



УДК 616.1-005.4+617.55-056.521-008.6-008.9

## СВЯЗЬ АБДОМИНАЛЬНОГО ОЖИРЕНИЯ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ И ГОРМОНАЛЬНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ У БОЛЬНЫХ ИБС

Целью исследования было изучение взаимосвязи абдоминального ожирения с рядом гормональных и метаболических расстройств у больных ИБС. Обследовано 123 больных ИБС (средний возраст  $59,7 \pm 6,3$  года), 63 из которых имели диагностические признаки метаболического синдрома (МС). Контрольную группу составили 80 здоровых лиц.

Установлено, что наличие МС у больных хронической ИБС ассоциируется не только с абдоминальным ожирением, повышением концентрации в крови лептина, инсулина и триглицеридов, но и с гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, АКТГ, кортизола, окисленных ЛПНП, а также со снижением выработки эндорфинов. С помощью корреляционного анализа выявлено, что величина окружности талии достаточно хорошо отражает гормональные и метаболические нарушения у больных ИБС с метаболическим синдромом.

Ключевые слова: метаболический синдром, ИБС, абдоминальное ожирение, лептин, инсулинорезистентность, цитокины.

**А.В. ДОНЦОВ**

*Воронежская государственная  
медицинская академия имени  
Н.Н.Бурденко*

*e-mail: ledn89@mail.ru*

С середины XX века в развитых странах отмечается стремительное увеличение распространенности метаболического синдрома (МС). В отечественной популяции среди взрослого населения МС выявлен у 20,6%- 28,5% обследованных [1]. В целом, число лиц с МС в популяции увеличивается с возрастом, при этом среди женщин МС встречается в 2 раза чаще, чем среди мужчин.

В большом проспективном исследовании Three-City Study было продемонстрировано, что МС повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) на 80% [2]. В исследовании BOTNIA Study наличие МС повышало риск развития ИБС в 2,96 раза, инфаркта миокарда – в 2,63 раза, инсульта – в 2,27 раза [3]. Механизмы, с помощью которых при МС потенцируется развитие ССЗ, многообразны, сложны и продолжают изучаться.

Согласно критериям международной федерации сахарного диабета (IDF, 2005) основным диагностическим признаком МС является абдоминальное ожирение. В последние годы стало понятно, что абдоминальный жир является гормонально активной тканью, продуцирующей большое количество веществ со свойствами гормонов и цитокинов, участвующих в патогенезе не только МС, но и атеросклероза, ИБС, сахарного диабета (СД) 2-го типа [4].

Наряду с абдоминальным ожирением, у больных с МС часто встречается инсулинорезистентность. Инсулинорезистентность является не только одним из важнейших компонентов МС в его современном понимании, но и ключевым фактором развития сердечно-сосудистой патологии. Общие патогенетические механизмы (дислипидемия, окислительный стресс, инсулинорезистентность), обнаруженные при МС, СД 2-го типа и атеросклерозе, сочетаются с выраженной активацией воспалительных клеток крови [5].

Хроническое латентное воспаление сейчас признается одним из компонентов МС и СД 2-го типа [6]. Воспалительный процесс представляет собой результат сложного взаимодействия про- и противовоспалительных цитокинов.

Одним из интенсивно изучаемых факторов, связывающих МС с ИБС, является продуцируемое адипоцитами гормонально-активное вещество – лептин. При характерном для МС абдоминальном ожирении отмечается повышение продукции лептина адипоцитами [7, 8]. Большое значение имеет выявленная в последние годы связь лептина с развитием, ростом и разрывом атеросклеротической бляшки – патологическими процессами, тесно связанными, по современным представлениям, с хроническим воспалением [9]. Кроме того, обнаружена корреляция лептина с показателями оксидативного стресса – общей окислительной способностью крови и уровнем окисленных ЛПНП [10].

Имеющиеся на сегодняшний день данные свидетельствуют также об участии в развитии ожирения и инсулинорезистентности, а в восприятии боли при ИБС эндогенных опиоидных субстанций [11].



Однако в различных исследованиях, как правило, изучалась связь ожирения с отдельными компонентами МС.

**Цель исследования:** изучить взаимосвязи абдоминального ожирения с комплексом гормональных и метаболических изменений при МС.

**Материал и методы исследования.** Обследовано 123 больных хронической ишемической болезнью сердца (ИБС), средний возраст которых составил 59,7±6,3 года. Из них 63 имели диагностические признаки МС согласно критериям ВНОК и РМОАГ (2009), а 60 больных – не имели последних. Контрольную группу составили 80 практически здоровых лиц аналогичного возраста.

Уровень лептина и β-эндорфина в крови определяли с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) ELISA на ИФА-ридере «Униплан» («Пикон», Россия) с использованием реактивов компании «Peninsula Laboratories» (США).

Содержание в крови инсулина, кортизола и АКТГ определяли на автоматическом иммунохемилюминесцентном анализаторе IMMULITE 2000 (DPC, США) с использованием реагентов производства компании Siemens. Определение интерлейкина 1 (ИЛ 1) и фактора некроза опухолей альфа (ФНО-α) проводилось с помощью твердофазного «сэндвич»-варианта ИФА с применением моно- и поликлональных антител.

Триглицериды (ТГ) определяли ферментативным методом на спектрофотометре с длиной волны 500 нм. Окисленные липопротеины низкой плотности (окисленные ЛПНП) определяли методом ИФА с использованием реактивов фирмы Biomedica (Германия) и стандартных 96-ти луночных планшетов. Холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) определяли спектрофотометрическим ферментативным методом с использованием полимера и детергента ЗАО фирма «Гален».

Статистическая обработка данных проведена с помощью пакета прикладных программ STATISTICA ver. 6,0. Значимость межгрупповых сравнений определяли с применением непараметрических критериев Манна-Уитни и Краскел-Уоллиса – для множественных сравнений. Корреляционный анализ проводился с использованием непараметрического критерия Спирмена. Количественные данные представлены в виде Me±CO, где Me – медиана, CO – стандартное отклонение. Нулевую гипотезу отклоняли при уровне значимости p<0,01.

**Результаты исследования и их обсуждение.** В табл. 1 представлен ряд показателей, характеризующих антропометрические, метаболические и гормональные особенности трех групп обследованных. Как следует из данных табл. 1, группа больных ИБС с МС характеризовалась общим и абдоминальным ожирением, гиперлептинемией, гиперинсулинемией, повышением уровня провоспалительных цитокинов, гипертриглицеридемией, снижением антиатерогенных частиц ХС ЛПВП, усиленным окислением ЛПНП, а также повышением уровней АКТГ и кортизола. У больных ИБС с МС указанные изменения были более выраженными по сравнению не только с контрольной группой, но и с пациентами без МС.

Таблица 1

**Сравнение ряда антропометрических и лабораторных показателей у больных и здоровых**

| Показатели             | Контрольная группа | Больные ИБС без МС | Больные ИБС с МС |
|------------------------|--------------------|--------------------|------------------|
| Окр. талии, см         | 82±2,9             | 96±3,4             | 128±6,3          |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup> | 23,3±1,27          | 26,7±1,8           | 38,8±3,7         |
| Лептин, нг/мл          | 5,52±1,86          | 11,8±4,0           | 27,3±7,6         |
| Инсулин, мкМЕ/мл       | 6,29±0,29          | 9,51±0,43          | 15,51±0,89       |
| ФНО-α, пг/мл           | 4,31±0,94          | 13,2±2,16          | 22,6±3,53        |
| ИЛ-1, пг/мл            | 1,15±0,11          | 2,82±0,42          | 5,03±0,69        |
| β-эндорфин,            | 4,98±0,89          | 4,23±0,79          | 3,34±0,85        |
| АКТГ, пг/мл            | 12,45±20,5         | 15,4±2,11          | 19,2±2,66        |
| Кортизол, мкг/дл       | 13,1±2,32          | 16,5±2,31          | 22,9±2,52        |
| ЛПНП окисл., нг/мл     | 57,5±6,8           | 108±11,4           | 137±14,9         |
| ТГ, ммоль/л            | 1,19±0,12          | 1,61±0,1           | 2,7±0,14         |
| ХС ЛПВП, ммоль/л       | 1,47±0,08          | 1,12±0,08          | 0,87±0,08        |

Примечание: p<0,01 по критерию Краскел-Уоллиса для всех межгрупповых сравнений.

Далее были проанализированы взаимосвязи абдоминального ожирения, выраженного величиной окружности талии (ОТ), с рядом показателей, характеризующих метаболические и гормональные нарушения у больных ИБС и МС. Результаты, представленные в табл. 2, свидетельствуют о наличии статистически значимой прямой корреляционной связи ОТ с уровнями лептина, инсулина, АКТГ, кортизола, провоспалительных цитокинов, триглицеридов и окисленных ЛПНП. Обратная корреляция (R= - 0,58) была установлена с уровнем β-эндорфина.



Таблица 2

## Корреляции абдоминального ожирения у больных ИБС с МС

| Показатели      | Коэффициент Спирмена | t(N-2) | p-level |
|-----------------|----------------------|--------|---------|
| Лептин          | 0,53                 | 4,91   | <0,001  |
| Инсулин         | 0,51                 | 4,63   | <0,001  |
| АКТГ            | 0,61                 | 6,07   | <0,001  |
| Кортизол        | 0,57                 | 5,37   | <0,001  |
| ФНО-α           | 0,60                 | 5,85   | <0,001  |
| ИЛ-1            | 0,58                 | 5,50   | <0,001  |
| β-эндорфин      | - 0,58               | - 5,50 | <0,001  |
| ЛПНП окисленные | 0,54                 | 4,98   | <0,001  |
| Триглицериды    | 0,47                 | 4,14   | 0,001   |

Обратило на себя внимание, что наибольшее значение коэффициента корреляции было отмечено между окружностью талии и уровнем такого провоспалительного цитокина, как ФНО-α (R=0,60). График на рисунке иллюстрирует прямую зависимость между ростом окружности талии и уровнем ФНО-α.

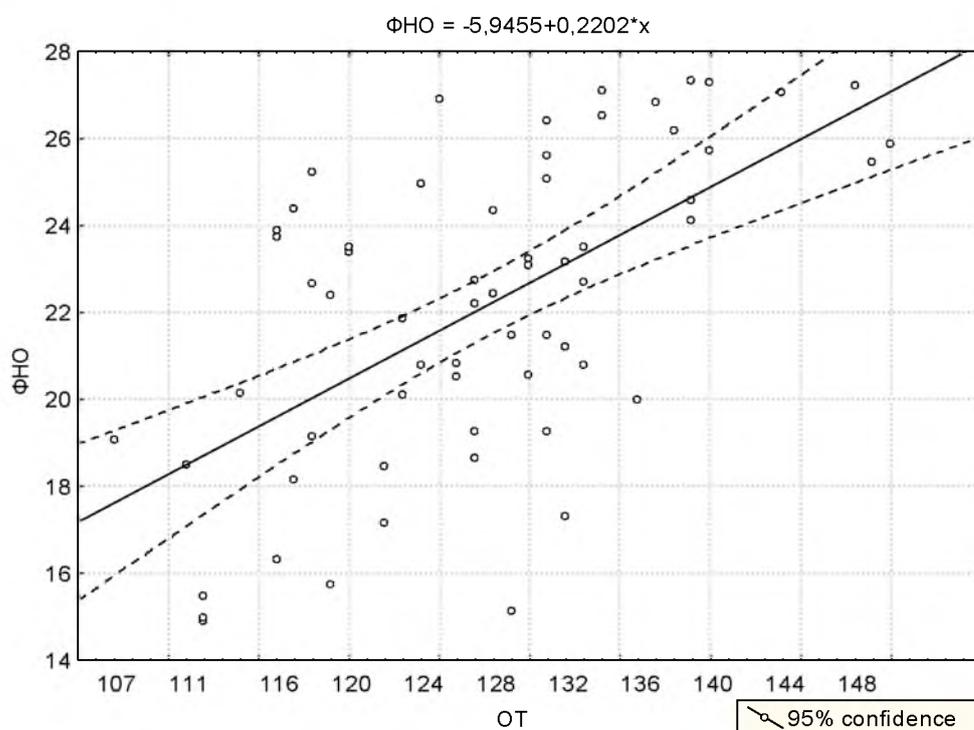


Рис. Взаимосвязь выраженности абдоминального ожирения и уровня ФНО-α в крови больных ИБС с МС

Субклиническое воспаление может быть связующим звеном между метаболическими нарушениями и сердечно-сосудистыми заболеваниями [6]. Общие патогенетические механизмы (дислипидемия, окислительный стресс, инсулинорезистентность), обнаруженные при МС, СД 2-го типа и атеросклерозе, сочетаются с выраженной активацией воспалительных клеток крови [5]. Это говорит в пользу того, что атерогенные изменения в крови, воспаление и инсулинорезистентность имеют общие патофизиологические механизмы и являются взаимосвязанными процессами.

При ожирении и МС постоянно присутствуют 2 патологических процесса – оксидативное повреждение клеточных компонентов (белков и липидов) и системное воспаление, индикатором которого является повышение уровня ФНО-α, интерлейкина-1β и других провоспалительных цитокинов [12].

В исследовании HABCS (Health, Aging and Body Composition Study) было установлено наличие прямой корреляционной связи между концентрацией окисленных ЛПНП и содержанием висцерального жира в организме при СД [13]. Наши данные свидетельствуют о наличии аналогичной взаимосвязи и у больных с МС.



Выявленное нами снижение уровня  $\beta$ -эндорфина по мере роста окружности талии у больных с МС подтверждает полученные ранее данные об участии эндогенных опиоидных субстанций в развитии ожирения и инсулинорезистентности [11].

**Выводы.**

1. Наличие метаболического синдрома у больных хронической ИБС ассоциируется не только с абдоминальным ожирением, повышением концентрации в крови лептина, инсулина и триглицеридов, но и с гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, АКТГ, кортизола, окисленных ЛПНП, а также со снижением выработки эндорфинов.

2. Результаты корреляционного анализа свидетельствуют о том, что величина окружности талии достаточно хорошо отражает гормональные и метаболические нарушения у больных ИБС с метаболическим синдромом.

**Литература**

1. Донцов, А.В. Клиническая эффективность коррекции метаболических нарушений у больных ИБС и метаболическим синдромом с применением низкоинтенсивного лазерного излучения / А.В. Донцов // Журнал теоретической и практической медицины. – 2010. – Т. 8, № 2. – С. 263-268.
2. Звенигородская, Л.А. Гормоны и типы пищевого поведения, эндоканнабиоидная система, пищевая аддикция в развитии метаболического синдрома / Л.А. Звенигородская, Т.В. Мищенко, Е.В. Ткаченко // Consilium medicum. – 2009. – Прил. № 1 : Гастроэнтерология. – С. 73-82.
3. Ланкин, В.З. Свободнорадикальные процессы в норме и при патологических состояниях / В.З. Ланкин, А.К. Тихазе, Ю.Н. Беленков. – М., 2001. – 78 с.
4. Распространенность и особенности проявлений метаболического синдрома во взрослой городской популяции / З.Н. Токарева [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2010. – Т. 9, № 1. – С. 10-14.
5. Субклиническое воспаление и окислительный статус у больных с нелеченым сахарным диабетом 2-го типа / Ж.Д. Кобалава [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2008. – Т.14, № 2. – С. 151-161.
6. Хоффман, К. Патогенез инсулинорезистентности и инсулиннезависимого сахарного диабета / К. Хоффман // Обзоры клинической кардиологии. – 2007. – № 12. – С. 17-27.
7. Adipokines as novel modulators of lipid metabolism / F. Lago [et al.] // Trends Biochem. Sci. – 2009. – Vol. 34, № 10. – P. 500-510.
8. Association between oxidized LDL, obesity and type 2 diabetes in a population-based cohort, the Health, Aging and Body Composition Study / O.T. Njajou [ et al.] // Diabetes Metab. Res. Rev. – 2009. – Vol. 25, N 8. –P. 733-739.
9. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome / B. Isomaa [et al.] // Diabetes Care. – 2001. – Vol. 24. – P. 683-689.
10. Clinical usefulness of the metabolic syndrome for the risk of coronary heart disease does not exceed the sum of its individual components in older men and women. The Three-City (3C) Study / A. Rachas [et al.] // Heart. – 2012. – Vol. 98, № 8. – P. 650-655.
11. Frayn, K.N. Adipose tissue and the insulin resistance syndrome / K.N. Frayn // Proc. Nutr. Soc. – 2001. – Vol. 60, N 3. – P. 375-380.
12. Interleukin-1 receptor-associated kinase-3 is a key inhibitor of inflammation in obesity and metabolic syndrome [Resource electronic] / M. Hulsmans [et al.] // PLoS One. – 2012. – Vol. 7, N1.
13. Overweight and obesity: the pathogenesis of cardiometabolic risk / G.A. Bray[ et al.] // Clin. Cornerstone. – 2009. –Vol. 9, N 4. – P. 30-40.

**CORRELATION OF ABDOMINAL OBESITY WITH METABOLIC AND HORMONAL DISTURBANCES IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE**

The aim of the study was to examine the relationships of abdominal obesity with a number of hormonal and metabolic disorders in patients with coronary artery disease (CHD). The study involved 123 patients with CHD (mean age 59,7±6,3 years), 63 of which met the diagnostic features of the metabolic syndrome (MS). The control group consisted of 80 healthy individuals.

It was found that the presence of MS in patients with CHD is associated not only with abdominal obesity, high blood levels of leptin, insulin and triglycerides, but also the overproduction of proinflammatory cytokines, ACTH, cortisol, oxidized LDL, as well as decreased production of endorphins. A correlation analysis revealed that the amount of waist circumference reflects quite well the hormonal and metabolic abnormalities in patients with CHD and metabolic syndrome.

Keywords: metabolic syndrome, coronary artery disease, abdominal obesity, leptin, insulin resistance, cytokines.

**A.V. DONTSOV**

*Voronezh State  
Medical Academy  
named N.N. Burdenko*

*e-mail: ledn89@mail.ru*