

## ДЕЯКІ ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ ФОРМУВАННЯ КАРДІОМЕТАБОЛІЧНОГО РИЗИКУ В ОСІБ МОЛОДОГО ВІКУ

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології імені В.Я. Данилевського» АМН України, Харків

### ВСТУП

Наразі не викликає сумнівів роль порушень вуглеводного обміну у патогенезі хвороб серця та судин, а діагноз кардіометаболічного синдрому, що є сукупністю кардіо-васкулярних, ренальних, метаболічних, протромбічних і запальних порушень, визнано сьогодні Американською ендокринологічною асоціацією, Національною освітньою програмою з холестерину, Всесвітньою організацією охорони здоров'я та іншими медичними фаховими організаціями [1–4]. Є вказівки на те, що кардіометаболічний синдром широко розповсюджено серед молодих осіб із надмірною масою тіла. Пусковим чинником розвитку, а потім і загострення захворювання часто стає ожиріння з дитячого віку, нездоровий спосіб життя, харчування та гормональні перебудови у пубертатний період [5].

Попередніми дослідженнями показано, що стале підвищення артеріального тиску можливо вже у підлітково-му віці, надто в осіб із надмірною масою тіла [6, 7].

Зараз відомо, що тиск крові у великому колі кровообігу регулюється множинними механізмами та має складний циркадіанний ритм. Еволюційно сформовані періоди підйому та спаду артеріального тиску асоційовано з необхідністю забезпечення різних за інтенсивністю обмінних процесів під час неспання та сну [8, 9]. Тому у нормі саме енергетичний метаболізм найтісніше пов'язано з базальним рівнем систолічного та діастолічного тиску. Незважаючи на те, що за останні 40 років дослідженням із моделювання сталої гіпертензії присвячено більшість публікацій, метаболічний аспект даної проблеми залишається найменше вивченим.

Метою цього дослідження було вивчення асоціації показників систолічного та діастолічного тиску з гормонами, що регулюють гомеостаз енергії в організмі осіб молодого віку.

### МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Під спостереженням перебували 150 хлопчиків-підлітків віком 12–17 років із діагнозом метаболічний синдром (згідно з консенсусом IDF 2007 р.) [10]. До програми клінічного обстеження входили вимірювання зросту, ваги, окружності талії, артеріального тиску (АТ), оцінка фізичного та статевого розвитку. Концентрацію інсуліну (ІРІ), лептину у взірцях крові, взятої натще, визначали іму-

ноферментним методом із використанням стандартних наборів «Elisa-KIT, GRG Diagnostic» (Німеччина), вміст кортизолу — «Стероид ИФА-Кортизол-01» ЗАТ Алкор БиО (Санкт-Петербург). Асоціацію систолічного (САТ) і діастолічного тиску (ДАТ) із рівнем гормонів оцінювали шляхом регресійного аналізу з використанням пакету програм «Statgraphics Plus for Windows 3.0» (Manugistic Inc., США). Результати наведено у вигляді графіків і рівнянь лінійної апроксимації [11].

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Дослідження показали, що існує статистично значуща залежність САТ і ДАТ від вмісту інсуліну, лептину та кортизолу лише у підлітків із надмірною масою тіла та ожирінням (ІМТ>25). Методом множинного регресійного аналізу було побудовано рівняння апроксимації:

САТ  $\approx 0,92 \times \text{ІРІ} + 1,09 \times \text{лептин} + 0,14 \times \text{кортизол}$  ( $R^2=90,1\%$ ;  $p=0,0001$ );

ДАТ  $\approx 0,65 \times \text{ІРІ} + 0,69 \times \text{лептин} + 0,07 \times \text{кортизол}$  ( $R^2=90,5\%$ ;  $p=0,001$ ).

Для уточнення ролі цих гормонів як предикторів рівня АТ проводили детальніший аналіз внеску кожного з них в індивідуальні показники САТ і ДАТ.

Криві взаємозв'язку САТ і ДАТ із вмістом інсуліну у взірцях крові, взятих натще, наведено на рис. 1 і 2.

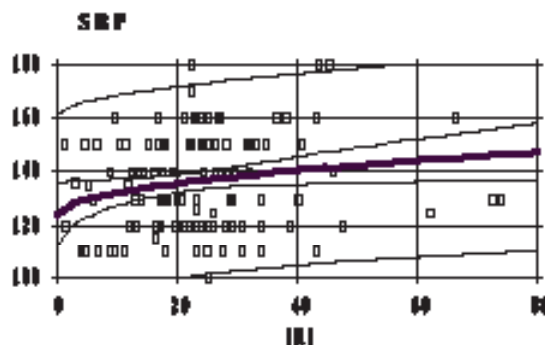


Рис. 1. Крива залежності систолічного артеріального тиску від рівня інсуліну в крові.

Математичну модель представлено двома рівняннями апроксимації:

САТ  $\approx 130,2 + 0,25 \times \text{ІРІ}$  ( $r=0,19$ ;  $p=0,0001$ );

ДАТ  $\approx 76,6 + 0,17 \times \text{ІРІ}$  ( $r=0,15$ ;  $p=0,0001$ ).

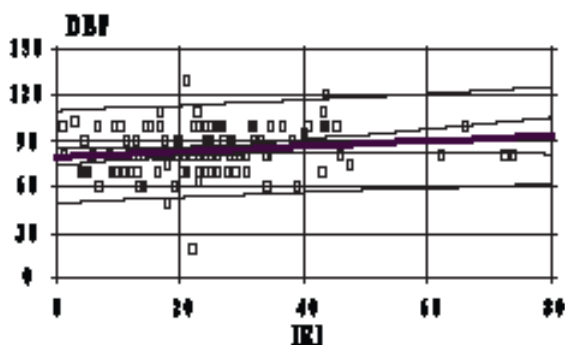


Рис. 2. Крива залежності діастолічного артеріального тиску від рівня інсуліну в крові.

Як видно з цих рівнянь, підвищення препрандіально-го вмісту інсуліну призводить до підйому АТ, починаючи із САТ — 130 мм рт. ст. і ДАТ — 77 мм рт. ст.

Регресійний аналіз показав, що підйом ДАТ починається із препрандіальної концентрації лептину у крові понад 2,7 нг/мл. Криві взаємозв'язку САТ і ДАТ із рівнем лептину у крові наведено на рис. 3 і 4.

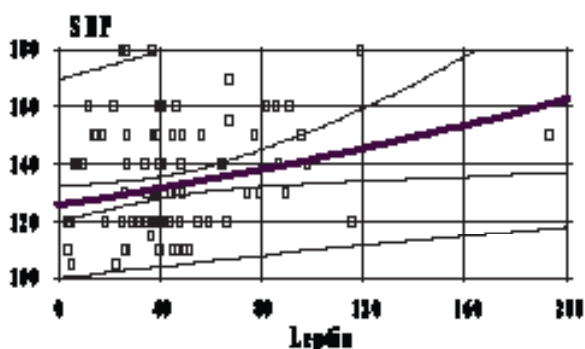


Рис. 3. Крива залежності систолічного артеріального тиску від вмісту лептину у крові.

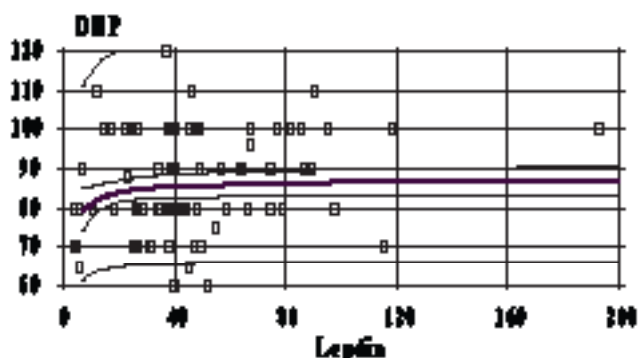


Рис. 4. Крива залежності діастолічного артеріального тиску від вмісту лептину у крові.

Рівняння апроксимації мають такий вигляд:

$$\text{САТ} \approx 128,4 + 0,15 \times \text{лептин} (r=0,24; p=0,0001);$$

$$\text{ДАТ} \approx 82,5 + 0,09 \times \text{лептин} (r=0,21; p=0,0001).$$

На підставі цих рівнянь можна довести, що стану гіпертензії (САТ >130 мм рт. ст., ДАТ >85 мм рт. ст.) у хлопчиків-підлітків відповідає рівень лептину понад 37 нг/мл. Саме ця концентрація лептину є пороговою для формування резистентності до інсуліну, обумовленої надміром жирової тканини в організмі хлопчиків-підлітків [12]. Отримані рівняння дозволяють дійти висновку про те, що основний механізм підвищення артеріального тиску у молодих осіб із надмірною масою тіла детерміновано станом гіперінсулінемії та гіперлептинемії. Це обумовлено здатністю інсуліну та лептину підвищувати тонус симпатичної нервової системи [13].

Останніми роками розглядається декілька можливих механізмів формування есенціальної артеріальної гіпертензії за кардіометаболічного синдрому [14]. З одного боку, значне підвищення вмісту інсуліну за інсулінорезистентності може призводити до активування аферентних ниркових нервів, з іншого — лептин через центральний меланокортиновий шлях регуляції балансу енергії в організмі також може активувати симпатичний відділ гіпоталамуса, підсилюючи тонус симпатичних волокон у нирках, що призводить до підсилення реабсорбції натрію [13].

Крім експериментів на тваринах, клінічні дослідження також переконливо продемонстрували, що базальний рівень кров'яного тиску регулюється через центральні механізми підтримання балансу енергії [15–17]. Гормони лептин і меланокортин є ланками передачі гуморальної інформації про запаси енергії до гіпоталамічного центру симпатичної нервової системи, а їх гіперпродукція або дефіцит можуть підвищувати або знижувати симпатичний тонус цілих органів і систем.

Цю закономірність порушено у генетично модифікованих мишей і людей із генетичним дефектом в одній із ланок меланокортинового шляху. Це може бути модифікація ділянок генів, що кодують структуру рецепторів або синтез інсуліну, лептину, меланокортину [18, 19]. З цієї причини підвищений артеріальний тиск реєструється не в усіх осіб із ожирінням. Як повідомлялося, у лептин-дефіцитних індивідуумів, попри тяжку форму ожиріння, реєструвався нормальний артеріальний тиск [18]. За найбільш розповсюдженої моногенної форми ожиріння, пов'язаної з генетичною модифікацією рецептора до меланокортину (MC4-R), також не спостерігається гіпертензивного синдрому [19].

Порушення у локальній ренин-ангіотензиновій системі жирової тканини розглядається як ще один можливий механізм розвитку гіпертензії за ожиріння. Як і для багатьох адипокінів, рівень продукції ангіотензину напряму залежить від маси жирової тканини [20]. Тобто не слід виключати можливість підвищеного артеріального тиску в осіб із генетичними формами ожиріння.

Отже, необхідно диференційовано підходити до ожиріння як до чинника ризику розвитку гіпертензивного

синдрому, адже без урахування усіх можливих причин важко добрати ефективне лікування та скласти тривалий прогноз можливих ускладнень цього патологічного стану.

### ВИСНОВКИ

1. Резистентність до інсуліну та гіперінсулінемія є одними з причин есенціальної артеріальної гіпертензії у підлітковому віці.

2. Гіперлептинемія за надмірної маси тіла та ожиріння є додатковою причиною підвищення базального рівня систолічного та діастолічного артеріального тиску.

3. Молоді особи з тяжкою формою ожиріння та нормальними показниками АТ, можливо, є носіями однієї з моногенних форм порушень енергетичного гоміостазу.

4. Гетерогенність механізмів розвитку артеріальної гіпертензії необхідно враховувати для прогнозу розвитку ускладнень і профілактики кардіометаболічного синдрому в осіб молодого віку.

### ЛІТЕРАТУРА

- DeFronzo R.A. Insulin resistance, hyperinsulinemia, and coronary artery disease: a complex metabolic web // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 1992. — Vol. 20 (Suppl.11). — P. S1–16.
- Sowers J.R. Update on the cardiometabolic syndrome // *Clin Cornerstone.* — 2001. — Vol.4. — № 2. — P. 17–23.
- Castro J.P., El-Atat F.A., McFarlane S.I., Aneja A., Sowers J.R. Cardiometabolic syndrome: pathophysiology and treatment // *Curr Hypertens Rep.* — 2003. — № 5. — P. 393–401.
- Cefalu W.T., Cannon Ch.P. Atlas of cardiometabolic risk. — Informa Health care., 2007. — 170 p.
- Velasquez-Mieryer P., Neira C.P., Nieto R., Cowan P.A. Obesity and cardiometabolic syndrome in children // *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease.* — 2007. — Vol. 1. — № 1. — P. 61–81.
- Хижняк О.О. Клініко-патогенетичні особливості перебігу гіпоталамічного синдрому пубертатного періоду у підлітків чоловічої статі / Автореф. дис...докт.мед.наук. — Харків. — 2005. — 39 с.
- Harshfield G.A., Alpert B.S., Willey E.S., Somes G.W., Murphy J.K., Dupaul L.M. Race and gender influence ambulatory blood pressure patterns of adolescents // *Hypertension.* — 1989. — Vol. 14. — P. 598–603.
- Pickering T.G., James G.D. Determinants and consequences of the diurnal rhythm of blood pressure // *Amer. J. Hypertens.* — 1993. — Vol.6. — № 6. Pt. 2. — P. 1665–1695.
- Ольбинская Л.И., Мартынов А.И., Хапаев Б.А. Мониторинг артериального давления в кардиологии. — М., 1998. — 99 с.
- Alberti K.G.M.M., Zimmet P.Z., Shaw J.E. The metabolic syndrome in children and adolescents // *Lancet.* — 2007. — Vol. 369. — P. 2059–2061.
- Freedman D.A. *Statistical Models: Theory and Practice* — Cambridge University Press, 2005. — 414 p.
- Хижняк О.О., Сулима Т.Н., Черевко І.Г. До питання про формування інсулінорезистентності у підлітковому віці // *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія.* — 2008. — №2 (23). — С. 51–56.
- Aneja A., El-Atat F., McFarlane S.I., Sowers J.R. Hypertension and obesity // *Recent Progress in Hormone Research.* — 2004. — Vol.59. — P. 169–205.
- Redon J., Cifkova R., Laurent S., Nilsson P., Narkiewicz K. and oth. Mechanisms of hypertension in the cardiometabolic syndrome // *Journal of Hypertension.* — 2009. — Vol. 27. — №3. — P. 441–451.
- Haynes W.G., Morgan D.A., A.Djalali, Sivitz W.I., Mark A.L. Interactions between the melanocortin system and leptin in control of sympathetic nerve traffic // *Hypertension.* — 1999. — Vol.33. — P. 542–547.
- Joseph F., Ul-Haq M., Ahmad A.M., Whittingham P., White H.D., Wallace A.M., Fraser W.D., Vora J.P. Leptin and the diurnal rhythm of blood pressure // *Endocrine.* — British Endocrine Societies Joint Meeting. Abstracts. — 2005. — P.109.
- Greenfield J.R., Miller J.W., Keogh J.M., Henning E., Satterwhite J.H., Cameron G.S., Astruc B., Mayer J.P., Brage S., See T.C., Lomas D.J., O'Rahilly St., Farooqi I.S. Modulation of blood pressure by central melanocortinergic pathways // *NEJM.* — 2009. — Vol. 360. — №1. — P. 44–52.
- Farooqi I.S., O'Rahilly S. Monogenic human obesity syndromes // *Recent Progress in Hormone Research.* — 2004. — Vol.59. — P. 409–424.
- Tsigos C., Kyrou I., Raptis S.A. Monogenic form of obesity and diabetes mellitus // *Journal of pediatric endocrinology and metabolism.* — 2002. — Vol.15. — №3. — P.241–253.
- Kershaw E.E., Flier J.S. Adipose tissue as an endocrine organ // *J. Clin. Endocrin. & Metabolism.* — 2004. — Vol.89. — №6. — P. 2548–2556.

### РЕЗЮМЕ

#### Некоторые патогенетические механизмы формирования кардиометаболического риска у лиц молодого возраста

**О.О. Хижняк, Т.Н. Сулима, И.Г. Черевко, И.И. Алексева**

Представлены доказательства взаимосвязи систолического и диастолического артериального давления с гормонами, регулирующими баланс энергии в организме. Гиперинсулинемия и гиперлептинемия являются детерминантами повышенного артериального давления у молодых лиц с ожирением. Однако в случаях моногенных форм ожирение не всегда является фактором кардиометаболического риска.

**Ключевые слова:** ожирение, гипертензия, инсулин, лептин, кардиометаболический риск.

### SUMMARY

#### Some pathogenetic mechanisms of cardiometabolic risk in young people

**O. Khyzhnyak, T. Sulima, I. Cherevko, I. Alekseeva**

Evidences of the relation among systolic and diastolic blood pressure and hormones — regulators of energy balance were presented. It was found out that hyperinsulinemia and hyperleptinemia are predictors of arterial hypertension in young people with obesity. But obesity may be not cardiometabolic risk factor in people with monogenic forms.

**Key words:** obesity, hypertension, insulin, leptin, cardiometabolic risk.

Дата надходження до редакції 22.11.09 р.