

ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ И ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

Андрей Анатольевич Куршаков¹, Рафик Галимзянович Сайфутдинов^{1*},
Лидия Ивановна Анчикова¹, Ильдария Хайруловна Валеева², Татьяна Владимировна Никишова¹

¹Казанская государственная медицинская академия, ²Казанский государственный
медицинский университет

Реферат

Изучена корреляция между абдоминальным ожирением, инсулинорезистентностью и эндотелиальной дисфункцией при метаболическом синдроме у мужчин-работников локомотивных бригад. Отмечено повышение уровня нитрит-иона в сыворотке крови у лиц с избыточной массой тела и снижение данного показателя при ожирении I и II степени. Показана необходимость раннего выявления метаболического синдрома, лечения и профилактики.

Ключевые слова: метаболический синдром, ожирение, инсулинорезистентность

INSULIN RESISTANCE AND ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN METABOLIC SYNDROME

A.A. Kurshakov¹, R.G. Saifutdinov^{1*}, L.I. Anchikova¹, I.Kh. Valeeva², T.V. Nikishova¹

¹Kazan State Medical Academy, ²Kazan State Medical University

Summary

Studied was the correlation between abdominal obesity, insulin resistance and endothelial dysfunction in metabolic syndrome in male workers of locomotive brigades. Noted was an increase in the level of nitrite ion in the blood serum in patients with excessive body weight and decrease of this indicator during I and II degrees of obesity. Shown was the necessity of early detection of metabolic syndrome, its treatment and prevention.

Key words: metabolic syndrome, obesity, insulin resistance

Актуальность изучения метаболического синдрома (МС) обусловлена его высокой распространенностью, повышенным риском развития сердечно-сосудистых осложнений. Частота МС в популяции людей старше 20 лет составляет 14–24% [7]. Имеются два основных признака развития МС — абдоминальное ожирение (АО) и первичная инсулинорезистентность (ИР). ИР и сопутствующая гиперинсулинемия оказывают как прямое, так и опосредованное атерогенное воздействие на стенки сосудов, ведут к развитию дислипидемии, ряда гормональных и метаболических нарушений, активации симпатoadреналовой системы, т.е. лежат в основе практически всех составляющих МС [3]. В норме для эндотелия характерна непрерывная (базальная) выработка вазодилатора — оксида азота (NO), образующегося из L-аргинина с участием NO-синтазы (eNOS). Оксид азота обладает также антиатерогенными [5], антиоксидантными свойствами [8], регулирует многие функции эндотелия и является чувствительным индикатором повреждения [2]. При ИР страдают важнейшие функции эндотелия — усиливается выработ-

ка вазоконстрикторов и снижается синтез вазодилаторов, что приводит в конечном итоге к спазму артериальных сосудов и росту АД. Причинами эндотелиальной дисфункции могут быть различные факторы, в том числе ИР, гипергликемия, гиперлипидемия, действие цитокинов, свободнорадикальное повреждение при накоплении продуктов перекисного окисления липидов [6]. При ИР NO утрачивает свои антигипертензивные, антисклеротические и антитромботические защитные свойства [6]. Одним из методов оценки выраженности эндотелиальной дисфункции является определение в крови веществ, образующихся в эндотелии, в том числе NO [1]. При МС получены неоднозначные результаты исследования уровня NO. Изучение инсулинорезистентности и эндотелиальной дисфункции при разной степени абдоминального ожирения имеет большое практическое значение для первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета типа 2.

Целью работы являлось изучение различной степени абдоминального ожирения, инсулинорезистентности и эндотелиальной дисфункции при МС у мужчин — работников локомотивных бригад.

* Автор для переписки: rgsbancorp@mail.ru

Таблица 1

Антропометрические параметры обследованных мужчин (M±m)

Показатели	Группы			
	контроль (n=40)	1-я (n=50)	2-я (n=40)	3-я (n=36)
Возраст, лет	40,5±1,72	43,1±1,10	44,5±1,35	41,7±1,76
Масса тела, кг	70,66±1,16	85,23±1,00*	96,85±1,37*	113,40±1,94*
ИМТ, кг/м ²	23,18±0,25	27,58±0,24*	32,09±0,27*	37,10±0,31*
ОТ, см	83,48±1,17	97,76±0,64*	106,65±0,98*	116,14±1,46*
ОТ/ОБ, усл. ед.	0,91±0,01	0,98±0,00*	0,98±0,01*	1,00±0,01*

* p < 0,05 – в сравнении с контрольной группой. То же в табл. 2 – 4.

Проводилось измерение окружности талии (ОТ), бедер (ОБ), отношения ОТ/ОБ, индекса массы тела (ИМТ) и АД, исследование липидного спектра крови, пероральный тест толерантности к глюкозе (ПТТГ) с определением в плазме крови концентрации глюкозы глюкозооксидазным методом и иммунореактивного инсулина (ИРИ) иммуноферментным методом натошак и через 2 часа после ПТТГ. Эндогенную продукцию NO оценивали по его метаболиту нитрит-иону (NO-I) в реакции Грисса по методике П.П. Голикова [1]. Уровень фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α) в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с использованием реактивов Diagnostic System Laboratories (USA). Интенсивность перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивали по уровню гидроперекисей липидов (ГП) и малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови [2]. Нарушения углеводного обмена определяли по диагностическим критериям ВОЗ от 1999 г. Инсулинорезистентность (ИР) оценивали по общепринятому индексу HOMA-IR (за показатель нормы принималось значение ≤ 2,77). MC диагностировали по критериям Международной федерации диабета (IDF) от 2005 г. Абдоминальную форму ожирения устанавливали по величине ОТ ≥ 94 см и отношению окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ) > 0,9.

Статистическая обработка результатов исследования производилась общепринятыми методами вариационной статистики с определением средней арифметической величины (M), ее ошибки (m). Сравнение средних значений количественных показателей осуществляли с использованием t-критерия Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при p<0,05. Взаимосвязь признаков устанавливали путем корреляционного анализа с помощью критерия Пирсона, вычисляли коэффициент корреляции. Статистический анализ проводили с применением средств пакета Microsoft Office Excel

2007, программы Biostatistika.

Обследовано 126 мужчин-машинистов локомотивов и их помощников Казанского отделения ГЖД ОАО “РЖД” с MC в возрасте 22–57 лет. В зависимости от величины ИМТ пациенты были подразделены на 3 группы: 1-я – 50 с избыточной массой тела; 2-я – 40 с ожирением I степени, 3-я – 36 с ожирением II степени. Контрольную группу составили 40 мужчин-машинистов и их помощников с нормальной массой тела (ИМТ < 25,0 кг/м²). Антропометрические показатели обследованных представлены в табл. 1. Величина ОТ у лиц с избытком массы тела превышала величину контрольной группы на 17,1 %, наибольшая величина ОТ выявлена у лиц с ожирением II степени (116,14±1,46 см; p<0,05).

Исследуемые показатели углеводного обмена и ИР представлены в табл. 2.

Установлено, что базальная инсулинемия во всех группах была выше контрольного значения (на 83,3%; 81,7%; 166,4% соответственно), и она прогрессивно нарастала с увеличением степени абдоминального ожирения. В результате исследования выявлено, что у пациентов с MC базальная и стимулированная гиперинсулинемия повышалась по мере увеличения абдоминального ожирения, что может указывать на наличие инсулинорезистентности (табл.2).

Для оценки ИР в клинической практике используется индекс HOMA-R, так как он четко коррелирует с результатами эуликемического “клэмп”-теста. Как видно из табл. 2, индекс HOMA-IR превышал контрольные величины во всех группах. Анализ соответствия клинических критериев диагностики MC и ИР (индекс HOMA-IR) показал, что ИР выявлялась у 75,1% мужчин локомотивных бригад. Имеющаяся гиперинсулинемия рассматривается как компенсаторная реакция для преодоления ИР и поддержания нормального транспорта глюкозы, но вместе с тем она ведет к развитию эндотелиальной

Таблица 2

Показатели углеводного обмена и инсулинорезистентности у обследованных мужчин ($M \pm m$)

Показатели	Группы			
	контроль (n=40)	1-я (n=50)	2-я (n=40)	3-я (n=36)
Глюкоза натощак, ммоль/л	4,84±0,06	5,39±0,14*	5,26±0,19*	5,60±0,18*
Глюкоза через 2 ч, ммоль/л	5,46±0,13	6,08±0,21*	6,70±0,34*	6,70±0,30*
ИРИ натощак, мкед/мл	10,14±0,90	18,58±1,57*	18,42±1,34*	27,01±2,25*
ИРИ через 2 ч, мкед/мл	21,61±2,14	62,16±6,43*	69,12±8,00*	108,88±18,58*
Индекс НОМА- IR	2,21±0,21	4,51±0,41*	4,35±0,36*	6,78±0,61*

дисфункции, метаболических, гемодинамических и органных нарушений.

При проведении корреляционного анализа у лиц с избыточной массой тела выявлены статистически значимые прямые связи между степенью ИР, измеряемой по НОМА-IR, и ОТ ($r=0,309$; $p=0,029$), ОТ/ОБ ($r=0,337$; $p=0,017$), содержанием глюкозы в крови натощак ($r=0,405$; $p=0,00$), ИРИ натощак ($r=0,947$; $p=0,00$) и ИРИ через 2 часа на фоне ПТТГ ($r=0,547$; $p=0,00$); триглицеридами ($r=0,313$; $p=0,027$), между уровнем глюкозы натощак и ОТ ($r=0,451$; $p=0,001$), уровнем глюкозы натощак и ОТ/ОБ ($r=0,303$; $p=0,032$); между уровнем глюкозы через 2 часа на фоне ПТТГ и ОТ/ОБ ($r=0,391$; $p=0,005$). Обнаружено, что накоплению висцеральной жировой ткани при избыточной массе тела сопутствуют ИР и гиперинсулинемия, лежащие в основе МС.

У пациентов с ожирением I и II степени выявлены прямые корреляции между степенью ИР, измеряемой по НОМА-IR и ИМТ ($r=0,367$; $p=0,001$), ОТ ($r=0,377$; $p=0,001$), глюкозой крови натощак ($r=0,454$; $p=0,000$) и через 2 часа

нием их величины в зависимости от степени ожирения. Содержание ЛПВП снижалось по мере нарастания ожирения (во 2-й группе — $1,39 \pm 0,08$ ммоль/л, $p < 0,05$; в контрольной — $1,63 \pm 0,10$ ммоль/л). У пациентов с избыточной массой тела обнаружены прямые корреляции между уровнем ОХС и ИМТ ($r=0,334$; $p=0,018$), ОХС и ОТ ($r=0,307$; $p=0,030$), а также между уровнем ТГ и ИМТ ($r=0,333$; $p=0,018$); ТГ и ОТ ($r=0,306$; $p=0,031$).

У пациентов с ожирением выявлены прямые взаимосвязи средней силы между уровнем ОХС и ИМТ ($r=0,258$; $p=0,024$), ОХС и ОТ ($r=0,360$; $p=0,001$), ОХС и ОТ/ОБ ($r=0,304$; $p=0,008$), между уровнем ТГ и ОТ ($r=0,549$; $p=0,000$), а также между ХС ЛПНП и ОТ ($r=0,326$; $p=0,005$). Следовательно, в условиях ИР и ГИ формируется атерогенная дислипидемия, характеризующаяся гипертриглицеридемией, повышением содержания ХС ЛПНП, снижением концентрации ХС ЛПВП.

У мужчин с МС выявлена активация перекисного окисления липидов (ПОЛ).

Таблица 3

Показатели липидного профиля в сыворотке крови у пациентов с метаболическим синдромом ($M \pm m$)

Показатели	Группы			
	контроль (n=40)	1-я (n=50)	2-я (n=40)	3-я (n=36)
Общий холестерин, ммоль/л	5,13±0,16	6,03±0,15*	6,14±0,22*	6,94±0,62*
Триглицериды, ммоль/л	1,31±0,09	2,35±0,15*	3,02±0,47*	2,97±0,23*
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,61±0,11	4,52±0,19*	5,33±0,35*	5,07±0,28*
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,63±0,10	1,55±0,07	1,39±0,08*	1,24±0,08*
Коэффициент атерогенности, усл. ед.	2,45±0,16	3,36±0,24*	3,86±0,02*	5,22±0,50*

на фоне ПТТГ ($r=0,321$; $p=0,005$), ИРИ натощак ($r=0,916$; $p=0,000$) и через 2 часа на фоне ПТТГ ($r=0,409$; $p=0,000$), триглицеридами ($r=0,256$; $p=0,026$).

Результаты исследования липидного профиля у мужчин представлены в табл. 3. Повышение величины триглицеридов и ХС ЛПНП отмечалось во всех группах с нараста-

Уровень первичных продуктов ПОЛ — гидроперекисей липидов (ГП) был повышен во всех группах, и их количество увеличивалось с нарастанием степени ожирения, а величина вторичных — малонового альдегида (МДА) была повышена у лиц с ожирением I и II степени (табл.4). Как видно из табл. 4, уровень ГП в 1-й группе превышал кон-

Таблица 4

Показатели перекисного окисления липидов, уровень нитрит-иона и фактора некроза опухоли-α в сыворотке крови пациентов с метаболическим синдромом (M±m)

Показатели	Группы			
	контроль (n=40)	1-я (n=50)	2-я (n=40)	3-я (n=36)
Гидроперекиси липидов, отн. ед/мл	4,43±0,33	6,29±0,41*	7,14±0,63*	7,38±0,58*
Малоновый диальдегид, мкМ/л	1,79±0,11	2,14±0,19	2,33±0,19*	2,88±0,27*
Нитрит-ион, мкМ/л	30,12±3,87	52,64±6,15*	30,81±2,25	28,37±2,36
ФНО-α, нг/мл	12,10±1,17	21,33±4,10*	29,97±4,78*	33,53±6,46*

трольный уровень на 42% (p <0,05), в 3-й — 66,6% (p <0,05). Содержание МДА было увеличено при ожирении I и II степени: во 2-й — на 30,2 % (p <0,05), в 3-й — на 60,9% (p <0,05). Наибольшее содержание МДА (2,88±0,27 мкМ/л; p < 0,05) зафиксировано в 3-й группе при максимальном ИМТ с наибольшей величиной ОТ.

Таким образом, результаты исследований показали, что при избыточной массе тела у пациентов с МС наблюдалось нарастание уровня гидроперекисей липидов, что свидетельствует об активации свободнорадикального окисления липидов.

У 98 пациентов с МС и у 39 мужчин контрольной группы проведено исследование уровня нитрит-иона в сыворотке крови, характеризующего величину NO (табл. 4). Повышенный уровень нитрит-иона (52,64±6,15 мкмоль/л; p<0,05) был выявлен у лиц с избыточной массой тела (в контрольной группе — 30,12±3,87 мкмоль/л). При нарастании ожирения этот показатель снижался. Умеренное повышение уровня метаболита NO в сыворотке крови у лиц с избыточной массой тела дает возможность предположить адаптационную, защитную реакцию организма на нарушения обмена. При ИР NO оказывает сдерживающее влияние на пролиферацию гладкомышечных клеток и адгезию моноцитов в эндотелии сосудистой стенки, снижает ПОЛ, т.е. предохраняет стенки сосудов от повреждения [4].

Уровень фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α) в сыворотке крови определяли у 54 пациентов с МС и у 20 лиц контрольной группы (табл. 4). ФНО-α имеет ключевую роль в развитии ИР у больных МС [10]. Повышение уровня ФНО-α во всех группах нарастало с увеличением степени ожирения: в 1-й группе — на 76,3%, во 2-й — на 147,7%, в 3-й — на 177,1% (контрольная группа принята за 100 %).

В настоящей работе было выявлено увеличение уровня NO в крови на стадии избыточной массы тела при МС, сопровождавшееся параллельным увеличением провоспалительного цитокина — ФНО-α, что, по-видимому, также является компенсаторной реакцией организма, направленной на ограничение воспаления и повреждение сосудистого эндотелия. Однако с нарастанием абдоминального ожирения выявлено снижение содержания нитрит-иона в крови у больных с МС, что можно расценивать как истощение вазодилаторной системы эндотелия сосудов, и несмотря на повышение концентрации ФНО-α, как развитие дисфункции эндотелия сосудов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Голиков П.П. Оксид азота в клинике неотложных заболеваний. — М.: ИД Медпрактика. — М, 2004. — 180 с.

2. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция / Под ред. Н.Н. Петрищева. — СПбМУ, 2003. — 184 с.

3. Метаболический синдром / Под ред. чл.-корр. РАМН Г. Е. Ройтберга. — М.: МЕД-пресс-информ, 2007. — 224 с.

4. Мкртумян А.М., Бирюкова Е.В., Маркина Н.В., Гарбузова М.А. Параметры эндотелиальной дисфункции и инсулинорезистентности больных метаболическим синдромом до и после снижения массы тела.// Ожир. метаб. — 2008. — №1. — С. 18 — 22.

5. Покровский В.И., Виноградов Н.А. Оксид азота, его физиологические и патофизиологические свойства. // Тер. арх. — 2005. — №1. — С. 82–87.

6. Яковлев В.М., Ягода А.В. Метаболический синдром и сосудистый эндотелий. — Ставрополь, 2008. — 208 с.

7. Cooke J. P. Flow, NO and atherogenesis. //PNAS 2003. — Vol.100 (3). — P. 768–770.

8. Ferdinandy P., Schulz R. Nitric oxide, superoxide and peroxynitrite in myocardial ischemia-reperfusion injury and preconditioning. // Br. J. Pharmacol. — 2003. — Vol. 138. — P. 532–543.

9. Moller D.E. Potencial role of TNF-alfa in pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. //Trends Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 11. — P. 211 — 217.

10. Vanhoutte P.M. Endothelial dysfunction and atherosclerosis. // Eur. Heart J. — 1997. -Vol. 18. — P.19–29.