Туловищное ожирение и инсулинрезистентность – ключевое звено метаболического сердечно-сосудистого синдрома

Я.В. Благосклонная, Е.В. Шляхто, Е.И. Красильникова

Кафедра факультетской терапии (зав. – проф. Е.В.Шляхто) Государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, Санкт-Петербург

H. Hubert и соавт. [8] на основании 26-летнего проспективного исследования установили, что ожирение является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, характеризующихся высокой смертностью, особенно у женщин. В 1956 г. J. Vague [21] выделил 2 типа ожирения: андроидный и гиноидный, различающиеся по характеру распределения жира.

Андроидный тип (туловищное, висцероабдоминальное, центральное) характеризуется неравномерным распределением жира с избыточным его отложением в области верхней половины туловища, на животе и увеличением висцерального жира. Это ожирение характеризуется гипертрофией жировых клеток (гипертрофическое ожирение) и обычно развивается у взрослых. При гиноидном типе (глютеофеморальное, периферическое) ожирения наблюдается равномерное распределение жира с преобладанием в области ягодиц и бедер. Гиноидный тип ожирения развивается в детстве и характеризуется гиперплазией жировых клеток (гиперпластическое ожирение).

J. Vague первым продемонстрировал, что из двух типов ожирения, именно андроидный тип, является главным фактором, предрасполагающим к развитию артериальной гипертензии (АГ), атеросклероза и сахарного диабета (СД) типа 2 [4, 8, 10]. Позднее это предположение подтверждено многочисленными исследованиями [3, 10-12, 16]. Было установлено, что связующим звеном этих заболеваний являются инсулинорезистентность и гиперинсулинемия. G.Reaven [16, 17] объединил АГ, гиперлипидемию, СД типа 2 и связующие их инсулинорезистентность и гиперинсулинемию в «синдром Х». I. Stern [20] назвал этот синдром «синдромом инсулинорезистентности», L. Opie обозначил его как «метаболический сердечно-сосудистый синдром».

В клинике факультетской терапии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова изучение общности патогенетических механизмов ожирения, АГ, гиперлипидемии, ИБС, СД типа 2 проводится на протяжении 40 лет.

Объем и методы исследования

Обследовано 763 больных ИБС, 340 больных СД типа 2, 150 больных ожирением, из них 75 с туловищным и 75 с глютеофеморальным типами. В контрольную группу вошли 96 здоровых лиц. Всем больным проведено два пероральных глюкозотолерантных теста (ПГТТ). Проведение одного из них сочеталось с внутривенным введением инсулина короткого действия из расчета 0,1 ЕД инсулина на 1 кг массы тела. Уровень глюкозы и инсулина сыворотки крови определяли натощак и на 30-й, 60-й, 90-й и 120-й минуте ПГТТ.

Суточную экскрецию с мочой метаболитов кортизола 17-гидроксикортикостероидов (17-ОКС) определяли по методу Porter и Silber [15] дважды до и после проведения пробы с очень малыми дозами дексаметазона. Проба заключалась в даче больным в течение суток дексаметазона в дозе 0,125 мг 4 раза в день (0,5 мг в сутки) per os. В течение вторых суток на фоне приема дексаметазона собирали мочу для последующего определения в ней концентрации 17-ОКС. Полученные данные обрабатывали с помощью параметрических и непараметрических методов статистики.

Результаты исследования и их обсуждение

Из 763 больных ИБС ожирение, в основном туловищное, имелось у 472 (62%), АГ – у 442 (58%) и гиперхолестеринемия (ГХ) – у 412 (54%) больных. СД типа 2 выявлен у 78 (10%) больных ИБС, нарушения толерантности к глюкозе – у 228 (30%). Из 340 больных СД типа 2 ожирение имело место у 272 (80%), АГ – у 225 (68%), ГХ – у 210 (62%) и ИБС – у 221 больного (65%). Полученные данные свидетельствуют о наличии тесной взаимосвязи между ожирением, АГ, ГХ, нарушением толерантности к глюкозе и СД 2. Практически у всех больных ИБС и СД 2 было одно или два из этих нарушений, а у

Таблица 1

Липидный спектр сыворотки крови у больных ишемической болезнью сердца и у больных сахарным диабетом типа 2

Группы больных	Липидный спектр крови, ммоль/л				
	ОХС	ХС ЛПНП	ХС ЛПВП	ТГ	КА
Больные ИБС, n=159	6,55±0,14*	4,69±0,21*	0,99±0,04*	2,21±0,12*	6,08±0,33*
Больные СД типа 2, n=223	6,74±0,18*	4,77±0,18*	1,01±0,06*	2,58±0,11*	6,26±0,21*
Контрольная группа, n=74	5,11±0,14	3,41±0,16	1,29±0,16	1,24±0,07	3,33±0,25

ОХС – общий холестерин, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ТГ – триглицериды, КА – коэффициент атерогенности; * – достоверное ($p<0,05$) отличие от показателей контрольной группы.

трети больных – все перечисленные заболевания.

При исследовании показателей липидного спектра крови выявлена гиперлипидемия как у больных ИБС, так и у больных СД типа 2 (табл. 1).

У 159 больных ИБС уровень инсулина в сыворотке крови натощак практически не отличался от нормы. Однако после приема 75 г глюкозы уровень инсулина в сыворотке крови у больных ИБС значительно превысил норму и через 1 ч после нагрузки глюкозой составил 668,9±7,1 пмоль/л, тогда как в контрольной группе он был в пределах 305,1±6,2 пмоль/л. У 218 больных СД 2 уровень инсулина в сыворотке крови был достоверно выше, чем у лиц контрольной группы и больных ИБС как натощак – 223,9±2,44 пмоль/л, так и при нагрузке глюкозой – 875,1±9,86 пмоль/л. Эти данные свидетельствуют о наличии гиперинсулинемии у больных ИБС и у больных СД.

Можно полагать, что гиперинсулинемия имеет адаптивный характер и ее причиной является инсулинорезистентность. Для подтверждения этого проведено исследование характера чувствительности к инсулину у 59 больных ИБС и 32 больных СД 2. Инсулинорезистентность была констатирована у 52 больных ИБС (88,1%) и у всех больных СД 2. Полученные данные подтверждают положение о том, что связующим звеном между ИБС, СД 2 и гиперлипидемией являются инсулинорезистентность и гиперинсулинемия.

Далее представлялось важным изучить особенности течения туловищного и глютеофеморального ожирения и подтвердить роль туловищного ожирения как фактора риска АГ, ГХ, ИБС и СД 2. С этой целью у 75 больных с туловищным и у 75 больных с глютеофеморальным ожирением были изучены возраст, в котором началось ожирение, степень ожирения, частота АГ, ГХ, ИБС и СД 2 и характер чувствительности тканей к инсулину. Из анамнестических данных было установлено, что у 88,8% больных туловищным ожирением последнее развилось во взрослом состоянии, в основном в возрасте от 25 до 40 лет, тогда как у 77,3% больных глютеофеморальным ожирением избыток веса был и в детстве. Сопоставление типов ожирения со степенью ожирения показало, что бóльшая часть больных туловищным ожирением имела избыточный вес и I степень ожирения (82%); II степень ожирения была у 33,3% больных и лишь у 3 больных было ожирение III степени (индекс массы тела выше 40 кг/м^2). Это соответствует литературным данным, подтверждающим, что для туловищного ожирения не характерна высокая степень ожирения. Напротив, среди больных глютеофеморальным ожирением 85,7% имели ожирение II и III степени.

Таблица 2

Частота артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, гиперхолестеринемии и сахарного диабета типа 2 в зависимости от типа ожирения

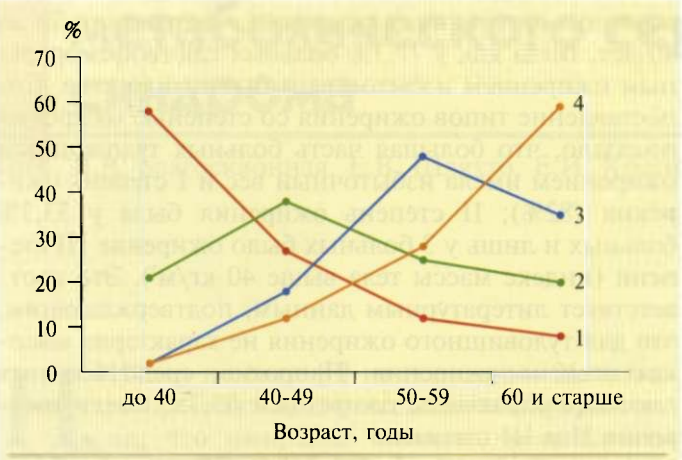
Заболевание	Частота заболевания в зависимости от типа ожирения	
	туловищное ожирение, n=75	глютеофеморальное ожирение, n=75
Артериальная гипертензия	55 (73,3%)	38 (50,6%)
Ишемическая болезнь сердца	48 (57,3%)	22 (29,3%)
Сахарный диабет типа 2	49 (64,0%)	32 (42,6%)
Гиперхолестеринемия	45 (60,0%)	28 (37,2%)

Анализ частоты АГ, ГХ, ИБС, СД типа 2 у больных туловищным и у больных глютеофеморальным ожирением выявил существенные различия между ними (табл. 2). У больных туловищным ожирением независимо от его степени с большой частотой встречались АГ, ГХ, ИБС и СД 2. У больных глютеофеморальным ожирением эти заболевания встречались значительно реже, и их частота четко коррелировала с выраженностью ожирения.

Чувствительность к инсулину была изучена у 25 больных туловищным и у 25 больных глютеофеморальным ожирением. Резистентность к инсулину была выявлена у 88% больных туловищным ожирением, вне зависимости от его степени. У больных глютеофеморальным ожирением инсулинорезистентность была выявлена у 8 из 25 больных (32%), причем все 8 больных имели ожирение III степени. Полученные данные свидетельствуют о наличии отчетливой инсулинорезистентности у большинства больных туловищным ожирением, тогда как у больных глютеофеморальным ожирением инсулинорезистентность имела место лишь у трети больных с высокой степенью ожирения.

Для оценки роли туловищного ожирения как главного фактора риска перечисленных заболеваний была изучена последовательность развития ожирения, АГ, ИБС и СД 2. Установлено, что из 763 больных и ожирением 340 больных СД 2 у 43,4% ожирение развивалось в возрасте от 30 до 38 лет, тогда как АГ у большинства больных была выявлена в возрасте 40-49 лет и несколько позже, ИБС – у 45,7 % (в возрасте 50-59 лет); СД 2 – у 44,4% больных в возрасте старше 60 лет (см. рисунок).

Таким образом, у большинства больных с синдромом инсулинорезистентности наиболее ранним проявлением было туловищное ожирение, и на его фоне в определенной возрастной последовательности развивались АГ, ИБС и диабет, то есть для развития «полного» синдрома инсулинорезистентности требуется определенный период времени, а каждое входящее в этот синдром заболевание является лишь его частью.



Развитие ожирения, артериальной гипертензии, ИБС, СД 2 в разные возрастные периоды.
1 – ожирение, 2– артериальная гипертензия, 3 – ИБС, 4 – СД 2.

Тулови ное ожирение во многом схоже с синдромом Кушинга; при этих заболеваниях имеются характерное туловищное ожирение, АГ, гиперлипидемия, нарушение толерантности к глюкозе или СД. Нельзя исключить участие кортизола в развитии туловищного ожирения и синдрома инсулинорезистентности. Для подтверждения этого положения было изучено функциональное состояние системы АКТГ-кортизол у 25 больных туловищным ожирением. Оценена величина экскреции 17-ОКС в суточной моче с последующим тестом с 0,5 мг дексаметазона. В контрольной группе (12) количество 17-ОКС в суточной моче соответствовало норме и составило 5,4±0,06 мг/сут. В ответ на прием дексаметазона содержание 17-ОКС в суточной моче уменьшилось до 2,0±0,01 мг/сут, что свидетельствует о нормальной чувствительности АКТГ к подавляющему действию малых доз дексаметазона.

У больных туловищным ожирением экскреция 17-ОКС в суточной моче превышала норму и составила 9,1±0,2 мг/сут. В ответ на прием дексаметазона у больных туловищным ожирением подавления экскреции 17-ОКС не произошло. Полученные данные свидетельствуют о наличии у больных туловищным ожирением определенной резистентности системы АКТГ-кортизол к ингибирующим влияниям кортизола. Исходя из факта, что туловищное ожирение четко связано с возрастом и является наиболее ранним проявлением синдрома инсулинорезистентности, можно полагать, что одной из причин развития туловищного ожирения и инсулинорезистентности является возрастное повышение активности гипоталамуса и, в частности, системы АКТГ-кортизол. Это проявляется снижением чувствительности АКТГ к тормозящим влияниям кортизола, что ведет к «хроническому» избытку секреции кортизола.

Механизмы развития туловищного ожирения и синдрома инсулинорезистентности



Результаты проведенных исследований позволили сформулировать гипотезу о механизмах развития туловищного ожирения и синдрома инсулинорезистентности (см. схему).

Такое представление согласуется с положением В.М. Дильмана о роли возрастного повышения активности гипоталамуса в развитии менопаузы, ожирения, АГ, атеросклероза и СД и данными D. Muller и соавт. о связи всех болезней синдрома инсулинорезистентности с возрастом как отражения «биологического возраста». «Хронический» избыток кортизола стимулирует кортизолзависимую липопротеинлипазу на капиллярах жировых клеток верхней половины туловища, брюшной стенки и висцерального жира (кортизолзависимая жировая ткань). В результате в этих областях увеличивается отложение жира, развивается гипертрофия жировых клеток и характерное туловищное ожирение. Одновременно избыток кортизола ведет к снижению чувствительности тканей к инсулину, инсулинорезистентности. Гиперинсулинемия путем стимуляции симпатико-адреналовой и ренин-ангиотензиновой систем, увеличения реабсорбции натрия в канальцах почек и нарушения ионного транспорта в клетках способствует артериальной гипертензии [5, 6, 13, 20]. Инсулин стимулирует синтез холестерина, ТГ и ЛПОНП в печени и транспорт ЛПНП в стенку артерий. Обладая ростовым действием, инсулин стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток артерий, то есть все пути развития атеросклероза и его клинических проявлений [1, 2, 4, 9, 14, 18]. По мере нарастания инсулинорезистентности развивается относительная недостаточность инсулина и СД типа 2.

Литература

1. Благосклонная Я.В., Алмазов В.А., Красильникова Е.И. // Кардиология.- 1996.- № 5.- С. 35-39.
2. Стаут Р. // В кн.: Гормоны и атеросклероз.- 1985.- С. 85-89.
3. Abate N., Garg A., Poshock R. et al. // Diabetes.-1996.-V.,N12.-P.126-132.
4. Barren-Conner E. // Ann.Intern.Med.-1985.-V.103.-P.1010-1015.
5. De Fronzo R. // Diabetologia.-1981.-V.21.-P.165-171.
6. Epstein M., Sowers J. // Hypertension.-1992.-V.19.-P.497-511.
7. Himsworth H.P. // Lancet.- 1986.- Vol. 1.- P. 127-130.
8. Hubert H., Feinleib M., Mc Namara P. et al. // Circulation.-1983.-V.67.-P.968-981.
9. Jarrett R. // Lancet.-1992.-Vol.340.-P.469-483.
10. Kisselbah A., Peiris A., Evans D. // Acta Med. Scand.-1988.-V.723 (Suppl.). – P.79-89.
11. Kizmanic D., Selakovic B. // Lijocnicki Vjesnik.-1996.-V.118 (Suppl.1).-P.57-61.
12. Landsberg L. // Clinical and experimental hypertension.-1996.-V.18, N3-4.-P.337-346.
13. Lind L., Berne C., Lithell H. // J.Hypertension.-1995.-Vol.13, N12, Pt.1.-P.1457-1462.
14. Mahler R. / In: Proceedings of the sixth congress of the internal diabetes federation.-Stockholm, Sweden, 1967.
15. Pouliot M., Despres S., Lemieux S. et al. // Am.J.Cardiol.-1994.-V.73.-P.460-468.
16. Reaven G. // Diabetes.-1988.- V.17.-P.1595-1607.
17. Reaven G. // J.Intern.Medicine.-1994.-Vol.236 (Suppl.736).-P.113-122.
18. Shimamoto K., Kirata A., Masatada F. et al. // Hypertension.-1994.-Vol.23.-P.129-136.
19. Seltzer M., Allen W., Herron A. et al. // J. Clin. Invest.- 1987.- Vol. 46.-P. 323-330.
20. Stern M. // Hospital pratice Symposium supplement.-1992.-V.27 (Suppl.1).-P.37-40.
21. Vague J. // Am.J.Clin.Nutr.-1996.-V.4.-P.20-28.