

УДК 616-056.52+616-008.9]-036-092-037
DOI:10.24061/2413-0737/XXI.2.82.1.2017.28

Н.В. Чмир, Р.Я. Дутка

ПАТОГЕНЕТИЧНІ ТА КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ, ПОВ'ЯЗАНОГО З ОЖИРІННЯМ ТА ЇХ ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Резюме. Виявлено патогенетичний зв'язок та взаємозалежність порушень ліпідного, ендокринного та вуглеводного обміну, особливо, тригліцеридів, пролактину, тиреотропного гормону на фоні інсулінорезистентності та їх відображення в клініко-функціональних показниках при метаболічному синдромі з ожирінням.

Вступ. Проблема метаболічних порушень у клініці посідає одне з ведучих місць [1, 7, 10, 12]. Особливо привертає увагу розвиток метаболічного синдрому (МС) при ожирінні, оскільки, як фактор ризику, трапляється в першу чергу при ішемічній (вінцевій) хворобі серця, цукровому діабеті і низьці інших патологій [4, 5, 10]. На даний час вивченню патогенезу МС присвячена велика кількість досліджень як в експерименті, так і в клініці [2, 3, 11]. Не до кінця з'ясована взаємозалежність основних патогенетичних ланок із клінічними різновидностями даної патології, що, у свою чергу, не дає можливості визначити її перебіг та прогноз [1, 7, 11]. З іншого боку, на основі вивчення патогенезу і клініки МС недостатньо вироблені його різновидності в прив'язаності до конкретної патології, що відбивається на її клініці, лікуванні та профілактиці.

Щодо вказаної проблеми, на основі вивченого нами літературного матеріалу, а також одержаних результатів, слід провести, з одного боку, диференціацію МС як саногенетичного чи патогенетичного фактора, з другого боку - виявити чинники розвитку та прогресування патологічних процесів, пов'язаних з ним.

Мета дослідження. З'ясувати патогенетичні та диференціально-діагностичні особливості МС при ожирінні.

Матеріал і методи. Діагноз МС об'єктивізовано згідно з діагностичними критеріями IDF, 2005 [6], де обов'язковим компонентом МС є ожиріння. Критеріями виключення були: ішемічна хвороба серця, ендокринні порушення, пухлини, захворювання, які супроводжуються серцево-судинною недостатністю вище першого функціонального класу, вагітність, у цілому патологічні процеси в стадії суб- і декомпенсації.

Для дослідження нами обстежено 102 особи з МС з ожирінням, з них 29 чоловіків (28,43 %) та 73 жінки (71,57 %) віком $35,15 \pm 0,95$ року, які лікувалися стаціонарно. Група контролю – 40 практично здорових осіб віком $27,55 \pm 1,28$ року, з них чоловіків – 17 (42,5 %), жінок – 23 (57,5 %).

Проводилось антропометричне дослідження: визначали зріст хворого, масу тіла, окружність талії. Для встановлення наявності та ступеня ожиріння використано індекс маси тіла (ІМТ),

Одержані результати вказують на можливий преморбідний характер даної патології в розвитку ряду захворювань, що в першу чергу може характеризуватися як фактор ризику.

Ключові слова: метаболічний синдром, ожиріння, інсулінорезистентність, пролактин.

відповідно до рекомендацій ВООЗ (1997) за формулою Кетле:

$$\text{ІМТ} = \text{маса тіла} / \text{ріст}^2 \text{ (кг/м}^2\text{)}.$$

У дослідження брали осіб з ожирінням, де ІМТ був більше 30 кг/м^2 . Для встановлення абдомінального ожиріння визначалась окружність талії. Таким чином, у дослідження включали пацієнтів з ожирінням II ст.

Артеріальний тиск виміряно згідно з вимогами ВООЗ і Рекомендаціями Українського товариства кардіологів за допомогою сфігмоманометра (Microlife).

Рівень кортизолу визначали методом імуноферментного аналізу (ІФА) набором реактивів «ДС-ІФА-Стероїд-Кортизол» із застосуванням моноклональних антитіл. Рівень тиреотропного гормону (ТТГ), вільного тироксину (fT4) та пролактину діагностували набором реактивів «ДС-ІФА-Тироїд-ТТГ» методом твердофазного імуноферментного аналізу. Рівень глюкози крові натщесерце встановлювали за допомогою набору реагентів «Глюкоза «СпЛ» in vitro» колориметричним методом. Рівень інсуліну досліджували методом імуноферментного аналізу (набором реактивів DRG (USA)). Рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) визначали хроматографічним методом за допомогою тест-системи компанії «BIO-RAD»(США). Визначення інсулінорезистентності (ІР) проводили за розрахунком індексу HOMA (Homeostasis Model Assessment) HOMA-IR – Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance (Оцінка моделі гомеостазу для інсулінорезистентності) за формулою:

$$\text{HOMA-IR} = \text{інсулін сироватки натщесерце (МОд/мл)} \times \text{глюкоза плазми натщесерце (ммоль/л)} / 22,5 \text{ (ум.од.)}.$$

Верхня межа норми цього показника становить $2,77$ ум.од.

Показники ліпідного спектра, такі як загальний холестерин (ЗХС), тригліцериди (ТГ), ліпопротеїди високої щільності (ЛПВЩ), ліпопротеїди низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїди дуже низької щільності (ЛПДНЩ), коефіцієнт атерогенності (КА) визначалися згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (European Society of Cardiology (ESC) та Європей-

ського товариства атеросклерозу (European Atherosclerosis Society (EAS) за 2016 рік. Рівень ТГ визначали набором реагентів «Тригліцериди «СпЛ» in Vitro», ЗХС – «Холестерин «СпЛ» колориметричним методом, ЛПВЩ- набором «Cholesterol liquicolor».

ЛПНЩ розраховано за формулою W.T. Friedewald (1972):

$$\text{ЛПНЩ} = 3\text{ЗХС} - (\text{ХСЛПВЩ} + \text{ТГ}/2,2);$$

КА розраховано за формулою А.Н. Клімова (1987):

$$\text{КА(ум.од.)} = (\text{ЗХС} - \text{ХС ЛПВЩ}) / \text{ХС ЛПВЩ}.$$

Структурно-функціональний стан міокарда вивчали за допомогою ехокардіограми (ЕхоКГ), яку проводили у В- і М-режимі на ультразвуковому апараті «Acuson Surges» відповідно до рекомендацій Американського ехокардіографічного товариства. Визначено передньо-задній розмір лівого передсердя (ЛП), товщину міжшлуночкової перегородки (ТМШП) і товщину задньої стінки лівого шлуночка (ТЗС ЛШ) у кінці діастолі, кінцево-діастолічний розмір лівого шлуночка (КДР ЛШ), фракцію викиду (ФВ), передньо-задній розмір правого шлуночка (ПШ), розмір висхідної аорти на рівні її клапанів.

Пацієнти з МС характеризувалися такими антропометричними показниками, як маса тіла,

зріст, окружність талії, ІМТ, що показано в таблиці.

Статистичну обробку проведено після створення бази даних у Microsoft Excel (2003). Показники кожного параметра об'єднували у варіаційні ряди. Кожен ряд перевіряли на нормальність розподілу. Оскільки при порівнянні показників розподіл їх не відповідав закону нормальності, основні статистичні характеристики подано у вигляді медіани, нижнього та верхнього квантилів. При порівнянні параметрів у двох незалежних групах використано U-критерій Манн-Уїтні. Рівень значимості приймали $p < 0,05$. При нормальному розподілі варіантів окремі показники представлені середнім арифметичним та стандартною похибкою. При дослідженні відмінності між середніми значеннями використано T-критерій Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення.

Досліджувані нами клініко-функціональні та лабораторні показники в пацієнтів із метаболічним синдромом при ожирінні, які склали групи наших досліджень, представлені в таблиці.

При аналізі ліпідного спектра в основній групі, як видно з таблиці, такі показники, як ЗХС, ЛПНЩ та ЛПВЩ не змінювались по відношенню до контрольних величин. При цьому спостерігалися

Таблиця

Порівняння величин визначених показників у пацієнтів з метаболічним синдромом, пов'язаним з ожирінням відносно контролю

Показники	Контрольна група	Дослідна група
Вік, роки	27,55±1,28	35,15±0,95
Чоловіки	- 17	29
Чоловіки, відсоток	42,5	28,43
Жінки	23	73
Жінки, відсоток	57,5	71,57
Маса тіла, кг	62,58±1,32	97,8±1,57 $p < 0,05$
Зріст, см	165,4±1,36	164,3±1,21 $p > 0,05$
Індекс маси тіла, кг/м ²	22,93±0,2	36,2±0,3 $p < 0,05$
Окружність талії, (ч), см	86,28±1,27	106,05±1,21 $p < 0,05$
Окружність талії, (ж), см	69,96±0,96	97,41±0,86 $p < 0,05$
Систолічний АТ, мм рт.ст.	109,25±2,21	148,7±2,17 $p < 0,05$
Діастолічний АТ, мм рт.ст.	68±1,43	93,9±1,49 $p < 0,05$
Глюкоза крові натщесерце, ммоль/л	4,68±0,11	5,67±0,16 $p < 0,05$
Індекс НОМА-IR, ум.од.	2,01±0,18	3,83±0,56 $p < 0,05$
Інсулін, МОд/мл	10,03[5,87; 12,91]	16,05[9,95; 19,68] $p < 0,05$
HbA1c, %	4,57[4,05; 5,21]	5,6 [5,41; 6,1] $p < 0,05$

Продовження таблиці

ЗХС, ммоль/л	4,8[3,89; 5,19]	5,04 [4,43;5,5]; p>0,05
ТГ, ммоль/л	0,85[0,69; 0,94]	1,9 [1,73;2,21]; p<0,05
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,39[0,31; 0,43]	0,86 [0,79;1,0]; p<0,05
ЛПНЩ, ммоль/л	3,24[1,87; 3,54]	3,0 [2,54;3,29]; p>0,05
ЛПВЩ, ммоль/л	1,25[1,03; 1,54]	1,20 [0,98;1,39]; p<0,05
КА	2,3[1,41; 3,42]	3,3 [3,01;3,3]; p<0,05
Кортизол, нг/мл	159,68[115,32;188,51]	226,95 [154,98;292,56]; p<0,05
ТТГ, мкОд/дл	1,91[0,97; 2,94]	2,55[1,425;6,05]; p<0,05
fT4, нг/дг	1,398±0,049	1,403±0,114; p>0,05
Пролактин(ж),нг/мл	10,9[7,7; 15,4]	18,03 [12,26;30,7]; p<0,05
Пролактин(ч), нг/мл	7,15[6,7;9,55]	12,485[9,14;16,1]; p>0,05
Діаметр висхідної аорти, см	2,8[2,45; 3,15]	3,0 [2,6;3,25]; p>0,05
Товщина міжшлуночкової перегородки, см	0,9[0,9 ;1,0]	1,1 [0,85;1,2]; p<0,05
Товщина задньої стінки лівого шлуночка, см	0,9[0,9; 1,0]	1,0 [0,8;1,15]; p>0,05
Кінцево-діастолічний розмір лівого шлуночка, см	4,7[4,35; 4,95]	4,4 [4,15;4,75]; p>0,05
Фракція викиду, у відсотках	62[60; 65]	64,5 [61,0;66,5]; p>0,05
Передньо-задній розмір лівого передсердя, см	3,1[2,9; 3,4]	3,75 [3,4;4,1]; p<0,05
Передньо-задній розмір правого шлуночка, см	2,0[1,8; 2,2]	2,2[1,8 ; 2,3]; p>0,05

лося зростання рівнів ЛПДНЩ – 0,86[0,79;1,1], підвищення ТГ – 1,9[1,73; 2,21] та підвищення КА – 3,3[3,01;3,3] у пацієнтів з МС .

Привертають увагу при цьому зміни вивченого нами гормонального статусу. У першу чергу, це гендерні особливості рівня пролактину. Вміст його у жінок достовірно збільшувався по відношенню до контролю і становив 18,03 [12,26;30,7]. Тоді як у чоловіків пролактин знаходився на рівні контрольних величин.

У дослідній групі також спостерігалось підвищення рівня ТТГ – 2,55[1,42;6,05] при незмінному значенні fT4 порівняно зі здоровими особами. У пацієнтів дані зрушення супроводжувалися ростом показника рівня кортизолу – 226,95 [154,98;292,56].

Щодо показників вуглеводного обміну, при МС з ожирінням, як видно з таблиці, спостерігався ріст рівня HbA1c - 5,6[5,41;6,1], а також вмісту глюкози крові натщесерце 5,67±0,16, разом зі збільшенням при цьому кількості інсуліну – 16,05[9,95;19,68], з одночасним підвищенням індексу НОМА-IR – 3,83±0,56.

При аналізі ехокардіографічних даних у досліджуваних пацієнтів статистично достовірно зростав передньо-задній розмір ЛП – 3,75 [3,4;4,1], а також збільшувалася товщина міжшлуночкової перегородки – 1,1[0,85;1,2] порівняно з контролем. Такі ультрасонографічні параметри, як ФВ, діаметр висхідної аорти, кінцево-діастолічний розмір ЛШ, ТЗС ЛШ у кінці діасто-

ли, передньо-задній розмір ПШ не змінювались та відповідали контрольним величинам.

Слід звернути увагу, що нами не виявлено гендерних відмінностей у вивчених параметрах, за винятком кількості пролактину в жінок, що вказує на специфіку гормональних порушень при МС.

Висновки

1. Виходячи з результатів наших досліджень, можна дійти висновку про взаємозалежність клініко-лабораторних параметрів з клініко-функціональними показниками, що характеризує метаболічний синдром як преморбідний стан, чим і пояснюється його субклінічний перебіг .

2. Таким чином, наші дослідження вказують на патогенетичний зв'язок ліпідного обміну та гормонального статусу як регулюючого чинника, у першу чергу, на рівні гіпоталамо-гіпофізарних структур з їх вторинним впливом на показники вуглеводного обміну у хворих на метаболічний синдром.

Перспективи подальших досліджень. Дискусійним, згідно з даними ряду авторів [8, 10, 12], залишається питання гендерних взаємовідносин між рівнем пролактину та показниками ліпідного спектра, про що говорить збільшений рівень цього гормону в жінок при МС. Це, на нашу думку, може бути однією з ведучих патогенетичних ланок розвитку ряду патологічних процесів, тобто ускладнень МС з ожирінням, таких, як ішемічна хворо-

ба серця та цукровий діабет 2-го типу, або їх запечення, що має прогностичне значення.

Література

1. Абрамова Н.О. Особливості порушення обміну тиреоїдних гормонів у хворих на метаболічний синдром залежно від ступеня інсулінорезистентності та компенсації вуглеводного обміну / Н.О. Абрамова, Н.В. Пашковська // Бук. мед. вісник. – 2012. – Т. 16, № 3 (63), ч. 1. – С. 4-7.
2. Коваленко В.М. Метаболічний синдром: механізми розвитку, значення як фактора серцево-судинного ризику, принципи діагностики та лікування / В.М. Коваленко, Т.В. Талаєва, А.С. Козлюк // Укр. кардіол. ж. – 2013. – № 5. – С. 80-85.
3. Кіхтяк О.П. Механізми розвитку інсулінорезистентності та її мішені / О.П. Кіхтяк // Укр. мед. часопис. – 2013. – № 5 (97). – С. 99-102.
4. Elevated fasting plasma cortisol is associated with ischaemic heart disease and its risk factors in people with type 2 diabetes: the Edinburgh Type 2 Diabetes Study / R.M. Reynolds, J. Labad, M.W J Strachan [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2010. – Vol. 95 (4). – P. 1602-1608.
5. Associations of Salivary Cortisol Levels with Metabolic Syndrome and Its Components: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis / A.S. De Santis, A.V. Diez Roux, A. Hajat [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2011. – Vol. 96 (11). – P. 3483-3492.
6. International Diabetes Federation Epidemiology Task Force Consensus Group. The IDF consensus world wide definition of the metabolic syndrome. International Diabetes Federation. Brussels: 2005. (Available at: www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrome_definition.pdf).
7. Cortisol, obesity and the metabolic syndrome: A cross-sectional study of obese subjects and review of the literature / S.B. Abraham, D. Rubino, L.K. Nieman [et al.] // Obesity (Silver Spring). – 2013. – Jan, 21 (1). – P. 105-117.
8. The Association between Prolactin, High-Sensitivity C-Reactive Protein and Framingham Risk Score in Menopause / E.D. Ozdemir, G.S. Caglar, E. Akgul [et al.] // Gynecol. Obstet. Invest. – 2014. – Vol. 78 (2). – P. 119-123.
9. Preclinical Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Metabolic Syndrome / N. Avalon, D.M. Gopal, D.M. Mooney [et al.] // Am. J. Of Cardiology. – 2014. – Vol. 114 (6). – P. 838-842.
10. Serum prolactin concentrations as risk factor of metabolic syndrome or type 2 diabetes? [Електронний ресурс] / L. Balbach, A. Wallaschofski, M. Nauck [et al.] // BMC Endocrine Disorders. – 2013. – Vol. 13, Issue 12. – Режим доступу: <http://bmcendocrdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/1472-6823-13-12>
11. Cooper M.S. 11b-Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1 and Its Role in the Hypothalamus-Pituitary-Adrenal Axis, Metabolic Syndrome, and Inflammation / M.S. Cooper, P.M. Stewart // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2013. – Vol. 94 (12). – P. 4645-4654.
12. Adipose Tissue Macrophages (ATM) of obese patients are releasing increased levels of prolactin during an inflammatory challenge: A role for prolactin in diabetes? / T. Bouckennooghe, G. Sisino, S. Auriantis [et al.] // Biochimica et Biophysica Acta-Molecular Basis of Disease. – 2014. – Vol. 1842, Issue 4. – P. 584-593.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА, СВЯЗАННОГО С ОЖИРЕНИЕМ И ИХ ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Н.В. Чмир, Р.Я. Дутка

Резюме. Обнаружено патогенетическую связь и взаимозависимость нарушений липидного, эндокринного и углеводного обмена, особенно триглицеридов, пролактина, тиреотропного гормона на фоне инсулинорезистентности, и их отображение в клинико-функциональных показателях при метаболіческом синдроме с ожирением. Полученные результаты указывают на возможный преморбидный характер данной патологии в развитии ряда заболеваний, что, в первую очередь, может характеризоваться как фактор риска.

Ключевые слова: метаболіческий синдром, ожирение, инсулинорезистентность, пролактин.

PATHOGENETIC AND CLINICAL PECULIARITIES OF METABOLIC SYNDROME, DUE TO OBESITY AND THEIR PROGNOSTIC VALUE

N.V. Chmyr, R.Ya. Dutka

Abstract. We have discovered pathogenetic connection and correlation of disorders in lipid, endocrine and carbohydrate metabolism particularly in the metabolism of triglycerides, prolactin, thyroid-stimulating hormone against the background of insulin resistance and their manifestation in clinic-functional indices in case of metabolic syndrome with obesity. The results indicate the possibility of premorbid nature of this pathology in development of a number of diseases and may be a risk factor.

Key words: metabolic syndrome, obesity, insulin resistance, prolactin.

Danylo Halytskyi National Medical University (Lviv)

Рецензенти: проф. Н.В. Пашковська

Buk. Med. Herald. – 2017. – Vol. 21, № 2 (82), part 1. – P. 127-130

проф. В.К. Ташук

Надійшла до редакції 31.01.2017 року