

УДК 616-002.4-06:616.13-004.6:616-008.9

ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОСТПРАНДИАЛЬНЫХ ЛИПИДОВ И ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ АЛЬФА У БОЛЬНЫХ С КОРОНАРНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

© 2008 г. Ю. Ю. Моногарова, О. А. Миролубова

Северный государственный медицинский университет, г. Архангельск

Представлена динамика триглицеридов при проведении пищевой жировой нагрузки у больных с признаками метаболического синдрома и тяжелым поражением коронарного русла. Выявлены взаимосвязи между продукцией провоспалительного цитокина фактора некроза опухоли альфа, повышением уровня триглицеридов в ходе жировой нагрузки, степенью висцерального ожирения и окклюзионными поражениями коронарных артерий, что объясняет более выраженные проявления коронарного атеросклероза у больных с метаболическим синдромом.

Ключевые слова: триглицериды, фактор некроза опухоли альфа, метаболический синдром, сахарный диабет, коронарные артерии, ожирение.

Воздействие факторов внешней среды — проживание на Севере, избыточное употребление пищи, содержащей жиры, и низкая физическая активность — в сочетании с генетической предрасположенностью [4] способствует развитию ожирения, увеличению инсулинрезистентности (ИР), повышению секреции адипоцитами жировой ткани, вследствие интенсивного липолиза, свободных жирных кислот в больших количествах непосредственно в воротную вену и печень, что, в свою очередь, приводит к увеличению синтеза в печени триглицеридов (ТГ), апо-В, малых плотных частиц липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), снижению содержания липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и развитию атерогенной дислипидемии [8, 21]. Наряду с нарушением метаболизма липидов в условиях ИР и гиперинсулинемии происходит усиление пролиферации гладкомышечных клеток, фибробластов, синтеза коллагена, также способствующих развитию атеросклеротического поражения сосудов [10]. В последнее время исследователей привлекает наличие связи между компонентами метаболического синдрома (МС) и воспалением, в первую очередь между висцеральным ожирением и воспалением [20]. Одновременно с этим изучаются взаимосвязи между висцеральным ожирением и кардиоваскулярным риском. Имеет значение то, что ожирение индуцирует воспаление, при этом увеличивается продукция провоспалительных цитокинов, в частности фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α), С-реактивного белка, интерлейкина-6 (ИЛ-6) и других маркеров воспаления [16]. С позиции атеросклероза воспаление в сосудах определяет течение коронарной болезни и во многом зависит от миграции макрофагов, которые при их активации выделяют тканевой фактор, цитокины (ФНО- α , ИЛ-1), металлопротеиназы. Это является одним из факторов нестабильности атеросклеротической бляшки и приводит к повышению прокоагулятивных свойств крови. Фактор некроза опухоли альфа синтезируется многими клетками организма, в том числе моноцитами, макрофагами и адипоцитами [17]. При наличии ожирения способности адипоцитов к синтезу ФНО- α значительно усиливаются [11]. В последние годы во многих независимых исследованиях четко установлено повышение уровня ФНО- α при ожирении и синдроме ИР, а также снижение экспрессии ФНО- α и его концентрации в крови при уменьшении массы тела [15]. В последние годы многие исследователи придают большое значение изучению концентраций основных липидов плазмы крови не только в условиях натошак, но и при проведении специальных нагрузочных тестов, которые более точно отражают динамическое состояние механизмов, регулирующих обмен липопротеидов [1, 3, 6, 7, 22]. Для сахарного диабета (СД) 2 типа характерна постпрандиальная гиперлипидемия, патогенез которой еще полностью не раскрыт. Тем не менее уже выявлены некоторые нарушения, которые могут быть причиной этих

изменений в обмене липидов при диабете. Как показали результаты исследования Н. Ginsberg [14], у больных СД снижен постпрандиальный уровень липопротеиновой липазы и имеет место снижение ее стимуляции инсулином в жировой ткани. Наряду с этим S. Сорраск и соавт. (1996) [2] установили, что при СД происходят комплексообразование липопротеиновой липазы с остаточными частицами липопротеидов, содержащих большое количество ТГ, и перенос этих поверхностных компонентов липопротеидов к ЛПВП. Это также приводит к снижению активности липопротеиновой липазы и в итоге к уменьшению рецепторопосредованного клиренса остаточных частиц различных липидов. Как показали результаты исследований S. Kato и соавт. (1999) [2], нарушение постпрандиального обмена липидов имеет место у больных СД 2 типа даже в тех случаях, когда содержание холестерина (ХС) и ТГ в сыворотке крови натошак находится в пределах нормы. Таким образом, постпрандиальная гиперлипидемия может быть если не самым важным, то одним из факторов риска при СД 2 типа. Многие исследователи рассматривают алиментарную гипертриглицеридемию как значимый фактор риска атеросклероза и тромботических осложнений [9].

Методы исследования

Методом сплошного набора была сформирована проспективная группа, в которую вошли 15 человек с МС, имеющих СД 2 типа и страдающих ишемической болезнью сердца (ИБС), верифицированной путем коронарографии (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика обследованной группы больных сахарным диабетом 2 типа (M ± SD)

Показатель	Больные (n=15)
Возраст, годы	55,13±6,15
Стаж СД, годы	4,73±3,11
ОТ, см	105,20±7,21
ИМТ, кг/м ²	28,47±3,32
ТГ, ммоль/л	1,41±0,45
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,96±0,17
ХС, ммоль/л	5,65±1,32
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,83±0,84
Гликемия, ммоль/л	7,47±1,45
НbA _{1c} , %	6,74±1,06
ФНО-α, пг/мл	27,1±7,8

Диагностику СД осуществляли в соответствии с критериями ВОЗ, согласно которым уровень гликемии натощак 6,1 ммоль/л и выше или 11,1 ммоль/л и выше через 2 часа после приема внутрь 75 г глюкозы верифицируют как СД 2 типа. На основании антропометрических данных рассчитывался индекс массы тела (ИМТ) по формуле Кетле: $\text{ИМТ, кг/м}^2 = \text{масса тела, кг} / \text{рост, м}^2$; а также рассчитывалась площадь поверхности тела по формуле: $\text{Площадь поверхности тела, м}^2 = (100 + \text{масса тела, кг} + \text{рост, см} - 160) / 100$. Согласно международной классификации результаты антропометрического исследования интерпретировались следующим образом: значения ИМТ от 20 до 24,9 кг/

м² включительно считались нормальными. При величинах ИМТ от 25,0 до 29,9 кг/м² диагностировалась избыточная масса тела, при величинах ИМТ от 30,0 до 34,9 кг/м² — ожирение первой степени, при ИМТ от 35,0 до 39,9 кг/м² — ожирение второй степени и при ИМТ свыше 40,0 кг/м² диагностировалась третья степень ожирения [21]. Измерялась окружность талии (ОТ) гибкой сантиметровой лентой на уровне середины расстояния между реберными дугами и гребнями подвздошных костей. Значение ОТ более 94 см у мужчин и более 80 см у женщин свидетельствовали о наличии абдоминального ожирения [19]. Всем больным определяли содержание основных липидов в сыворотке венозной крови в состоянии натощак (не ранее чем через 12 часов после последнего приема пищи). Исследование проводилось на автоматическом анализаторе «Cobas mira plus» производства компании «Hoffman La Roche», Basel Switzerland в лаборатории МУЗ «Первая городская клиническая больница» г. Архангельска. Концентрации общего ХС, ТГ, ХС ЛПВП определялись энзимотическим колориметрическим методом с помощью наборов «Cholesterol E-D» (Vital Diagnosticum, Россия), «Triglycerides E-D» (Olvex Diagnosticum, Россия), «HDL-Cholesterol» (Human Gesellschaft, Germany). Уровень ХС ЛПНП рассчитывали по формуле: $\text{ХС ЛПНП, ммоль/л} = \text{ХС, ммоль/л} - \text{ХС ЛПВП, ммоль/л} - \text{ТГ, ммоль/л} \times 0,45$ (W. Friedwald) [12].

Метаболический синдром диагностировался при обязательном наличии центрального ожирения с ОТ у мужчин более 94 см и у женщин более 80 см в сочетании с какими-либо двумя факторами из следующих четырех: повышение уровня ТГ более 1,7 ммоль/л, снижение уровня ХС ЛПВП менее 1,0 ммоль/л у мужчин и менее 1,3 ммоль/л у женщин, повышение АД $\geq 130 / \geq 85$ мм рт. ст., а также повышение уровня глюкозы плазмы натощак более 5,6 ммоль/л или наличие ранее диагностированного СД [18].

С целью изучения динамики липидных показателей применялась пищевая жировая нагрузка (ПЖН), предложенная J. R. Patsch с соавт. [18]. Она состояла в приеме 20 % сливок из расчета 130 г жира на 2 м² поверхности тела. Жировая нагрузка выполнялась в утренние часы с одномоментным приемом сливок в одно и то же время — с 8 до 9 часов. В течение последующих 9 часов все обследуемые выдерживали «голодный» промежуток времени. Забор крови для исследования основных параметров липидного спектра (общий ХС, ТГ, ХС ЛПВП) производили из локтевой вены утром натощак и через 3 и 9 часов после приема жира. Указанные точки исследования были выбраны на основании литературных данных о пике постпрандиальной липидемии (3 часа) и наиболее важных этапах дальнейшей динамики основных параметров липидного спектра [3, 5, 6, 13].

Всем пациентам выполнена многопроекторная коронарография по методу Judkins (1967) на ангиоскопическом комплексе ANGIOSCOPI D-33 фирмы SIEMENS в Первой городской клинической больнице г. Архангельска.

Иммунологическое исследование проводилось в иммунологической лаборатории на кафедре микробиологии Северного государственного медицинского университета. Определяли количественный уровень цитокина ФНО- α . Для этого использовалась свежемороженая плазма пациентов, забранная до операции. Цитокин ФНО- α определяли методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческого набора «Human TNF- α » (BIOSOURCE EUROPE S.A.), ЗАО «БиоХимМак», г. Москва.

Для математической обработки результатов исследования использовался пакет компьютерной программы SPSS for Windows (версия 11). Количественные данные представлены как $M \pm SD$ в случае нормального распределения и как медиана (Me) и квартили (Q) при порядковой шкале данных. Достоверность различий определяли по парному и непарному t -критерию Стьюдента. Статистическая достоверность присваивалась при значении $p < 0,05$. Проводились корреляционный анализ с определением коэффициента линейной корреляции Пирсона и ранговой Спирмена, а также линейный многофакторный регрессионный анализ и анализ повторных измерений.

Результаты исследования

У всех 15 больных этой группы согласно диагностическим критериям был МС. У всех пациентов отмечалось абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия и СД 2 типа. У 13 из них уровень ХС ЛПВП был ниже диагностических критериев, и всего лишь у четверых отмечалось повышение уровня ТГ. У всех больных было выявлено тяжелое поражение коронарного русла: медиана числа пораженных коронарных артерий (КА) со степенью стенозов более 70 % составила 3 (квартили 3–4). У большинства (86,7 %) больных были окклюзии одной или двух КА. Учитывая нормальное содержание натошачевых ТГ, у большинства пациентов этой группы применяли ПЖН [19]. Динамика уровней ТГ в ходе жировой нагрузки была следующей: исходное содержание натошак ($1,4 \pm 0,5$) ммоль/л, через 3 часа после жировой нагрузки отмечалось повышение ТГ до ($2,1 \pm 0,6$) ммоль/л, а через 9 часов снижение до ($1,8 \pm 0,5$) ммоль/л. Все показатели достоверно различались между собой ($p_{\text{исх-3 час}} = 0,002$; $p_{\text{исх-9 час}} = 0,031$; $p_{\text{3-9 час}} = 0,004$). Достоверных изменений ХС, ХС ЛПВП и ХС ЛПНП в ходе этого теста не наблюдалось. Хотя отмечалась тенденция к снижению показателей этих фракций к 3 часу и повышение к 9 часу после ПЖН.

У 5 человек этой группы было ожирение, а у 10 — избыточная масса тела, но при этом у всех больных ОТ соответствовала диагностическим критериям МС. Мы посмотрели динамику ТГ в ходе жировой нагрузки в этих подгруппах. В обеих подгруппах отмечалось повышение уровня ТГ через 3 часа и снижение через 9 часов, причем значения уровня ТГ у больных с ожирением в эти временные промежутки были достоверно выше, чем у больных с избыточной массой тела

($p_{\text{3 час}} = 0,022$, $p_{\text{9 час}} = 0,000$). У больных с избыточной массой тела реакция на жировую нагрузку была менее выраженной и уровень ТГ через 9 часов возвращался к нормальным значениям, у больных с ожирением он оставался повышенным ($p = 0,016$). Таким образом, методом повторных измерений была установлена зависимость динамики содержания триглицеридов в ходе жировой нагрузки от ожирения.

Уровень ТГ через 3 и 9 часов после жировой нагрузки достоверно коррелировал с одним из основных компонентов МС — окружностью талии, причем коэффициенты корреляции были прямыми и достаточно тесными ($r = +0,69$; $p = 0,004$; $r = +0,80$; $p = 0,000$).

Содержание плазменного ФНО- α составило в среднем 27 пг/мл. Фактор некроза опухоли альфа также имеет достоверные корреляционные связи с ОТ ($r = +0,53$; $p = 0,045$). Кроме того, выявлены положительные достоверные связи между уровнем сывороточного ФНО- α и разницей показателей ТГ_{9 час-исх}, ТГ_{3 час-исх} в ходе жировой нагрузки ($r = +0,68$; $p = 0,005$; $r = +0,55$; $p = 0,035$), ФНО- α и уровнем гликозилированного гемоглобина — HbA_{1c} ($r = +0,52$; $p = 0,049$), отражающим нарушение углеводного обмена, а также ФНО- α значимо коррелировал с количеством окклюзионных поражений КА ($r = +0,67$; $p = 0,007$). Кроме корреляционных взаимосвязей выявлена регрессионная зависимость содержания ФНО- α от висцерального ожирения, уровня ТГ в пробе с жировой нагрузкой и количества окклюзий КА. Причем с достаточно высоким коэффициентом детерминации 0,87 (табл. 2). Модель имеет высокую достоверность ($p < 0,0001$). По этой регрессионной модели можно рассчитать уровень ФНО- α , если известна ОТ, содержание ТГ в жировой пробе и количество окклюзий КА (табл. 3 и 4). Это еще раз подтверждает взаимосвязь между компонентами МС, неблагоприятным течением коронарного атеросклероза и воспалением.

Таблица 2

Model Summary

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of The Estimate	Durbin-Watson
1	,933	,870	,835	4,23532	2,341

a. Predictors: (Constant), ТГ_{9 час}, количество окклюзий, окружность талии

b. Dependent Variable: ФНО до операции

Таблица 3

ANOVA

Model	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1 Regression	1321,713	3	440,571	24,561	,000 ^a
Residual	197,317	11	17,938		
Total	1519,030	14			

a. Predictors: (Constant), ТГ_{9 часов}, количество окклюзий, окружность талии

b. Dependent Variable: ФНО до операции

Таблица 4

Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
	B	Std. Error	Beta		
1 (Constant)	-43,242	17,103	,362	-2,528	,028
ОТ	,471	,197		2,391	,036
Количество окклюзий: 0 – нет окклюзий	11,246	1,683	,730	6,683	,000
ТГ 9	7,865	3,366	,354	2,337	,039

a. Dependent Variable: ФНО до операции

Таким образом, у больных с метаболическим синдромом выявлены патогенетические взаимосвязи между:

- продукцией провоспалительного цитокина ФНО- α ,

- повышением уровня ТГ в ходе жировой нагрузки,
- степенью висцерального ожирения,
- окклюзионными поражениями КА.

Этим можно объяснить более выраженные проявления коронарного атеросклероза у больных с метаболическим синдромом.

Список литературы

1. Антонов А. Б. Диастолическая дисфункция левого желудочка и метаболические нарушения у мужчин с ишемией миокарда и ангиографически неизменными коронарными артериями : дис. ... канд. мед. наук / Антонов Андрей Борисович. — Архангельск, 2002. — 162 с.
2. Балаболкин М. И. Патогенез и развитие ангиопатий при сахарном диабете / М. И. Балаболкин, Е. М. Клебанова, В. М. Кремская // Кардиология. — 2000. — Т. 10. — С. 74 — 87.
3. Дворяшина И. В. Ожирение и метаболический инсулинорезистентный синдром при ишемической болезни сердца : дис. ... д-ра мед. наук / Дворяшина Ирина Владимировна. — М., 2001. — 233 с.
4. Чазова И. Е. Основные принципы диагностики и лечения метаболического синдрома / И. Е. Чазова, В. Б. Мычка // Сердце. — 2005. — Т. 4, № 5. — С. 232—235.
5. Щербакова И. А. Влияние пищевых воздействий на субфракционный спектр липопротеидов высокой плотности / И. А. Щербакова, Н. В. Петрова, Н. В. Щельцина и др. // Вопросы медицинской химии. — 1989. — № 1. — С. 81—88.
6. Щукина Г. Н. Толерантность к пищевой нагрузке у больных ишемической болезнью сердца : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Щукина Г. Н. — М., 1991. — 31 с.
7. Akanji A. O. Some determinants of postprandial lipaemia in Nigerian diabetics and non-diabetics subjects / A. O. Akanji, A. A. Nzegwu, E. Olu Agbedana // Br. J. Nutr. — 1992. — Vol. 68, N 1. — P. 153—162.
8. Bergman R. Non-esterified fatty acids and the liver: why is insulin secreted into the portal vein? / R. Bergman // Diabetologia. — 2000. — N 43. — P. 946—953.
9. Betteridge D. Diabetic dislipidaemia - implications for vascular risk / D. Betteridge // Lipids: Current Prospectives. — 1992. — Vol. 2. — P. 135—157.
10. Despres J.-P. Inflammation and cardiovascular disease: is abdominal obesity the missing link? / J.-P. Despres // Int. J. Obes. — 2003. — Vol. 27 (Suppl.). — P. 22—24.
11. Fernandez-Real J. The TNF- α gene NCO-1 polymorphism influence the relationship among insulin resistance, percent body fat, and increased serum leptin levels / J. Fernandez-Real,

G. Gutierrez, W. Ricart. et al. // Diabetes. — 1997. — Vol. 46. — P. 1468—1472.

12. Friedwald W. T. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma, without the preparative ultracentrifugell / W. T. Friedwald, R. Levy, D. S. Fredrickson // Clin. Chemistry. — 1972. — Vol. 18. — P. 499—502.

13. Genest J. Hyperapobetalipoproteinemia plasma lipoprotein responses to oral fat load / J. Genest, A. Shideman, K. Cianflone et al. // Atherosclerosis. — 1986. — Vol. 6, N 1. — P. 297—304.

14. Ginsberg H. In hypertriglyceridemia a risk factor for atherosclerotic cardiovascular disease? A simple question with a complicated answer / H. Ginsberg // Ann. Int. Med. — 1997. — Vol. 126. — P. 912—914.

15. Hauner H. Effects of tumor necrosis factor alpha (TNF- α) on glucose transport and lipid metabolism of newly differentiated human fat cells culture / H. Hauner, T. Petruschke, M. Russ et al. // Diabetologia. — 1995. — Vol. 38. — P. 764—771.

16. Hernandez-Rodriguez J. Elevated production of interleukin-6 is associated with a lower incidence of disease-related ischemic events in patients with giant-cell arteritis. Angiogenic activity of interleukin-6 as a potential protective mechanism / J. Hernandez-Rodriguez, M. Seragga, I. C. Vilardel et al. // Circulation. — 2003. — Vol. 107. — P. 2428—2434.

17. Hotamasligil G. S. Molecular mechanism of insulin resistance and the role of the adipocyte. / G. S. Hotamasligil // Int. J. Obes. — 2000. — Vol. 24 (Suppl. 4). — P. 23—27.

18. Hotamasligin G. S. Inverse relationship between blood levels of high density lipoprotein subfraction 2 and magnitude of postprandial lipemia / G. S. Hotamasligin // Ibid. — 2001. — Vol. 27 (Suppl. 2). — P. 25—31.

19. IDF Consensus Worldwide Definition of the Metabolic Syndrome, www.idf.org

20. Libby P. Inflammation and atherosclerosis / P. Libby, P. M. Ridker, A. Maseri // Circulation. — 2002. — Vol. 105. — P. 1135—1143.

21. Obesity — preventing and managing the global epidemic : WHO Repot. — 1998.

22. Taskinen M. R. High density lipoproteins in postprandial lipemia. Relation to sex and lipoprotein lipase activity / M. R. Taskinen, T. Kuusi // Atherosclerosis. — 1986. — Vol. 59. — P. 297—304.

INTERACTION OF POSTPRANDIAL LIPOIDS AND TUMOR NECROSIS FACTOR ALPHA IN PATIENTS WITH CORONARY ATHEROSCLEROSIS AND METABOLIC SYNDROME

Yu. Yu. Monogarova, O. A. Mirolubova

Northern State Medical University, Arkhangelsk

Dynamics of triglycerides during nutritional lipid load in patients with the metabolic syndrome signs and serious affection of the coronary bed has been presented. Interactions between the output of proinflammatory cytokine of tumor necrosis factor alpha, the increased level of triglycerides during the lipid load, the degree of visceral obesity and occlusal affects of coronary arteries have been detected what explained more frank appearance of coronary atherosclerosis in the patients with the metabolic syndrome.

Key words: triglycerides, tumor necrosis factor alpha, metabolic syndrome, Diabetes Mellitus, coronary arteries, obesity.

Контактная информация:

Моногарова Юлия Юрьевна — ассистент кафедры факультетской терапии Северного государственного медицинского университета

Адрес: 163000, г. Архангельск, пр. Троицкий, д. 51, СГМУ

Тел. (8182) 63-29-92

E-mail: 170598@atknet.ru

Статья поступила 21.12.2007 г.