



Лептинорезистентность как значимый предиктор метаболически тучного фенотипа ожирения

А.В. Отт¹, Г.А. Чумакова^{2,3}, Н.Г. Веселовская¹

¹ КГБУЗ «Алтайский краевой кардиологический диспансер», г. Барнаул

² ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Барнаул

³ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово

Цель исследования: изучение взаимосвязей показателей лептинового обмена с нарушениями углеводного, липидного обменов, а также развитием субклинического атеросклероза у мужчин с разными метаболическими фенотипами ожирения.

Материалы и методы. В исследование вошли 110 мужчин в возрасте 44–65 лет с артериальной гипертензией и отсутствием клинических признаков атеросклероза любых локализаций, сахарного диабета 2 типа, с индексом массы тела (ИМТ) 25–30 кг/м². Пациенты были разделены на две группы в зависимости от метаболического фенотипа ожирения и соотношения толщины эпикардиальной жировой ткани (тЭЖТ) как критерия висцерального ожирения (ВО) и ИМТ как критерия общего ожирения. Оценивали индекс инсулинорезистентности (ИР) HOMA-IR, уровни инсулина, сывороточного свободного лептина (СЛ), растворимых рецепторов к лептину, а также свободный лептиновый индекс (СЛИ), показатели липидного спектра. Субклинический атеросклероз диагностировали с помощью мультиспиральной компьютерной томографии коронарных артерий и дуплекса брахиоцефальных артерий, тЭЖТ определяли методом эхокардиографии.

Результаты. Выявлена взаимосвязь показателей лептинового обмена с ВО, ИР, субклиническим атеросклерозом коронарных и брахиоцефальных артерий. Найден маркер лептинорезистентности (ЛР), и определена его прогностическая значимость.

Заключение. Нарушение обмена лептина с развитием ЛР может приводить к формированию метаболически тучного фенотипа ожирения и его осложнениям. Значение СЛИ, равное 1,87, может быть использовано не только как лабораторный маркер ЛР, но и как ранний критерий риска развития ИР и будущих кардиометаболических осложнений.

Ключевые слова: метаболические фенотипы ожирения, лептинорезистентность, инсулинорезистентность, субклинический атеросклероз.

Для цитирования: Отт А.В., Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г. Лептинорезистентность как значимый предиктор метаболически тучного фенотипа ожирения // Доктор.Ру. 2018. № 8 (152). С. 30–35. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-152-8-30-35



Leptin Resistance as a Significant Predictor of the Metabolically Obese Obesity Phenotype

A.V. Ott¹, G.A. Chumakova^{2,3}, N.G. Veselovskaya¹

¹ Altai Territorial Cardiology Clinic, Barnaul

² Altai State Medical University, Russian Ministry of Health, Barnaul

³ Research Institute for Complex Issues in Cardiovascular Disease, Kemerovo

Objective of the Study: To evaluate, in men with different metabolic obesity phenotypes, the associations between leptin metabolism, on the one hand, and, on the other, carbohydrate and lipid metabolism disorders, as well as subclinical atherosclerosis.

Materials and Methods: The study population was 110 hypertensive male patients, aged 44 to 65, with body mass index (BMI) of 25–30 kg/m², who had no clinical signs of any types of atherosclerosis or type 2 diabetes mellitus. The patients were divided into two groups, according to metabolic obesity phenotype and the ratio between epicardial adipose tissue (EAT) thickness, an indicator of visceral obesity (VO) and BMI, an indicator of overall obesity. Insulin resistance (HOMA-IR) levels, insulin levels, serum free leptin (FL) and soluble leptin receptor (SOB-R) levels, free leptin index (FLI), and lipid metabolism parameters were studied. Subclinical atherosclerosis was diagnosed by multi-slice spiral computed tomography of the coronary arteries and duplex scanning of the brachiocephalic arteries. EAT thickness was measured by echocardiography.

Study Results: The study revealed an association between certain parameters of leptin metabolism, and VO, insulin resistance, and subclinical atherosclerosis of the coronary and brachiocephalic arteries. A marker of Leptin resistance (LR) was identified and its prognostic value was assessed.

Conclusion: Disturbances in leptin metabolism accompanied by LR may lead to uncomplicated or complicated metabolically obese obesity. An FLI of 1.87 can be viewed not only as a laboratory marker for LR, but also as an early indicator of insulin resistance and further cardiometabolic complications.

Keywords: metabolic obesity phenotypes, leptin resistance, insulin resistance, subclinical atherosclerosis.

For reference: Ott A.V., Chumakova G.A., Veselovskaya N.G. Leptin Resistance as a Significant Predictor of the Metabolically Obese Obesity Phenotype. Doctor.Ru. 2018; 8(152): 30–35. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-152-8-30-35

Темпы распространения ожирения в мире сопоставимы с масштабами эпидемии [1]. Распространенность избыточной массы тела и ожирения в России составляет 59,2% и 24,1% соответственно [2]. По данным российского

многоцентрового наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ, распространенность ожирения составила 29,7% [3].

Ожирение — хроническое прогрессирующее заболевание, ассоциированное с риском развития СД 2 типа (СД2),

Веселовская Надежда Григорьевна — д. м. н., заведующая кардиологическим отделением КГБУЗ АКЖД. 656055, г. Барнаул, ул. Малахова, д. 46. E-mail: nadezhda100@rambler.ru

Отт Анна Владимировна — к. м. н., врач КГБУЗ АКЖД. 656055, Алтайский край, г. Барнаул, ул. Малахова, д. 46. E-mail: ott-88@mail.ru

Чумакова Галина Александровна — профессор кафедры терапии и общей врачебной практики с курсом дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России; ведущий научный сотрудник ФГБНУ НИИ КПССЗ; д. м. н., профессор. 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6. E-mail: g.a.chumakova@mail.ru

сердечно-сосудистой и онкологической патологии, нарушениями функции репродуктивной системы и другими осложнениями [1]. В настоящее время известно, что не столько общее, сколько висцеральное ожирение (ВО) и его нейрогуморальные факторы участвуют в формировании системного воспаления, атерогенеза, АГ, тромбообразования, что в значительной степени может определять сердечно-сосудистый риск (ССР).

Одним из наиболее доступных методов прямой визуализации ВО является оценка толщины эпикардиальной жировой ткани (тЭЖТ), расположенной между миокардом и висцеральным листком перикарда, с помощью ЭхоКГ [4]. ЭЖТ, как и висцеральные жировые депо других локализаций, обладает нейроэндокринной активностью, синтезирует адипокины, цитокины, хемокины и другие факторы, участвующие в патогенезе кардиометаболических осложнений [5, 6].

Особенности распределения жировой ткани в организме зависят от разных факторов, одним из которых является нарушение обмена лептина с развитием лептинорезистентности (ЛР) вследствие нарушения чувствительности рецепторов к лептину в гипоталамусе и периферических тканях [7]. При этом происходит отложение жира в висцеральных жировых депо, нарушение физиологической регуляции выработки инсулина, активация атерогенных адипокинов, что может привести к развитию инсулинорезистентности, атеросклероза и других метаболических нарушений [8]. В зависимости от соотношения подкожного или висцерального ожирения и наличия или отсутствия метаболических нарушений выделяют разные фенотипы ожирения: метаболически тучный фенотип ожирения (МТФО) при преобладании ВО и метаболических нарушений и метаболически здоровый фенотип ожирения (МЗФО) при наличии общего ожирения, отсутствии патологического ВО и метаболических нарушений.

Целью исследования стало изучение взаимосвязей показателей лептинового обмена с нарушениями углеводного, липидного обменов, а также развитием субклинического атеросклероза у мужчин с разными метаболическими фенотипами ожирения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Отбор больных проводился в поликлиническом отделении Алтайского краевого кардиологического диспансера при первичном обращении в учреждение по поводу нелеченой АГ. В исследование были включены 110 мужчин в возрасте 44–65 лет с АГ, с ИМТ 25–30 кг/м² и отсутствием клинических проявлений атеросклероза любых локализаций и СД2. Обследуемые были разделены на 2 группы в зависимости от метаболического фенотипа ожирения, определенного по величине тЭЖТ. Патологическим эпикардиальным ожирением считалось увеличение тЭЖТ ≥ 7 мм, показавшее в клинических исследованиях взаимосвязь с риском развития инсулинорезистентности (ИР), дислипидемии и другими метаболическими нарушениями [9, 10]. В группу 1 были включены 50 пациентов с МЗФО, тЭЖТ < 7 мм, в группу 2 — 60 пациентов с МТФО и тЭЖТ ≥ 7 мм. У всех участников измеряли уровни инсулина, свободного лептина (СЛ), растворимых рецепторов к лептину (РРЛ), определяли индекс ИР Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (НОМА-IR), свободный лептиновый индекс (СЛИ), вычисленный как отношение СЛ/РРЛ, липидный спектр, а также наличие субклинического мультифокального атеросклероза.

Лабораторное исследование проводилось с использованием стандартных наборов реактивов фирмы Human

(Германия). В сыворотке крови натощак оценивали содержание общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ) энзиматическим методом. Определяли также уровень ХС ЛПВП в супернатантной плазме. Концентрацию ХС ЛПНП рассчитывали по формуле Фривальда.

Содержание глюкозы в капиллярной крови определяли глюкозооксидазным методом. Уровни лептина, РРЛ, инсулина сыворотки крови оценивали методом иммуноферментного анализа. СЛИ определялся как соотношение СЛ/РРЛ.

Вычисление индекса НОМА-IR производилось по формуле:

$$\frac{[\text{инсулин натощак (мкМЕ/мл)} \times \text{глюкоза крови натощак (ммоль/л)}]}{22,5}$$

При показателе НОМА-IR > 2,77 диагностировалась ИР.

Эпикардиальное ожирение оценивали с помощью ЭхоКГ в В-режиме на аппарате Vivid 5 с механическим секторным датчиком 3,5 МГц. Измеряли тЭЖТ за свободной стенкой правого желудочка в области атриовентрикулярной борозды в миллиметрах в парастернальной позиции по длинной оси ЛЖ [9]. Субклинический атеросклероз коронарных артерий (КА) оценивали с помощью мультиспирального рентгеновского компьютерного томографа Aquilion 64 Toshiba (Япония) с обработкой данных на рабочей станции VITREA, брахиоцефальных артерий (БЦА) — на аппарате VIVID S6 линейным широкополосным многочастотным датчиком 8L-RS с диапазоном частот 4–13,3 МГц в В-режиме. Постоянную медикаментозную терапию пациенты обеих групп не получали.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы STATISTICA 10.0. Для каждой из непрерывных величин, имеющих нормальное распределение, приведены среднее (М) и стандартное отклонение (SD), для величин с ненормальным распределением приведены медиана (Me), нижний и верхний квартили (НКв; ВКв). Гипотеза о нормальном распределении проверялась с использованием критерия Шапиро — Уилка. Достоверность различий между двумя независимыми группами проверялась с помощью U-критерия Манна — Уитни. Для статистического описания связи между разными параметрами вычислялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для прогнозирования данных использовался регрессионный анализ. Также проводился многофакторный регрессионный анализ для оценки вклада различных факторов в формирование субклинического атеросклероза. Уровнем статистической значимости считали $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе основных метаболических факторов риска (ФР) и антропометрических показателей было выявлено, что у больных с МТФО более высокие показатели ТГ, ХС ЛПНП, более низкие значения ХС ЛПВП, чем в группе МЗФО. Не было различий в окружности талии (ОТ), являющейся до настоящего времени основным критерием ВО. Значения ИМТ также значимо не различались в исследуемых группах. Полученные данные представлены в *таблице 1*.

При сравнении ЛР в исследуемых группах наблюдались более высокие средние показатели СЛ, СЛИ в группе МТФО и более низкий уровень РРЛ в сравнении с группой МЗФО. Все различия были статистически значимыми (*табл. 2*). Также в группе МТФО отмечались более высокие показатели ИР по сравнению с группой МЗФО (*табл. 3*).

При проведении корреляционного анализа между уровнем СЛ и факторами ССР в группе МТФО была выявлена значимая положительная взаимосвязь уровня СЛ с тЭЖТ,

содержанием инсулина, индексом НОМА-IR (рис. 1). В группе МЗФО уровень СЛ положительно коррелировал с тЭЖТ, индексом НОМА-IR, уровнем ТГ, однако сила корреляционной взаимосвязи была слабой ($r = 0,15$, $p < 0,05$; $r = 0,17$, $p < 0,05$; $r = 0,17$, $p < 0,05$).

При проведении корреляционного анализа между СЛИ и ФР в группе эпикардимального ожирения (ЭО) была выявлена значимая положительная корреляция СЛИ с тЭЖТ, уровнем инсулина, индексом НОМА-IR, причем наибольшая сила взаимосвязи была между СЛИ и индексом НОМА-IR (рис. 2). В группе без ЭО СЛИ положительно коррелировал с тЭЖТ, ТГ, но корреляция была слабой ($r = 0,12$, $p < 0,05$; $r = 0,15$, $p < 0,05$).

Таблица 1

Анализ метаболических факторов риска и антропометрических показателей в группах с метаболически тучным (МТФО) и метаболически здоровым (МЗФО) фенотипами ожирения, М ± SD

Факторы риска	МЗФО (n = 50)	МТФО (n = 60)	P
Индекс массы тела, кг/м ²	27,66 ± 2,05	28,8 ± 1,03	0,06
Окружность талии, см	95,68 ± 3,32	97,52 ± 3,78	0,053
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	163 ± 11,65	159,17 ± 11,83	0,13
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	98,60 ± 7,49	95,42 ± 6,33	0,04
Глюкоза, ммоль/л	5,08 ± 0,59	5,20 ± 0,47	0,39
Холестерин липопротеинов высокой плотности, ммоль/л	1,26 ± 0,44	1,02 ± 0,22	0,03
Холестерин липопротеинов низкой плотности, ммоль/л	3,13 ± 1,17	3,73 ± 0,82	0,01
Триглицериды, ммоль/л	1,70 ± 0,43	2,09 ± 0,48	0,03

В результате анализа данных в группе МТФО у 11 пациентов была выявлена ИР с индексом НОМА-IR $\geq 2,77$, после чего внутри группы были выделены пациенты с наличием ИР (n = 11) и отсутствием ее (n = 49), у которых определили средние значения СЛИ. Данный параметр был взят для оценки в связи с найденной наибольшей силой корреляции между СЛИ и индексом НОМА-IR в группе МТФО. У пациентов с ИР наблюдался более высокий средний показатель СЛИ, чем у больных без нее: $2,15 \pm 0,68$ против $1,56 \pm 0,5$ ($p < 0,005$). Используя линейный регрессионный анализ, мы получили уравнение регрессии и вычислили значение СЛИ, с которого начинала определяться ИР с НОМА-IR $\geq 2,77$. Данный показатель составил 1,87 (рис. 3).

При оценке субклинического атеросклероза КА в группе МТФО, по данным МСКТ КА, было выявлено, что 90% пациентов имели атеросклероз одной и более КА. В группе МЗФО

Таблица 2

Показатели лептинорезистентности в группах с метаболически тучным (МТФО) и метаболически здоровым (МЗФО) фенотипами ожирения, М ± SD

Показатели обмена лептина	МЗФО (n = 50)	МТФО (n = 60)	P
Лептин, нг/мл	14,92 ± 3,30	32,16 ± 5,46	0,001
Растворимые рецепторы к лептину, нг/мл	41,64 ± 5,91	20,80 ± 5,22	0,001
Свободный лептиновый индекс, усл. ед.	0,37 ± 0,09	1,67 ± 0,58	0,001

Таблица 3

Показатели инсулинорезистентности в группах с метаболически тучным (МТФО) и метаболически здоровым (МЗФО) фенотипами ожирения, М ± SD

Показатели инсулинорезистентности	МЗФО (n = 50)	МТФО (n = 60)	P
Инсулин, мкМЕ/мл	5,97 ± 0,97	9,37 ± 2,07	0,001
НОМА-IR, усл. ед.	1,35 ± 0,29	2,16 ± 0,50	0,001

Рис. 1. Корреляции между уровнем свободного лептина (СЛ) и факторами риска в группе метаболически тучного фенотипа ожирения: А — между уровнем СЛ и толщиной эпикардимальной жировой ткани (тЭЖТ); В — между уровнями СЛ и инсулина; С — между уровнем СЛ и индексом НОМА-IR

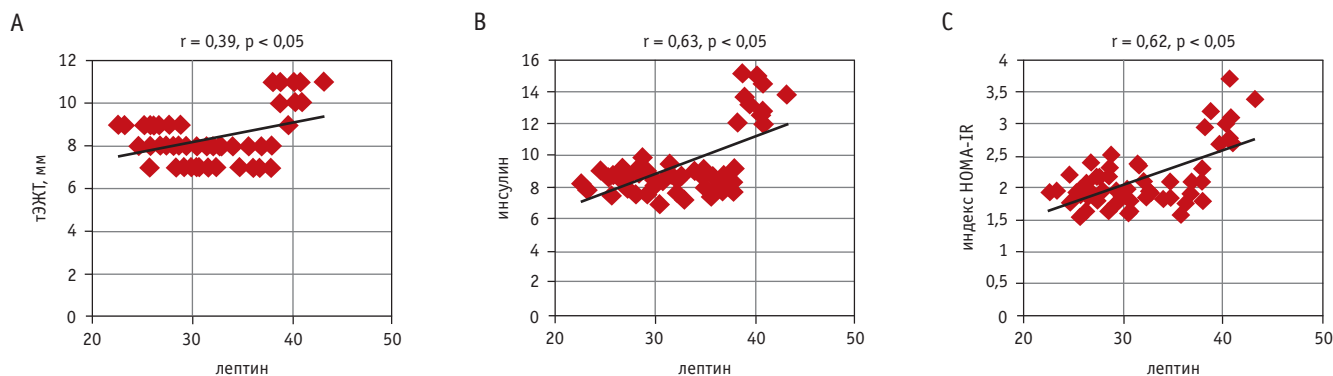


Рис. 2. Корреляции между свободным лептиновым индексом (СЛИ) и факторами риска в группе метаболически тучного фенотипа ожирения: А — между СЛИ и толщиной эпикардиальной жировой ткани (тЭЖТ); В — между СЛИ и уровнем инсулина; С — между СЛИ и индексом НОМА-IR

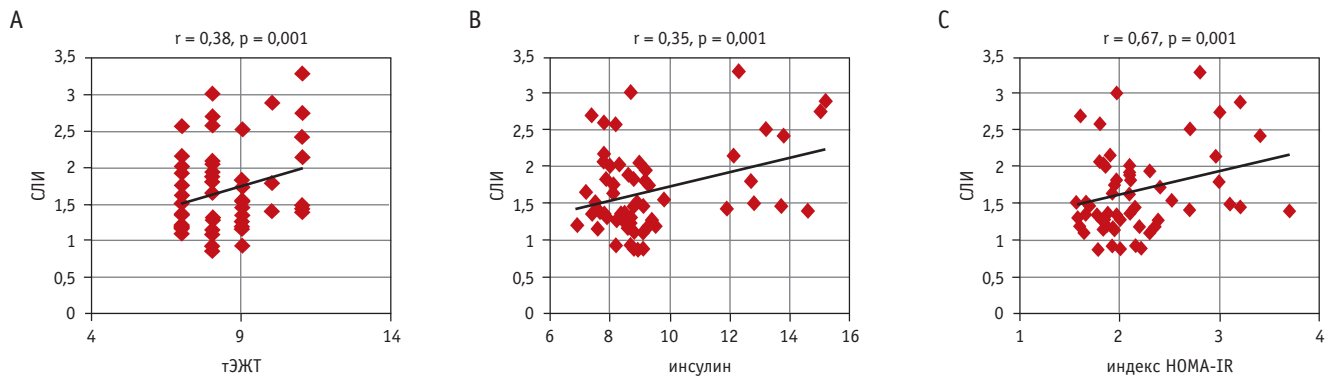
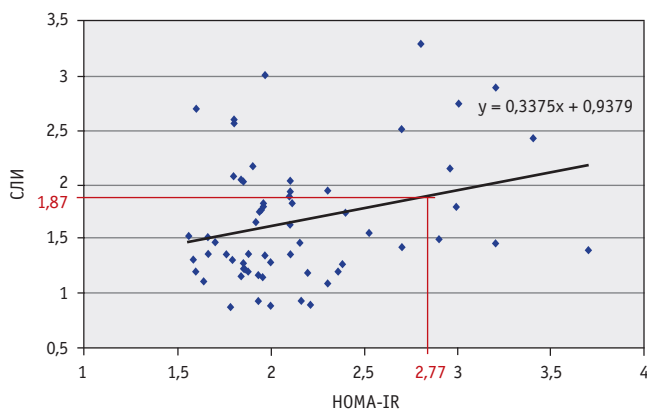


Рис. 3. Линия регрессии, отражающая зависимость между свободным лептиновым индексом (СЛИ) и наличием инсулинорезистентности. *Примечание:* $y = 0,3375x + 0,9379$ — уравнение регрессии, где y — СЛИ; x — индекс НОМА-IR, равный 2,77; 0,3375, 0,9379 — поправочные коэффициенты



атеросклероз КА встречался у 8% пациентов. Кроме того, в группе МЗФО не было гемодинамически значимых стенозов КА. В группе МТФО гемодинамически значимые стенозы КА (50–55%) наблюдались у 8 (13,3%) пациентов.

Распространенность атеросклероза БЦА в группе МТФО составила 57%. В группе МЗФО атеросклеротические бляшки БЦА 20–25% встречались у 4% больных.

Для оценки связи изучаемых ФР с наличием субклинического атеросклероза КА в группе МТФО был проведен биномиальный регрессионный анализ, в котором зависимой переменной было наличие атеросклеротических бляшек КА у обследованных. В число ковариантов включены следующие факторы: возраст, систолическое АД (САД), диастолическое АД, ИМТ, ОТ, тЭЖТ, СЛИ. В результате установлено, что повышали вероятность наличия субклинического атеросклероза КА у пациентов с МТФО не только традиционные ФР — возраст и ОТ, но и новые маркеры ССР — тЭЖТ и СЛИ, причем их влияние было более значимым (табл. 4). В группе МЗФО также проведена оценка взаимосвязи вышеприведенных ФР с наличием субклинического атеросклероза КА. В данной группе только возраст статистически значимо повышал вероятность наличия субклинического атеросклероза КА (табл. 5).

Таблица 4

Многофакторный биномиальный регрессионный анализ, отражающий связь между изучаемыми факторами риска и вероятностью развития субклинического атеросклероза коронарных артерий в группе метаболически тучного фенотипа ожирения

Факторы	ОШ	95%-ный ДИ	Р
Возраст, годы	1,02	1,003–1,05	0,04
САД, мм рт. ст.	1,05	1,02–1,2	0,053
ДАД, мм рт. ст.	1,08	1,05–1,3	0,06
ИМТ, кг/м ²	1,006	1,004–1,07	0,08
ОТ, см	1,12	1,06–1,5	0,02
тЭЖТ, мм	1,36	1,04–1,7	0,01
СЛИ	1,35	1,06–1,6	0,01

Примечание. Здесь и в таблицах 5–7: ДАД — диастолическое артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, ОШ — отношение шансов, САД — систолическое артериальное давление, СЛИ — свободный лептиновый индекс, тЭЖТ — толщина эпикардиальной жировой ткани.

Таблица 5

Многофакторный биномиальный регрессионный анализ, отражающий связь между изучаемыми факторами риска и вероятностью развития субклинического атеросклероза коронарных артерий в группе метаболически здорового фенотипа ожирения

Факторы	ОШ	95%-ный ДИ	Р
Возраст, годы	1,02	1,001–1,05	0,02
САД, мм рт. ст.	1,08	1,03–1,4	0,06
ДАД, мм рт. ст.	1,05	1,01–1,6	0,08
ИМТ, кг/м ²	1,004	1,002–1,06	0,07
ОТ, см	1,25	1,02–1,4	0,058
тЭЖТ, мм	1,14	1,03–1,5	0,06
СЛИ	1,27	1,04–1,7	0,07

Затем методом биномиального регрессионного анализа был изучен вклад традиционных ФР, а также тЭЖТ и СЛИ в развитие атеросклероза БЦА. В группе МТФО вероятность наличия субклинического атеросклероза увеличивали возраст, уровень САД, а также показатели тЭЖТ и СЛИ (табл. 6). В группе МЗФО вероятность наличия субклинического атеросклероза БЦА увеличивалась только в зависимости от традиционных ФР, таких как возраст, САД (табл. 7).

ОБСУЖДЕНИЕ

Ожирение является гетерогенным заболеванием с различным риском метаболических нарушений. При этом показатели ИМТ и ОТ учитывают общее количество жировой ткани в организме, т.е. как нейрогуморально активного висцерального жира, так и инертного подкожного жира, не обладающего значимой эндокринной активностью.

Взаимосвязь эпикардиального ожирения (ВО) с атеросклерозом КА доказана в ряде клинических исследований [10, 11]. При этом статистически значимая взаимосвязь ОТ и ВО выявляется далеко не во всех исследованиях, хотя традиционно ОТ считается критерием ВО. Так, в исследовании S.E. Litwin (2012) продемонстрировано, что при наличии ВО по данным КТ показатель ОТ у многих больных мог быть

в норме [12], а при наличии абдоминального ожирения по ОТ сохранялся нормальный метаболический профиль. В нашем исследовании в группе пациентов с МЗФО с ИМТ от 25 до 30 кг/м² и ОТ около 95 см наблюдался практически нормальный метаболический профиль, что говорит о низкой значимости традиционных критериев ожирения, таких как ИМТ и ОТ, в прогнозе ССР.

Причины разного распределения жировой ткани в организме до конца не ясны. В настоящее время активно изучается роль ЛР в формировании ВО. В норме лептин — белок, кодируемый Ob генотипом, регулирует пищевой и инсулиновый обмен, препятствуя развитию ВО и ИР [7]. Свое действие лептин осуществляет через специфические рецепторы (РРЛ), расположенные в гипоталамусе и периферических тканях. В условиях нарушения чувствительности к РРЛ исчезает физиологическое действие лептина по регуляции пищевого поведения, формируются гиперлептинемия и ее основное осложнение — ВО, приводящее к формированию МТФО.

В нашем исследовании в группе пациентов с МТФО наблюдался более высокий уровень лептина, меньший уровень РРЛ, чем в группе МЗФО. Полученные нами результаты подтверждаются данными современных исследований, в которых установлено, что уменьшение количества рецепторов к лептину и/или нарушения чувствительности к РРЛ приводят к гиперлептинемии вследствие ЛР и к формированию ВО [13, 14].

Также в нашем исследовании в группе пациентов с МТФО наблюдались более высокие показатели инсулина и индекса НОМА-IR. Полученные результаты могут объясняться эндокринной активностью эпикардиального жира, синтезирующего адипокины и хемокины, приводящие к ИР [15]. С другой стороны, более высокие показатели ИР в группе МТФО связаны и с гиперлептинемией, что подтверждается современными исследованиями [16].

Корреляционный анализ, проведенный в исследуемых группах, подтвердил положительную статистически значимую взаимосвязь между уровнем СЛ и индексом НОМА-IR, содержанием инсулина, а также тЭЖТ, которая является истинным депо висцеральной жировой ткани.

В настоящее время активно изучается роль СЛИ в увеличении ССР. Так, в исследовании M.A. Donoso и соавт. (2013) была выявлена положительная корреляционная взаимосвязь между СЛИ и индексом НОМА-IR в группе с общим ожирением [17]. В нашем исследовании у пациентов с МТФО (группа 2) наблюдался более высокий показатель СЛИ, чем в группе пациентов с МЗФО (группа 1). При проведении многофакторного биномиального регрессионного анализа мы обнаружили, что наиболее значимый вклад в развитие субклинического мультифокального атеросклероза в группе 2 вносят СЛИ и тЭЖТ. На основании полученных нами данных можно использовать СЛИ в качестве лабораторного маркера ЛР в клинической практике в отсутствие общепринятых критериев ЛР.

В нашем исследовании была выявлена наиболее сильная связь между СЛИ и индексом НОМА-IR ($r = 0,67$, $p = 0,001$) в группе 2. После выделения подгрупп пациентов с наличием и отсутствием ИР мы обнаружили, что в группе с ИР наблюдался более высокий средний показатель СЛИ. Это еще раз подтверждает, что СЛИ может иметь предикторную значимость в отношении риска развития ИР.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нарушение обмена лептина с развитием лептинорезистентности (ЛР) может приводить к формированию мета-

Таблица 6

Многофакторный биномиальный регрессионный анализ, отражающий связь между изучаемыми факторами риска и вероятностью развития субклинического атеросклероза брахиоцефальных артерий в группе метаболически тучного фенотипа ожирения

Факторы	ОШ	95%-ный ДИ	P
Возраст, годы	1,03	1,01–1,08	0,01
САД, мм рт. ст.	1,07	1,05–1,2	0,01
ДАД, мм рт. ст.	1,004	1,001–1,13	0,06
ИМТ, кг/м ²	1,007	1,002–1,09	0,23
ОТ, см	1,28	1,06–1,52	0,07
тЭЖТ, мм	1,18	1,06–1,4	0,01
СЛИ	1,16	1,04–1,5	0,01

Таблица 7

Многофакторный биномиальный регрессионный анализ, отражающий связь между изучаемыми факторами риска и вероятностью развития субклинического атеросклероза брахиоцефальных артерий в группе метаболически здорового фенотипа ожирения

Факторы	ОШ	95%-ный ДИ	P
Возраст, годы	1,15	1,01–1,24	0,03
САД, мм рт. ст.	1,21	1,03–1,35	0,01
ДАД, мм рт. ст.	1,02	1,01–1,15	0,06
ИМТ, кг/м ²	1,08	1,03–1,12	0,14
ОТ, см	1,26	1,05–1,43	0,17
тЭЖТ, мм	1,18	1,06–1,4	0,07
СЛИ	1,09	1,02–1,7	0,08

болически тучного фенотипа ожирения и его осложнениям. Значение свободного лептинового индекса, равное 1,87, может быть использовано не только как лабораторный

маркер ЛР, но и как ранний критерий риска развития инсулинорезистентности и будущих кардиометаболических осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Романцова Т.И. Эпидемия ожирения: очевидные и вероятные причины. *Ожирение и метаболизм*. 2011; 1: 5–19. [Romantsova T.I. *Epidemiya ozhireniya: ochevidnye i veroyatnye prichiny. Ozhirenie i metabolizm*. 2011; 1: 5–19. (in Russian)].
2. Ng M., Fleming T., Robinson M., Thomson B., Graetz N., Margono C. et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014; 384(9945): 766–81. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60460-8
3. Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В., Артамонова Г.В., Гагагонова Т.М., Дупляков Д.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014; 13(6): 4–11. [Muromtseva G.A., Kontsevaya A.V., Konstantinov V.V., Artamonova G.V., Gatagonova T.M., Duplyakov D.V. i dr. *Rasprostranennost' faktorov riska neinfektsionnykh zabolevaniy v rossiiskoi populyatsii v 2012–2013 gg. Rezul'taty issledovaniya ESSE-RF. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2014; 13(6): 4–11. (in Russian)]. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-6-4-11
4. Talman A.H., Psaltis P.J., Cameron J.D., Meredith I.T., Seneviratne S.K., Wong D.T. Epicardial adipose tissue: far more than a fat depot. *Cardiovasc. Diagn. Ther.* 2014; 4(6): 416–29. DOI: 10.3978/j.issn.2223-3652.2014.11.05
5. McLean D.S., Stillman A.E. Epicardial adipose tissue as a cardiovascular risk marker. *Clin. Lipidol.* 2009; 4(1): 55–62.
6. Веселовская Н.Г., Чумакова Г.А., Козаренко А.А., Бокслер М.И. Адипоцины как корригируемые факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. *Рос. кардиол. журн.* 2010; 6(86): 88–93. [Veselovskaya N.G., Chumakova G.A., Kozarenko A.A., Boksler M.I. *Adipokiny kak korriruiemye faktory riska serdechno-sosudistykh zabolevaniy. Ros. kardiolog. zhurn.* 2010; 6(86): 88–93. (in Russian)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2010-6-88-93
7. Zhou Y., Rui L. Leptin signaling and leptin resistance. *Front. Med.* 2013; 7(2): 207–22. DOI: 10.1007/s11684-013-0263-5
8. Blüher S., Mantzoros C.S. Leptin in humans: lessons from translational research. *Am. J. Clin. Nutr.* 2009; 89(3): 991S–7S. DOI: 10.3945/ajcn.2008.26788E
9. Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г. Клиническое значение висцерального ожирения. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 160 с. [Chumakova G.A., Veselovskaya N.G. *Klinicheskoe znachenie vistseral'nogo ozhireniya*. М.: GEOTAR-Media; 2016. 160 s. (in Russian)]
10. Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г., Гриценко О.В., Козаренко А.А., Субботин Е.А. Эпикардальное ожирение как фактор риска развития коронарного атеросклероза. *Кардиология*. 2013; 53(1): 51–5. [Chumakova G.A., Veselovskaya N.G., Gritsenko O.V., Kozarenko A.A., Subbotin E.A. *Epikardial'noe ozhirenie kak faktor riska razvitiya koronarnogo ateroskleroza. Kardiologiya*. 2013; 53(1): 51–5. (in Russian)]
11. Liu J., Fox C.S., Hickson D., Sarpong D., Ekinwe L., May W.D. et al. Pericardial adipose tissue, atherosclerosis, and cardiovascular disease risk factors: the Jackson heart study. *Diabetes Care*. 2010; 33(7): 1635–39. DOI: 10.2337/dc10-0245
12. Litwin S.E. Normal weight obesity: is bigge really badder? *Circ. Cardiovasc. Imaging*. 2012; 5(3): 286–88. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.112.974840
13. Hung H., Bhavaani J., Kastin A.J., Wang Y., Ouyang S., Pan W. Endothelial cell leptin receptor mutant mice have hyperleptinemia and reduced tissue uptake. *J. Cell Physiol.* 2013; 228(7): 1610–16. DOI: 10.1002/jcp.24325
14. Marino-Ortega L.A., Molina-Bello A., Polanco-García J.C., Muñoz-Valle J.F., Salgado-Bernabé A.B., Guzmán-Guzmán I.P. Correlation of leptin and soluble leptin receptor levels with anthropometric parameters in mother-newborn pairs. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2015; 8(7): 11260–7.
15. Guilherme A., Virbasius J.V., Puri V., Czech M.P. Adipocyte dysfunction linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nat. Rev. Cell Biol.* 2008; 9(5): 367–77. DOI: 10.1038/nrm2391
16. Awede B., Adovoeke D., Adehan G., MacFarlane N.G., Azonbakin S., Dossou E. et al. Adiponectin, in contrast to leptin, is not associated with body mass index, waist circumference and HOMA-IR in subjects of a west-African population. *Physiol. Rep.* 2018; 6(11): e13718. DOI: 10.14814/phy2.13718
17. Donoso M.A., Muñoz-Calvo M.T., Barrios V., Martínez G., Hawkins F., Argente J. Increased leptin/adiponectin ratio and free leptin index are markers of insulin resistance in obese girls during pubertal development. *Horm. Res. Paediatr.* 2013; 80(5): 363–70. DOI: 10.1159/000356046