

# Уровни адипокинов и показатели липидного профиля у пациентов с инсулинорезистентностью

Г.Е.Ройтберг, Ж.В.Дорош, О.В.Курушкина

Российский государственный медицинский университет им. Н.И.Пирогова,  
кафедра терапии и семейной медицины ФУВ, Москва  
(зав. кафедрой – чл.-кор. РАМН, проф. Г.Е.Ройтберг)

Литературные данные указывают на то, что лептин и адипонектин, наряду с инсулинорезистентностью, являются факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний независимо от индекса массы тела. Результаты проведенного исследования подтверждают взаимосвязь инсулинорезистентности с повышением уровня лептина и снижением уровня адипонектина. Взаимодействие данных факторов приводит к увеличению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин среднего возраста без ожирения.

*Ключевые слова:* инсулинорезистентность, метаболический синдром, липидный профиль, абдоминальное ожирение, адипонектин, лептин

## Adipocytokines levels and lipid profile in nonobese insulin resistant patients

G.E.Roytberg, J.V.Dorosh, O.V.Kurushkina

N.I.Pirogov Russian State Medical University, Department of Therapy and Family Medicine,  
Faculty of Advanced Medical Training, Moscow  
(Head of the Department – Acad. of RAMS, Prof.G.E.Roytberg)

Published data indicate that leptin and adiponectin together with insulin resistance are risk factors for cardiovascular diseases independently from body mass index. The results of this study confirm the relationship of insulin resistance with increased leptin and reduced adiponectin. The interaction of these factors leads to an increased risk of cardiovascular disease in nonobese middle-aged men.

*Key words:* insulin resistance, metabolic syndrome, lipid profile, abdominal obesity, adiponectin, leptin

**О**жирение и инсулинорезистентность (ИР) часто встречаются вместе и являются взаимоотягощающими нарушениями. При этом каждое из этих состояний является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и сахарного диабета (СД) 2 типа [1, 2]. Показано, что между инсулином и жировой тканью существует много точек взаимодействия, однако причинно-следственная связь ожирения и ИР остается предметом дискуссии [2–4].

Жировая ткань активна в отношении многих метаболических процессов, происходящих в организме, в том числе и связанных с ИР [1, 4, 5]. Продуктом липолиза являются не только свободные жирные кислоты (СЖК), но и целый ряд пептидов, которые высвобождаются из адипоцитов [2, 6]. Среди этих пептидов, также известных как адипокины, наи-

более изучены лептин и адипонектин. Их концентрация значимо коррелирует со степенью ожирения и массой жира [1, 2, 6, 7]. В ряде работ было продемонстрировано, что существует взаимосвязь между продукцией адипокинов и локализацией жировой ткани. Подкожно-жировая ткань является в большей мере источником секреции лептина, а висцеральная жировая ткань (расположенная интраабдоминально и интраперитонеально) – адипонектина [2, 8].

Ведущая функция лептина – защита периферических тканей от эктопического накопления липидов [1, 5, 6]. Ряд авторов не исключает влияния лептина на продукцию инсулина и чувствительность к нему посредством прямого воздействия на уровне периферических тканей [7, 8]. С одной стороны, имеются данные, что длительная гиперлептинемия ингибирует экспрессию мРНК инсулина и уровень инсулина снижается [9]. С другой стороны, при врожденной лептиновой недостаточности экзогенное введение лептина не устраняло гиперинсулинемию (ГИ) [10]. Кроме того, у лиц с нормогликемией была отмечена положительная корреляция между концентрациями лептина и инсулина натощак независимо от массы тела или типа распределения жировой ткани [11]. Результаты изучения влияния инсулина на продукцию лепти-

### Для корреспонденции:

Дорош Жанна Валентиновна, кандидат медицинских наук,  
доцент кафедры терапии и семейной медицины ФУВ Российского  
государственного медицинского университета им. Н.И.Пирогова

Адрес: 125047, Москва, 2-й Тверской-Ямской пер., 10

Телефон: (495) 251-5684

E-mail: jdorosh @ medicina.ru

Статья поступила 26.10.2009 г., принята к печати 23.11.2010 г.

на также оказались противоречивыми. Гиперинсулинемия в течение 2–5 часов не изменяла уровень лептина [12], в то время как сохранение повышения уровня инсулина в течение нескольких дней стимулировало секрецию лептина [13], но это могло быть вызвано увеличением содержимого жирового депо под действием ГИ. Однако при учете изменений объема жировой ткани была выявлена прямая зависимость между уровнем лептина и степенью ИР [9]. Высказано предположение, что лептин выполняет роль сигнала, посылаемого от адипоцитов к  $\beta$ -клеткам поджелудочной железы, направленного на стимуляцию секреции инсулина и тем самым сигнализирующего о сниженной чувствительности к инсулину [11].

В отличие от других адипокинов, уровень адипонектина при ожирении ниже, чем у людей с нормальной массой тела [9, 14]. Полученные экспериментальные данные продемонстрировали тормозящее влияние адипонектина на дифференцировку преадипоцитов [15], уменьшение ИР [14], снижение поступления жирных кислот в печень, стимулирование их окисления [2, 13]. В мышечной ткани адипонектин стимулирует, подобно лептину, окисление СЖК, уменьшает интрамиоцеллюлярные накопления липидов и улучшает чувствительность мышечной ткани к инсулину [9, 16]. Низкий уровень адипонектина в плазме крови связан с развитием и прогрессированием ИР [4, 14]. Можно предположить, что адипонектин и есть то связующее звено между ожирением, ИР, СД 2 типа и атеросклерозом.

В формировании метаболических нарушений, связанных с ИР, имеет значение не столько субстратно-энергетическая способность липоцитов, сколько информационные воздействия на организм липоцитарных сигнальных молекул – адипокинов [2]. Развитие и прогрессирование ИР и ее различных проявлений может быть следствием дисбаланса адипокинов: повышения уровней факторов, усугубляющих ИР (лептина), и снижения уровней факторов, препятствующих ее развитию (адипонектина) [2, 4, 12, 14]. В большинстве работ продемонстрирована взаимосвязь между адипокинами и ИР у пациентов с ожирением. Однако до настоящего времени мало изучена взаимосвязь между адипокинами и ИР у пациентов с нормальной массой тела.

Целью настоящего исследования явилось изучение уровня лептина и адипонектина, показателей липидного профиля у мужчин без ожирения с ИР.

### Пациенты и методы

В исследование были включены 62 мужчины, не предъявляющих клинических жалоб, без ожирения, обратившихся в клинику ОАО «Медицина» для проведения диспансеризации. Средний возраст составил  $37,8 \pm 1,0$  года, индекс массы тела (ИМТ) –  $25,5 \pm 0,3$  кг/м. Методы обследования включали в себя сбор анамнеза; измерение антропометрических показателей – объема талии (ОТ), объема бедер (ОБ), отношения объема талии к объему бедер (ОТ/ОБ); исследование липидного и углеводного обменов, определение уровней лептина и адипонектина.

Для изучения углеводного обмена измеряли концентрацию глюкозы венозной крови и иммунореактивного инсулина (ИРИ) натощак и через 2 ч после нагрузки 75 г глюкозы. Результаты оценивались по критериям ВОЗ [17]: нормаль-

ными считали значения глюкозы натощак до 6,1 ммоль/л, через 2 часа – до 7,8 ммоль/л. ИР оценивалась при помощи модели оценки гомеостаза (*Homeostasis Model Assessment*) – HOMA-IR, которая вычисляется по формуле [18]:

$$[\text{Инсулин натощак (мкМЕ/мл)} \times \text{глюкоза натощак (ммоль/л)}] : 22,5.$$

Показатели липидного обмена оценивались в соответствии с рекомендациями Adult Treatment Panel III (АТР III). Нормальными считали значения триглицеридов (ТГ) менее 1,7 ммоль/л, общего холестерина (ОХ) менее 5,17 ммоль/л, холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) – выше 1,0 ммоль/л [19].

Обработка полученных результатов проведена с использованием стандартного статистического пакета программ «SPSS 11.00». Количественные показатели были описаны в терминах среднего значения и стандартной ошибки среднего ( $M \pm m$ ). При сравнении средних значений в изучаемых различных группах использовали метод дисперсионного анализа и  $t$ -критерий Стьюдента. Результаты считали значимыми при уровне вероятности  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования и их обсуждение

В клинической практике для оценки наличия ИР предложено использовать верхнюю третиль распределения индекса HOMA-IR в здоровой популяции. С целью определения пороговых значений указанных косвенных показателей проведен анализ распределения индекса HOMA-IR во всей исследуемой группе. В нашем исследовании верхняя третиль HOMA-IR составила 2,43. Таким образом, о наличии ИР свидетельствовал уровень HOMA-IR менее 2,43. Сравнительный анализ проводили в двух группах: основной (ИР) и группе сравнения.

При исследовании было выявлено (табл. 1), что пациенты с ИР были достоверно старше по возрасту, чем пациенты без ИР (средний возраст составил  $40,6 \pm 1,7$  года и  $36,3 \pm 1,1$  года соответственно,  $p = 0,03$ ), имели достоверно больше ОТ ( $97,8 \pm 1,1$  см и  $88,8 \pm 1,4$  см соответственно,  $p < 0,01$ ). При этом в группе пациентов с ИР в среднем ОТ был более 94 см, что соответствует абдоминальному ожирению (АО) по критериям EGIR (2002) [20]. В группе пациентов с ИР в 76,2% случаев встречалось АО. Коэффициент, указывающий на отношение ОТ к ОБ, достоверно не различался в изучаемых группах.

При оценке показателей липидного обмена в изучаемых группах (рис. 1) показано, что в группе пациентов с ИР, при сравнении с контрольной группой, достоверно выше уровни ОХ ( $6,2 \pm 0,3$  ммоль/л и  $5,3 \pm 0,3$  ммоль/л соответственно,  $p = 0,03$ ), ТГ ( $2,3 \pm 0,3$  ммоль/л и  $1,2 \pm 0,1$  ммоль/л соответственно,  $p = 0,05$ ) и коэффициента атерогенности (КА) – ( $3,9 \pm 0,2$  и  $3,1 \pm 0,2$  соответственно,  $p = 0,01$ ). Уровни ХС ЛПВП в этих группах достоверно не различались. Следует

Таблица 1. Антропометрические показатели в изучаемых группах

Параметр	Инсулинорезистентность ( $n = 21$ )	Группа сравнения ( $n = 41$ )	$p$
Возраст, лет	$40,6 \pm 1,7$	$36,3 \pm 1,1$	0,03
ОТ, см	$97,08 \pm 1,0$	$88,98 \pm 1,4$	<0,01
ОТ/ОБ	$0,93 \pm 0,01$	$0,90 \pm 0,01$	0,08

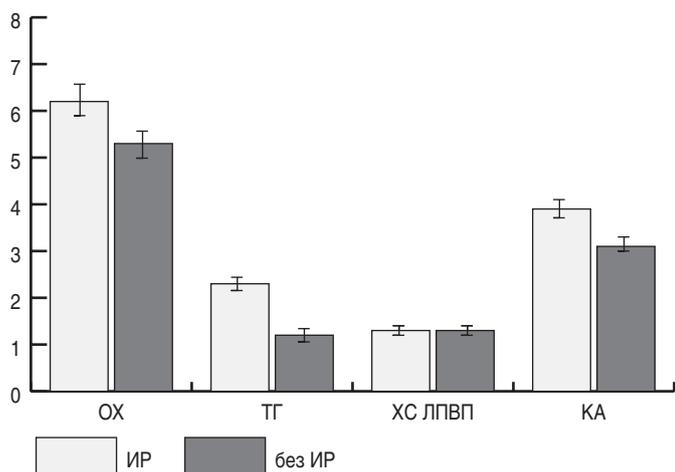


Рис.1. Показатели липидного обмена у пациентов в изучаемых группах.

отметить, что в группе пациентов с ИП средние уровни ОХ, ТГ и КА были выше нормативных значений и определяли атерогенную дислипидемию [1, 19].

При изучении уровней лептина и адипонектина в данных группах (рис. 2) было выявлено, что у пациентов с ИП, при сравнении с контрольной группой, был достоверно выше уровень лептина ( $13,5 \pm 1,4$  нг/мл,  $10,0 \pm 0,8$  нг/мл соответственно,  $p = 0,02$ ), отмечалась тенденция к снижению уровня адипонектина в группе пациентов с ИП.

В ходе исследования установлена достоверная обратная корреляция между уровнем адипонектина и уровнями ТГ ( $r = -0,412$ ,  $p = 0,05$ ), лептина ( $r = -0,323$ ,  $p = 0,05$ ) и ОТ ( $r = -0,484$ ,  $p = 0,01$ ). При этом достоверной корреляции между уровнем лептина и показателями липидного профиля не отмечалось.

Проведенное исследование показало, что в группе обследованных с ИМТ до  $30 \text{ кг/м}^2$  и ИП был достоверно больше ОТ, чем у пациентов контрольной группы. При этом в среднем ОТ у пациентов с ИП превышал 94 см, что соответствовало критериям АО (EGIR, 2002) [20]. У пациентов с ИП уровни ОХ, ТГ и КА превышали нормативные значения и определяли атерогенную дислипидемию, характерную

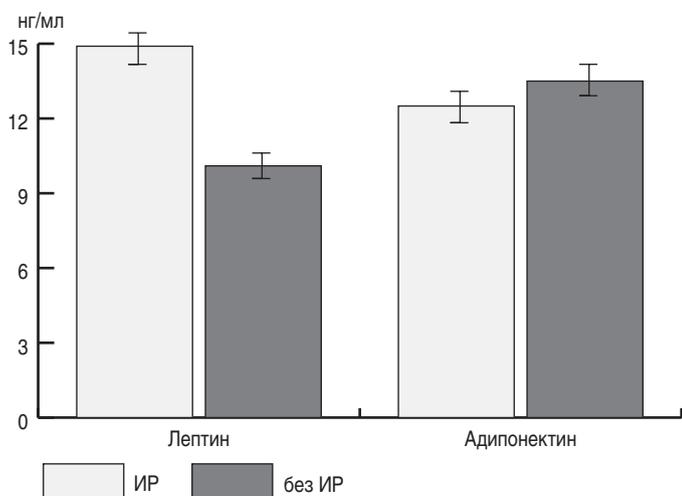


Рис. 2. Уровни лептина и адипонектина у пациентов в изучаемых группах.

для ИП [1, 19]. Выявлено, что у пациентов с ИМТ до  $30 \text{ кг/м}^2$  решающее значение в развитии нарушений липидного обмена играет увеличение ОТ, определяющее выраженность АО за счет висцеральной жировой ткани [2, 4, 6, 21]. В связи с тем, что для этих пациентов характерен целый кластер метаболических факторов риска ССЗ, для их характеристики был предложен термин «пациенты с метаболическим ожирением» [22].

До настоящего времени остается много противоречий в оценке взаимосвязей между адипокинами и ИП, также как между самим ожирением и ИП [2, 6, 8, 9, 10]. Многими авторами подчеркивается, что гиперлептинемия всегда сопровождается МС и является независимым фактором риска ССЗ [11, 12]. В некоторых работах была продемонстрирована самостоятельная роль лептина в воздействии на инсулинемия и ИП посредством прямого воздействия на уровне периферических тканей [1, 5, 6]. Повышение уровня лептина ассоциируется с повышением уровня ТГ [12, 23]. Исходя из сдерживающего действия лептина на липогенез, полагают, что в норме в ответ на увеличение концентрации инсулина увеличивается и продукция лептина, который по принципу отрицательной обратной связи тормозит дальнейшую продукцию и выброс инсулина [2, 8, 11]. Можно предположить, что при дальнейшем прогрессировании ИП и ожирения наступает центральная лептинрезистентность и указанный механизм взаимодействия нарушается [1, 12].

На сегодняшний день адипонектин является главным кандидатом на роль «защитника организма» от метаболических нарушений, связанных с ИП [2, 15, 16]. Адипонектин способствует уменьшению ИП, снижает поступление жирных кислот в печень и стимулирует их окисление, способствуя снижению продукции глюкозы печенью и синтеза триглицеридов, ХС ЛПОНП [4, 17]. В мышечной ткани адипонектин стимулирует, подобно лептину, окисление СЖК, уменьшает интрамиоцеллюлярные накопления липидов и улучшает чувствительность мышечной ткани к инсулину [15]. Низкий уровень адипонектина в плазме крови связан с развитием и прогрессированием ИП и МС, в том числе ассоциируется с гипертриглицеридемией и снижением уровня ХС ЛПВП [9, 16, 23].

В нашем исследовании уровень лептина был достоверно выше у пациентов с ИП, наблюдалась тенденция к снижению уровня адипонектина у пациентов с ИП по сравнению с контрольной группой. При этом уровень адипонектина в большей степени коррелировал с ОТ, чем уровень лептина, наблюдалась достоверная отрицательная корреляция между уровнями адипонектина и ТГ, адипонектина и лептина. У данных пациентов достоверной зависимости между уровнем лептина и показателями липидного профиля не наблюдалось. Полученные результаты и анализ литературных данных позволили предположить, что эти изменения могут быть связаны не только с наличием ИП, но и с выраженностью АО у пациентов с ИП. Можно также предположить, что у пациентов с «метаболическим ожирением» дисбаланс адипокинов, выражающийся, в первую очередь, изменением уровня адипонектина, а не лептина, является пусковым механизмом в каскаде метаболических нарушений, связанных с ИП с одной стороны, а с другой – способствует прогрессированию самого ожирения.

## Выводы

Суммируя данные, полученные при исследовании пациентов с ИМТ до 30 кг/м<sup>2</sup>, можно говорить о том, что ИР, а также метаболические нарушения, связанные с ней, в большей степени коррелируют с АО, определяемым при измерении ОТ, чем с ИМТ, то есть с избытком общей жировой ткани. У пациентов с ИР определяется аномальное поведение жировой ткани, выражающееся в дисбалансе адипокинов. С ИР ассоциируется повышение уровня лептина и снижение уровня адипонектина. При увеличении ИР усугубляется лептинорезистентность, что может быть одной из причин прогрессирования ожирения. Общность данных факторов приводит к увеличению риска развития ССЗ у мужчин среднего возраста без ожирения.

## Литература

1. Метаболический синдром / Под ред. чл.-кор. РАМН Г.Е. Ройтберга. – М.: МЕД пресс-информ, 2007. – С.83–103.
2. Строев Ю.И., Цой М.В., Чурилов Л.П., Шишкин А.Н. Классические и современные представления о метаболическом синдроме. Ч. 2. Патогенез // Вестн. СПб У. – 2007. – №4. – С.13–21.
3. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром // Consilium medicum. – 2004. – Т.4 (11). – №3. – С.587–590.
4. Andreotti F., Rio T., Lavorgna A. Body fat and cardiovascular risk: understanding the obesity paradox // Eur. Heart. J. – 2009. – V.1–3. – P. 175–179.
5. Bessesen D. Update on Obesity // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2008. – V.93. – P.2027–2034.
6. Jorge R. Kizer, Joshua I. Barzilay, Lewis H. Kuller and John S. Gottdiener Abstract 3902: Adiponectin and Risk of Coronary Heart Disease in Older Men and Women // Cardiovasc. Health Study Circ. – Oct, 2006. – V.114. – P. 837.
7. Berg A.H., Combs T.P., Scherer, P.E. Acrp30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism // Trends Endocrinol. Metab. – 2002. – V.13 – P.84–89.
8. Cote M., Mauriege P., Bergeron J., Almeras N., Tremblay A., Lemieux I., Despres J.P. Adiponectinemia in visceral obesity: impact on glucose tolerance and plasma lipoprotein-lipid levels in men // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2005. – P.90. – P.1434–1439.
9. Kobayashi K. Adipokines: therapeutic targets for metabolic syndrome // Curr. Drug Targets. – 2005. – V.6. – P.525–529.
10. Lau D.C., Dhillon B., Yan H., Szmilko P.E., Verma S. Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2005. – V.288. – P.2031–2041.
11. Shimizu H., Inoue K., Mori M. The leptin-dependent and independent melanocortin signaling system: regulation of feeding and energy expenditure // J. Endocrinol. – 2007. – V.193. – P.1–9.
12. Minocci A., Savia, G., Lucantoni, R. et al. Leptin plasma concentrations are dependent on body fat distribution in obese patients // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. – 2003. – V.24. – P.1139–1144.
13. Park K.G., Park K.S., Kim M.J. et al. Relationship between serum adiponectin and leptin concentrations and body fat distribution // Diabetes Res. Clin. Pract. – 2004. – V.63.– P.135–142.
14. Matsuzawa Y., Funahashi T., Kihara S., Shimomura I. Adiponectin and metabolic syndrome // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2004. – V.24. – P.29–33.
15. Stefan N., Vozarova B., Funahashi T. et al Plasma adiponectin concentration is associated with skeletal muscle insulin receptor tyrosine phosphorylation, and low plasma concentration precedes a decrease in whole-body insulin sensitivity in humans // Diabetes. – V.51. – P.1884–1888.
16. Yatagai T., Nagasaka S., Taniguchi A. et al. Hypoadiponectinemia is associated with visceral fat accumulation and insulin resistance in Japanese men with type 2 diabetes mellitus // Metabolism. – 2003. – V.52. – P.1274–1278.
17. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: Report of WHO Consultation, 1999, Part 1, WHO/NCD/NCS. – P. 32–52.
18. Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man // Diabetol. – 1985. – V.28. – P.412–419.
19. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) // JAMA. – 2001. – V.285. – P.2486–2497.
20. EGIR Definition of metabolic syndrome // Diabetes Med. – 2002. – V.16. – P.442–443.
21. Patterns of abdominal fat distribution: The framingham heart study pou et al. // Diabetes Care. – 2009. – V.32. – P.481–485.
22. Ruderman N.B., Schneider S.H., Berchold P. The "metabolically-obese, normal-weight individual // Am. J. Clin. Nutr. – 1981. – V.34. – P.1617–1621.
23. Weltman A., Despres J.P., Clasey J.L. et al. Impact of abdominal visceral fat, growth hormone, fitness, and insulin on lipids and lipoproteins in older adults // Metabolism. – 2003. – V.52. – P.73–80.

### Информация об авторах:

Ройтберг Григорий Ефимович, член-корреспондент РАМН, профессор, заведующий кафедрой терапии и семейной медицины ФУВ Российского государственного медицинского университета им. Н.И.Пирогова  
Адрес: 125047, Москва, 2-й Тверской-Ямской пер., 10  
Телефон: (495) 251-5684  
E-mail: contact @ medicina.ru

Курушкина Оксана Валерьевна, аспирант кафедры терапии и семейной медицины ФУВ Российского государственного медицинского университета им. Н.И.Пирогова  
Адрес: 125047, Москва, 2-й Тверской-Ямской пер., 10  
Телефон: (495) 251-5684  
E-mail: kvg1964@mail.ru