

Влияние висцеральной жировой ткани на гормонально-метаболические показатели при абдоминальном ожирении и артериальной гипертензии

И.И. Дедов, С.А. Бутрова, А.В. Воронцов, А.А. Плохая

ГУ Эндокринологический научный центр
(дир. – акад. РАН и РАМН И.И. Дедов) РАМН, Москва

Абдоминальное ожирение (АО) является доказанным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, среди которых первое место по распространенности занимает артериальная гипертензия (АГ). При ожирении АГ, как правило, сопровождается гормонально-метаболическими нарушениями, что приводит к более раннему и выраженному повреждению органов-мишеней, существенно ухудшая прогноз жизни пациента. До настоящего времени широко обсуждается вопрос о причине подобных изменений. Предполагается, что ведущую роль играет висцеральная жировая ткань (ВЖТ). Визуализировать жировые депо в абдоминальной области удалось только с появлением магнитно-резонансной и компьютерной томографии. Однако до настоящего времени у больных репродуктивного возраста с АГ 1-2 степени (ст.) не проводилось изучение характера распределения жировой ткани в абдоминальной области, не изучена взаимосвязь между степенью развития ВЖТ и гормонально-метаболическими нарушениями. Целью нашего исследования явилось изучение взаимосвязи между площадью ВЖТ и гормонально-метаболическими нарушениями у пациентов репродуктивного возраста с АГ 1-2 ст.

Материалы и методы

Обследовано 80 человек (40 женщин и 40 мужчин), обратившихся в КДО ЭНЦ РАМН с жалобами на избыточную массу тела и повышение артериального давления (АД). Для диагностики ожирения и определения его степени использовали индекс массы тела (ИМТ). Критерием АО являлось отношение окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ), у женщин превышающее 0,85, у мужчин 0,95 [18]. В соответствии с рекомендациями ДАГ 1 [3] диагностическим критерием АГ 1 – 2 ст. считался уровень АД, который при повторных измерениях в амбулаторных условиях в покое, в положении сидя находился в пределах 140–179 мм рт. ст. для систолического (САД) и 90–109 мм рт. ст. для диастолического АД (ДАД).

Критериями включения в исследование являлись: возраст 20–40 лет; ИМТ 27–39,9; абдоминальное ожирение; АГ 1–2 ст.

Критерии исключения: гиеноидное ожирение (ОТ/ОБ менее 0,85 у женщин и менее 0,95 у мужчин); морбидное ожирение (ИМТ ≥ 40); масса тела более 120 кг; симптоматическая АГ; тяжелые соматические или психические заболевания.

Совместно с отделением магнитно-резонансной томографии ГУ

Эндокринологического научного центра РАМН была отработана предложенная Van der Kooy К и Seidell JC (1993) методика определения площади висцеральной и подкожной жировой ткани в абдоминальной области методом МРТ [23].

У всех больных, включенных в исследование, площадь висцеральной и подкожной жировой ткани определялась по указанной методике. Исследование проводилось на аппарате Magnetom Impact (Siemens, Германия) с напряженностью поля 1.0 Тесла (Т). Пациенты находились в положении лежа на спине. Алгоритм исследования включал получение T1 – взвешенных изображений в аксиальной проекции на уровне I, II, III, IV, V поясничных позвонков. Параметры последовательности: TR360 мс, TE 12 мс, толщина среза 5 мм. Расчет площади висцерального и подкожного жира в см² проводился отдельно для каждого среза с использованием программных средств системы Numaris 3.0 (Siemens, Германия).

При площади висцерального жира на уровне IV поясничного позвонка 130 см² и более пациентов относили к висцеральному типу ожирения (ВО) [1, 7, 9].

Для оценки липидного и углеводного обмена в сыворотке крови изучали следующие показатели: общий холестерин (ОХ), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), триглицериды (ТГ) и уровень гликемии. Содержание ОХ, ТГ, ЛПВП и глюкозы определяли ферментативным способом на биохимическом анализаторе «Spectrum II» (Abbott, США). Концентрация ЛПНП (ммоль/л) в сыворотке крови рассчитывалась по формуле: ЛПНП = ОХ – (ТГ : 2,2 + ЛПВП) [10]. Оценка атерогенности сыворотки проводилась по критериям, рекомендованным Европейской ассоциацией по изучению атеросклероза [4]. Показатели липидов и липопротеидов считали нормальными при ОХ < 5,2 ммоль/л; ЛПВП > 1,1 ммоль/л; ЛПНП < 3,0 ммоль/л; ТГ < 1,7 ммоль/л.

Состояние углеводного обмена оценивали на основании рекомендаций ВОЗ. Нормальной считалась концентрация глюкозы в плазме венозной крови натощак < 6,1 ммоль/л.

Всем пациентам было проведено определение содержания иммунореактивного инсулина (ИРИ) и лептина. Уровень ИРИ определяли в сыворотке крови радиоиммунным методом набором фирмы Labodia (Швейцария). За нормальные значения инсулина натощак приняты показатели менее 20 мкЕд/мл [13]. Лептин определяли в сыворотке иммуноферментным методом набором фирмы DSL ACTIVE™ (США) с заданным нормальным уровнем для женщин до 16 нг/мл, для мужчин – до 12 нг/мл. Инсулинорезистентность (ИР) оценивалась при помощи гомеостатической модельной оценки, или критерия НОМА: инсулин натощак (мкЕд/мл) • глюкоза натощак (ммоль/л) : 22,5 [15].

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием пакета программ Statistica for Windows 5.5 (StatSoft Inc., 1999). В случае распределения, близкого к нормальному, количественные показатели представлялись в виде средних значений (M) $\pm$ стандартное отклонение (SD). Если распределение не являлось нормальным, данные представляли в виде Me (25p, 75p), где Me — медиана, 25p — 25-й процентиль, 75p — 75-й процентиль. Качественные показатели представлялись в виде абсолютного числа наблюдений и доли (в %) от общего числа больных по выборке в целом или в соответствующей группе. В случае распределения, близкого к нормальному, сравнение средних значений количественных показателей осуществлялось с использованием t -критерия Стьюдента [2]. Влияние площади ВЖТ на количественные показатели анализировали с использованием простого линейного регрессионного анализа. Достоверным считался уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Rankinen Т и соавт. [17], Stolic М и соавт. [22], используя компьютерную и магнитно-резонансную томографию, показали, что мужчины и женщины одного возраста и ИМТ имеют различное содержание ВЖТ в абдоминальной области. Поэтому в нашем исследовании женщины и мужчины рассматривались отдельно. Больные, включенные в исследование, не отличались по возрасту, ИМТ, ОТ/ОБ и уровню САД и ДАД (табл. 1). Для определения характера распределения жировой ткани в абдоминальной области всем пациентам была проведена МРТ. У 70 больных (88%) было выявлено ВО. Полученная картина (МРТ-картина) висцерального ожирения представлена на рис. 1. Площадь ВЖТ составила у женщин $219,1 \pm 69,5$ см², у мужчин $270,7 \pm 73,9$ см² ($p = 0,002$), что свидетельствует о большем количестве висцерального жира у мужчин по сравнению с женщинами и не позволило нам в дальнейшем проводить сравнение между ними. При этом помимо висцеральной выявляется большое количество подкожной жировой клетчатки.

У 10 пациентов (12%) ВО выявлено не было, площадь ВЖТ составила у женщин $97,2 \pm 20,9$ см², у мужчин $97,8 \pm 28,8$ см² ($p > 0,05$). МРТ-картина представлена на рис. 2.

Похожие данные были получены при изучении топографии жировой ткани у пациентов сходного возраста без АГ [8, 21]. Половые различия в площади ВЖТ можно объяснить защитным действием эстрогенов от отложения жира в висцеральные адипоциты [17]. Таким образом, больные АО и АГ 1 — 2 ст. в возрасте от 20 до 40 лет имеют преимущественно висцеральное распределение жира.

В широкой клинической практике использование МРТ для диагностики ВО невозможно из-за высокой стоимости этого метода. Наши исследования показали, что предположить ВО можно, используя такие антропометрические показатели, как ОТ и ОТ/ОБ. Это тем более важно, что до сих пор нет единого мнения, какой параметр является наилучшим маркером ВО [15, 21]. Большинство авторов придерживается точки зрения, что с ВО достовернее ассоциируется ОТ. Однако, по нашим данным, и у мужчин и у женщин отмечалась статистически значимая корреляция (по Спирмену) площади ВЖТ с ОТ/ОБ ($r = 0,81$; $p < 0,001$ и

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов

Показатель	Женщины (M $\pm$ SD)	Мужчины (M $\pm$ SD)	p
Возраст, годы	33,8 $\pm$ 6,6	31,7 $\pm$ 6,4	>0,05
ИМТ	36,2 $\pm$ 3,7	35,6 $\pm$ 3,7	>0,05
ОТ, см	104,5 $\pm$ 8,4	114,9 $\pm$ 11,1	0,02
ОТ/ОБ	0,89 $\pm$ 0,05	1,01 $\pm$ 0,05	>0,05
САД, мм рт. ст.	144,3 $\pm$ 9,4	145,6 $\pm$ 9,6	>0,05
ДАД, мм рт. ст.	95,5 $\pm$ 6,9	96,7 $\pm$ 8,3	>0,05

$r = 0,65$; $p < 0,001$ соответственно) и в меньшей степени с ОТ ($r = 0,77$; $p < 0,001$ и $r = 0,56$; $p < 0,001$ соответственно). Полученные результаты подтверждают мнение Kortelainen М-L. [14], Ross R. и соавт. [21] и HernandezOno А. и соавт. [12] о том, что для диагностики ВО целесообразно измерение обоих антропометрических показателей.

Известно, что при ожирении наиболее часто встречается дислипидемия, характеризующаяся повышением уровней ТГ, ЛПНП и снижением содержания ЛПВП. В

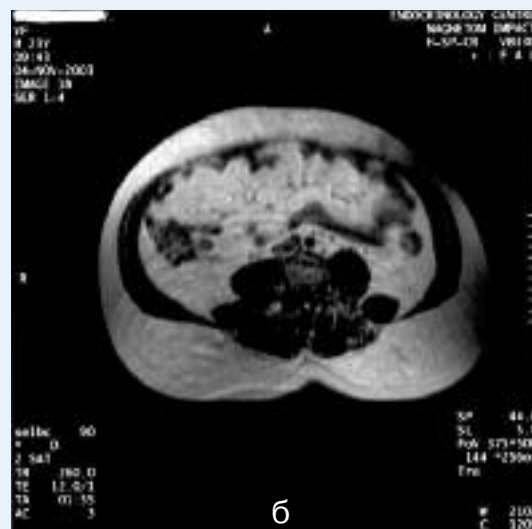


Рис. 1. МРТ-картина висцерального распределения жира в абдоминальной области у женщин (а) и у мужчин (б).

Таблица 2

Средние показатели липидного и углеводного обмена

Показатель	Норма	Женщины (M±SD)	Мужчины (M±SD)
ОХ, ммоль/л	< 5,2	5,7 ± 0,85	5,7 ± 1,2
ЛПВП, ммоль/л	> 1,1	1,1 ± 0,3	1,1 ± 0,3
ЛПНП, ммоль/л	< 3,0	3,6 ± 0,9	3,5 ± 0,9
ТГ, ммоль/л	< 1,7	2,0 ± 1,1	2,9 ± 1,9
Гликемия натощак, ммоль/л	< 6,1	5,6 ± 0,8	5,3 ± 0,6

Таблица 3

Статистически значимые коэффициенты корреляции между площадью висцеральной жировой ткани и липидными показателями

Показатель	Площадь висцерального жира у женщин	Площадь висцерального жира у мужчин
ОХ	0,41**	0,35*
ЛПВП	- 0,39**	- 0,33*
ЛПНП	0,35*	
ТГ	0,45***	0,53***

* p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001

нашем исследовании пациенты имели не только гипертриглицеридемию, высокий уровень ЛПНП и низкий ЛПВП, но и гиперхолестеринемию, что позволило расценить эти изменения как дислипидемию типа 2б. Анализ состояния углеводного обмена показал, что в целом гликемия натощак была в пределах нормы (табл. 2). Корреляционный анализ по Спирмену выявил стати-

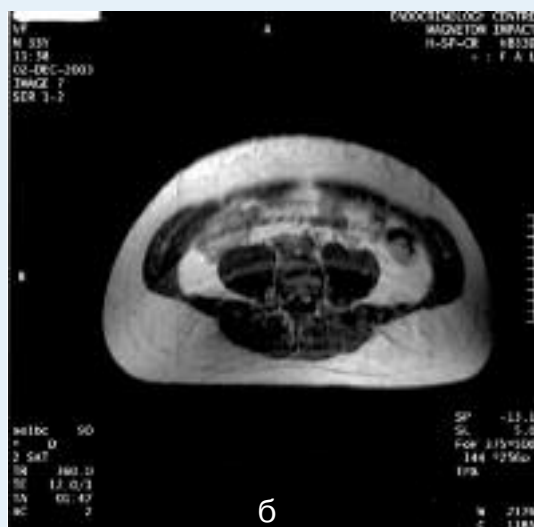
стически значимую взаимосвязь между площадью ВЖТ и липидными нарушениями (табл. 3). Наиболее высокая зависимость отмечена между площадью ВЖТ и уровнем ТГ как у женщин, так и у мужчин: чем больше площадь ВЖТ, тем выше уровень ТГ плазмы крови. Площадь ВЖТ у лиц обоего пола также статистически значимо коррелирует с содержанием ОХ и имеет обратную корреляцию с ЛПВП: чем больше площадь ВЖТ, тем выше уровень ОХ и ниже ЛПВП.

По мнению большинства авторов, связующим звеном между АО и АГ является ИР и компенсаторная гиперинсулинемия (ГИ). Экспериментальные и клинические исследования с использованием клэмп-метода показали прямую зависимость между степенью развития ВЖТ и выраженностью ИР [19, 20]. В нашем исследовании распространенность ГИ натощак составила среди женщин 53%, среди мужчин 35% (табл. 4). Для оценки чувствительности к инсулину рассчитывали показатель НОМА. Высокое значение НОМА, свидетельствующее о состоянии ИР при АО и АГ, определялось у 78% женщин и 73% мужчин (табл. 4). Изучение влияния (с помощью корреляционного анализа по Спирмену) ВЖТ на уровень инсулина и показатели ИР выявило, что площадь ВЖТ у пациентов репродуктивного возраста с АГ коррелирует с уровнями ИРИ у всех больных и показателем НОМА у мужчин (табл. 5).

Полученные данные подтверждают мнение о том, что в основе патогенеза дислипидемии при АО лежит целый комплекс нарушений, связанных как с ИР и ГИ, так и с особенностями висцеральной жировой ткани. Интенсивный липолиз в висцеральных адипоцитах приводит к повышению портального уровня НЭЖК и запускает каскад метаболических реакций, приводящих к повышению содержания ТГ и ЛПНП, а также снижению ЛПВП. В эндотелии сосудов создаются все условия для развития атеросклеротических бляшек. Наряду с нарушениями метаболизма липидов под действием ГИ происходит интенсивная пролиферация гладкомышечных клеток, фибробластов, усиление синтеза коллагена, что также способствует развитию атеросклеротического повреждения сосудов. Кроме того, инсулин повышает потребление кислорода в клетках эндотелия с возможным развитием местной локальной гипоксии и последующим увеличением содержания в сосудистой стенке липидов. Известно, что в условиях ГИ и ИР, а также повышен-



а



б

Рис. 1. МРТ-картина подкожного распределения жира в абдоминальной области у женщин (а) и у мужчин (б).

ного уровня НЭЖК происходит активация симпатической нервной системы, а повышение уровня норадреналина вызывает атерогенные сдвиги в метаболизме липидов [1, 16].

В последние годы важная роль в развитии АГ при ожирении отводится лептину. Однако у больных АГ взаимосвязь между площадью ВЖТ и уровнем лептина остается мало изученной, тем более что экспрессия лептина в большей степени выражена в адипоцитах подкожной жировой клетчатки по сравнению с адипоцитами другой локализации. В нашем исследовании гиперлептинемия наблюдалась у всех женщин и у 81% мужчин. Средние показатели представлены в табл. 4. Корреляционный анализ по Спирмену показал, что площадь ВЖТ у пациентов обоего пола репродуктивного возраста с АГ статистически значимо коррелирует с уровнем лептина в плазме крови (табл. 5), что согласуется с результатами исследований Guagnano MT и соавт. [11]. По данным Barzilai N и соавт. [6], лептин, помимо основного эффекта, направленного на регуляцию потребления пищи и массы тела, оказывает селективное влияние на висцеральный жир. Действие его осуществляется через β_3 -адренорецепторы, которые локализуются в большей степени на висцеральных адипоцитах, чем на подкожных, тем самым ограничивая увеличение размеров висцерального депо жира. По-видимому, в условиях лептинорезистентности, несмотря на его высокую концентрацию, лептин не может реализовать контролирующее влияние на развитие ВО.

Таким образом, вероятно, что при абдоминальном ожирении и АГ 1-2 ст. именно висцеральные адипоциты вносят наибольший вклад в развитие дислипидемий, инсулинорезистентности и гиперинсулинемии, артериальной гипертензии.

Таблица 4

Средние значения гормональных показателей и критерия НОМА

Показатель	Женщины (M±SD)	Мужчины (M±SD)
Лептин, нг/мл	54,9 ± 18,4	22,5 ± 14,8
ИРИ, мкЕд/мл	27,0 ± 13,9	27,0 ± 17,4
НОМА	5,97 ± 4,19	6,18 ± 4,86

Таблица 5

Статистически значимые коэффициенты корреляции между площадью ВЖТ и гормональными показателями

Показатель	Женщины	Мужчины
ИРИ	0,35*	0,40*
Лептин	0,58***	0,47***
Критерий НОМА		0,47**

* p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001

Выводы

1. Избыточное отложение жира в висцеральной области выявлено у 88 % больных репродуктивного возраста с абдоминальным типом ожирения и артериальной гипертензией 1-2 ст.
2. Висцеральный тип ожирения у больных артериальной гипертензией сопровождается инсулинорезистентностью в 75% случаев, гиперинсулинемией — в 44% и дислипидемией — в 78%.
3. У всех больных абдоминальным типом ожирения и артериальной гипертензией 1-2 ст. обнаружено повышение концентрации лептина и корреляция его уровня с площадью висцеральной жировой ткани.

Литература

1. Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению. // РМЖ. — 2001. — Том 9. — №2. — С. 56–60.
2. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М. — 1999. — 459 с.
3. Первый доклад экспертов Научного общества по изучению артериальной гипертензии, Всероссийского научного общества кардиологов и Межведомственного совета по сердечно-сосудистым заболеваниям (ДАГТ). // РМЖ. — 2000. — Том 8. — № 8. — С. 318–346.
4. Adult Treatment Panel III. // JAMA. — 2001. — Vol. 285. — P. 2486–2497.
5. Alberti KGMM, Zimmet PZ. For the WHO consultation group. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. // Diabetic Med. — 1998. — Vol. 15. — P. 539–553.
6. Barzilai N, Wang J, Massillon D, Vuguin P, Hawkins M, Rossetti L. Leptin selectively decreases visceral adiposity and enhances insulin action. // J Clin Invest. — 1997. — Vol. 100. — №12. — P. 3105–3110.
7. Caterson ID. Obesity and its management. // Aust Prescr. — 1999. — Vol. 22. — P. 12–16.
8. Chop M, Landchild MJ, Vidal J, Havel PJ, Knowles NG, Carr DR, Wang F, Hull RL, Boyko EJ, Retzlaff BM, Walden CE, Knopp RH, Kahn SE. The concurrent accumulation of intraabdominal and subcutaneous fat explains the association between insulin resistance and plasma leptin concentrations. // Diabetes. — 2002. — Vol. 51. — P. 1005–1015.
9. Despres JP, Lamarche B. Effects of diet and physical activity on adiposity and body fat distribution: implications for the prevention of cardio-vascular disease. // Nutr Res Rev. — 1993. — Vol. 6. — P. 137–159.
10. Friedwald WT, Levy RJ, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density-lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. // Clinical Chem. — 1972. — Vol. 18. — P. 499–502.
11. Guagnano MT, Ballone E, Colagrande V, Vecchia DR, Manigrasso MR, Merlitti D, Riccioni G, Sensi S. Large waist circumference and risk of hypertension. // Obes. res. — 2003. — Vol. 11. — P. 549–555.
12. Hernandez-Ono A, MonterCarreola G, ZamoraGonzalez J, Car-dosoSaldana G., PosadasSanchez R, TorresTamayo M, PosadasRomero C. Association of visceral fat with coronary risk factors in a population-based sample of postmenopausal women. // Int J Obesity. — 2002. — Vol. 26. — № 1. — P. 33–39.
13. http://www.health-alliance.com/hospitals/jewish/glueck/insulin_resistance.htm
14. Kortelainen M-L. Association between cardiac pathology and fat tis-sue distribution in an autopsy series of men without premortem evidence of cardiovascular disease. // Int J Obesity. — 1996. — Vol. 20. — P. 245–252.
15. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher D.F, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. // Diabetologia. — 1985. — Vol. 28. — P. 412–419.
16. Montani JP, Antic V, Yang Z, Dulloo A. Pathways from obesity to hypertension: from the perspective of a vicious triangle. // Int J Obesity. — 2002. — Vol. 26. — № 2. — P. 28s–38s.
17. Rankinen T, Kim S-Y, Perusse L, Despres JP, Bouchard C. The pre-diction of abdominal visceral fat level from body composition and anthropometry: ROC analysis. // Int J Obesity. — 1999. — Vol. 23. — P. 801–809.
18. Report of a WHO consultation on Obesity. Geneva, World Health Organization. — 1997. — 276 p.
19. Ross R, Aru J, Freeman J, Hudson R, Janssen I. Abdominal adiposity and insulin resistance in obese men. // Am J Physiol Endocrinol Metab. — 2002. — Vol. 282. — P. e657–e663.
20. Ross R, Freeman J, Hudson R, Janssen I. Abdominal obesity, muscle composition, and insulin resistance in premenopausal women. // J Clin Endocrinol Metab. — 2002. — Vol. 87. — № 11. — P. 5044–5051.
21. Ross R, Rissanen J, Hudson R. Sensitivity associated with the identification of visceral adipose tissue levels using waist circumference in men and women: effects of weight loss. // Int J Obesity. — 1996. — Vol. 20. — P. 533–538.
22. Stolic M, Russell A, Hutley L, Fielding G, Hay J, MacDonald G, Whitehead J, Prins J. Glucose uptake and insulin action in human adipose tissue — influence of BMI, anatomical depot and body fat distribution. // Int J Obesity. — 2002. — Vol. 26. — P. 17–23.
23. Van der Kooy K, Seidell JC. Techniques for the measurement of visceral fat: a practical guide. // Int J Obesity. — 1993. — Vol. 17. — P. 187–196.