

Адипокины, инсулинорезистентность и активность симпато-адреналовой системы у юношей с ожирением, манифестировавшим в пубертатный период

Вербовой А.Ф.*, Митрошина Е.В., Долгих Ю.А.

ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет»
(ректор — академик РАМН Г.П. Котельников)
кафедра эндокринологии (зав. кафедрой — профессор А.Ф. Вербовой)

Резюме. Обследовано 69 юношей с ожирением, манифестировавшим в пубертатный период. Средний возраст составил $19,22 \pm 0,26$ лет. В контрольную группу вошли 17 здоровых юношей, средний возраст $22 \pm 0,72$ года. Обследованные разделены в зависимости от уровня артериального давления (АД): первую подгруппу составили 36 юношей с нормальным АД, вторую — 33 человека с артериальной гипертензией. Определяли показатели липидного спектра крови, уровни лептина, резистина, адипонектина, инсулина сыворотки крови, экскрецию метанефрина с мочой. Получены следующие результаты: у юношей с ожирением выявлены атерогенные изменения липидного обмена; инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия. Независимо от уровня артериального давления у них выявлено достоверное повышение уровня лептина. В подгруппе пациентов с артериальной гипертензией обнаружено повышение экскреции метанефрина с мочой, что свидетельствует о повышении активности симпато-адреналовой системы и ее участии в формировании гипертензии. Уровень адипонектина у обследованных имел тенденцию к снижению, более выраженную при сочетании ожирения и артериальной гипертензии. *Ключевые слова:* ожирение, инсулинорезистентность, лептин, резистин, адипонектин, артериальная гипертензия.

Adipokines, insulin resistance and activity of the sympathoadrenal system in young men with adolescent obesity

Verbovoy A.F.*, Mitroshina E.V., Dolgih Yu.A.

Resume. 69 young men with obesity manifesting at puberty have been examined. The average age was $19,22 \pm 0,26$. 17 healthy young men, whose average age was $22 \pm 0,72$ years old, constituted a control group. The examined were divided according to their blood pressure (BP): the first subgroup included 36 young men with normal blood pressure, the other subgroup included 33 young men with arterial hypertension. Levels of blood lipid spectrum, levels of leptin, resistin, adiponectin, insulin in serum, urinary metanephrene excretion were measured. We obtained the following results: young men with obesity identified atherogenic changes in lipid metabolism, insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia. Regardless of the level of blood pressure they showed a significant increase in leptin levels. In the subgroup of patients with hypertension we found increased urinary excretion of metanephrene, indicating increased activity of the sympathoadrenal system and its involvement in the formation of hypertension. The level of adiponectin in the surveyed tended to decrease, more pronounced in the combination of obesity and hypertension. *Keywords:* obesity, insulin resistance, leptin, resistin, adiponectin, hypertension.

*Автор для переписки/Correspondence author — diacenter@sama.ru

Ожирение в настоящее время является серьезной медико-социальной проблемой. Темпы роста данного заболевания постоянно увеличиваются. Около 30% населения планеты имеют избыточную массу тела или ожирение [1].

Ожирение уже в молодом возрасте часто сопровождается наличием артериальной гипертензии (АГ) [6], которая является фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений во взрослом состоянии. Одними из причин артериальной гипертензии при ожирении считаются инсулинорезистентность (ИР) и компенсатор-

ная гиперинсулинемия [6, 7]. Также есть данные о роли симпато-адреналовой системы (САС) в формировании АГ [11]. Медиаторы симпатической системы — катехоламины — оказывают сосудосуживающее действие, увеличивают сократимость миокарда, сердечный выброс.

Лептин, который секретируется жировой тканью, отвечает за регуляцию потребления пищи [8, 9], а по некоторым данным, стимулирует САС и повышает АД [3, 6, 10]. Функция резистина в развитии ИР в настоящее время доказана только у лабораторных животных, при изучении его у человека получены

неоднозначные данные [9]. Адипонектин – один из немногих гормонов жировой ткани, который положительно влияет на метаболизм и препятствует развитию сосудистой патологии, снижение его концентрации является прогностическим фактором развития АГ и ИР [2].

Цель: изучить взаимосвязи лептина, резистина, адипонектина, инсулинорезистентности и экскреции метанефрина у юношей с ожирением, манифестировавшим в пубертатный период.

Материалы и методы

Обследовано 69 юношей с ожирением, манифестировавшим в пубертатный период. Средний возраст составил $19,22 \pm 0,26$ лет. Критерием исключения являлось ожирение другого генеза. В контрольную группу вошли 17 здоровых юношей, средний возраст $22 \pm 0,72$ года. Обследованные разделены в зависимости от уровня АД: первую подгруппу составили 36 юношей с нормальным АД, вторую — 33 человека с АГ. Диагноз АГ ставился на основании критериев ВНОК [5]. Проводилось антропометрическое исследование: определялись рост, масса тела, окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ) с последующим расчетом индекса массы тела (ИМТ) и соотношения ОТ/ОБ.

Содержание глюкозы крови определяли натощак в плазме венозной крови глюкозооксидазным методом на биохимическом анализаторе «Screen Master Plus» (Hospitex diagnostic, Швейцария). Уровень иммунореактивного инсулина (ИРИ) исследовался методом иммуноферментного анализа на аппарате «AxSYM» (Abbot, Германия). Инсулинорезистентность оценивалась по показателю НОМА-IR (ИРИ \times гликемия натощак/22,5).

Показатели липидного спектра сыворотки крови (общий холестерин (ХС), триглицериды (ТГ), липопротеины низкой плотности (ЛПНП) и липопротеины высокой плотности (ЛПВП)) определялись спектрофотометрическим методом на биохимическом анализаторе «Screen Master Plus» (Hospitex diagnostic, Швейцария) с последующим расчетом коэффициента атерогенности ($K_{атер}$).

Уровни лептина, резистина и адипонектина в сыворотке крови изучались методом иммуноферментного анализа на аппарате «Expert Plus» (Asys, Австрия).

Таблица 1

Антропометрические показатели у юношей с ожирением, манифестировавшим в пубертатный период			
Показатели	Группы	Контрольная группа (n=17)	Пациенты с ожирением (n=69)
ИМТ, кг/м ²		$22,41 \pm 0,65$	$36,04 \pm 0,73$, $p=0,0001$
ОТ, см		$76,18 \pm 2,49$	$110,21 \pm 1,46$, $p=0,0001$
ОБ, см		$89,35 \pm 1,87$	$118,31 \pm 1,45$, $p=0,0001$
ОТ/ОБ		$0,85 \pm 0,02$	$0,95 \pm 0,01$, $p=0,004$

p – достоверность различий с контрольной группой, n – число обследованных лиц

Таблица 2

Показатели липидного обмена у юношей с ожирением, манифестировавшим в пубертатный период			
Показатели	Группы	Контрольная группа (n=17)	Пациенты с ожирением (n=69)
ХС, мг/дл		$188,94 \pm 4,5$	$243,68 \pm 4,91$ $p=0,0001$
ТГ, мг/дл		$99,63 \pm 6,88$	$169,82 \pm 7,53$ $p=0,0001$
ЛПНП, мг/дл		$126,01 \pm 3,8$	$172,55 \pm 3,87$ $p=0,0001$
ЛПВП, мг/дл		$43,69 \pm 0,77$	$38,62 \pm 0,52$ $p=0,0001$
$K_{атер}$		$3,41 \pm 0,13$	$5,52 \pm 0,22$ $p=0,0001$

p – достоверность различий с контрольной группой, n – число обследованных лиц

Состояние симпато-адреналовой системы оценивалось по уровню экскреции метанефрина с мочой методом иммуноферментного анализа на аппарате «Expert Plus» (Asys, Австрия).

Для статистической обработки данных использовался пакет SPSS 11.5. Результаты представлены в виде выборочного среднего и его ошибки ($M \pm m$). Применялся однофакторный дисперсионный анализ. Корреляционный анализ проводился методами Пирсона, Спирмена. Критическое значение уровня значимости принимали равным 0,05.

Результаты и их обсуждение

Как видно из таблицы 1, ИМТ у обследованных соответствовал II степени ожирения. Необходимо отметить, что при сочетании ожирения и артериальной гипертензии ИМТ был выше ($37,78 \pm 1,19$ кг/м², $p > 0,05$), чем у нормотензивных юношей ($34,39 \pm 0,67$ кг/м²). Отношение ОТ/ОБ, равное 0,95, свидетельствует о висцеральном типе ожирения.

Результаты исследования липидного спектра представлены в таблице 2. У всех пациентов с ожирением повышена концентрация общего холестерина, триглицеридов, холестерина ЛПНП, содержание холестерина ЛПВП достоверно снижено по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$).

Эти изменения приводят к повышению коэффициента атерогенности. Между подгруппами пациентов с повышенным и нормальным АД значимых различий этих показателей не было ($p > 0,05$). Таким образом, у юношей с ожирением, манифестировавшим в пубертатный период, имеется атерогенная направленность нарушений липидного обмена. При проведении корреляционного анализа у пациентов с ожирением выявлена положительная корреляция между уровнями холестерина ($r=0,335$, $p=0,007$), триглицеридов ($r=0,309$, $p=0,013$), холестерина ЛПНП ($r=0,320$, $p=0,010$), $K_{атер}$ ($r=0,358$,

Таблица 3

Показатели углеводного обмена у юношей с ожирением, манифестировавшим в пубертатный период			
Показатели	Группы	Контрольная группа (n=17)	Пациенты с ожирением (n=69)
Глюкоза, ммоль/л		$4,16 \pm 0,10$	$4,31 \pm 0,07$, $p=0,262$
Инсулин, мкЕд/мл		$8,66 \pm 1,48$	$26,30 \pm 2,05$, $p=0,001$
НОМА-IR		$1,55 \pm 0,25$	$5,04 \pm 0,38$, $p=0,0001$

p – достоверность различий с контрольной группой, n – число обследованных лиц

Таблица 4

Гормонально-метаболические показатели у юношей с ожирением, манифестировавшим в пубертатный период

Показатели	Группы	Контрольная группа (n=17)	Пациенты с ожирением (n=69)
Лептин, нг/мл		3,59±0,38	30,71±2,15, p=0,000
Резистин, нг/мл		7,98±0,71	9,51±0,54, p=0,273
Адипонектин, мкг/мл		9,96±0,70	9,17±0,65, p=0,353
Метанефрин, нмоль/сут		153,73±18,66	211,70±15,36, p=0,044

p – достоверность различий с контрольной группой, n – число обследованных лиц

p=0,004) и отношением ОТ/ОБ. Уровень холестерина ЛПВП отрицательно коррелировал с отношением ОТ/ОБ ($r=-0,413$, $p=0,001$).

Следовательно, чем более выражено ожирение, тем более выражены изменения в липидном спектре.

У юношей с ожирением на фоне нормальной гликемии выявлена гиперинсулинемия (табл. 3). Значимое повышение уровня инсулина объясняется выраженной инсулинорезистентностью у этой категории больных. Отмечено, что более высокая концентрация инсулина была у пациентов с ожирением и АГ ($28,95 \pm 3,10$ мкЕд/мл).

При проведении корреляционного анализа выявлена слабая положительная корреляция ИМТ с индексом НОМА-IR и уровнем инсулина ($r=0,290$, $p=0,039$ и $r=0,294$, $p=0,021$ соответственно) и корреляция ОТ с НОМА-IR и инсулином ($r=0,445$, $p=0,001$ и $r=0,406$, $p=0,001$ соответственно). В группе юношей с повышенным АД также обнаружена корреляция ИМТ и ОТ с индексом НОМА-IR ($r=0,413$, $p=0,029$ и $r=0,515$, $p=0,005$ соответственно) и инсулином ($r=0,359$, $p=0,044$ и $r=0,448$, $p=0,010$ соответственно), но у нормотензивных пациентов подобных связей обнаружено не было.

Уровень лептина (табл. 4) был достоверно выше у юношей с ожирением, по сравнению с контрольными данными ($p=0,000$). При анализе концентрации лептина в зависимости от уровня АД выявлена тенденция к увеличению лептина при сочетании ожирения с АГ ($33,47 \pm 3,32$ нг/мл), в сравнении с нормотензивными пациентами ($27,95 \pm 2,70$ нг/мл, $p>0,05$). Выявлены прямые корреляции уровня лептина с ИМТ ($r=0,641$, $p=0,000$), ОТ ($r=0,584$, $p=0,000$) и ОБ ($r=0,604$, $p=0,000$), инсулином ($r=0,650$, $p=0,000$) и индексом НОМА-IR ($r=0,576$, $p=0,000$) у пациентов с ожирением.

По литературным данным, ожирение сопровождается гиперинсулинемией, которая, в свою очередь, приводит к гиперлептинемии [4]. Эти явления наблюдаются и у наших больных, при этом физиологическое действие лептина не проявляется, что дает основание говорить о лептинорезистентности. Наличие у обследованных нами больных прямой корреляции между лептином и показателем НОМА-IR свидетельствует о роли лептина в развитии инсулинорезистентности.

У обследованных была также выявлена достоверно более высокая экскреция метанефрина ($211,70 \pm 15,36$ нмоль/сут) по сравнению с контролем ($153,73 \pm 18,66$ нмоль/сут, $p<0,05$). Если у нормотензивных больных установлена лишь тенденция к повышению его экскреции ($188,31 \pm 18,11$ нмоль/сут, $p>0,05$), то при наличии АГ это повышение становится значимым ($233,14 \pm 23,85$ нмоль/сут, $p<0,05$). В группе юношей с повышенным АД выявлена прямая связь метанефрина и инсулина ($r=0,483$, $p=0,050$).

Уровень резистина имел лишь тенденцию к увеличению у юношей с ожирением, при этом у пациентов с повышенным АД уровень резистина был выше ($10,19 \pm 0,84$ нг/мл), чем у юношей с нормальным АД ($9,40 \pm 0,66$ нг/мл, $p>0,05$). Выявлена прямая связь резистина с антропометрическими параметрами: ИМТ ($r=0,269$, $p=0,035$), ОТ ($r=0,253$, $p=0,047$), ОБ ($r=0,286$, $p=0,024$), а также с уровнем лептина ($r=0,276$, $p=0,030$).

Уровень адипонектина у пациентов с ожирением имел тенденцию к снижению по сравнению с контролем ($p>0,05$). Максимальное снижение данного показателя было у юношей с АГ ($8,81 \pm 1,46$ мкг/мл) по сравнению с контролем ($9,27 \pm 0,75$ мкг/мл, $p=0,55$). При проведении корреляционного анализа выявлена обратная зависимость концентрации адипонектина от веса ($r=-0,430$, $p=0,041$) и ИМТ ($r=-0,428$, $p=0,042$), у пациентов с АГ уровень адипонектина коррелировал с массой тела пациентов ($r=-0,900$, $p=0,037$).

Таким образом, ожирение у юношей характеризуется атерогенными изменениями липидного спектра, инсулинорезистентностью, гиперинсулинемией, гиперлептинемией, тенденцией к снижению адипонектина, тогда как резистин имел тенденцию к повышению. В механизме повышения АД определенное значение имеет активация симпатoadrenalной системы.

Выводы

1. У пациентов с ожирением выявлена инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия, приводящая к гиперлептинемии. Сочетание ожирения и артериальной гипертензии сопровождается более выраженными гормонально-метаболическими нарушениями: гиперинсулинемией, гиперлептинемией, гиперрезистинемией.
2. Ожирение у юношей характеризуется атерогенной дислипидемией и тенденцией к снижению адипонектина.
3. У юношей с ожирением и артериальной гипертензией установлено повышение активности симпатoadrenalной системы, о чем свидетельствует увеличение экскреции метанефрина с мочой.

1. Клиническая эндокринология: руководство. Под ред. Старковой Н.Т. СПб.: Питер, 2002:497.
2. Кобалава ЖД, Виллевалде СВ, Исикова ИВ. Роль адипонектина в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиология 2009;1:51–5.
3. Куприна АА, Белоусов ЮБ. Современные аспекты комбинированной антигипертензивной терапии у пациентов с метаболическим синдромом. Фарматека 2007;3:40–2.
4. Метаболический синдром. Под ред.гл.-корр. РАМН Г.Е. Ройтберга. М.: МЕД-пресс-информ, 2007:224.
5. Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертонии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008;7(6). Приложение 2.
6. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты. Под ред. Дедова И.И. М.: Изд-во «МИА», 2006:104.
7. Строев ЮИ, Чурилов ЛП. Под ред. А.Ш.Зайчика. Эндокринология подростков. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2004:81–3.
8. Терещенко ИВ. Лептин и его роль в организме. Пробл. эндокринологии 2001;4:42–3.
9. Шварц В. Жировая ткань как эндокринный орган. Пробл. эндокринологии 2009;1:38–9.
10. Catan H, Bakan I, Akbulut M, Baydas G, Halifeoglu I, Gursu M. Ferit. Comparative analysis of plasma leptin levels in both genders of patient with essential hypertension and healthy subjects. Endocr.Res 2004;30(1):95–105.
11. Del Rio G. Adrenomedullary function and its regulation in obesity. Pap. Satellite Symposium "Endocrinology of Obesity: Basic, Clinical and Therapeutic Aspects" of the 8th International Congress of Obesity, Venice, Sept. 1998:89–91.

Вербовой А.Ф.	проф., д.м.н., зав. кафедрой эндокринологии, ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России E-mail: diacenter@sama.ru
Митрошина Е.В.	к.м.н., старший лаборант кафедры эндокринологии, ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России E-mail: mitro31@mail.ru
Долгих Ю.А.	старший лаборант кафедры эндокринологии, ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России E-mail: yulyadoll@mail.ru
