

Ефременкова Л.Н.¹, Боровик А.П.¹, Себов Д.М.¹, Галаев А.В.²

¹ Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

² Медицинская лаборатория «Симеста», Одесса, Украина

Yefremenkova L.N.¹, Borovik A.P.¹, Sebov D.M.¹, Galaev A.V.²

¹ Odessa State Medical University, Odessa, Ukraine

² Medical laboratory «Simesta», Odessa, Ukraine

Лептин и эндотелиальная дисфункция у больных с метаболическим синдромом

Leptin and endothelial dysfunction in patients with metabolic syndrom

Резюме

Исследованы показатели липидного, углеводного обмена, уровень лептина, С-реактивного белка, маркеры эндотелиальной дисфункции у 69 больных с метаболическим синдромом (МС). У 36 из обследованных выявлена ишемическая болезнь сердца (ИБС). Установлено, что для больных с метаболическим синдромом в сочетании с лептинорезистентностью характерно наличие субклинического воспаления (отражаемого повышением уровня С-реактивного белка) и эндотелиальной дисфункции, взаимосвязанных между собой. Эндотелиальная дисфункция более выражена у больных с ИБС, а инсулинорезистентность – у больных без ИБС. Дислипидемия, повышение уровня лептина и С-реактивного белка, увеличение комплекса интима-медиа общей сонной артерии характерно для всех обследованных больных. Таким образом, больные с метаболическим синдромом даже без ИБС имеют повышенный риск сосудистой катастрофы; следовательно, требуется дальнейшее изучение «новых» факторов риска развития сосудистой катастрофы и органной недостаточности у этой категории больных.

Ключевые слова: метаболический синдром, ишемическая болезнь сердца, лептин, инсулинорезистентность, эндотелиальная дисфункция.

Resume

Studied lipid and carbohydrate metabolism, leptin, C-reactive protein, a marker of endothelial dysfunction in 69 patients with metabolic syndrome. In 36 of the examined had coronary heart disease (CHD). Found that for patients with metabolic syndrome is characterized by dyslipidemia, insulinresistance, leptinresistance, the presence of subclinical inflammation (elevated levels of C-reactive protein) and endothelial dysfunction are interrelated. Endothelial dysfunction is more pronounced in patients with coronary heart disease and insulin resistance – in patients without coronary artery disease. Dyslipidemia, increased leptin and C-reactive protein, increased intima-media complex of the common carotid artery are common to all of the patients. Thus, patients with the metabolic syndrome, even without coronary artery disease, have an increased risk of

vascular events, further study of the «new» risk factors for vascular events and organ failure in these patients.

Key words: metabolic syndrom, coronary heart disease, leptin, insulinresistance, endotelial dis-function.

■ ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время избыточная масса тела и ожирение составляют одну из наиболее серьезных медико-социальных проблем всего человечества. Актуальность этой проблемы определяется значительной и постоянно растущей распространенностью ожирения: около 1 млрд землян имеют избыточную массу тела. Ожирение сокращает продолжительность жизни, увеличивает смертность от всех причин, риск развития ИБС, нарушений мозгового кровообращения, артериальной гипертонии, некоторых форм рака и поражений печени. Если учесть, что болезни сердечно-сосудистой системы и злокачественные новообразования являются самыми распространенными причинами смерти во всем мире, становится понятным вклад ожирения в ухудшение качества жизни и уменьшение ее продолжительности [1, 2]. Распространенность ожирения играет важную роль в формировании популяционного здоровья. Бремя болезней усугубляется для общества и колоссальными экономическими затратами. Исходя из изложенного выше понятен пристальный интерес медицинской общественности к проблеме ожирения и ассоциированной с ним патологии.

К настоящему времени известно, что жир – это не пассивное хранилище энергии, а полноценно функционирующая эндокринная ткань, принимающая участие во всех видах обмена. Выделяемые жировой тканью вещества – адипокины – принимают участие в регуляции всех видов обмена веществ, активно влияют на функционирование сердечно-сосудистой, иммунной и других систем организма [1, 3, 4].

Пристальное внимание в связи с этим привлекают адипокины, их вклад в формирование порочных кругов и патогенез болезней, а также возможности их применения с целью коррекции нарушений обмена при ожирении [3, 5–7].

Один из наиболее изученных адипокинов – лептин – выделяется жировой тканью. Его уровень пропорционален массе жировой ткани. Одной из функций лептина является обеспечение обратной связи между гипоталамусом и центрами голода–насыщения с одной стороны и жировой тканью – с другой. Повышение концентрации лептина приводит к уменьшению аппетита и активизации метаболизма, а снижение – к увеличению аппетита и уменьшению затрат энергии. Таким образом, лептин принимает активное участие в регуляции аппетита, насыщения и энергообмена. Изменение концентрации лептина и чувствительности к нему рецепторов приводит к нарушению энергообмена. Рецепторы к лептину имеются и на иммунокомпетентных клетках, что обеспечивает связь с иммунной системой [6, 7].

В подавляющем большинстве случаев ожирение связано не с низким уровнем лептина, а со снижением чувствительности рецепторов

Количество и характер накопления жира в организме зависят от генетических особенностей организма и внешних условий.

Важную роль в развитии органной патологии, в частности ИБС, нарушений мозгового кровообращения и органной недостаточности, играет эндотелиальная дисфункция.

Анализ липидограммы включал определение уровней общего холестерина, холестерина липопротеинов высокой и низкой плотности, триглицеридов.

к нему. Таким образом, нарушается обратная связь в системе «гипоталамус – жировая ткань» и происходит избыточное накопление жира со всеми отрицательными вытекающими последствиями: поражением сердечно-сосудистой системы, наличием хронического субклинического воспаления, развитием сосудистых катастроф, органной недостаточности, инвалидизации и преждевременной смерти.

Дисфункция эндотелия – один из важных факторов развития болезни сердечно-сосудистой системы, а лептин играет определенную роль в ее развитии [4, 8], поэтому цель настоящей работы – исследование взаимосвязи уровня лептина, инсулинорезистентности и эндотелиальной дисфункции у больных с метаболическим синдромом (МС).

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 69 больных с МС (37 мужчин и 32 женщины), средний возраст которых составил $55,2 \pm 1,6$ года. Клиническое исследование включало антропометрию (измерение роста и веса, вычисление индекса массы тела (ИМТ)).

МС диагностировали в соответствии с консенсусом 2009 г. в случае выявления трех и более критериев:

- абдоминальное ожирение (окружность талии более 94 см для мужчин и более 80 см для женщин);
- гипертриглицеридемия (триглицериды более 1,7 ммоль/л);
- снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) (ниже 1,3 ммоль/л у женщин и ниже 1,0 ммоль/л у мужчин);
- артериальное давление более 130/80 мм рт.ст.;
- гипергликемия натощак (уровень глюкозы более 5,6 ммоль/л) [1].

ИБС выявлена у 36 больных, у всех исследованных имела место стабильная стенокардия II–III функционального класса (ФК). Наличие ИБС верифицировали при помощи велоэргометрии. Больные с ИБС составили 1 группу, больные без ИБС – 2. Обе группы были сопоставимы по полу и возрасту.

Критерии исключения: тяжелая сердечная недостаточность, постинфарктный кардиосклероз, острый коронарный синдром, нарушения мозгового кровообращения, декомпенсация сопутствующих заболеваний.

Исследование глюкозы натощак, инсулина, липидограммы проводилось с использованием общепринятых методов анализа. Вычисляли индекс НОМА (The Homeostatic Model Assessment) по формуле:

$$\text{НОМА} = \text{инсулин (мкЕд/мл)} \times \text{глюкоза (ммоль/л)} / 22,5.$$

Содержание С-реактивного белка определяли иммуноферментным методом при помощи наборов фирмы «Хема» (Россия), содержание лептина – при помощи наборов фирмы «Immundiagnostik» (Германия).

ЭКГ регистрировалась в 12 стандартных отведениях. Велоэргометрия проводилась по ступенчатой методике. Субмаксимальная нагрузка рассчитывалась по таблицам с учетом пола, возраста и массы тела. Начальная мощность составила 25 Вт, шаг нагрузки – 25 Вт, продолжительность каждой ступени – 2 мин.

Критериями прекращения пробы служили:

- возникновение типичного приступа боли, эквивалента (одышки);
- ишемические изменения на ЭКГ;
- достижение целевого уровня нагрузки.

Функция эндотелия оценивалась по ультразвуковым признакам эндотелиальной дисфункции, определяемой как патологическое состояние, проявляющееся снижением эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) менее 10% при проведении пробы с реактивной гиперемией плечевой артерии (ПА). Дополнительно оценивалась толщина интимамедиа общей сонной артерии (ТИМ ОСА). Функцию эндотелия изучали при помощи эхолокации высокого разрешения и доплерографии плечевой артерии по методу Celermajer до и после временной окклюзии артерии манжетой тонометра. Локация ПА с визуализацией ее внутреннего диаметра производилась в средней трети плеча на фиксированном расстоянии от анатомических ориентиров, в продольном сечении на границе между средним и внутренним слоями артерии, синхронизировалась с ЭКГ, диаметр сосуда оценивался в диастолу. Реакцией на усиление кровотока после декомпрессии является ЭЗВД, рассчитываемая как разница диаметра ПА при реактивной гиперемии и в покое, отнесенная к диаметру ПА в покое и выраженная в процентах. Определяли внутренний диаметр плечевой артерии в состоянии покоя и после временной компрессии [8–10].

ТИМ обеих ОСА определяли с помощью эхолокации высокого разрешения. Локация ОСА, ассоциированная с визуализацией ее внутреннего диаметра, производилась на уровне перстневидного хряща гортани. Нормой считали ТИМ $\leq 0,9$ мм, утолщением – ТИМ 1,0–1,3 мм, бляшкой – ТИМ $\geq 1,3$ [10].

Запись эхограмм ПА и ОСА в В-режиме и спектра потоков крови с помощью импульсно-волновой доплерографии выполняли на аппарате Dornier A14800 (Германия) линейным датчиком с фазированной решеткой и частотой 7,0 МГц (разрешающая способность 0,01 мм).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнение исследуемых групп по показателям пола, возраста, ИМТ, уровня систолического и диастолического артериального давления (АД) показало их сопоставимость.

Выявлено, что уровень общего холестерина, триглицеридов, лептина и С-реактивного белка у больных обеих групп достоверно выше по сравнению с референтными величинами, в то время как уровень ЛПВП – ниже (табл. 1).

У больных обеих групп в сравнении с референтными величинами толщина КИМ ОСА выше и ЭЗВД – ниже.

У больных 2 группы в сравнении с 1 группой выше уровень инсулина и индекс НОМА.

У больных 2 группы в сравнении с 1 менее выражена эндотелиальная дисфункция (достоверно выше ЭЗВД). Поражение сонных артерий (толщина КИМ ОСА) достоверно не отличается в обеих группах.

Высокий уровень лептина у обследованных больных обусловлен значительной массой жировой ткани. Этот адипокин, помимо опосредованного влияния на ЭД через инсулин и липиды, оказывает влияние

Таблица 1

Углеводный, липидный обмен, лептин и показатели эндотелиальной дисфункции у больных с МС

Показатель	1 группа (n = 36)	2 группа (n = 33)
ИМТ, кг/м ²	32,5 ± 0,7	33,6 ± 1,1
Глюкоза, ммоль/л	6,4 ± 0,2	5,9 ± 0,3
Инсулин, мкЕД/мл	12,9 ± 1,4	23,2 ± 2,9*
Индекс НОМА	3,67 ± 0,29	6,07 ± 0,32*
С-реактивный белок, мг/л	6,9 ± 0,11	6,3 ± 0,13
Лептин, мужчины, мкг/л	16,4 ± 2,9	11,2 ± 1,7
Лептин, женщины, мкг/л	26,5 ± 2,9	22,5 ± 2,7
Общий холестерин, ммоль/л	5,6 ± 0,2	5,7 ± 0,1
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,24 ± 0,04	1,26 ± 0,03
Триглицериды, ммоль/л	1,99 ± 0,11	2,09 ± 0,13
ЭЗВД, %	9,91 ± 0,01	12,1 ± 0,02*
Толщина КИМ ОСА, мм	1,10 ± 0,04	1,01 ± 0,05

Примечание:

* – достоверность различия показателей (p < 0,05).

Вялотекущее системное воспаление не только способствует развитию ЭД, но и усиливает тромбообразование, то есть активизирует сразу несколько звеньев патогенеза сосудистой катастрофы [1, 3].

на системное воспаление, которое играет активную роль в развитии сосудистых катастроф и органной недостаточности [4, 6, 11].

Интерлейкины-1, 6 – провоспалительные цитокины, имеющие структурное сходство с лептином. С-реактивный белок синтезируется в печени под влиянием интерлейкина-6, играющего важную роль в развитии и прогрессировании вялотекущего системного воспаления, поэтому его уровень является одним из маркеров системного воспаления.

Наличие у больных 2 группы высокого уровня маркеров воспаления, дислипидемии, инсулинорезистентности, ЭД и увеличения толщины КИМ ОСА свидетельствует о наличии высокого сердечно-сосудистого риска и необходимости интенсивной коррекции всех возможных факторов риска.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для больных с метаболическим синдромом наряду с дислипидемией и инсулинорезистентностью характерны лептинорезистентность, наличие субклинического воспаления (отражаемое характерным повышением уровня С-реактивного белка в крови) и эндотелиальной дисфункции, взаимосвязанных между собой. Поэтому больные с метаболическим синдромом даже без ИБС имеют повышенный риск сосудистой катастрофы, в связи с чем требуется дальнейшее изучение «новых» факторов риска развития сосудистой катастрофы и органной недостаточности у этой категории больных.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Метаболический синдром / под ред. Г.Е. Ройтберга. – М.: МЕДпрессинформ, 2007. – 224 с.

2. Кваша, Е.А. Влияние избыточной массы тела на смертность женщин от сердечно-сосудистых заболеваний: данные проспективного исследования // Украинський кардіологічний журнал. – 2012. – № 2. – С. 70–73.
3. Кетлинский, С.А., Симбирцев, А.С. Цитокины. – СПб., 2008. – 552 с.
4. Индекс лептин/адипонектин як новий додатковий сурогатний маркер атеросклеротичного ураження / О.І. Мітченко, В.Ю. Романов, К.О. Яновська, М.М. Гельмедова, Л.В. Якушко, Т.В. Беляєва, І.В. Чулаєвська // Український кардіологічний журнал. – 2012. – № 20. – С. 40–47.
5. Ендокринна активність адипозної тканини та сурогатні маркери атеросклерозу у хворих з метаболічним синдромом / О.І. Мітченко, В.Ю. Романов, К.О. Яновська // Український кардіологічний журнал. – 2012. – № 1. – С. 29–35.
6. Динамика показателей активности иммунного воспаления у больных сахарным диабетом 2-го типа под влиянием лечения / Л.И. Князева, И.В. Окрачкова, А.В. Бондырева, Т.А. Маслова // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 5.
7. Адипокіни та їх співвідношення у хворих з метаболічним синдромом / О.І. Мітченко, В.Ю. Романов, К.О. Яновська, М.М. Гельмедова, Л.В. Якушко // Український кардіологічний журнал. – 2011. – № 6. – С. 71–78.
8. Балахонова, Т.В. Неинвазивное определение функции эндотелия у больных гипертонической болезнью в сочетании с гиперхолестеринемией / Т.В. Балахонова, О.А. Погорелова, Х.Г. Алыджанова // Тер. арх. – 1998. – № 4. – С. 15–19.
9. Инструментальные методы исследования сердечно-сосудистой системы: справочник / под ред. Т.С. Виноградовой. – М.: Медицина, 1986. – 416 с.
10. Клінічна доплерівська ультрасонографія: пер. з англ. / за ред. Пола Л. Алана, Пола А. Даббінса, Мирона А. Поздняка, В. Нормана МакДікена. – Львів: Медицина світу, 2001. – 293 с.
11. Qasim, A., Mehta, A.A., Tadesse, M.G. et al. Adipokines, insulinresistance and coronary artery calcification // J. Amer. Coll. Cardiology. – 2008. – Vol. 24. – P. 231–236.

Поступила в редакцию 03.12.2012
Контакты: ivv25@ukr.net