# Особенности секреции инсулина и динамика антропометрических показателей при различных типах ожирения

Р.Н. Киктева, В.А. Петеркова

*ГУ Эндокринологический научный центр (дир. – акад. РАН и РАМН И.И. Дедов) РАМН, Москва*

Изучение различных аспектов проблемы ожирения обусловлено их большой медико-социальной значимостью, широкой распространенностью ожирения и непрерывным ростом числа лиц, имеющих избыточную массу тела во всех возрастных группах. Ожирением страдают 20-40% активного взрослого населения и не менее 10-15% детского населения развитых стран. В настоящее время ожирение называют «глобальной эпидемией» [6].

К настоящему времени в мировой литературе имеется довольно большой и многоплановый материал, подтверждающий, что артериальная гипертония, дислипидемия, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца (ИБС) и сахарный диабет (СД), нарушения репродуктивной функции имеют причинную связь с ожирением. Риск развития сопутствующих ожирению заболеваний в значительной степени определяется особенностями отложения жировой ткани в организме. Наиболее неблагоприятным является абдоминальный (андроидный) тип ожирения, сочетающийся, как правило, с комплексом гормональных и метаболических факторов риска, составляющих основу метаболического синдрома. G.Reaven [16] в 1988 г. описал так называемый «синдром X», или синдром инсулинорезистентности. Именно инсулинорезистентность и компенсирующий ее гиперинсулинизм являются основным патогенетическим звеном развития метаболического синдрома. В развитии инсулинорезистентности имеют значение как генетические, так и приобретенные факторы. Генетический компонент может быть представлен нарушениями рецепторных и пострецепторных механизмов передачи сигнала инсулина. Висцеральная жировая ткань является важнейшим фактором, инициирующим развитие и прогрессирование инсулинорезистентности и основных проявлений метаболического синдрома. Имеется корреляция между степенью развития висцеральной жировой ткани и величиной окружности талии [4, 7, 11, 13, 16, 17, 20].

Для количественной оценки ожирения применяется антропометрический параметр – индекс массы тела (ИМТ). Для оценки регионарного расположения жировой клетчатки было предложено вычислять отношение окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ) [18]. В 1956 г. Jean Vague [19] впервые сообщил о том, что распределение жировой ткани у людей с ожирением может зависеть от относительного количества андрогенов и эстрогенов. Он назвал это «дифференцировкой ожирения по половому признаку». Выделяют 2 основных типа жировых отложений у человека: 1) андроидный (мужской, абдоминальный, типа «яблоко»), с отложением жира преимущественно в верхней половине тела, когда ОТ/ОБ превышает 0,82-0,83 у женщин и 0,95 у мужчин; 2) гиноидный (женский, глютеофеморальный, типа «груша») с отложением жира равномерно или преимущественно в нижней половине тела, тазовых областях, ОТ/ОБ составляет менее 0,81 для женщин и 0,95 для мужчин.

Увеличение индекса «талия/бедро» (ИТБ) является фактором риска развития СД и ИБС. Наблюдения последних лет дают основания рассматривать висцеральное ожирение как один из факторов риска ИБС. Особенно подчеркивается значение абдоминального ожирения. Риск развития ИБС и диабета может быть тесно связан с наследственной предрасположенностью к развитию висцерального ожирения и подверженности липотоксичности [5].

Многочисленные исследования показали, что андроидный тип ожирения, независимо от этнической принадлежности [9], ассоциируется с большей степенью инсулинорезистентности, большим развитием атеросклероза и артериальной гипертонии, т.е. локализация жировой ткани является независимым фактором, влияющим на степень чувствительности к инсулину и метаболический профиль [1-3, 8, 9, 11]. Избыток висцерального жира связан с формированием неблагоприятного метаболического профиля (гиперинсулинемия, интолерантность к глюкозе, дислипидемия, артериальная гипертензия).

A.A. Peiris и соавт. [14] показали, что ожирение «верхнего» типа у женщин связано с повышенной продукцией инсулина поджелудочной железой и понижением печеночного клиренса инсулина. Многочисленные исследования подтвердили уменьшение числа клеточных рецепторов к инсулину при ожирении верхнего типа, что также связано с уменьшением утилизации глюкозы. Эти исследования говорят о дефектах, существующих как на уровне инсулиновых рецепторов, так и на пострецепторном уровне. Результаты исследований показывают положительную корреляцию между прогрессирующим ожирением верхнего типа и уровнем глюкозы плазмы. Экстракция инсулина печенью как в базальных условиях, так и при стимуляции оказывается сниженной при андроидном типе ожирения, хотя уровни инсулина в портальной системе при обоих типах ожирения сходны [8]. Следствием этого является более высокая концентрация инсулина в периферической крови у пациентов с «верхним» типом ожирения по сравнению с «нижним» типом [3, 8]. Необходимо отметить, что наибольший риск развития СД имеется у лиц с висцеральным, а не гиноидным ожирением, причем синдром инсулинорезистентности может развиваться у лиц даже с нормальной массой тела, но с относительно высоким содержанием интраабдоминального жира [2, 3, 5, 9, 10, 12].

## Клиническая характеристика больных и методы исследования

В основу настоящей работы положен анализ данных комплексного обследования 86 девочек в возрасте от 9 до 16 лет (средний возраст 12.87±0.19 лет), страдающих ожирением, проживающих в Москве и Московской области. Наблюдение за пациентками проводилось в течение 15 лет. Через 13 лет повторно обследованы 60 человек в возрасте от 21 года до 27 лет (средний возраст 24.1±0.238 лет).

Наличие ожирения оценивалось на основании ИМТ.

С целью изучения особенностей течения пубертатного периода девочек, страдающих ожирением и имеющих различный тип распределения подкожного жирового слоя, пациентки были разделены на 2 группы: с андроидным характером распределения подкожного жирового слоя (гр. А) – эту группу составили пациентки с преимущественным отложением жира в верхней части туловища (абдоминальный, висцеральный, центральный, верхний тип ожирения), и гиноидным (гр. Г) – с преимущественным отложением жира в нижней части туловища (глютеофеморальный, ягодично-бедренный, нижний тип ожирения). Использовались антропометрические, калиперометрические индексы и индексы, полученные на основании использования толщины подкожножирового слоя, определенного при помощи ультразвукового исследования. Были отобраны и использованы два основных антропометрических индекса: отношение величины окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ), окружности грудной клетки выше грудной железы к окружности бедра – ОТ/ОБ; вспомогательные: калиперометрические индексы (отношения толщины подкожножировой складки подлопаточной области к толщине подкожножировой складки области верхней трети бедра – подл.ОБ/ОБ и области брюшной стенки на уровне пупка к области верхней трети бедра – ОЖ/ОБ). Таким образом, сформированы 2 группы: А – 34 пациентки и Г – 52 пациентки, в каждой из которых были выделены по 3 возрастные подгруппы. В 1-ю возрастную подгруппу вошли девочки в возрасте от 9 до 11 лет (А – 10 человек; Г – 9 человек); во 2-ю – 12-13-летние (А – 14; Г – 17); в 3-ю – 14-16-летние (А – 10; Г – 26).

78 пациенткам (гр. А – 32 девочки, гр. Г – 46) проведено УЗИ органов малого таза. Проводилось исследование печени, поджелудочной железы и надпочечников. Через 12 – 13 лет это исследование было проведено повторно 41 пациентке (гр. А – 19 и гр. Г – 22 человека).

Гормональные анализы проводились сотрудниками лаборатории биохимии эндокринных нарушений и гормонального анализа (зав. – проф. Н.П.Гончаров) ГУ ЭНЦ РАМН. Радиоиммунологическим методом с использованием стандартных наборов определялось содержание С-пептида (Hoechst) и инсулина (Минск, «Полымя»).

Результаты обработаны на персональном компьютере с использованием параметрических (критерий Стьюдента) и непараметрических методов (критерий Уилкоксона, Манна-Уитни). Вычислялись среднее, среднеквадратичное отклонение и средняя ошибка средней арифметической. Оценка достоверности различий средних величин для независимых переменных осуществлялась по t-критерию Стьюдента. Различия между сравниваемыми вариационными рядами принимались достоверными при уровне $p<0.05$. Критерий $\chi^2$ и критерий Фишера использовались для нахождения достоверной разницы в группах для малых выборок. Обработку результатов клинических наблюдений и данных лабораторных методов исследования производили по общепринятым критериям вариационно-статистического анализа с использованием коэффициента корреляции (r). Данные приведены в виде средних значений со стандартной ошибкой (M±m).

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью программного комплекса «Statistica» и применением стандартных статистических программ Microsoft office 97.

## Данные клинического осмотра и анамнеза

Выявлена высокая частота отягощенной наследственности по ожирению (94%; 92%) и сахарному диабету (СД) (33 и 21% соответственно) среди родственников 1-й и 2-й степени родства у пациенток с андроидным и гиноидным типами ожирения. У родственников пациенток с андроидным типом ожирения СД достоверно ($p<0.035$) чаще протекал с потребностью в экзогенном инсулине (15 и 2% соответственно) и значительно чаще оба родителя страдали ожирением. Заболевания сердечно-сосудистой системы (инфаркт миокарда, инсульт, атеросклероз крупных сосудов с произведенной ангиопластикой, сердечно-сосудистая недостаточность, гипертоническая болезнь, ИБС) среди родственников имели место у 24% пациенток гр. А и у 13% – гр. Г. В группе девочек с андроидным типом ожирения (18%) родители умерли в возрасте от 34 до 53 лет вследствие сердечно-сосудистых заболеваний, в группе девочек с гиноидным типом ожирения этот показатель составил 2% ($p<0.04$).

Выяснилась существенная разница в определении родителями возраста начала заболевания. У 82% девочек гр. А началом заболевания родители считают возраст до 5 лет, в то время как в гр. Г этот возраст назывался только в 18% ($p<0.001$).

По данным анамнеза отмечено более раннее начало заболевания у девочек с андроидным типом ожирения.

Также из анамнеза известно, что у девочек с андроидным типом ожирения по сравнению с девочками с гиноидным типом достоверно в большем числе случаев среди родственников выявлен сахарный диабет с потребностью в экзогенном инсулине ($p<0.035$), другие эндокринные и сердечно-сосудистые заболевания; значительно чаще оба родителя страдают ожирением.

С возрастом формируется и проявляется соответствующий фенотип пациенток с андроидным типом телосложения, который характеризуется, в частно-

сти, стабильно прогрессирующим увеличением таких обхватных размеров, как окружность талии, превышающий соответствующие размеры девочек гр. Г во всех возрастных подгруппах, становясь достоверно большим в гр. «взрослые» ($p<0.00005$), и окружность грудной клетки выше уровня молочных желез (окр.гр.кл.), который становится большим у девочек гр.А по сравнению с девочками гр. Г в 3-й возрастной подгруппе и достоверно больше в гр. «взрослые» ($p<0.0002$). Напротив, окружность бедра (окр.б.) у пациенток гр. А меньше по сравнению с пациентками гр. Г во всех возрастных подгруппах (общая пубертатная группа – $p<0.008$; 2-я возрастная подгруппа – $p<0.012$) (рис. 1).

Величины основных антропометрических индексов: ОТ/ОБ (1-я возрастная подгруппа – $p<0.01$; 2-я – $p<0.00003$; 3-я – $p<0.00005$; подгруппа «взрослые» – $p<0.001$); окр.гр.кл./окр.б. (2-я возрастная подгруппа – $p<0.0009$; 3-я – $p<0.003$; подгруппа «взрослые» – $p<0,0005$), характеризующих андроидный характер телосложения, у пациенток гр. А больше соответствующих индексов пациенток гр. Г во всех возрастных подгруппах и в группе «взрослые».

Показатели массы тела при рождении и ИМТ в раннем пубертатном периоде у девочек с андроидным типом ожирения отставали от аналогичных показателей девочек с гиноидным типом ожирения, но ИМТ у девочек гр. А, интенсивно увеличиваясь, становится больше, чем у девочек гр. Г, уже к 14-летнему возрасту (3-я возрастная подгруппа) и становится достоверно большей ($p<0.013$) в подгруппе «взрослые» (рис. 2). Причем увеличение с возрастом ИМТ у девочек с андроидным типом распределения жира имеет графически выраженный линейный характер, как и увеличение обхватных размеров и антропометрических индексов, характеризующих андроидный характер распределения жира и имеющих достоверно большие значения у девочек гр. А во всех возрастных подгруппах. Исходя из изложенного, мы можем предположить, что девочки с андроидным типом ожирения относятся к достоверно отличающейся группе больных ожирением с определенным, характерным для этой группы, симптомокомплексом.

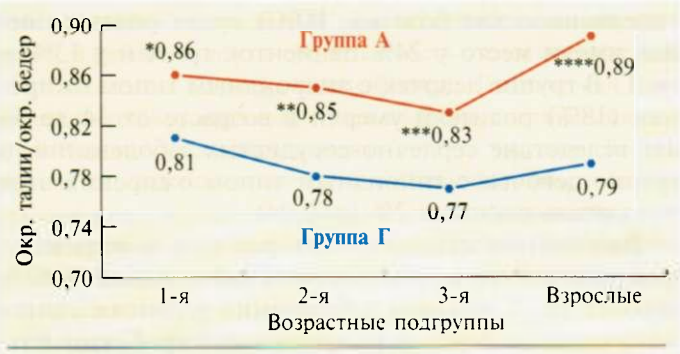



Рис. 1. Динамика отношения окружности талии к окружности бедер. * $p<0.01$, ** $p<0.00003$, *** $p<0.00005$, **** $p<0.00001$.




Рис. 2. Возрастная динамика ИМТ. * $p<0.013$.

При эхографическом исследовании печени у большинства пациенток гр. А «взрослые» (58%) была выявлена жировая инфильтрация печени, причем у 53% пациенток – выраженная жировая инфильтрация печени и у 5% – умеренно выраженная жировая инфильтрация печени, тогда как у 14% пациенток гр. Г «взрослые» были выявлены умеренно выраженные явления жировой инфильтрации печени ($p<0.06$).

Оценивались базальные (тощаковые) уровни С-пептида и инсулина у обследованных нами девочек с ожирением. В общей подростковой группе среднее значение уровней инсулина больше (343.68±88.47 и 232.79±33.19 пмоль/л соответственно), а среднее значение уровней С-пептида (332.97±110.72 и 400.62±88.94 пмоль/л соответственно) меньше у девочек с андроидным типом ожирения по сравнению с девочками с гиноидным типом ожирения, но различия не были достоверными. К возрасту позднего пубертата (в 3-й возрастной подгруппе) у девочек с андроидным типом ожирения среднее значение уровней С-пептида (206,25±43,89 пмоль/л) было ниже, а среднее значение уровней инсулина (285,21±40,73 пмоль/л) выше предлагаемых нормативов, тогда как средние значения уровней С-пептида (330±165 пмоль/л) и инсулина (175,79±46,64 пмоль/л) у девочек с гиноидным типом ожирения в 3-й возрастной подгруппе были в пределах нормы. Для косвенной характеристики инсулинорезистентности использовался показатель отношения С-пептид/инсулин. В 3-й возрастной подгруппе было отмечено достоверное ($p<0,03$) снижение этого показателя у девочек с андроидным типом ожирения по сравнению с девочками с гиноидным типом ожирения (0,723±0,09 и 1,877±0,46 соответственно), что может свидетельствовать о наличии инсулинорезистентности у девочек с андроидным типом ожирения. Известно, что С-пептид и инсулин секретируются в эквимолярных концентрациях. При инсулинорезистентности связывание инсулина в печени снижается, вследствие чего увеличивается концентрация инсулина по отношению к уровню С-пептида. Снижение величины отношения С-пептид/инсу-

лин к возрасту позднего пубертата у девочек с андроидным типом ожирения может указывать на увеличение инсулинорезистентности с возрастом в данной группе больных ожирением и является маркером формирующегося метаболического синдрома.

## Выводы

1. У родственников 1-й и 2-й степени родства пациенток с андроидным типом ожирения сахарный диабет достоверно чаще ($p<0.035$) протекал с потребностью в экзогенном инсулине.

2. Андроидный тип ожирения у девочек характеризуется ранним (у 82% – до 5 летнего возраста) началом ожирения.

3. Морфотипы пациенток с андроидным и гиноидным типами ожирения характеризуются достоверно различными величинами антропометрических индексов во всех возрастных подгруппах; ИМТ и антропометрические параметры, характеризующие андроидный тип ожирения, увеличиваясь с возрастом, становятся достоверно большими в подгруппе «взрослые» у пациенток с андроидным типом ожирения.

4. В позднем пубертатном периоде у девочек с андроидным типом ожирения величина индекса С-пептид/инсулин достоверно меньше по сравнению с девочками с гиноидным типом ожирения ($p<0.03$).

5. При повторном УЗИ через 10-13 лет (гр. «взрослые») у 53% пациенток с андроидным типом ожирения были выявлены проявления выраженной жировой инфильтрации печени.

## Литература

1. Александров А.А., Кухаренко С.С., Алферьев А.М. и др.//1-й Всероссийский диабетологический конгресс.-Москва.-1998, 01-03.07.-Тезисы докладов. – с.14.
2. Гинзбург М.М., Козупица Г.С.//Проблемы эндокринологии – 1997. –-С.40-43.
3. Barnard M.L., Frost G., Thomas E.L. et al.//Abstr. Pub. Med. And Sci. Autumn Meet., Harrogate, 5-6 Oct., 1995.//Oct., 1995.//Diabet. Med. – 1995. 12. – N.10 Suppl.n.2-p.27.
4. Bell P.A.//Diabet. Med. – 1996. – 13.0 N.6. – P. 504-509.
5. Carey David G., Jenkins Arthur B., Campbell Lesley V., et al.//Diabetes.-1996. – Vol.45.-Iss5.P.633-638.
6. Farooqi IS. O'Rahilly S.//Archives of Disease in Childhood. 83(1):31-4, 2000 Jul.
7. Hopkins P.N., Hunt S.C., Wu L.L.// Curr Opin Lipidol. – 1996. – 7. – P. 241-253.
8. Julius-S., Nesbitt-S.//Am. J. of Hypertension.-1996.-Nov. – 9(11). – P.113S-120S.
9. Knudsen-P., Ericsson-J., Landenberg-S. et al.//Diabetologia.-Vol.38.-Iss.3. – P.344-350.
10. Mahabeer S., Naidoo C., Norman R.J. et al.//Horm. Metab. Res. – 1990. – vol. 22. – N 10. – P. 537-540.
11. McKeigue-PM, Shah B, Marmot MG. //Lancet. – 1991. – Vol.337.-Iss 8338.-P.382-386.
12. Meirow D., Raz I., Yossepowitch O. et al.// Hum. Reprod. – 1996. – 11. – N 9. – P. 1848-1853.
13. Pachucki J., Burmeister L.A.//Eur. J. of Endocrinol. – 1997. – Vol.137.-P.254-261.
14. Peiris, A.N., Mueller, R.A., Strieve, M.F. et al. (1987)//Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 64, 162-169.
15. Poretsky L., Glover B., Laumas V., Kalin M., Dunaif A.//Endocrinology. – 1988. – 122. – P. 581-585.
16. Reaven G.M.//Diabetes.-1988.-37.-P.1595-1607.
17. Reaven G.M. //J. of Internal Medicine. / 1994. – Vol. 236. – Iss.736.– P.13-32.
18. Seidell Jacob C., Flegel Katherine M.//Brit. Med. Bull. – 1997. – Vol.53. – Iss.2. – P.238-252.
19. Vague J.//Am. J. Clin. Nutr. – 1956. – 4. – P. 20-34.
20. Walton C., Lees B., Crook D. et al.//Atherosclerosis. – 1995. – Vol. 118. – Iss. 1. – P.35-43.