

УДК [616.12-008:616.379-008.64]-056:613.25-073.4-8

**МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ: РОЛЬ АБДОМИНАЛЬНОГО ОЖИРЕНИЯ
В ПАТОГЕНЕЗЕ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ***Т. И. Евдочкова, И. Г. Савастеева, В. Н. Лесюкова,
В. Д. Селькина, Е. Н. Сницаренко, М. Г. Русаленко***Республиканский научно-практический центр
радиационной медицины и экологии человека, г. Гомель**

Цель: определить структуру влияния различных факторов метаболического синдрома на развитие инсулинорезистентности.

Материал и методы. Обследовано 140 пациентов, у которых оценены основные параметры метаболического синдрома. Измерена толщина подкожного и преперитонеального жира, вычислен индекс жира брюшной стенки и индекс HOMA-IR. Отбор факторов, значимо повлиявших на развитие инсулинорезистентности, проведен методом двойного логарифмирования.

Результаты. Исходя из полученных данных можно предположить, что ожирение не является значимым фактором развития инсулинорезистентности, риск инсулинорезистентности выше у лиц молодого возраста. Ультразвуковая диагностика ожирения является доступным и высокоинформативным методом в дифференциальной диагностике типов ожирения.

Ключевые слова: метаболический синдром, сахарный диабет, инсулинорезистентность, висцеральное ожирение.

**METABOLIC SYNDROME: THE ROLE OF ABDOMINAL OBESITY
IN THE PATHOGENESIS OF INSULIN RESISTANCE***T. I. Evdochkova, I. G. Savasteyeva, V. N. Lesyukova,
V. D. Selkina, E. N. Snitsarenko, M. G. Rusalenko***Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel**

Aim: to define the structure of different factors of metabolic syndrome influencing the development of insulin resistance.

Material and methods. 140 patients were examined, and the basic parameters of metabolic syndrome were evaluated. The thickness of subcutaneous and preperitoneal fat was measured, the abdominal wall fat index and HOMA-IR index were estimated. The factors which significantly influenced the development of insulin resistance were singled out by the method of double taking logarithms.

Results. On the assumption of the obtained data it is possible to suppose that obesity is not a significant factor for the development of insulin resistance, and the risk of insulin resistance increases in young people. The ultrasonic diagnosis is an available and high-informative method of differential diagnostics of obesity types.

Key words: metabolic syndrome, diabetes mellitus, insulin resistance, visceral obesity.

Введение

В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания (инфаркт миокарда, инсульт) и сахарный диабет (СД) лидируют среди причин смертности, поэтому профилактика этих заболеваний — важная проблема современного здравоохранения. В основе профилактики любого социально значимого заболевания лежит борьба с факторами риска.

Метаболический синдром (МС) — это группа факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и СД. Изменения в состоянии здоровья человека, входящие в рамки МС, часто начинают формироваться в детском и юношеском возрасте, длительно остаются незамеченными и неизбежно приводят к атеросклерозу, диабету и гипертонии.

Главным и обязательным критерием МС является абдоминальное ожирение, то есть

ожирение, при котором жировая ткань откладывается преимущественно в области живота. Иногда такое ожирение называют ожирением «по типу яблока» или «андроидным». Отложение жира преимущественно в области бедер и ягодиц («по типу груши», «гиноидное») не имеет столь неблагоприятных последствий и в качестве критерия МС не рассматривается. Известно, что увеличение массы висцерального жира способствует снижению чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемии, которые вызывают развитие нарушений углеводного и липидного обмена. Следовательно, МС предшествует возникновению таких болезней, как СД 2-го типа и атеросклероз, приводящих к инвалидизации населения [1].

Согласно данным Национального института здоровья США, у лиц в возрасте до 30 лет частота развития МС составляет 6,7 %, старше

60 лет — 43,5 %. Среди пациентов с болезнями системы кровообращения распространенность МС достигает 84 %. Диагностика МС имеет большое клиническое значение, поскольку это состояние является обратимым [2, 3].

Цель

Определить структуру влияния различных факторов метаболического синдрома на развитие инсулинорезистентности.

Материал и методы исследования

Работа проведена на базе ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ». В исследовании приняли участие 140 человек (85 женщин и 65 мужчин). Медиана возраста пациентов составила 41,93 (31,51; 56,13) года. Исследование мягких тканей проводилось при помощи ультразвука линейным датчиком с частотой излучений 7,5 МГц. Толщина подкожного жира (ПЖ) определялась расстоянием между передней поверхностью белой линии живота и границей между жиром и кожей, преперитонеального жира (ППТЖ) — расстоянием между задней поверхностью белой линии живота и передней поверхностью печени.

Индекс жира брюшной стенки (ИЖБС) рассчитывался как отношение максимальной толщины ППТЖ к минимальной толщине ПЖ. Величина ИЖБС > 1,00 принималась как преобладание висцерального характера отложения жира, что является клиническим критерием МС, ИЖБС < 1,00 — преобладание подкожного типа отложения жира.

Индекс массы тела (ИМТ) оценивался как отношение массы тела в килограммах к квадрату линейного роста в метрах. Исследование липидов проводилось на биохимических авто-

матических анализаторах липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) — прямым энзиматическим колориметрическим методом без осаждения, триглицеридов (ТГ) — колориметрическим методом. Иммунореактивный инсулин (ИРИ) определялся методом радиоиммунного анализа. Индекс НОМА-IR рассчитывался по формуле $\text{НОМА-IR} = (\text{глюкоза натощак (ммоль/л)} \times \text{инсулин натощак (мкЕд/мл)}) / 22,5$.

Статистическая обработка проводилась методами непараметрической статистики, так как распределение внутри групп не являлось нормальным. Данные представлены в формате $Me (q^1; q^3)$. Корреляционный анализ выполнен с использованием критерия Спирмена и Кендала. Отбор факторов, значимо повлиявших на развитие инсулинорезистентности, проведен методом двойного логарифмирования. Статистическая обработка проведена с использованием пакета SPSS, 17.0. Относительный риск (ОР) и 95 % доверительный интервал (ДИ) рассчитаны с помощью статистической среды WinPeri.

Результаты исследования

Обследовано 140 пациентов в возрасте 41,93 (31,51; 56,13) года. Минимальный возраст обследованных составил 21,38 года, максимальный — 61,33 года. Медиана ИМТ составила 28,81 (23,51; 32,65) кг/м^2 , при этом минимальный ИМТ — 17,80 кг/м^2 , что соответствовало физиологической норме, максимальный — 53,60 кг/м^2 . При сравнении медианы возраста и ИМТ значимых различий между женщинами и мужчинами (85 женщин и 65 мужчин) выявлено не было (таблица 1).

Таблица 1 — Антропометрические показатели группы обследованных

Анализируемый показатель	Мужчины			Женщины			Z	p
	Me	1 квартиль	3 квартиль	Me	1 квартиль	3 квартиль		
Возраст, годы	43,40	35,71	57,37	38,21	30,71	53,00	0,96	0,34
ИМТ, кг/м^2	30,60	29,00	33,69	28,70	25,83	29,56	3,00	0,27
ППТЖ, см	2,30	1,30	2,80	1,40	0,80	2,10	2,45	0,01
ПЖ, см	1,40	1,00	2,10	1,60	1,00	2,00	-0,17	0,87
ИЖБС	1,44	1,27	1,88	1,00	0,85	1,15	4,33	< 0,001

Медиана показателей ИМТ и толщины ПЖ у мужчин и женщин значимо не отличалась, при этом выявлены значимо более высокие значения ППТЖ мужчин по сравнению с аналогичным показателем у женщин. ИЖБС также был значимо выше у мужчин.

Предварительный анализ показал, что ИМТ имел высокую степень прямых значимых корреляций с размером ППТЖ ($\rho = 0,81, p < 0,05$) и ПЖ ($\rho = 0,78, p < 0,05$) в группе обследованных в целом. У мужчин ИМТ показал высокую степень прямой корреляции с размерами ППТЖ

($\rho = 0,72, p < 0,05$) и ПЖ ($\rho = 0,88, p < 0,05$). По данным исследования, среди мужчин как при 2-й так и при 3-й степени ожирения значимых корреляций получено не было. При этом выявлена прямая значимая корреляция ИМТ с толщиной ПЖ ($\tau = 0,64; p < 0,05$) и ППТЖ ($\tau = 0,58; p < 0,05$) у мужчин, имеющих 1-ю степень ожирения. Приведенные данные свидетельствуют о раннем формировании висцерального ожирения у мужчин уже при наличии избыточной массы тела.

У женщин обнаружена средняя степень прямых значимых корреляций ИМТ с величи-

ной ППТЖ ($\rho = 0,44$, $p < 0,05$) и ПЖ ($\rho = 0,52$, $p < 0,05$), а также с возрастом пациенток ($\rho = 0,57$, $p < 0,05$). Среди женщин с ИМТ более 35 кг/м^2 размер ППЖ имел высокую степень значимости корреляционных связей с ИМТ ($\tau = 0,80$; $p < 0,05$). Приведенные данные свидетельствуют о формировании преимущественно висцерального ожирения у женщин только при высоком ИМТ.

Размер ППТЖ жира у мужчин составил $2,30 (1,30; 2,80)$ см и был значимо выше аналогичного показателя у женщин — $1,40 (0,80; 2,10)$ см, при $p = 0,01$ и $Z = 2,45$. Медиана ИЖБС в об-

следованной группе в целом составила $1,14 (0,92; 1,46)$ и имела значимо большие значения у мужчин по сравнению с женщинами ($Z = 4,33$; $p = 0,00002$). Медиана ИЖБС у мужчин составила $1,44 (1,27; 1,88)$ см, у женщин — $1,00 (0,85; 1,15)$ см. Вышеприведенные показатели свидетельствуют о формировании преимущественно висцерального ожирения у лиц мужского пола. Показатели распределения жировой ткани у пациентов с нормальной массой тела или повышенной (избыток массы тела или ожирение) представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Показатели распределения жировой ткани в зависимости от ИМТ

Анализируемый показатель	ИМТ меньше 25 кг/м^2			ИМТ больше 25 кг/м^2			Z	p
	Me	квартиль		Me	квартиль			
		1	3		1	3		
ППТЖ, см	0,80	0,80	1,08	2,00	1,85	0,89	-5,68	< 0,001
ПЖ, см	0,65	0,70	1,00	1,60	1,28	0,68	-4,79	< 0,001
ИЖБС	1,20	1,30	1,18	2,43	2,20	1,09	2,07	0,04

У пациентов с нормальной массой тела показатели распределения жировой ткани были значимо ниже в сравнении с аналогичными показателями пациентов с избыточной массой тела или ожирением. Следует отметить, что даже при нормальной массе тела у пациентов преобладал ППТЖ (таблица 3). Среди пациен-

тов с нормальной массой порядка половины обследованных имели ИЖБС больше 1.

В группе обследованных размер ППТЖ составил $1,60 (0,50; 3,90)$ см, ПЖ — $1,45 (0,40; 3,10)$ см. Как видно из данных таблицы 3, сравниваемые группы по ИЖБС значимо различались только по размерам ППТЖ.

Таблица 3 — Показатели ИМТ и распределение жировой ткани в зависимости от ИЖБС

Анализируемый показатель	Группа в целом			ИЖБС больше 1			ИЖБС меньше 1			Z	p
	Me	квартиль		Me	квартиль		Me	квартиль			
		1	3		1	3		1	3		
ИМТ, кг/м^2	28,81	23,51	32,65	29,40	24,15	32,65	26,60	21,70	31,90	-0,82	0,41
ППТЖ, см	1,60	1,10	2,50	2,10	1,25	2,75	1,40	0,80	2,00	-2,22	0,03
ПЖ, см	1,45	1,00	2,00	1,25	0,85	1,90	1,70	1,10	2,50	1,49	0,14

При ИЖБС больше 1,00 отмечены значимо большие размеры ППТЖ по сравнению с величиной аналогичного показателя у пациентов с ИЖБС меньше 1, что вытекает из формулы расчета данного показателя. ИМТ не имел устойчивой тенденции к повышению в группе пациентов с ИЖБС больше 1,00. Данные, приведенные в таблице, свидетельствуют о недостоверном прогнозе преобладания толщины висцерального жира при избытке массы тела и ожирении, что говорит и о необходимости применения дополнительных методик, объективирующих характер распределения жировой ткани.

Статистическая обработка полученных данных также показала, что размер ПЖ не имел значимых корреляций с уровнями тощаковой гликемии, ИРИ и индексом НОМА-IR. Выявлены прямые значимые корреляции размера ППТЖ с уровнем тощаковой гликемии ($\rho = 0,35$, $p < 0,05$), уровнем ИРИ ($\rho = 0,33$, $p < 0,05$) и

индексом НОМА-IR. Получены также прямые значимые корреляции ИЖБС с триглицеридами ($\rho = 0,29$; $p < 0,05$), уровнем тощаковой гликемии ($\rho = 0,35$; $p < 0,05$), уровнем ИРИ ($\rho = 0,59$; $p < 0,05$). Данный анализ свидетельствует о том, что инсулинорезистентность нарастает с увеличением массы висцерального жира.

В таблицах 4 и 5 представлены составляющие МС пациентов с избытком массы тела или ожирением (70 человек).

Соотношение ОТ/ОБ не имело значимых отличий при различных ИЖБС (таблица 4) Для данной выборки соотношение ОТ/ОБ не являлось информативным и в дальнейшем анализе не учитывалось. Как объективный показатель распределения жира нами использовался ИЖБС. ИЖБС выше 1,0 свидетельствует о том, что формируется висцеральный тип ожирения, меньше 1,0 — подкожный тип распределения жира.

При преобладании висцерального типа ожирения медианы анализируемых показателей: ТГ, тощачковой гликемии, ИРИ, НОМА-IR, размеры ПЖ и ППТЖ — были значимо выше аналогичных показателей у пациентов с преобладанием подкожного распределения жировой ткани. Следует отметить, что медиана

НОМА-IR у пациентов с ожирением или избытком массы тела превысила референсные значения (таблицы 4, 5). Однако отмечено, что анализируемый показатель ниже у пациентов с преобладанием подкожного распределения жира, чему пациентов с преимущественно висцеральным ожирением.

Таблица 4 — Клинико-метаболические показатели пациентов с избытком массы тела

Анализируемый показатель	ИЖБС меньше 1			ИЖБС больше 1			Z	p
	Me	квартиль		Me	квартиль			
		1	3		1	3		
ОТ/ОБ	0,85	0,80	0,89	0,89	0,81	0,96	1,68	0,09
ИМТ, кг/м ²	38,07	33,66	44,79	39,28	35,42	46,48	1,03	0,30
ТГ, ммоль/л	1,20	0,98	1,75	1,77	1,21	2,25	2,23	0,03
ЛПВП, ммоль/л	1,17	1,05	1,39	1,12	0,97	1,23	-1,30	0,19
Тощачковая гликемия, ммоль/л	4,90	4,50	5,40	5,80	4,80	6,20	2,78	0,01
ИРИ, мкЕд/мл	13,20	10,10	17,90	21,70	16,40	31,00	3,35	0,00
НОМА-IR	2,92	2,26	4,00	5,66	4,34	7,58	3,80	0,00

Таблица 5 — Клинико-метаболические показатели пациентов с избытком массы тела при нормальной чувствительности к эндогенному инсулину и инсулинорезистентности

Анализируемый показатель	НОМА-IR меньше 2,7			НОМА-IR больше 2,7			Z	p
	Me	квартиль		Me	квартиль			
		1	3		1	3		
ИМТ, кг/м ²	38,80	34,16	44,79	38,09	34,65	44,46	0,02	0,98
ТГ, ммоль/л	1,00	0,89	1,24	1,65	1,18	2,12	3,22	0,0001
ЛПВП, ммоль/л	1,10	1,07	1,51	1,16	1,00	1,35	-1,40	0,16
Тощачковая гликемия, ммоль/л	5,00	4,05	5,3	5,20	4,7	6,03	1,68	0,05
ИРИ, мкЕд/мл	9,80	5,70	10,7	20,25	14,48	25,7	5,73	0,0001
ПЖ, см	2,10	1,80	2,50	1,90	1,60	2,40	-1,30	0,19
ППТЖ, см	1,60	1,10	2,00	1,90	1,50	2,20	1,31	0,19
ИЖБС	0,69	0,56	0,95	1,00	0,75	1,20	2,81	0,01

При индексе НОМА-IR меньше 2,7 отмечены значимо более низкие значения ТГ и устойчивая тенденция к повышению липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Приведенные показатели свидетельствуют о том, что инсулинорезистентность может являться маркером атерогенной направленности липогенеза.

При анализе характера распределения жира установлено, что среди пациентов с индексом НОМА-IR меньше 2,7 преобладало подкожное отложение жира. ИЖБС был значимо ниже, чем в группе пациентов с индексом НОМА-IR больше 2,70. Приведенные взаимосвязи свидетельствуют о том, что с увеличением содержания ППТЖ нарастает инсулинорезистентность.

Инсулинорезистентность значимо чаще встречалась в группе с ИЖБС больше 1,00 и ее доля составила 0,82, в то время как при ИЖБС меньше 1,00 доля пациентов с инсулинорезистентностью составила 0,23 ($\chi^2 = 16,85$; $p < 0,005$). Относительный риск (ОР) развития инсулинорезистентности при ИЖБС более 1,00 составил 15,00 (4,13÷54,43) и являлся статистически значимым.

Нами также проанализирован ряд показателей, которые могли играть роль в формировании инсулинорезистентности.

Влияние самого ожирения на развитие инсулинорезистентности не являлось определяющим фактором у обследованных. Показатели для ИМТ составили: $\text{Exp}(b) = 1,01$ (0,84 ÷ 1,09), $p = 0,10$. При отсечении критической точки было установлено, что при ИМТ больше 34,6 кг/м² увеличивается риск инсулинорезистентности (чувствительность — 85,2 %; специфичность — 36,4 %, $p = 0,11$). При ИМТ больше 34,6 кг/м² ОР инсулинорезистентности составил ОР = 2,87 и имел устойчивую тенденцию (90 % ДИ составил 1,01 ÷ 8,19; 95 % ДИ — 0,83 ÷ 10,01).

Несмотря на отсутствие различий в возрастных группах было установлено значимое влияние возраста ($b = -0,05$) на формирование инсулинорезистентности ($\text{Exp}(b) = 0,95$ (95 % ДИ составил 0,91 ÷ 0,99), $p = 0,04$). В возрасте до 43,32 года ОР развития инсулинорезистентности составил 6,50 (95 % ДИ составил 1,38 ÷ 30,71) и являлся значимым. Приведенные по-

казатели свидетельствуют о том, что в молодом возрасте риск развития инсулинорезистентности на фоне ожирения выше.

Уменьшение толщины ПЖ при ожирении снижало ($b = -0,77$), риск развития инсулинорезистентности $\text{Exp}(b) = 0,46$ (95 % ДИ — $0,16 \div 1,35$), $p = 0,15$). При размере подкожного жира меньше 1,40 см ОР инсулинорезистентности составил 2,14 (95 % ДИ — $0,80 \div 5,76$), но не являлся значимым. Приведенные данные свидетельствуют о том, что увеличение размеров ПЖ не является определяющим в формировании инсулинорезистентности. Увеличение толщины ППТЖ ($b = 0,65$) повышало риск развития инсулинорезистентности ($\text{Exp}(b) = 1,91$ (95 % ДИ — $0,74 \div 4,90$), $p = 0,15$). При размере ППТЖ более 1,30 см ОР формирования инсулинорезистентности составил 4,09 ($0,28 \div 95,28$) и не являлся статистически значимым.

Увеличение ИЖБС ($b = 2,64$) значимо повышало риск развития инсулинорезистентности ($\text{Exp}(b) = 14,04$ (95 % ДИ составил $1,60 \div 123,1$), $p = 0,02$). При ИЖБС более 1,0 ОР инсулинорезистентности составил 3,69 (95 % ДИ =

$0,95 \div 14,33$; 90 % ДИ = $1,18 \div 11,53$). Критической точкой отсечения для ИЖБС являлось значение 0,72 (чувствительность — 81,4 %, специфичность — 58,8 %, $p = 0,0007$). ОР инсулинорезистентности при ИЖБС более 0,72 составил 4,78 и являлся статистически значимым (90 % ДИ = $1,75 \div 13,06$; 95 % ДИ = $1,44 \div 15,83$).

Увеличение уровня ТГ значимо увеличивало риск развития инсулинорезистентности ($b = 1,54$; $\text{Exp}(b) = 4,64$ (95 % ДИ составил $1,26 \div 17,09$), $p = 0,02$). Критической точкой отсечения для ТГ являлся показатель больше 1,20 ммоль/л (чувствительность — 72,1 %, специфичность — 75,0 %, $p = 0,0004$). ОР инсулинорезистентности при уровне ТГ выше 1,20 ммоль/л составил 7,09 и являлся статистически значимым (95 % ДИ — $1,92 \div 26,23$).

Также определена устойчивая тенденция снижения ОР развития инсулинорезистентности при повышении уровня ЛПВП ($b = 1,99$; $\text{Exp}(b) = 0,14$ ($0,01 \div 1,76$), $p = 0,13$).

Изолированный вклад влияния статистически значимых факторов на формирование инсулинорезистентности у пациентов с ожирением представлен на рисунке 1.

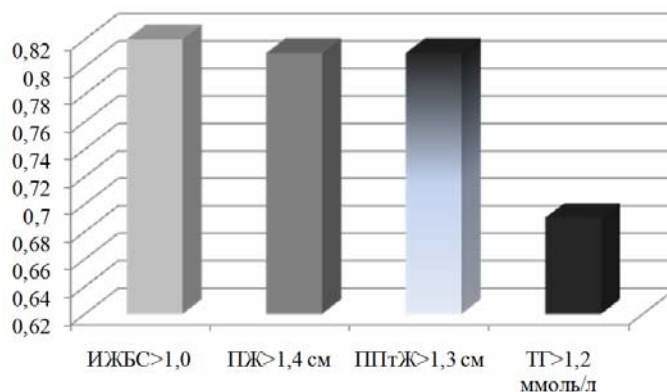


Рисунок 1 — Изолированный вклад влияния факторов на развитие инсулинорезистентности на фоне ожирения

Выводы

1. В комплексе причин, приводящих к развитию инсулинорезистентности, наличие избыточной массы тела и ожирения 1-й степени у женщин не является безусловным маркером развития висцерального ожирения, а у мужчин является определяющим фактором при любом избытке массы тела.

2. Риск развития инсулинорезистентности увеличивается с превышением значения ИМТ $34,6 \text{ кг/м}^2$ и у лиц молодого возраста (до 43,32 года) в сочетании с ожирением любой степени.

3. Висцеральный тип ожирения и превышение нормальных значений уровня триглицеридов являются факторами риска развития инсулинорезистентности, при этом отсутствует значимость влияния на развитие инсулино-

резистентности наличие факта увеличения толщины подкожного жира.

4. Способ измерения толщины подкожного и преперитонеального жира при помощи УЗИ для расчетной оценки и дифференциальной диагностики типов ожирения является общедоступным и высокоинформативным методом.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ковалева, О. Н. Проблема ожирения с позиций кардиологии / О. Н. Ковалева // Здоров'я України. — 2006. — № 22/1. — С. 25–29.
2. Ковалева, О. Н. Диагностика метаболического синдрома в научных исследованиях и клинической практике / О. Н. Ковалева, А. А. Янкевич // Український кардіологічний журнал. — 2005. — № 1. — С. 103–109.
3. Алгоритм лучевого исследования висцерального ожирения у больных с метаболическим синдромом / Н. М. Суслеева и [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. — 2012. — № 5. — С. 27–33.