

В. В. КОРПАЧЕВ, Н. М. КУШНАРЬОВА (Київ)

ОСОБЛИВОСТІ ЖИРНОКИСЛОТНОГО СПЕКТРА ТРИГЛІЦЕРИДІВ ПРИ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ У ХВОРИХ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

Відділ клінічної фармакології та фармакотерапії ендокринних захворювань (зав. – проф. В. В. Корпачев) ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин» АМН України

У статті наведені результати дослідження жирнокислотного спектра тригліцеридів у хворих з метаболічним синдромом. Проаналізовано жирнокислотний спектр тригліцеридів у здорових чоловіків та жінок, різницю між типами дисліпідемії у чоловіків та жінок, в тому числі у жінок залежно від збереження репродуктивної функції. Виявлено підвищення кількості пальмітинової кислоти у жирнокислотному спектрі тригліцеридів у хворих на цукровий діабет типу 2. Зроблено висновок про необхідність корекції дієти хворих за рахунок співвідношення в ній насичених, ненасичених і есенціальних полієнових кислот для первинної та вторинної профілактики атеросклерозу: зниження кількості пальмітинової та збільшення кількості олеїнової кислоти.

Ключові слова: метаболічний синдром, цукровий діабет типу 2, інсулінорезистентність, дисліпідемія, жирнокислотний спектр тригліцеридів.

Судинні ускладнення цукрового діабету (ЦД) є однією з головних причин інвалідності хворих. Ще на початку ХХ ст. М. М. Анічков та С. С. Халатов показали основне значення холестерину в патогенезі атеросклерозу. Ця концепція надалі була підтверджена рядом епідеміологічних досліджень, які довели, що підвищення рівня холестерину в крові асоціюється з високою частотою розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС) та смертності від неї. Багато дослідників звертають увагу на можливість холестерину (ХС) їжі збільшувати вміст рівня ХС в крові [1, 3–5]. Проте цей вплив незначний: рівень ХС регулює не екзогенна його кількість в їжі, а склад прийнятих з їжею жирних кислот (ЖК) та співвідношення насичених, ненасичених і есенціальних полієнових кислот. Тобто атеросклероз – патологія жирних кислот, а не спирту холестерину, оскільки з біологічної точки зору інгібування синтезу спирту можливе лише після нормалізації індукції субстратом, основаним на дієтотерапії. Тому основне значення в первинній та вторинній профілактиці атеросклерозу має не вміст в їжі спирту холестерину, а рівень ненасичених ЖК та співвідношення насичених, ненасичених і есенціальних полієнових кислот.

Відомий зв'язок також між рівнем тригліцеридів (ТГ) та ризиком виникнення ІХС і атеросклерозу у хворих на ЦД типу 2 [1]. За даними 11-річного дослідження Paris Prospective Study, рівень ТГ пов'язаний з ризиком смерті від ІХС та ускладнень при поєднанні з ЦД типу 2. Рівень ТГ може мати найбільше прогностичне значення щодо коронарного атеросклерозу серед всіх інших чинників. На думку М. Laakso та співавт. [5], важливе прогностичне значення для таких хворих має також зниження вмісту ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), зменшення якого < 0,9 ммоль/л супроводжується чотирикратним збільшенням ризику смерті від серцевої патології. У Фінляндії було проведено проспективне дослідження за участю 1059 хворих на ЦД типу 2 середнього віку і встановлено, що підвищення рівня ТГ > 2,3 ммоль/л та зниження ЛПВЩ < 1 ммоль/л супроводжується двократним збільшенням ризику смертності від ІХС незалежно від інших факторів ризику [3]. Проте всі ліпіди, вміст яких можна визначити в сироватці крові (фосфоліпіди різних класів, тригліцериди, дигліцериди, ефіри спирту холестерину) є лише транспортною формою для переносу різних ЖК.

Тому з діагностичної точки зору суттєвим є не лише визначення рівня холестерину, тригліцеридів, холестерину ліпопротеїнів низької (ХС-ЛПНЩ) та високої

(ХС-ЛПВЩ) щільності, а встановлення значення якісного складу насичених та ненасичених ЖК у фракціях етерифікованих (зв'язаних із спиртами) та неетерифікованих (вільних) жирних кислот у сироватці крові.

Мета роботи – вивчити особливості жирнокислотного спектра тригліцеридів у хворих з метаболічним синдромом (МС) залежно від статі.

Матеріали і методи. Обстежено 45 хворих з МС, розподілених на три групи: I – хворі на ЦД типу 2 (10 чоловіків та 10 жінок); II – хворі з МС згідно з критеріями IDF – Міжнародної діабетичної федерації – без ЦД типу 2 (5 чоловіків та 10 жінок); III – контрольна – особи, у яких не було МС та порушень вуглеводного обміну за анамнестичними даними і результатами глюкозо-толерантного тесту (5 чоловіків та 5 жінок). У всіх хворих та осіб контрольної групи визначали рівень глікемії й інсуліну натще, показники ліпідного спектра ХС, ТГ, ХС-ЛПВЩ, ХС-ЛПНЩ, жирнокислотний спектр вільних жирних кислот. Також проводили антропометричні дослідження: вимірювали масу тіла, об'єм талії та стегон, розраховували індекс маси тіла (ІМТ). Крім того, для оцінки ступеня компенсації у хворих на ЦД досліджували рівень HbA_{1c} . Показники глікемії натще визначали гексокіназним методом, HbA_{1c} – колориметричним методом, вміст інсуліну – імуноферментним методом; ТГ, ХС, ХС-ЛПВЩ – методом гомогенної ензиматичної колориметрії. Показник ХС-ЛПНЩ розраховували за формулою Фридвальда

$$\text{ЛПНП-ХС} = \text{загальний ХС-ЛПВП} - \text{ХС} - \text{ТГ} / 2,2 \text{ (ммоль/л)}.$$

Ступінь інсулінорезистентності оцінювали за обчисленням показника НОМА-ІР [6].

Якісний та кількісний аналіз метилових ефірів жирних кислот проводили з використанням газо-рідинного хроматографа «Carlo erba» (Італія) з полум'яно-іонізаційним детектором. Метилові ефіри жирних кислот отримували згідно з методичними рекомендаціями J. P. Carreau, J. P. Dubaco (1978) та W.W.Christie (1982). Для хроматографії метилових ефірів жирних кислот використовували скляні колонки (2,5×3 мм). Як носій застосовували «Chromosorb W/HP» 0,111–0,125 мм з 10% Silar 5CP.

Результати та їх обговорення. Враховуючи, що метою даної роботи було дослідження імовірних гендерних відмінностей показників, спочатку всіх хворих (в тому числі й тих, у яких не було ЦД), розподілено на групи відповідно до статі (табл. 1).

Таблиця 1. Загальна характеристика всіх груп хворих, які брали участь у дослідженні ($M \pm m$)

Показник	Чоловіки, група			Жінки, група		
	I (n = 10)	II (n = 5)	контрольна (n = 5)	I (n = 7)	II (n = 10)	контрольна (n = 5)
Вік, роки	54,15±3,14	56,19±2,12	51,02±5,41	53,88±3,97	52,34±3,78	49,40±3,17
Середня тривалість ЦД типу 2, роки	6,7±1,2	–	–	6,50±2,03	–	–
Маса тіла, кг	96,17±7,72	94,17±4,65	92,14±4,55	86,20±3,29	89,19±5,88	87,20±5,73
ІМТ, кг/м ²	32,87±3,18	31,55±2,18	30,12±2,11	32,14±3,01	31,89±2,18	32,6±1,9
ОТ, см	104,50±6,76	102,50±2,76	103,70±2,44	96,80±4,06	100,30±3,55	98,60±2,33
Глікемія натще, ммоль/л	9,35±2,40	4,17±0,40	4,30±0,07*	8,47±0,45	4,21±0,33	4,30±0,22*
НОМА-ІР	7,41±1,44	3,78±1,35	2,12±0,26*	7,49±0,65	3,41±1,21**	1,95±0,45*
HbA_{1c} , %	8,01±1,14	–	–	7,90±1,19	–	–
ТГ, ммоль/л	5,01±0,89	4,84±0,78	2,16±0,58*	5,11±1,89	3,71±0,65	1,26±0,27*
ХС, ммоль/л	6,29±1,26	5,39±1,08	4,05±0,67	6,91±1,12	5,39±1,26	3,78±0,80*
ЛПВЩ, ммоль/л	1,1±0,1	1,13±0,12	1,19±0,25	1,20±0,44	1,35±0,30	1,59±0,12

Закінчення табл. 1

Показник	Чоловіки, група			Жінки, група		
	I (n = 10)	II (n = 5)	контрольна (n = 5)	I (n = 7)	II (n = 10)	контрольна (n = 5)
ЛПНЩ, ммоль/л	4,22±0,23	3,93±0,41	2,97±0,47	4,12±0,19	3,78±0,45	2,77±0,34
Бали за шкалою AMS	11,70±1,32	12,30±1,44	12,70±1,38	–	–	–

* Достовірність між хворими на ЦД типу 2 та контрольною групою.

** Достовірність між хворими на ЦД та хворими з МС без ЦД.

Як видно з табл. 1, всі обстежені основної та контрольної груп були схожі за своїми характеристиками, проте у них були певні відмінності. Так, у чоловіків, хворих на ЦД типу 2, спостерігався достовірно вищий рівень ТГ – (5,01±0,89) ммоль/л проти (2,16±0,58) ммоль/л в контрольній групі (без МС та ЦД) та показник НОМА-ІР – 7,41±1,44 проти 3,78±1,35 у хворих з МС та 2,12±0,26 у групі без МС та ЦД відповідно. Така сама статистично достовірна різниця у рівні ТГ та показника НОМА-ІР спостерігалася між групами жінок. В інших показниках ліпідного профілю (ХС, ХС-ЛПВЩ, ХС-ЛПНЩ) не було достовірної різниці в обох групах. Показники інсулінемії не наведені в таблиці, оскільки для визначення інсуліну використовували різні діагностичні набори з різними референтними значеннями та одиницями вимірювання (метод не змінювали). Тому в даному випадку доцільніше використовувати розрахунковий показник – НОМА-ІР.

Для оцінки андрогенної недостатності у чоловіків використовували шкалу AMS, згідно з якою обстежених всіх трьох груп оцінювали як таких, у яких «достовірно знижена кількість андрогенів». Достовірної різниці в кількості балів за вищезгаданою шкалою у хворих між групами не було.

Жінок I та II груп було розподілено за принципом збереження репродуктивної функції чи наявності постменопаузального періоду: по 5 жінок в кожній групі відповідно. На жаль, кількість включених жінок третьої (контрольної) групи не дозволила провести такий самий розподіл.

I група – хворі на ЦД жінки: підгрупа I а – репродуктивного періоду; підгрупа I б – постменопаузального періоду. II група – хворі з МС: підгрупа II а – репродуктивного періоду; підгрупа II б – постменопаузального періоду. III група – особи без МС (контроль).

Так, рівень тригліцеридів у жінок підгрупи I а був достовірно вищий, ніж показник в підгрупі II а і становив (5,80±0,44) ммоль/л проти (3,10±0,27) ммоль/л. Порівняно з хворими підгруп I б та II б рівень тригліцеридів не мав статистичної різниці і становив (4,44±0,55) ммоль/л та (4,22±1,48) ммоль/л відповідно. Цікавим був розподіл стосовно рівня холестерину в усіх групах: у жінок підгруп I а та II а рівень холестерину становив (6,02±0,58) ммоль/л та (4,02±0,29) ммоль/л відповідно, що не мало статистичної достовірності, у жінок підгруп I б та II б спостерігався високий рівень показників ХС: (7,80±0,16) ммоль/л та (6,75±0,24) ммоль/л відповідно, які також були статистично недостовірні між собою. Проте при аналізі достовірності між підгрупами I а та I б, як і між підгрупами II а та II б, виявлено статистично достовірну різницю (табл. 2).

Таблиця 2. Деякі показники ліпідного профілю у хворих жінок залежно від збереження репродуктивної функції (M±m)

Показник	Група				
	I а	I б	II а	II б	III (контрольна)
Тригліцериди, ммоль/л	5,80±0,44	4,44±0,55	3,10±0,27	4,22±1,48	1,26±0,27
			P<0,05		P ₁ <0,05
					P ₂ <0,05
					P ₃ <0,05
					P ₄ <0,05

Закінчення табл. 2

Показник	Група				
	I а	I б	II а	II б	III (контрольна)
Холестерин, ммоль/л	6,02±0,58	7,80±0,16	4,02 ±0,29	6,75±0,24	3,78±0,80
					P ₁ >0,05
					P ₂ <0,05
					P ₃ <0,05
					P ₄ >0,05

Примітки: P – достовірність між підгрупами I а та II а; P₁ – достовірність між підгрупами I а та III; P₂ – достовірність між підгрупами I б та III; P₃ – достовірність між підгрупами II а та III; P₄ – достовірність між підгрупами II б та III.

Тобто у жінок із збереженням менструальної функції як основної, так і контрольної груп була дисліпідемія IV типу за Фридериксоном (гіпертригліцеридемія), а у жінок у постменопаузальному періоді, як і у чоловіків обох груп, гіперліпідемія мала характер гіперхолестеринемії та гіпертригліцеридемії, що відповідає II в типу. Естрадіол є єдиним гормоном, який регулює поглинання клітинами есенціальних полієнових ЖК. Тому секреція естрадіолу в яєчниках є протективним фактором, який суттєво уповільнює формування дефіциту есенціальних полієнових ЖК в клітинах та розвиток атеросклерозу у жінок протягом всього репродуктивного періоду. Решта гормонів (соматотропний, глюкокортикоїди, тиреоїдні гормони, адреналін) посилюють поглинання клітинами лише насичених та ненасичених ЖК, тому при гіперпродуванні зазначених гормонів активується ліполіз в адипоцитах, підвищується концентрація вільних ЖК та, як наслідок, рівень ТГ.

За даними літератури, у багатьох хворих виникнення гіпертригліцеридемії передує формуванню гіперхолестеринемії, яка, в свою чергу, є відображенням порушеного поглинання клітинами есенціальних полієнових ЖК [2, 6]. Проте якщо у жінок через особливості регуляції естрогенами переносу в складі ліпопротеїнів та поглинання клітинами ЖК може тривалий час зберігатися ізольована гіпертригліцеридемія, то у чоловіків до неї швидко приєднується гіперхолестеринемія [4].

Разом з тим у чоловіків між групами I та II не виявлено статистично достовірної різниці як за рівнем холестерину, так і тригліцеридів. Це можна пояснити тим, що у чоловіків обох груп був МС (за визначенням IDF), проте з різними складовими: крім показників ОТ, АГ та дисліпідемії, у чоловіків основної групи був ЦД. Оскільки дисліпідемія притаманна саме МС, а не ЦД, то цим можна пояснити відсутність різниці в показниках ТГ та ХС [9].

У спектрі вільних ЖК ідентифіковано 36 кислот, з них найбільш інформативних чотири: С 16:0 – пальмітинову, С 18:0 – стеаринову, С 18:1 – олеїнову і С 18:2 – лінолеву (табл. 3).

Таблиця 3. Основні показники жирнокислотного спектра тригліцеридів у чоловіків і жінок (M±m)

Показник	Чоловіки, група			Жінки, група		
	I (n = 10)	II (n = 5)	контрольна (n = 5)	I (n = 7)	II (n = 10)	контрольна (n = 5)
Пальмітинова (С 16:0)	33,22±1,26	30,11±1,56	26,07±1,19	30,67±1,88	31,07±1,23	18,23±0,55
			P ₁ <0,05			P ₁ <0,05
			P ₂ <0,05			P ₂ <0,05
Стеаринова (С 18:0)	24,14±1,87	22,60±1,45	17,90±1,47	17,88±2,02	14,30±1,05	13,90±1,47
			P ₁ <0,05			P ₁ <0,05
			P ₂ <0,05			P ₂ >0,05

Закінчення табл. 3

Показник	Чоловіки, група			Жінки, група		
	I (n = 10)	II (n = 5)	контрольна (n = 5)	I (n = 7)	II (n = 10)	контрольна (n = 5)
Олеїнова (С 18:1)	7,40±4,12	9,30±3,44	P ₁ <0,05 P ₂ <0,05	8,12±3,70	10,68±2,8	14,71±3,17 P ₁ <0,05 P ₂ <0,05
Лінолева (С 18:2)	4,45±1,34	3,42±1,89	6,12±0,75 P ₁ >0,05 P ₂ >0,05	5,17±1,68	4,12±1,25	8,15±1,32 P ₁ >0,05 P ₂ >0,05

У хворих обох статей з МС як з ЦД, так і без нього у складі ТГ відмічалася статистично достовірне збільшення концентрації С 16:0 (пальмітинової ненасиченої ЖК) та стеаринової С 18:0 і зниження олеїнової кислоти (С 18:1) порівняно з показниками контрольної групи. При порівнянні показників жирнокислотного спектра ТГ у хворих чоловіків та жінок не виявлено достовірної різниці у співвідношенні вищезазначених ЖК, як і у хворих з МС без ЦД. Проте при порівнянні контрольних груп за статтю виявлено статистично достовірно нижчий вміст пальмітинової кислоти – (26,07±1,19) % у чоловіків та (18,23±0,55) % у жінок. Для з'ясування причини цієї різниці аналізували решту показників ліпідного і вуглеводного профілю та харчові вподобання. Виявилось, що чоловіки контрольної групи споживали частіше яловичину, що є джерелом пальмітинової та лінолевої кислоти, а жінки – куряче м'ясо. Оскільки у харчуванні корів та домашньої птиці є суттєві відмінності, то в тригліцеридах птиці набагато менший вміст пальмітинової кислоти та більший ненасичених ЖК – олеїнової і лінолевої.

Отже, підвищений рівень ТГ є наслідком підвищеного вмісту в тригліцеридах пальмітинової кислоти С16:0. Надлишок пальмітинової ЖК може бути як наслідком підвищеного надходження цієї ЖК з їжею (яловичина та жирні молочні продукти) екзогенної пальмітинової ЖК, так і надлишкового ендогенного синтезу пальмітинової ЖК з глюкози внаслідок ліпогенезу, що активується інсуліном. Пальмітинова ЖК функціонально є «гідрофобною» формою глюкози, призначеною для депонування глюкози в тканинах. Гідрофільною формою є глікоген, проте організм дорослого може депонувати не більше 400 г глюкози у вигляді глікогену та необмежену кількість глюкози у вигляді пальмітинової ЖК після етерифікації її у тригліцериди [2]. Можливо, саме через синтез de novo пальмітинової кислоти з глюкози у хворих на ЦД спостерігається відносно більший вміст цієї ЖК у загальному жирнокислотному спектрі тригліцеридів.

Висновки. 1. Виявлені відмінності жирнокислотного спектра тригліцеридів у здорових чоловіків та жінок можна пояснити різницею в харчових звичках. 2. Виявлено відмінності між видами дисліпідемії у жінок залежно від збереження репродуктивної функції: у жінок із збереженням репродуктивної функції переважно реєструється дисліпідемія IV типу за Фрідериксоном (гіпертригліцеридемія), а у жінок у постменопаузальному періоді, як і у чоловіків, гіперліпідемія має характер гіперхолестеринемії та гіпертригліцеридемії, що відповідає Ів типу. Ці відмінності можна пояснити протективною дією естрадіолу, який є єдиним гормоном, що регулює поглинання клітинами есенціальних полієнових ЖК. 3. Підвищений рівень ТГ є наслідком підвищеного вмісту в тригліцеридах пальмітинової ЖК С 16:0. Надлишок пальмітинової ЖК може бути як наслідком підвищеного надходження цієї ЖК з їжею (яловичина та жирні молочні продукти), так і надлишкового ендогенного синтезу пальмітинової ЖК з глюкози внаслідок ліпогенезу, що активується інсуліном. 4. Згідно з наведеними даними, саме нормалізація рівня тригліцеридів у сироватці крові є фактором, який може запобігти підвищенню або зниженню рівня ХС. При цьому бажано досягти нормалізації рівня тригліцеридів змінами в дієті хворих, в першу чергу зниженням

у їжі вмісту насичених ЖК (особливо пальмітинової), а також збільшенням частки ненасичених ЖК (особливо олеїнової кислоти С 18:1).

С п и с о к л і т е р а т у р и

1. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. Секция атеросклероза ВНОК «Кардиоваскулярная терапия и профилактика». Приложение № 2. – 2004.
2. *Тумов В. Н.* Лабораторная диагностика и диетотерапия гиперлиппротеинемий (биологические основы). – М.: ИД «Медпрактика-М», 2006. – 328 с.
3. *Frick M. H., Elo O., Haara K.* et al. Helsinki Heart Study: primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease // *N. Engl. J. Med.* – 1987. – Vol. 317. – P. 1237–1245.
4. *Garland M., Sacks F.M., Colditz G.A.* et al. The relation between dietary intake and adipose tissue composition of selected fatty acids in US women // *Am. J. Clin. Nutr.* – 1998. – Vol. 67, N 1. – P. 25–30.
5. *Laakso M.* Epidemiology of Diabetic Dyslipidemia // *Diabetes Rev.* – 1995. – Vol. 3. – P. 408–422.
6. *Laakso M., Pyorala K.* Adverse effects of obesity on lipid and lipoprotein levels in insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes // *Metabolism.* – 1988. – Vol. 39. – P. 117–122.
7. *Phinney S. D., Odin R. S., Johnson S. B., Holman R. T.* Reduced arachidonate in serum phospholipids and cholesteryl esters associated with vegetarian diets in humans // *Am. J. Clin. Nutr.* – 1990. – Vol. 51, N 3. – P. 385–392.
8. *Warensjö E., Risérus U., Vessby B.* Fatty acid composition of serum lipids predicts the development of the metabolic syndrome in men // *Diabetologia.* – 2005. – Vol. 48, N 10. – P. 1999–2005.

ОСОБЕННОСТИ ЖИРНОКИСЛОТНОГО СПЕКТРА ТРИГЛИЦЕРИДОВ ПРИ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ У БОЛЬНЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

В. В. Корпачёв, Н. М. Кушнарёва (Киев)

В статье приведены результаты изучения жирнокислотного спектра триглицеридов у больных с метаболическим синдромом. Проанализированы жирнокислотный спектр триглицеридов у здоровых мужчин и женщин, различия между типами дислипидемии у мужчин и женщин, в том числе у женщин в зависимости от сохранения репродуктивной функции. Выявлено повышение уровня пальмитиновой кислоты в жирнокислотном спектре триглицеридов у больных сахарным диабетом типа 2. Сделан вывод о необходимости коррекции диеты больных за счёт соотношения в ней насыщенных, ненасыщенных и эссенциальных полиеновых кислот для первичной и вторичной профилактики атеросклероза: снижения количества пальмитиновой и увеличения олеиновой кислоты.

Ключевые слова: метаболический синдром, сахарный диабет типа 2, инсулинорезистентность, дислипидемия, жирнокислотный спектр триглицеридов.

FEATURES OF FATTY-ACID SPECTRUM OF TRIGLYCERIDES IN INSULIN RESISTANCE PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

V. V. Korpachev, N. M. Kushnareva (Kiev)

The article presents results of the study of fatty-acid spectrum of triglycerides in insulin resistance patients with metabolic syndrome. An analysis was done on fatty-acid spectrum of triglycerides in healthy men and women, difference between types of dislipidemia diagnosed in men and women, including women in regard to their reproductive function. The authors found increase in palmitic acid level in fatty-acid spectrum of triglycerides in patients with diabetes mellitus type 2. Conclusion was made on correction of patient diet at the expense of ratio of saturated, nonsaturated and essential polyene acids: decrease in quantity of palmitic acid and increase in oleic acid for primary and secondary prevention atherosclerosis.

Key words: metabolic syndrome, diabetes mellitus type 2, insulin resistance, dislipidemia, fatty-acid spectrum of triglycerides.