касаются также обмена липидов, приводят к развитию атерогенных изменений. В норме обмен липидов, особенно после приема пищи во многом регулируется инсулином. Адипоцит имеет внутриклеточную липазную систему, предназначенную для депонирования триглицеридов. В постпрандиальный период, инсулин, снижая концентрацию цАМФ, по-

Таблица

**Динамика показателей липидного обмена в ходе пищевой жировой нагрузки у больных ожирением ( $M \pm m$ )**

| Показатели,<br>мг/дл | До ПЖН          |               | Через 3 часа после ПЖН |               | Через 9 часов после ПЖН |                |
|----------------------|-----------------|---------------|------------------------|---------------|-------------------------|----------------|
|                      | Группа контроля | Группа №2     | Группа контроля        | Группа №2     | Группа контроля         | Группа №2      |
| ХС                   | 149,7 ± 3,5     | 181,1 ± 9,4a  | 141,7 ± 3,4*           | 175,0 ± 8,4   | 151,6 ± 5,3             | 183,9 ± 9,7_   |
| ТГ                   | 72,2 ± 6,1      | 135,7 ± 14,1a | 149,9 ± 12,8*          | 239,4 ± 23,3* | 54,3 ± 4,3**_           | 196,5 ± 37,1__ |
| ХС-ЛПВП              | 48,2 ± 2,1      | 36,1 ± 1,6a   | 46,7 ± 2,0             | 32,6 ± 1,5*   | 44,4 ± 2,8              | 35,1 ± 1,4     |
| Апо-А1               | 132,0 ± 2,7     | 113,6 ± 3,9a  | 144,1 ± 3,4*           | 114,4 ± 2,8   | 137,6 ± 4,2**           | 115,4 ± 3,2    |
| Апо-В                | 82,4 ± 3,3      | 115,3 ± 6,7a  | 95,4 ± 2,9*            | 137,6 ± 7,9*  | 82,8 ± 6,5__            | 130,8 ± 10,8*  |

Примечание. <sup>a</sup> -  $p < 0,01$  достоверность различий по сравнению с контрольной группой,

\* - достоверность различий по сравнению с исходным уровнем: \* -  $p < 0,01$ , \*\* -  $p < 0,05$

<sup>o</sup> - по сравнению с уровнем 3 часа: <sup>o</sup> -  $p < 0,01$ , <sup>oo</sup> -  $p < 0,05$ .

давляет активность гормон-чувствительной липазы и ингибирует гидролиз ТГ в жировой ткани. Кроме того, инсулин, стимулируя липопротеинлипазу печени и жировой ткани, вызывает гидролиз ТГ, транспортирующихся в составе хиломикронов и ЛПОНП, до свободных жирных кислот (СЖК) и глицерина, которые активно используются этими тканями.

ГИ и инсулинорезистентность (ИР) вызывают избыточный гидролиз ТГ жировой ткани и накопление в плазме СЖК, что усугубляет ИР. Наиболее активно эти процессы протекают в висцеральной жировой ткани, характеризующейся высокой метаболической активностью. Повышенный уровень СЖК нарушает процессы гликолиза в мышцах. При ГИ выраженные изменения происходят и в обмене липопротеидов: увеличивается синтез ЛПОНП в печени, нарушается их катаболизм, уменьшается образование ЛПВП. По мере дальнейшего прогрессирования ожирения адипоциты становятся все более резистентными к действию инсулина.

У всех обследованных нами больных при нормальной толерантности к глюкозе было обнаружено более высокое содержание инсулина в плазме. Поскольку величина гликемии у обследованных больных как натощак, так и при стимуляции глюкозой была на уровне показателей группы контроля, а содержание инсулина было повышено, можно говорить об инсулинорезистентном состоянии. ГИИ является показателем, характеризующим степень ИР [4]. У больных группы 1 в сравнении с группой контроля отмечалась более низкая величина ГИИ ( $3,34 \pm 0,9$ ,  $12,6 \pm 1,8$ , соответственно), что свидетельствует о снижении чувствительности к инсулину, которая компенсируется ГИ.

В исследованиях, проведенных нами ранее, оценивалась динамика индекса С-пептид/ИРИ (Сп/ИРИ) в ходе СГТТ у больных гипоталамическим синдромом пубертатно-юношеского периода [2]. Как известно, величина индекса Сп/ИРИ, характеризует инсулин-рецепторное взаимодействие в гепатоцитах и метаболический клиренс инсулина в печени. У всех обследованных больных как в базальных условиях, так и на

протяжении всего СГТТ отмечалось достоверное снижение индекса Сп/ИРИ в сравнении с группой контроля, что также свидетельствует о ИР.

Под влиянием ПЖН у всех обследованных больных группы 2 наблюдалась посталиментарная липемия различной степени выраженности (табл. 1). У больных группы 2 выявлены достоверно повышенные базальные уровни ХС, ТГ, апо-В ( $p < 0,01$ ) и сниженные уровни ХС-ЛПВП и апо-А1 ( $p < 0,01$ ) в сравнении с показателями группы контроля. Через 9 часов ПЖН у больных группы 2 наблюдали повышение уровня ТГ на 44,8% по сравнению с исходным уровнем ( $p < 0,05$ ). В то время, как в контрольной группе уровень ТГ в конце ПЖН снизился на 24,8% в сравнении с исходным ( $p < 0,05$ ). К 3 часу ПЖН у больных группы 2 на 9,7% достоверно снижался уровень ХС-ЛПВП в сравнении с базальным уровнем. В контрольной группе отсутствовали достоверные изменения этого показателя на протяжении всей пробы.

Анализ изменений показателей аполипопротеидного спектра, выявил следующие закономерности (табл.). Уровень апо-А1 у больных группы 2 не менялся на протяжении всей пробы, в то время как в группе контроля наблюдали статистически значимое повышение к 3 часу ПЖН на 9,2% ( $p < 0,01$  к базальному уровню). Также, в ходе ПЖН наблюдалась различная динамика апо-В у больных группы 2 и контрольной группы. У здоровых лиц уровень апо-В достоверно не изменялся под влиянием ПЖТ. Вместе с тем, в группе 2 отмечали возрастание уровня апо-В к 9 часу пробы на 13,4% от исходного ( $p < 0,01$ ).

Изменение показателей липидного спектра под влиянием ПЖН во 2-ой группе свидетельствовали о нарушении толерантности к жиру в сравнении с контрольной группой, что характеризовалось следующим: 1) отсутствием «гипотриглицеридемического» (по отношению к базальному уровню ТГ) состояния через 9 часов после липидной нагрузки; 2) отсутствием повышения апо-А1 на всем протяжении исследования; 3) сохранением повышенного уровня апо-В через 9 часов после ПЖН в сравнении с базальным уровнем;

4) достоверное снижение содержания ХС-ЛПВП через 3 часа после приема жира.

Постпрандиальные нарушения в липопротеидном и аполипопротеиновом спектрах плазмы у больных ожирением имели четкую атерогенную направленность и характеризовались, прежде всего, более выраженной и длительной гипертриглицеридемией, а также недостаточным снижением уровня апо-В и отсутствием повышения уровня апо-А1 после приема жира.

Изменения уровня ИРИ под влиянием ПЖН у больных группы 2 отличались от динамики показателей группы контроля. В контрольной группе величина ИРИ к 3 часу исследования возросла с  $5,1 \pm 0,5$  мкЕД/мл до  $9,04 \pm 1,1$ , а после ПЖН отмечалось снижение уровня ИРИ до  $4,4 \pm 0,6$  мкЕД/мл. У больных группы 2 к 3 часу нагрузки жиром наблюдались аналогичные изменения: повышение уровня ИРИ от  $15,7 \pm 2,2$  мкЕД/мл до  $26,5 \pm 3,6$ . Однако, в конце ПЖН уровень ИРИ не снизился до исходных значений, как у лиц контрольной группы, длительно сохранялась гиперинсулинемия —  $20,3 \pm 1,9$  мкЕД/мл ( $p < 0,05$  в сравнении с исходным уровнем).

При проведении корреляционного анализа были выявлены положительные связи между величиной ОТ/ОБ и уровнем ТГ в состоянии натощак ( $r = +0,68$ ), через 3 часа после ПЖН — ( $r = +0,74$ ), через 9 часов — ( $r = +0,55$ ). Уровень апо-В и апо-В/А1 после ПЖН также были статистически значимо связаны с ИТБ положительными корреляционными связями.

Таким образом, результаты исследования с ПЖН показали, что у больных с ожирением в молодом возрасте при нормальной толерантности к глюкозе и ИР выявляется нарушенная толерантность к жиру, постпрандиальная дислипидемия.

Наличие длительной гипертриглицеридемической реакции при проведении ПЖН у обследованных больных объясняется выявленными у них гормонально-метаболическими расстройствами. В условиях ИР недостаточно активируется липопротеинлипаза и снижается клиренс ТГ-транспортирующих частиц. В постабсорбтивном периоде при наличии увеличенных абдоминальных депо с высокой активностью липолиза, продолжающееся избыточное выделение СЖК вызывает снижение клиренса инсулина в печени и, возможно, расстройства секреции инсулина, т.е. нараста-

ет степень выраженности ГИ и ИР. Активное окисление липидов в эту фазу значительно угнетает гликолиз и также способствует ИР. К тому же, в условиях достатка СЖК и ГИ печень продолжает синтезировать ЖК, ТГ и секретировать ЛПОНП в циркуляцию, что поддерживает гипертриглицеридемию. Снижение уровня ХС-ЛПВП после приема жира может являться следствием нарушенного катаболизма ЛПОНП и, следовательно, недостаточного образования ЛПВП.

Постпрандиальная гиперлипидемия, также как и постпрандиальная гипергликемия может быть включена в число факторов риска развития метаболических нарушений, приводящих к сердечно-сосудистым заболеваниям [6]. Нарушения жирового обмена, несомненно, усугубляют проявления ИР, а хроническая эндогенная ГИ в конечном итоге приводит к нарушению толерантности к глюкозе, развитию сахарного диабета. Выраженность метаболических нарушений во многом определяет клиническую картину заболевания, его течение и дальнейший прогноз.

Таким образом, при ожирении молодого возраста в состоянии натощак и в условиях функциональных тестов выявляется комплекс взаимосвязанных метаболических расстройств, предопределяющих развитие метаболических заболеваний. Нарушения жирового и углеводного обмена при гипоталамическом синдроме пубертатно-юношеского периода можно расценивать как один их этапов формирования у них метаболического инсулинорезистентного синдрома.

### Выводы

1. У больных ожирением молодого возраста на фоне нормальной толерантности к глюкозе имеет место гиперинсулинемия и инсулинорезистентность.

2. Под влиянием ПЖН у больных ожирением молодого возраста развивается постпрандиальная дислипидемия, которая проявляется длительной гипертриглицеридемией, снижением ХС-ЛПВП, отсутствием повышения величины апо-А1 и недостаточным снижением апо-В.

3. При ожирении молодого возраста в состоянии натощак и в условиях функциональных тестов выявляется комплекс взаимосвязанных нарушений углеводного и жирового обмена, влияющих на прогноз заболевания.

### Литература

- Гинзбург М.М., Крюков Н.Н. Эпидемиология ожирения. В кн.: Ожирение. Влияние на развитие метаболического синдрома. Профилактика и лечение. — М. — Медпрактикум 2002; 10-19.
- Мальгина Е.В. Гормонально-метаболические нарушения у больных пубертатно-юношеским дислипидемизмом, протекающим с артериальной гипертензией и методы их коррекции // Дисс. канд. мед. наук. — Москва. — 1992.
- Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. Ожирение: эпидемиология, классификация, патогенез, клиническая симптоматика и диагностика. В кн.: Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты / Под ред. Дедова И.И., Мельниченко Г.А. — М. — Медицинское информационное агентство, 2004; 16-42.
- Caro J.F. Insulin resistance in obese and nonobese man // J. Clin. Endocrin. Metab. — 1991. — V. 73, №4. — P. 691-695.
- Csabi G., Molnar D., Hartmann et al. Urinary sodium excretion: association with hyperinsulinaemia, hypertension and sympathetic nervous system activity in obese and control children // Eur. J. Pediatr. — 1996. — V. 155, № 10. — P. 895-898.
- Juerci B., Verges B., Durlach V. et al. Relationship between altered postprandial lipemia and insulin resistance in normolipidemic and normoglycose tolerant obese patient // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. — 2000. — V. 24, № 4. — P. 468-478.
- Miyazaki Y., Shimato K., Ise T. et al. Effect of hyperinsulinaemia on renal function and the pressor system in insulin-resistant obese adolescents // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. — 1996. — V. 23, № 4. — P. 287-290.
- Patsch J.R., Karlin J. B., Scott L.M. et al. // Proc. Nation. Acad. Sci. — 1983. — V. 80, № 5. — P. 1449-1453. взять из стр. 15.
- Phillips D.I.W., Young J.B. Birth weight, climate at birth and the risk of obesity in adult life //Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. — 2000. — V. 24, № 4. — P. 281-287.
- Steinberger J., Moran A., Hong C. P. et al. Adiposity in childhood predicts obesity and insulin resistance in young adulthood // J. Pediatr. — 2001. — V. 138, № 4. — P. 469-473.
- Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). NIH Publication 2001; 5 N 01-3670.
- Vansant G., Mertens A., Muls E. Determinants of postprandial lipemia in obese women //Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. — 1999; 23 — P. 16.