

УДК 616.4-008.9:577.17

УРОВНИ АДИПОНЕКТИНА, РЕЗИСТИНА И ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ У ПАЦИЕНТОВ С НАРУШЕНИЕМ ТОЛЕРАНТНОСТИ К ГЛЮКОЗЕ

А.Ф. Вербовой, Е.С. Скудаева, ГОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет»

Скудаева Елена Сергеевна – e-mail: solomonova.el@yandex.ru

Обследованы 73 человека (11 мужчин и 62 женщины) с нарушением толерантности к глюкозе (НТГ) среднего возраста $61,7 \pm 1,4$ лет. Контрольную группу составили 16 практически здоровых человек (8 мужчин и 8 женщин) среднего возраста $46,7 \pm 2,0$ года, не имевших в анамнезе нарушений углеводного обмена. Определялись концентрации глюкозы, иммунореактивного инсулина, показатели липидного спектра, адипонектина и резистина в плазме крови натощак, вычислялся индекс инсулинорезистентности HOMA-IR и коэффициент атерогенности. Все пациенты с НТГ имели висцеральный тип ожирения. В группе с НТГ определены повышенные уровни общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности, триглицеридов, коэффициента атерогенности и значимо низкие – холестерина липопротеинов высокой плотности в сравнении с контрольной группой. Наблюдалась гиперинсулинемия и повышение индекса HOMA-IR при НТГ. Обнаружено снижение содержания адипонектина в сыворотке крови у женщин с НТГ по сравнению с женщинами контрольной группы. У мужчин с НТГ уровень адипонектина достоверно не отличался от этого показателя в контрольной группе. Уровень адипонектина в группе с НТГ обратно коррелировал с индексом массы тела (ИМТ), окружностью талии (ОТ), инсулином, показателем HOMA-IR. Уровень резистина был повышен у женщин с НТГ. Выводы: у пациентов с НТГ выявлено висцеральное ожирение, которое сопровождалось инсулинорезистентностью и компенсаторной гиперинсулинемией. Пациенты с НТГ имели атерогенную дислипидемию. У женщин с НТГ на фоне инсулинорезистентности наблюдалось статистически значимое снижение уровня адипонектина. У всех пациентов с НТГ установлено повышение уровня резистина, но достоверной значимости повышение этого адипокина достигает у женщин с НТГ.

Ключевые слова: нарушенная толерантность к глюкозе, инсулин, адипонектин, резистин, инсулинорезистентность.

Seventy three male patients (11 men and 62 women) aged $61,7 \pm 1,4$ years with impaired glucose tolerance (IGT) were included in this study. The control group contained 16 practically healthy patients (8 men and 8 women) of middle aged $46,7 \pm 2,0$ years. Levels of glucose, immunoreactive insulin, lipid profile, plasma adiponectin and resistin were determined. Index HOMA-IR (homeostasis model assessment of insulin resistance) and atherogenic coefficient were calculated. All patients with IGT had the visceral obesity type. The more reliable important significance of total cholesterol, LDL, triglyceride and coefficient of atherogenesis and very low – HDL in patients with IGT are revealed in comparison with both control group. The insulin level and index HOMA-IR were much higher in IGT patients in comparison with practically healthy patients. The adiponectin serum concentrations were reliably reduced in women with IGT than in women of control group. The reliable negative correlation in the patients with IGT was revealed between adiponectin level and IMB, waist circumference (WC), insulin, index HOMA-IR. The resistin serum concentrations were increased in women with IGT. Conclusions: in patients with IGT was revealed visceral obesity type that accompanied with insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia. Patients with IGT had atherogenic dislipidemia. The reduction of adiponectin serum concentrations was revealed in women with IGT due to insulin resistance. Resistin level is increased in all patients with IGT, but more reliable important significance of this adipocin was demonstrated in women with IGT.

Key words: impaired glucose tolerance, insulin, adiponectin, resistin, insulin resistance.

Введение

В настоящее время распространённость сахарного диабета (СД) 2-го типа достигла масштабов неинфекционной эпидемии. Нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) рассматривается как преддиабет. По разным данным частота перехода НТГ в СД 2-го типа составляет 16–37% [1]. В жировой ткани секретируется большое количество гормонов и биологически активных пептидов, к которым относятся в числе многих адипонектин и резистин. Адипонектин повышает чувствительность тканей к инсулину и обладает кардиопротективными эффектами [2]. Резистин же индуцирует печеночную инсулинорезистентность и таким образом повышает продукцию глюкозы печенью [3]. По-видимому, эти адипокины играют важную роль в развитии ранних нарушений углеводного обмена.

Цель исследования: изучить выраженность инсулинорезистентности, содержание адипонектина, резистина у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе.

Материалы и методы

Были обследованы 73 человека (11 мужчин и 62 женщины) с нарушением толерантности к глюкозе среднего возраста 61,7±1,4 года. У 43,8% была диагностирована гипертоническая болезнь II и III стадии, у 23,3% – стенокардия напряжения I и II функциональных классов. Инсульт перенесли 4,1%, а инфаркт миокарда – 5,5% пациентов с НТГ. Контрольную группу составили 16 человек (8 мужчин и 8 женщин) среднего возраста 46,7±2,0 года, не имевших в анамнезе нарушений углеводного обмена.

Проводилось антропометрическое исследование: определялись рост, масса тела, окружность талии (ОТ), окружность бёдер (ОБ) с последующим расчётом индекса массы тела (ИМТ) и соотношения ОТ/ОБ.

Состояние углеводного обмена оценивалось по показателям гликемии в плазме венозной крови натощак, через 1 час и через 2 часа в ходе глюкозотолерантного теста глюкозооксидационным методом на биохимическом анализаторе «Screen Master Plus» (Hospitex diagnostic, Швейцария). Исследовался уровень иммунореактивного инсулина (ИРИ) методом иммуноферментного анализа на аппарате «AxSYM» (Abbot, Германия). По показателю НОМА-IR (ИРИ × гликемия натощак / 22,5) оценивалась инсулинорезистентность.

Показатели липидного спектра сыворотки крови определялись спектрофотометрическим методом на биохимическом анализаторе «Screen Master Plus» (Hospitex diagnostic, Швейцария).

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

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета SPSS 11.5. Проводился однофакторный дисперсионный анализ. Статистически значимые различия определялись при попарном сравнении групп с помощью критерия Манна-Уитни-Вилкоксона. Результаты представлены в виде выборочного среднего и его ошибки ($M \pm m$). Корреляционный анализ проводился методами Пирсона, Спирмена. Критическое значение уровня значимости принимали равным 0,05.

Результаты и их обсуждение

Пациенты с НТГ имели достоверно более высокий ИМТ ($31,03 \pm 0,65$ кг/м²), чем лица контрольной группы

($24,15 \pm 0,28$ кг/м², $p < 0,001$). У мужчин и женщин с НТГ окружность талии была достоверно больше ($99,45 \pm 4,26$ см и $97,61 \pm 1,59$ см соответственно), чем в контрольной группе ($75,63 \pm 1,21$ см у мужчин и $70,63 \pm 2,1$ см у женщин, $p < 0,001$). Отношение ОТ/ОБ было достоверно выше лишь у женщин с НТГ ($0,87 \pm 0,01$) по сравнению с женщинами контроля ($0,81 \pm 0,02$, $p < 0,05$). Таким образом, все пациенты с НТГ имели ИМТ более 30 кг/м², окружность талии у мужчин превышала 94 см, у женщин – 80 см, что свидетельствовало о наличии у них висцерального типа ожирения.

Анализ показателей липидного обмена показал достоверно более высокие значения общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности, триглицеридов, коэффициента атерогенности и значимо низкие – холестерина липопротеинов высокой плотности у пациентов с НТГ в сравнении с контрольной группой. Проанализировав показатели липидного спектра отдельно у мужчин и женщин, выявлена аналогичная атерогенная направленность изменений (таблицы 1, 2).

Найдена положительная корреляция между уровнем инсулина и содержанием триглицеридов ($r = 0,501$, $p < 0,01$) и коэффициентом атерогенности ($r = 0,207$, $p < 0,05$) и отрицательная корреляция между уровнем инсулина и содержанием липопротеинов высокой плотности ($r = -0,403$, $p < 0,05$) у обследованных пациентов. Всё это свидетельствует о наличии дислипидемии атерогенного типа у лиц с НТГ.

Уровень инсулина был достоверно выше у пациентов с НТГ по сравнению с этим показателем у лиц контрольной группы. У пациентов с НТГ обнаружена положительная корреляция между уровнем инсулина и гликемией натощак ($r = 0,462$, $p < 0,05$) и через 2 часа после нагрузки глюкозой ($r = 0,366$, $p < 0,05$). Выявление корреляции между уровнем инсулина и показателем ИМТ ($r = 0,314$, $p = 0,001$) и отсутствие взаимосвязи между уровнем инсулина и показателями ОТ и ОТ/ОБ говорит о роли выраженности ожирения в развитии гиперинсулинемии у этих больных.

ТАБЛИЦА 1.

Лабораторные показатели у мужчин

Показатели	Контрольная группа	Пациенты с НТГ
Общий холестерин, ммоль/л	207,38±8,23	242,18±9,98, $p=0,064$
Триглицериды, ммоль/л	110,13±3,85	150,27±12,89, $p=0,003$
ХС ЛПВП, ммоль/л	42,5±0,9	40,1±1,0, $p=0,162$
ХС ЛПНП, ммоль/л	139,48±7,91	171,84±8,98, $p=0,043$
К атер.	3,92±0,28	5,13±0,4, $p=0,069$
Гликемия натощак, ммоль/л	4,93±0,18	5,46±0,21, $p=0,069$
Инсулин, мкЕд/л	5,76±0,63	11,55±2,30, $p=0,001$
НОМА-IR	1,26±0,15	2,93±0,60, $p=0,003$
Адипонектин, мкг/мл	11,4±0,2	10,89±1,46, $p=0,355$

Примечание: p – достоверность различий с контрольной группой.

Показатель инсулинорезистентности НОМА-IR у пациентов с НТГ был выше, чем в контрольной группе.

У пациентов с НТГ показатель НОМА-IR достоверно коррелировал с гликемией натощак ($r = 0,704$, $p < 0,001$) и через 2 часа после нагрузки глюкозой ($r = 0,418$, $p < 0,05$), уровнями ОХ ($r = 0,513$, $p < 0,001$), триглицеридов ($r = 0,595$, $p < 0,001$), ХС-ЛПВП ($r = -0,533$, $p < 0,001$), ХС-ЛПНП ($r = 0,482$, $p < 0,001$), коэффициентом атерогенности ($r = 0,529$, $p < 0,001$).

Анализ содержания адипонектина в сыворотке крови у обследованных показал достоверное его снижение у женщин с НТГ по сравнению с женщинами контрольной группы ($p < 0,001$). По данным исследования Behre С.И. и других авторов у женщин с НТГ также уровень адипонектина был ниже по сравнению с нормальной толерантностью к глюкозе [4]. У мужчин с НТГ содержание адипонектина не отличалось от такового в контрольной группе ($p > 0,05$).

ТАБЛИЦА 2.
Лабораторные показатели у женщин

Показатели	Контрольная группа	Пациенты с НТГ
Общий холестерин, ммоль/л	207,0±9,1	234,9±4,9, $p=0,063$
Триглицериды, ммоль/л	97,4±13,2	147,65±5,98, $p=0,003$
ХС ЛПВП, ммоль/л	41,4±0,8	39,82±0,52, $p=0,162$
ХС ЛПНП, ммоль/л	143,4±8,9	165,9±4,37, $p=0,043$
К атер.	4,04±0,3	5,07±0,2, $p=0,069$
Гликемия натощак, ммоль/л	5,14±0,11	5,54±0,11, $p=0,069$
Инсулин, мкЕд/л	7,95±0,59	16,01±1,40, $p=0,003$
НОМА-IR	1,8±0,1	4,15±0,5, $p=0,002$
Адипонектин, мкг/мл	12,43±0,28	10,82±0,29, $p=0,014$

Примечание: p – достоверность различий с контрольной группой.

У обследованных пациентов с НТГ выявлена достоверная отрицательная корреляция между уровнем адипонектина и ИМТ ($r = -0,177$, $p < 0,05$), окружностью талии ($r = -0,182$, $p < 0,05$) и отношением ОТ/ОБ ($r = -0,401$, $p < 0,01$). Это свидетельствует о том, что при висцеральном ожирении наблюдается сниженный уровень адипонектина. Наши результаты совпадают с данными других авторов [5, 6, 7].

У пациентов с НТГ обнаружена отрицательная корреляция между уровнями адипонектина и инсулина ($r = -0,554$, $p = 0,001$) и показателем НОМА-IR ($r = -0,623$, $p < 0,001$). Это говорит о том, что уже на этапе нарушения толерантности к глюкозе на фоне гиперинсулинемии и инсулинорезистентности происходит снижение уровня адипонектина. В литературе указывается на аналогичные изменения этого адипокина при инсулинорезистентности [8, 9, 10, 11].

Уровень резистина у пациентов с НТГ был достоверно выше, чем в группе контроля ($p < 0,05$). Содержание резистина в сыворотке крови у мужчин с НТГ было повышено ($11,26 \pm 0,97$ нг/мл), но статистически значимой разницы не достигло по сравнению с мужчинами контрольной группы ($8,78 \pm 0,73$ нг/мл, $p = 0,057$). У женщин с НТГ уровень резистина достоверно был выше ($9,76 \pm 0,46$ нг/мл), чем у женщин в контрольной группе ($6,65 \pm 0,65$ нг/мл, $p = 0,006$). Повышение уровня резистина свидетельствует о запуске метаболических нарушений, повышении инсулинорезистентности [11, 12, 13]. По результатам проведенных исследований уровень резистина можно рассматривать как прогностический маркер развития ожирения и инсулинорезистентности [14].

Выводы

1. У пациентов с НТГ выявлено висцеральное ожирение, которое сопровождалось инсулинорезистентностью и компенсаторной гиперинсулинемией.

2. Пациенты с НТГ имели атерогенную дислипидемию.

3. У женщин с НТГ на фоне инсулинорезистентности наблюдалось статистически значимое снижение уровня адипонектина.

4. У всех пациентов с НТГ установлено повышение уровня резистина, но достоверной значимости повышение этого адипокина достигает у женщин с НТГ.



ЛИТЕРАТУРА

- American Diabetes Association. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 1997. № 20. P. 1183-1197.
- Diez J.J. and Iglesias P. «The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease». *Eur. J. of Endocrinology*. 2003. Vol. 148. P. 293-300.
- Rajala M.W., Obici S., Schherer P.E. et al. Adipose-derived resistin-like molecule- β selectively impair insulin action on glucose production. *J. Clin. Invest.* 2003. № 111. P. 225-230.
- Behre C.J., Brohall G., Hulthe J., Fagerberg B. Serum adiponectin in a population sample of 64-year-old women in relation to glucose tolerance, family history of diabetes, autoimmunity, insulin sensitivity, C-peptide, and inflammation. *Metabolism*. 2006. Feb. № 55 (2). P. 188-194.
- Weyer C., Funahashi T., Tanaka S., Hotta K., Matsuzawa Y., Pratley R.E., Tataranni P.A. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001. May. № 86 (5). P. 1930-1935.
- Cnop M., Havel P.J., Utzschneider K.M., Carr D.B., Sinha M.K., Boyko E.J., Retzlaff B.M., Knopp R.H., Brunzell J.D., Kahn S.E. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia*. 2003. Apr. № 46 (4). P. 459-469.
- Fernandez-Real J.M., Botas-Cervero P., Lopez-Bernardo A., Casamitjana R., Funahashi T., Delgado E., Kihara S., Ricart W. Adiponectin is independently associated with glycosylated haemoglobin. *Eur. J. Endocrinol.* 2004. Feb. № 150 (2). P. 201-205.
- Choi S.H., Kwak S.H., Youn B.S., Lim S., Park Y.J., Lee H., Lee N., Cho Y.M., Lee H.K., Kim Y.B., Park K.S., Jang H.C. High plasma retinol binding protein-4 and low plasma adiponectin concentrations are associated with severity of glucose intolerance in women with previous gestational diabetes mellitus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008. Aug. № 93 (8). P. 3142-3148.
- Diez J.J. and Iglesias P. The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease. *Eur. J. of Endocrinology*. 2003. Vol. 148. P. 293-300.
- Farvid M.S., Ng T.W.C., Chan D.C., Barret P.H.R., Watts G.F. Associations of adiponectin and resistin with adipose tissue compartments, insulin resistance and dyslipidemia. *Diabetes, obesity and metabolism*. 2005. V. 7. № 4. P. 406-413.
- Hivert M.F., Sullivan L.M., Fox C.S., Nathan D.M., D'Agostino R.B. Sr, Wilson P.W., Meigs J.B. Associations of adiponectin, resistin, and tumor necrosis factor-alpha with insulin resistance. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008. Aug. № 93 (8). P. 3165-72. Epub. 2008. May. 20.
- Burnett M.S., Devaney J.M., Adenika R.J. Cross-Sectional Associations of Resistin, Coronary Heart Disease, and Insulin Resistance. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006. Vol. 91 (1). P. 64-68.
- Koebnick C., Wagner K., Garcia A.L., Gruendel S., Lahmann P.H. «Increase in serum resistin during weight loss in overweight subjects is related to lipid metabolism». *Int. J. Obesity*. 2006. V. 30. № 7. P. 1097-1103.
- Fargnoli J.L., Sun Q., Olenczuk D., Qi L., Zhu Y., Hu F.B., Mantzoros C.S. Resistin is associated with biomarkers of inflammation while total and high-molecular weight adiponectin are associated with biomarkers of inflammation, insulin resistance, and endothelial function. *Eur. J. Endocrinol.* 2010. Feb. № 162 (2). P. 281-8. Epub. 2009. Nov. 17.