

Взаимосвязь адипонектина, эндотелина и инсулинорезистентности у больных ожирением и сахарным диабетом 2 типа

А.Ф. Вербовой, А.С. Осина

Самарский государственный медицинский университет
ректор – академик РАМН Г.П. Котельников

Резюме. Целью настоящей работы было выявление взаимосвязи между инсулинорезистентностью и эндотелиальной дисфункцией у больных сахарным диабетом 2 типа. Обследовано 82 пациента (средний возраст – $55,1 \pm 2,96$ лет, средняя длительность заболевания – $5,53 \pm 3$ лет), среди которых 47 мужчин и 35 женщин. Исследовались уровни адипонектина, эндотелина, инсулина, гликемии и липидов. Инсулинорезистентность оценивалась по индексу НОМА-IR, степень ожирения – по индексу массы тела; тип ожирения определялся в зависимости от значения соотношения объема талии к объему бедер (ОТ/ОБ). Установлено, что у больных сахарным диабетом 2 типа имеет место инсулинорезистентность, при этом уровень эндотелина увеличивается незначительно; гипoadипонектинемия выявлена и у мужчин и у женщин с СД2. *Ключевые слова:* адипонектин, эндотелин, ожирение, инсулинорезистентность, сахарный диабет 2 типа.

Resume. Objective: to revealed the interrelation between the insulin resistance and endothelial dysfunction in the patients with diabetes mellitus type 2. Methods: 82 patients were examined ($55,1 \pm 2,96$ years old). The average duration of disease was $5,53 \pm 3$ years. Among the patients there were 47 men and 35 women. Levels of adiponectin, endothelin, insulin, blood glucose, lipid spectrum were studied. The insulin resistance was defined by index НОМА-IR, the level of obesity was revealed by BMI. The definition of obesity's types depended on the value of the ratio of the waist circumference to the hip circumference. Results: we established that the patients with diabetes mellitus type 2 have insulin resistance with insignificant increase of endothelin levels and decreased levels of adiponectin. *Key words:* adiponectin, endothelin, obesity, insulin resistance, diabetes mellitus type 2.

В настоящее время заболеваемость сахарным диабетом (СД) достигла масштабов эпидемии. Если в 2007 г., по данным экспертов ВОЗ, насчитывалось 246 млн больных СД, то, по расчетам, к 2025 г. их число возрастет до 380 млн [8]. Большинство из общего количества больных диабетом составляют люди с СД 2 типа (СД2). Основной причиной инвалидизации и смертности таких больных являются макрососудистые осложнения [1].

Целью исследования, проведенного на кафедре эндокринологии, была оценка взаимосвязей уровня эндотелина, адипонектина и инсулинорезистентности у больных СД2.

Материалы и методы

Было обследовано 82 больных с СД2 – 47 мужчин и 35 женщин. Их средний возраст – $55,1 \pm 2,96$ года, средняя длительность заболевания – $5,53 \pm 3$ года. Контролем служили данные, полученные при обследовании 33 человек (19 мужчин и 14 женщин) в возрасте 20–24 лет и 16 (8 мужчин и 8 женщин) в возрасте 40–65 лет. Средний возраст младшей контрольной группы – $20,83 \pm 0,36$ года, старшей – $46,7 \pm 4,2$ года. Проводилось антропометрическое исследование: определялись рост, масса тела, окружность талии (ОТ) и окружность бедер (ОБ), соотношение ОТ/ОБ. Рассчитывался индекс массы тела (ИМТ).

Степень ожирения оценивалась по классификации ВОЗ (1997 г.): при ИМТ 25,0–29,9 диагностировалась

избыточная масса тела, при ИМТ 30,0–34,9 – первая степень ожирения, при ИМТ 35,0–39,9 – вторая, при ИМТ 40 и более – третья степень ожирения.

Тип ожирения диагностировался в зависимости от значений ОТ/ОБ: при ОТ/ОБ более 1 у мужчин и более 0,85 у женщин определялся андронидный (висцеральный) тип ожирения.

Лабораторное обследование включало в себя измерения натошак в сыворотке крови концентрации адипонектина, эндотелина, инсулина, триглицеридов, холестерина, холестерина липопротеидов высокой (ХС ЛПВП) и низкой (ХС ЛПНП) плотности, а также содержание глюкозы в капиллярной крови. Вычислялся индекс инсулинорезистентности НОМА и коэффициент атерогенности. Уровень адипонектина, эндотелина, инсулина определяли методом иммуноферментного анализа на аппарате «AxSYM» (Abbot, Германия). Показатели липидного спектра изучались спектрофотометрическим методом на биохимическом анализаторе «Screen Master Plus» (Hospitex Diagnostic, Швейцария). Глюкоза плазмы определялась глюкозооксидантным методом на биохимическом анализаторе «Screen Master Plus» (Hospitex Diagnostic, Швейцария). Толщина комплекса интимамедиа (КИМ) определялась на аппарате Simens G40 (Германия). Инсулинорезистентность оценивалась по индексу НОМА-IR:

$$\text{НОМА-IR} = \frac{\text{ИРио} \times \text{Глю}}{22,5}$$

Таблица 1

Показатели (ед. измерения)	Клинико-лабораторные показатели у мужчин				
	Контрольные группы		Пациенты с СД2		
	20-40 лет	40-60 лет	1 группа	2 группа	3 группа
Адипонектин (мкг/мл)	10,16±1,99	11,4±0,47	9,03±1,36 p>0,05 p'<0,05	9,52±1,54 p>0,05 p'<0,05	7,88±2,91 p>0,05 p'<0,05
Эндотелин (фмоль/мл)	0,23±0,15	0,37±0,8	0,32±0,18 p>0,05 p'>0,05	0,52±0,2 p>0,05 p'>0,05	0,40±0,12 p>0,05 p'>0,05
Триглицериды (ммоль/л)	118,7±8,7	110,12±9,1	153,5±18,3 p<0,05 p'<0,05	162,3±22,54 p<0,05 p'<0,05	148,9±39,6 p>0,05 p'<0,05
Общий холестерин (ммоль/л)	196,8±11,9	207,9±19,5	236,0±15,6 p<0,05 p'<0,05	232,63±19,15 p<0,05 p'<0,05	225,75±31,5 p>0,05 p'>0,05
ХС ЛПВП (ммоль/л)	40,3±0,52	42,5±2,2	37,31±1,75 p<0,05 p'<0,05	37,8±2,07 p<0,05 p'<0,05	38,0±3,12 p>0,05 p'<0,05
ХС ЛПНП (ммоль/л)	124±0,21	139,5±18,1	168,0±13,9 p<0,05 p'>0,05	162,4±18,1 p<0,05 p'>0,05	163,3±33,9 p<0,05 p'>0,05
КА	3,89±0,32	3,91±0,66	5,44±0,72 p<0,05 p'<0,05	5,22±0,78 p<0,05 p'<0,05	5,07±1,34 p>0,05 p'>0,05
Инсулин (мкЕд/л)	6,9±1,96	5,76±1,49	10,33±2,74 p<0,05 p'<0,05	15,0±11,49 p>0,05 p'>0,05	8,89±3,04 p>0,05 p'<0,05
Гликемия (ммоль/л)	4,73±0,28	4,92±0,41	7,6±0,8 p<0,05 p'<0,05	8,5±1,85 p<0,05 p'<0,05	7,88±1,86 p<0,05 p'<0,05
НОМА-IR	1,38±0,2	1,26±0,15	3,49±0,44 p<0,05 p'<0,05	4,06±1,17 p<0,05 p'<0,05	3,25±0,68 p<0,05 p'<0,05
КИМ (мм)	0,87±0,03	0,98±0,05	1,36±0,9 p<0,05 p'<0,05	1,44±0,11 p<0,05 p'<0,05	1,35±0,12 p<0,05 p'<0,05
ИМТ	22,0±1,03	24,45±0,52	32,21±2,16 p<0,05 p'<0,05	31,92±3,2 p<0,05 p'<0,05	32,26±4,02 p<0,05 p'<0,05
ОТ/ОБ	0,81±0,02	0,89±0,22	1,03±0,03 p<0,05 p'<0,05	1,04±0,05 p<0,05 p'<0,05	1,01±0,05 p<0,05 p'<0,05

p – сравнение с младшей контрольной группой; p' – сравнение со старшей контрольной группой.

Все пациенты были разделены по полу и далее – на три группы в зависимости от длительности диабета: в группу 1 вошло 38 человек с впервые выявленным СД2, в группу 2 – 23 человека с длительностью заболевания до 5 лет, в группу 3 – 21 пациент с длительностью диабета 6–10 лет. Число случаев инфаркта миокарда (ИМ) в группах учитывалось вне зависимости от половой принадлежности.

Для обработки численного материала использовались следующие методы математической статистики: t-критерий Стьюдента; корреляционный анализ по методу Пирсона, Кенделла, Спирмена; критерий χ^2 . Проводилась проверка выборки на нормальность, использовался критерий согласия Колмогорова-Смирнова. Рассчитывались показатели дескриптивной статистики: выборочное среднее с ошибкой среднего

$M \pm m$, среднее квадратичное отклонение среднего арифметического значения (σ). Использовался уровень значимости $\alpha=0,05$.

Результаты и обсуждение

При анализе липидного спектра у мужчин (табл. 1) отмечается значимое ($p<0,05$) повышение уровня триглицеридов и общего холестерина у мужчин с СД2 по сравнению с младшей и старшей контрольной группой, за исключением значений этих показателей у больных группы 3, что можно объяснить, вероятно, значительным разбросом данных. ХС ЛПВП снижался значимо только по сравнению с уровнями в контрольной группе старше 40 лет. ХС ЛПНП также снижался ($p<0,05$) только по отношению к аналогичному показателю в старшей контрольной группе. Такие изменения ли-

Таблица 2

Показатели (ед. измерения)	Клинико-лабораторные показатели у женщин				
	Контрольные группы		Пациенты с СД2		
	20-40 лет	40-60 лет	1 группа	2 группа	3 группа
Адипонектин (мкг/мл)	10,82±2,12	12,42±0,65	9,19±1,96 p>0,05 p'<0,05	9,55±1,42 p>0,05 p'<0,05	8,86±1,52 p>0,05 p'<0,05
Эндотелин (фмоль/мл)	0,34±0,24	0,36±0,2	1,11±0,81 p>0,05 p'>0,05	0,35±0,28 p>0,05 p'>0,05	0,76±0,43 p>0,05 p'>0,05
Триглицериды (ммоль/л)	108,2±6,3	97,4±31,09	146,3±30,9 p<0,05 p'<0,05	155,55±35,16 p<0,05 p'<0,05	149,5±23,27 p<0,05 p'<0,05
Общий холестерин (ммоль/л)	192,1±14,3	207,39±21,56	211,2±17,67 p>0,05 p'>0,05	219,45±34,9 p>0,05 p'>0,05	222,6±21,27 p<0,05 p'>0,05
ХС ЛПВП (ммоль/л)	41,67±1,96	41,38±1,83	42,44±8,1 p>0,05 p'>0,05	37,9±3,11 p<0,05 p'<0,05	39,2±1,39 p<0,05 p'<0,05
ХС ЛПНП (ммоль/л)	128,8±14,30	143,4±21,08	142,5±13,9 p>0,05 p'>0,05	154,2±26,2 p>0,05 p'>0,05	155,5±21,3 p<0,05 p'>0,05
КА	3,63±0,44	4,04±0,7	4,23±1,04 p>0,05 p'>0,05	5,01±1,49 p<0,05 p'>0,05	4,71±0,74 p<0,05 p'>0,05
Инсулин (мкЕд/л)	4,9±1,06	7,95±1,4	10,2±4,06 p<0,05 p'>0,05	12,56±8,5 p>0,05 p'>0,05	10,27±2,87 p<0,05 p'>0,05
Гликемия (ммоль/л)	4,79±0,43	5,1±0,24	7,1±1,26 p<0,05 p'<0,05	7,0±0,77 p<0,05 p'<0,05	8,61±2,23 p<0,05 p'<0,05
НОМА-IR	1,28±0,14	1,8±0,11	3,02±0,5 p<0,05 p'<0,05	3,89±1,12 p<0,05 p'<0,05	3,93±0,71 p<0,05 p'<0,05
КИМ (мм)	0,86±0,04	0,97±0,04	1,4±0,12 p<0,05 p'<0,05	1,2±0,09 p<0,05 p'<0,05	1,3±0,15 p<0,05 p'<0,05
ИМТ	20,94±0,62	23,66±1,22	32,24±4,47 p<0,05 p'<0,05	31,38±4,15 p<0,05 p'<0,05	33,37±3,72 p<0,05 p'<0,05
ОТ/ОБ	0,73±0,03	0,8±0,06	0,94±0,04 p<0,05 p'<0,05	0,93±0,04 p<0,05 p'<0,05	0,96±0,05 p<0,05 p'<0,05

p – сравнение с младшей контрольной группой; p' – сравнение со старшей контрольной группой.

пидного спектра у обследованных больных можно охарактеризовать как атерогенные, что подтверждается повышением коэффициента атерогенности.

Значимое повышение ($p<0,05$) толщины КИМ у мужчин с СД2 по сравнению с показателями обеих контрольных групп также служит подтверждением атерогенных изменений в липидном обмене.

Повышение атерогенности плазмы у мужчин с СД2 происходит на фоне достоверного ($p<0,05$) увеличения инсулинорезистентности (табл. 1).

Инсулинорезистентность тесно связана с эндотелиальной дисфункцией. У обследованных нами мужчин выявлено незначимое повышение эндотелина, что объясняется, по-видимому, разбросом данных.

Инсулинорезистентность и эндотелиальная дисфункция формируют порочный круг и приводят к развитию кардиоваскулярных заболеваний. Одним из

маркеров сердечно-сосудистой патологии является адипонектин. Нами была установлена тенденция к снижению адипонектина у мужчин с СД2.

В таблице 2 представлены результаты обследования женщин. Как и в группе мужчин, у пациенток с СД2 на фоне инсулинорезистентности выявлено повышение атерогенности сыворотки крови, которое сопровождалось значимым ($p<0,05$) увеличением толщины КИМ. Нарастание выраженности атеросклероза по мере увеличения длительности заболевания сопровождалось тенденцией к усилению эндотелиальной дисфункции, о чем свидетельствовал уровень эндотелина.

Было установлено статистически значимое снижение уровня адипонектина у женщин по сравнению с содержанием этого адипокина в старшей контрольной группе.

Нами было выявлено увеличение случаев ИМ во второй ($\chi^2=3,94$) и третьей группах пациентов с длительностью заболевания от 5 лет и выше ($\chi^2=3,39$) по сравнению с первой группой, где только что был выявлен СД. Между 2 и 3 группой значимых отличий не найдено ($\chi^2=1,54$). В этих же группах и у мужчин, и у женщин отмечается снижение уровня адипонектина, которое является значимым относительно аналогичных показателей у лиц старшей возрастной группы.

В литературе существуют две точки зрения на адипонектин как маркер сердечно-сосудистой патологии. Некоторые авторы [3] рассматривают его как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний только у мужчин. В других работах [4, 5, 6, 7] была подтверждена взаимосвязь гипoadипонектинемии с коронарным атеросклерозом у лиц обоего пола. Behre C.J. с соавт. выявил, что низкая концентрация адипонектина сыво-

ротки крови у женщин с различной степенью нарушений углеводного обмена связана с увеличением толщины КИМ каротидных артерий [2].

Выводы

1. У больных СД2, как у мужчин, так и у женщин, при различной длительности заболевания – от впервые выявленного до 10 лет – имеет место гиперинсулинемия и инсулинорезистентность. При этом уровень эндотелина увеличивается, но изменения статистической значимости не достигают.
2. Гипoadипонектинемия может рассматриваться как фактор риска сердечно-сосудистой патологии и у мужчин, и у женщин с СД2.
3. Изменение липидного спектра у пациентов с СД2 характеризуется как атерогенное, что подтверждается увеличением коэффициента атерогенности и толщины КИМ каротидных артерий.

Литература

1. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет и артериальная гипертензия. М.: ООО МИА 2006.
2. Behre C.J., Brohall G., Hulthe J. et al. Are serum adiponectin concentrations in a population sample of 64-year-old Caucasian women with varying glucose tolerance associated with ultrasound-assessed atherosclerosis? // J. Intern. Med., 2006; 260(3): 238–244.
3. Lawlor D.A., Smith G.D., Ebrahim S. et al. Plasma adiponectin levels are associated with insulin resistance, but do not predict future risk of coronary heart disease in women // J. Clin. Endocrinol. Metab., 2005; 90(10): 5677–5683.
4. Hara K., Yamauchi T., Imai Y., Manabe I. et al. Reduced adiponectin level is associated with severity of coronary artery disease // Int. Heart. J., 2007; 48(2): 149–153.
5. Maahs D.M., Ogden L.G., Kinney G.L., Wadwa P. et al. Low plasma adiponectin levels predict progression of coronary artery calcification // Circulation, 2005; 111(6): 747–753.
6. Nakamura Y., Shimada K., Fukuda D., Shimada Y., Ehara S., Hirose M., Kataoka T., Kamimori K., Shimodozono S., Kobayashi Y., Yoshiyama M., Takeuchi K., Yoshikawa J. Implications of plasma concentrations of adiponectin in patients with coronary artery disease // Heart, 2004; 90(5): 528–533.
7. Shioji K., Moriguchi F., Moriwaki S., Manabe K., Takeuchi Y., Uegaito T., Mutsuo S., Matsuda M. Hypoadiponectinemia implies the development of atherosclerosis in carotid and coronary arteries // J. Cardiol., 2005; 46(3): 105–112.
8. Wild S., Roglic G. et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030 // Diabetes Care, 2004; 27: 1047–1053.

Вербовой А.Ф.

д.м.н., проф., зав. кафедрой эндокринологии ГОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет Росздрава»
E-mail: diacenter@samtel.ru