

ВЗАИМОСВЯЗИ АДИПОКИНОВ С ХАРАКТЕРИСТИКАМИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У МУЖЧИН С СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА

[Л. А. Руюткина¹, А. Н. Вергазова², Е. А. Васькина¹, Д. С. Руюткин¹, А. В. Яковлев^{1,2}](#)

¹ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава
России (г. Новосибирск)

²НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Новосибирск-Главный ОАО „РЖД“»
(г. Новосибирск)

У 53-х мужчин с метаболическим синдромом (МС) исследованы взаимосвязи адипокинов с антропометрическими и метаболическими характеристиками и параметрами инсулинорезистентности (ИР) в зависимости от наличия синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) различной степени тяжести, классифицированной по индексу апноэ/гипопноэ (ИАГ). Тесные взаимосвязи антропометрических показателей с лептинемией и лептинорезистентностью не зависят от наличия СОАС. Отсутствие корреляций резистина с антропометрическими маркерами МС характеризует его как независимый фактор риска развития ИР, не связанного с параметрами СОАС. Выявленные отрицательные тесные корреляционные взаимосвязи адипонектина с ИАГ у мужчин с нормальным ИАГ подтверждают его протективный эффект в плане антиоксидантной защиты. Ассоциации ИАГ в группе с тяжелым СОАС с показателями гипертриглицеридемии ($r = -0,90$) и резистином ($r = -0,45$) отражают участие последних в формировании оксидативного стресса через феномен глюколипотоксичности.

Ключевые слова: лептин, резистин, адипонектин, инсулинорезистентность, лептинорезистентность, метаболический синдром, синдром обструктивного апноэ сна.

Руюткина Людмила Александровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», рабочий телефон: 8 (383) 225-78-60, e-mail: larut@list.ru

Вергазова Ася Николаевна — заведующий отделением эндокринологии НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Новосибирск-Главный ОАО „РЖД“», рабочий телефон: 8 (383) 229-27-45, e-mail: rusecrin@gmail.com

Васькина Елена Анатольевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры

пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», рабочий телефон: 8 (383) 226-39-01, e-mail: marta-30@yandex.ru

Руюткин Дмитрий Сергеевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России», рабочий телефон: 8 (383) 225-78-60, e-mail: dr79@mail.ru

Яковлев Алексей Владимирович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гематологии и гемотрансфузиологии ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», руководитель кардиологического центра НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Новосибирск-Главный ОАО „РЖД“», рабочий телефон: 8 (383) 229-20-27, e-mail: alex-yak-card@mail.ru

Введение. Метаболический синдром (МС) и ассоциированный с ним синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) являются предметом пристального изучения. Показано, что при МС встречаемость обструктивных нарушений дыхания во время сна составляет 50 % [1], в свою очередь усугубление тяжести СОАС способствует прогрессированию висцерального ожирения и МС в целом, формируя так называемый порочный круг. СОАС оказывает негативное влияние на липидный профиль, метаболизм жировой ткани, способствует формированию инсулинорезистентности (ИР) и сахарного диабета (СД) 2 типа [2]. Данные ряда крупных исследований последних лет свидетельствуют о 4–5-кратном увеличении риска нефатальных кардиоваскулярных событий у пациентов с нелеченым тяжелым СОАС, 5-кратный риск смертности от сердечно-сосудистых катастроф в течение 18 лет и повышении риска смерти от любых причин в 6,2 раза в течение 14 лет у пациентов со средней и тяжелой формами СОАС [3–5].

Взаимное утяжеление при сочетании двух синдромов, МС и СОАС, обосновывает необходимость изучения их патогенетических взаимосвязей. Особый интерес вызывает роль адипокинов в метаболических нарушениях. Так, лептин рассматривают как независимый фактор риска и прогноза сердечно-сосудистых заболеваний [6, 7], резистин обладает провоспалительными и атерогенными свойствами [8–10], адипонектин, напротив, оказывает кардиопротективное и антисклеротическое действия [11]. Однако эффекты адипокинов при СОАС на фоне МС не определены, что диктует необходимость их изучения при МС в условиях хронической гипоксии.

Цель исследования: оценить взаимосвязи адипокинов с характеристиками МС в зависимости от наличия СОАС различных степеней тяжести.

Материалы и методы исследования. Работа проведена на базе НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Новосибирск-Главный ОАО „РЖД“». Исследование проведено согласно принятым этическим нормам, оно согласовано с локальным этическим комитетом, пациенты включались в исследование после подписания добровольного информированного согласия. Время проведения с 2013 по 2015 год.

Критерии включения: мужчины с МС (критерии ВОЗ, 2009) с наличием и без СОАС. Критерии исключения: СД и другие эндокринопатии, сопутствующие заболевания в стадии обострения, прием гиплипидемических препаратов.

Оценивали возраст, факт курения, анамнез артериальной гипертензии (АГ),

сердечно-сосудистых заболеваний, СД 2 типа, получаемой лекарственной терапии. Определяли: антропометрические параметры (индекс массы тела — ИМТ и окружность талии — ОТ); показатели углеводного (гликемию цельной крови натощак — ГК; иммунореактивного инсулина — ИРИ, иммуноферментным методом наборами «Insulin АВВОТТ») и липидного обменов: общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), ХС-ЛПВП и ХС-ЛПНП с помощью анализатора «Konelab». Степень ИР оценивали с помощью $\text{НОМА-IR} = (\text{гликемия натощак}) \times (\text{ИРИ}) / 22,5$ (норма менее 2,7) и TyG-индекса — по формуле: $\text{Ln} [\text{ТГ (мг/дл)} \times \text{ГК (мг/дл)} / 2]$, (норма менее 4,65) [12]. Иммуноферментным методом наборами «ELISA» определяли уровни лептина (референсные значения для мужчин 2,0–5,6 нг/мл), резистина (референсные значения 4,1–12,1 нг/мл), адипонектина (референсные значения для мужчин 8,8–9,5 нг/мл). Лептинорезистентность (ЛР) оценивали по формуле: лептин/ИМТ (норма менее 0,78). СОАС диагностировали с помощью кардиореспираторного мониторинга («Кардиотехника—3-04-Р(Н)»; «Инкарт», Россия) с оценкой индекса апноэ/гипопноэ (ИАГ).

Обследованных 53-х мужчин разделили на 4 группы по результатам ИАГ: группа 1 (10 человек, ИАГ < 5 в час — контрольная), группа 2 (19 человек, СОАС легкой степени, ИАГ 5–14 в час), группа 3 (10 человек, СОАС средней тяжести, ИАГ 15–29 в час), группа 4 (14 человек, СОАС тяжелой степени, ИАГ > 30 в час). Статистическую обработку проводили с помощью программ STATISTICA (версия 7.0). Определяли базовые статистики с помощью непараметрических критериев: медиану (Me), интерквартильную широту [25-й процентиль — 75-й процентиль]; коэффициент корреляции Спирмена (R), значимость различий оценивали с помощью критерия Манна-Уитни (критический уровень значимости $p < 0,05$).

Результаты исследования и обсуждение. Антропометрические показатели, ИМТ и ОТ, значительно превышали нормальные показатели и были сравнимы во всех группах, маркируя МС (табл. 1). Уровень гликемии в группе 4 превышал референсные значения ($p = 0,02$ с группой 1), отражая наличие нарушенной толерантности к глюкозе. Параметры липидного спектра между группами не различались, характеризуя варианты дислипидемии при МС.

Во всех группах параметры ИР НОМА-IR и TyG (табл. 1) значительно превышали норму, независимо от наличия либо отсутствия СОАС, одновременно нарастая со степенью инсулинемии по мере усугубления тяжести гипоксии. У всех пациентов выявлена гиперлептинемия, увеличиваясь в зависимости от степени тяжести СОАС, значимые различия отмечены между группами 1 и 4 ($p = 0,03$). Показатели ЛР в группе 2 были ниже контрольной группы (табл. 1), при этом достоверно различаясь с группами 3 ($p = 0,01$) и 4 ($p = 0,01$). Показатели резистина и адипонектина в исследуемых группах были сравнимы. Медиана уровней резистина, постепенно снижаясь в пределах референсного диапазона, вышла за его нижнюю границу в группе 4 (3,7 [3,6;5,1]) без значимых различий между группами. Показатели адипонектина, напротив, у всех пациентов были значительно ниже референсных значений независимо от наличия либо отсутствия СОАС, также значимо не отличаясь в зависимости от степени ИАГ.

Корреляционный анализ выявил ряд достоверных ($p < 0,05$) взаимосвязей. Так, в контрольной группе ИМТ коррелировал с лептином ($r = 0,93$) и ЛР ($r = 0,97$), корреляционные связи ОТ с лептином и ЛР также были достаточно сильными ($r = 0,94$ и $r = 0,97$ соответственно). В группах 2 и 3 эта связь теряется, появляясь лишь в группе 4, где ИМТ коррелирует с лептином ($r = 0,94$), а ОТ с ЛР ($r = 0,95$), лептинемией ($r = 0,95$).

В группе 2 ИМТ коррелирует с TyG ($r = 0,75$) и одновременно с ОТ коррелируют с ТГ ($r = 0,76$ и $r = 0,61$ соответственно). Лептин и ЛР в свою очередь в группе 1 отрицательно коррелировали с уровнем резистина ($r = -0,90$), однако в группе 2 эта связь становилась положительной ($r = 0,69$), а в группе 4 взаимосвязь ЛР с резистином становилась сильной ($r = 0,95$).

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных, параметры углеводного, липидного обмена, адипокинов и ИР в зависимости от тяжести СОАС

Параметр	Группа 1 (n = 10)	Группа 2 (n = 19)	Группа 3 (n = 10)	Группа 4 (n = 14)	P _{n-n}
Возраст, лет	44 [32;52]	46 [39;51,5]	40 [30;55]	50 [48;51]	p > 0,05
ИМТ, кг/м ²	32,8 [31,0;33,8]	36,4 [31,5;38,9]	31,7 [31,5;39,9]	38,8 [38,0;47,8]	p > 0,05
ОТ, см	120 [102;125]	116 [105;117,5]	110 [106;128]	128 [120;133]	p > 0,05
ГК, ммоль/л	5,5 [5,3;5,8]	5,6 [5,3;6,3]	5,1 [4,9;6,7]	6,2 [6,2;6,5]	p ₁₋₄ = 0,02
ОХС, ммоль/л	6,3 [4,4;6,3]	5,9 [5,2;6,3]	5,3 [4,5;5,9]	6,8 [6,0;7,5]	p > 0,05
ТГ, ммоль/л	2,1 [1,9;3,7]	2,6 [1,5;4,1]	1,1 [1,0;7,2]	3,1 [2,1;4,3]	p > 0,05
ХС-ЛПНП, ммоль/л	2,9 [2,1;3,7]	3,1 [3,0;4,1]	2,5 [2,1;3,5]	3,9 [3,5;4,3]	p > 0,05
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,2 [0,8;1,5]	0,8 [0,7;0,9]	0,9 [0,7;0,9]	1,2 [1,1;1,2]	p ₂₋₄ = 0,02
ИРИ, мкЕД/мл	9,0 [8,9;15,6]	18,2 [8,05;26,0]	18,6 [11,4;19,7]	20,0 [17,5;25,6]	p > 0,05
НОМА-IR, усл.ед.	3,2 [2,2;4,4]	3,3 [1,8;5,0]	4,3 [2,6;5,5]	5,5 [5,0;6,9]	p > 0,05
TyG, усл.ед.	9,1 [8,7;9,4]	9,4 [8,8;9,7]	8,6 [8,4;10,3]	9,6 [9,3;9,9]	p > 0,05
Лептин, нг/мл	20,1 [15,9;20,5]	13,9 [8,2;29,6]	27,6 [24,1;104]	43,3 [30,3;64,7]	p _{1,2-4} = 0,03
ЛР, усл.ед.	0,6 [0,5;0,6]	0,4 [0,2;0,7]	0,9 [0,8;2,6]	1,1 [0,8;1,4]	p ₁₋₄ = 0,03 p ₂₋₃ = 0,02 p ₂₋₄ = 0,04
Резистин, нг/мл	6,7 [6,0;7,9]	4,9 [4,1;6,1]	4,8 [3,2;10,0]	3,7 [3,6;5,1]	p > 0,05
Адипонектин, нг/мл	0,8 [0,7;4,6]	1,89 [0,7;3,6]	4,7 [0,8;7,5]	3,0 [1,9;4,2]	p > 0,05

Примечание: p_{n-n} — достоверность различий между указанными группами

Одновременно в группе 2 обнаружена ассоциация лептина с ИРИ ($r = 0,88$), в других группах эта взаимосвязь терялась. При анализе связей адипонектина отмечена отрицательная корреляция с ИАГ ($r = -0,89$) в группе 1, в группе 4 последний отрицательно коррелировал с показателем дислипидемии ТГ ($r = -0,90$), TyG ($r = -0,90$).

С целью выявления общих для мужчин с МС и СОАС ассоциаций было проведено сравнение контрольной группы (МС без СОАС) с обобщенной группой пациентов с СОАС (2 + 3 + 4); достоверных отличий между группами не обнаружено (табл. 2).

Корреляционный анализ подтвердил универсальность для мужчин с МС ассоциаций лептина и ЛР с ИМТ (соответственно $r = 0,66$ и $r = 0,45$), а также с ОТ ($r = 0,70$ и $r = 0,53$), и ОТ коррелировал с ТГ ($r = 0,49$); однако в обобщенной группе СОАС эти

ассоциации были слабее, чем в группе 1. Также в обобщенной группе мужчин с МС и СОАС впервые появились значимые корреляции инсулина с лептином ($r = 0,64$), TyG с ОХС ($r = 0,63$), НОМА-IR с ИАГ ($r = 0,51$), последний в свою очередь коррелировал с ЛР ($r = -0,49$). Представляют интерес отрицательная корреляция адипонектина с резистином ($r = -0,45$) и положительная гликемии с возрастом ($r = 0,47$), подтверждающая возрастной аспект повышения риска СД 2 типа.

Таблица 2

Клиническая характеристика обследованных, параметры углеводного, липидного обмена, адипокинов и ИР в зависимости от наличия СОАС

Параметр	Контрольная группа (n = 10)	Группа СОАС (n = 43)	p
Возраст, лет	44 [32;52]	47 [40;51,5]	0,63
ИМТ, кг/м ²	32,8 [31,0;33,8]	37,4 [31,6;39,6]	0,41
ОТ, см	120 [102;125]	117 [108;126]	0,92
ГК, ммоль/л	5,5 [5,3;5,8]	6,2 [5,3;6,4]	0,33
ОХС, ммоль/л	6,3 [4,4;6,3]	6,0 [5,2;6,4]	0,68
ТГ, ммоль/л	2,1 [1,9;3,7]	2,6 [1,5;4,5]	0,89
ХС-ЛПНП, ммоль/л	2,9 [2,1;3,7]	3,4 [2,9;4,1]	0,31
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,2 [0,8;1,5]	0,8 [0,7;1,0]	0,16
ИРИ, мкЕД/мл	9,0 [8,9;15,6]	19,2 [13,0;24,6]	0,16
НОМА-IR, усл.ед.	3,2 [2,2;4,4]	4,8 [2,3;5,5]	0,89
TyG , усл.ед.	9,1 [8,7;9,4]	9,4 [8,8;9,8]	0,25
Лептин, нг/мл	20,1 [15,9;20,5]	25,7 [10,7;39,5]	0,34
ЛР, усл.ед.	0,6 [0,5;0,6]	0,8 [0,3;1,1]	0,32
Резистин, нг/мл	6,7 [6,0;7,9]	4,9 [4,1;6,1]	0,15
Адипонектин, нг/мл	0,8 [0,7;4,6]	4,6 [3,6;6,1]	0,61

Примечание: p — достоверность различий между группами

Таким образом, проведенный нами сравнительный и корреляционный анализы ряда клинико-биохимических и гормональных параметров у мужчин с МС в зависимости от наличия СОАС выявил ряд особенностей. Наличие корреляционных связей антропометрических параметров, ИМТ и маркера ИР ОТ, с лептинемией и ЛР у мужчин с МС свидетельствует об известном факте взаимосвязи ожирения и гиперлептинемии [4, 6, 13]. При этом ассоциация именно ОТ с ЛР отражает тесное сочетание инсулино- и лептинорезистентности при МС. Ослабление этой ассоциации при наличии СОАС позволяет предположить влияние других факторов.

Отметим, что тенденция к изменениям липидного профиля (повышение фракции ТГ, ХС-ЛПНП и снижение фракции ХС-ЛПВП), более выраженные у пациентов обобщенной группы, имеющих СОАС (табл. 2), свидетельствуют об усилении атерогенных эффектов в условиях гипоксии. Отсутствие значимых различий между группами контрольной и с наличием СОАС, возможно, объясняется сравнимыми антропометрическими характеристиками, особенно ОТ.

Несмотря на отсутствие значимых различий между группами по параметрам ИР, у пациентов с нарушением дыхания во время сна показатели инсулинемии (ИРИ), НОМА-IR, а также индекс TyG продемонстрировали тенденцию к более высоким в сравнении с группой контроля. Так, медиана ИРИ была выше более чем в 2 раза, а НОМА-IR — в полтора раза. В то же время, положительная корреляционная взаимосвязь ИАГ с НОМА-IR средней силы ($r = 0,51$) свидетельствует о прогрессировании ИР с нарастанием тяжести гипоксии. Полученные данные подтверждают роль СОАС как независимого фактора прогрессирования ИР. Это положение согласуется с повышением уровней гликемии у пациентов с СОАС, статистически недостоверным, однако медиана гликемии попадает в диагностический для нарушений толерантности к глюкозе диапазон (табл. 2), отражая срыв компенсаторных возможностей β -клеток. Складывается впечатление, что резистентность к инсулину является ключевым компонентом МС при обструктивных нарушениях дыхания во время сна [8].

Выявленные нами отрицательные корреляционные взаимосвязи адипонектина с ИАГ ($r = -0,89$) в группе 1 позволяют расценивать этот адипокин как дополнительный фактор антиоксидантной защиты при МС [14–17]. В свою очередь, особое внимание привлекают ассоциации ИАГ в группе 4 (с тяжелым течением СОАС) с ТГ и TyG ($r = -0,90$) и резистином ($r = -0,45$). В ключевой работе Тепенбаум с соавт. (2014) сделан акцент на гипертриглицеридемию как «важного посредника» между общепринятыми маркерами МС, с одной стороны, и атерогенезом, прокоагулянтными и провоспалительными факторами, с другой, а также её ключевой роли в патофизиологии СД 2 типа [18]. При этом гипертриглицеридемия через феномен глюколипотоксичности запускает порочный круг оксидативного стресса, повреждая не только β -клетки [19], но также клеточные белки, липиды, полисахариды и ДНК, участвуя в развитии диабетических осложнений [20].

Постепенный рост уровня адипонектина в группах 2 и 3, а также снижение в группе 4 в отсутствии СД 2 типа, но при дебюте ранних нарушений углеводного обмена, вероятно, обусловлено участием компенсаторных механизмов на ранних этапах прогрессирования СОАС [8]. Полагаем, что почти 6-тикратное повышение медианы адипонектина в группе пациентов с СОАС в сравнении с группой мужчин с нормальными значениями ИАГ (табл. 2) отражает напряженность компенсаторной попытки, а корреляционные связи адипонектина с ИАГ, выявленные именно в группе 4, срыв этого процесса. При этом тесная обратная взаимосвязь адипонектина с ИАГ, показателем оксидативного стресса характеризует этот адипокин как дополнительный фактор антиоксидантной защиты при МС, ассоциированном с СОАС [13–17].

Отсутствие значимых ассоциаций лептина и резистина с параметрами обструктивного апноэ сна, отражает, на наш взгляд, их более сложные взаимоотношения и требует дальнейшего изучения. В то же время, трансформация тесной корреляционной взаимосвязи лептина и ЛР с уровнем резистина с отрицательной в группе 1 ($r = -0,90$) в положительную в группе 2 ($r = 0,69$) с усилением ассоциации ЛР с резистином в группе 4 ($r = 0,95$) отражает разнонаправленность эффектов этих цитокинов в зависимости от наличия СОАС и степени его тяжести, оцененной по ИАГ.

Заключение. Повышение уровня лептина при усугублении гипоксии, в то же время наличие достоверной взаимосвязи антропометрических параметров с выраженностью лептинемии и лептинорезистентности, независимо от наличия обструктивного апноэ сна и степени его выраженности, является отражением метаболической дисфункции жировой ткани при избытке висцерального жира, что согласуется с данными ряда исследований

[21, 22]. Таким образом, ассоциации тяжести и характера ожирения с гиперлептинемией и лептинорезистентностью являются ключевыми в «дуэте» МС и СОАС. Авторы публикаций, посвященных роли резистина при СОАС и ожирении [23, 24], ассоциируют гипорезистинемию с постепенным нарастанием тяжести СОАС, как маркерный признак системного воспаления. Однако малочисленность и неоднозначность этих данных требует дальнейшего изучения.

Список литературы

1. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults / T. Young [et al.] // N. Engl. J. Med. — 1993. — Vol. 328. — P. 1230-1235.
2. Дедов И. И. Жировая ткань как эндокринный орган / И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко, С. А. Бутрова // Ожирение и метаболизм. — 2006. — № 1. — С. 7-11.
3. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure : an observational study. / J. M. Marin [et al.] // Lancet. — 2005. Vol. 365. — P. 1046-1053.
4. Sleep Apnea as an Independent Risk Factor for All-Cause Mortality / N. S. Marshall [et al.] // Busselton Health Study. — Sleep. — 2008. — Vol. 31 (8). — P. 1079-1085.
5. Sleep Disordered Breathing and Mortality: Eighteen-Year Follow-up of the Wisconsin Sleep Cohort / T. Young [et al.] // Sleep. — 2009. — Vol. 31 (8). — P. 1071-1078.
6. Лептин : физиологические и патологические аспекты действия : обзор / М. А. Коваренко [и др.] // Вестн. НГУ. Серия : биология, клин. медицина. — 2003. — Т. 1, вып. 1. — С. 59-74.
7. Leptin and coronary heart disease risk : prospective case control study of British women / D. A. Lawlor [et al.] // Obesity (Silver Spring). — 2007. — Vol. 15. — P. 1694-1701.
8. Obstructive sleep apnoea syndrome, plasma adiponectin levels, and insulin resistance / S. Makino [et al.] // Clin. Endocrinol (Oxf). — 2006 Jan. — Vol. 64, N 1.
9. Ruseva S. R. Resistin — the link between adipose tissue dysfunction and insulin resistance in patients with obstructive sleep apnea [electron resource] / S. R. Ruseva, A. D. Cakova, V. I. Mitev // Ann. Thorac. Med. — 2010 Jul. — Vol. 3, N 5. — Access mode : (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3598160/>). — Access date : 15.05.2015.
10. Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans / M. P. Reilly [et al.] // Circulation. — 2005. — Vol. 111 (7). — P. 932-939.
11. Circulating adiponectin and resistin levels in relation to metabolic factors, inflammatory markers, and vascular reactivity in diabetic patients and subjects at risk for diabetes / G. K. Shetty [et al.] // Diabetes Care. — 2004. — Vol. 27 (10). — P. 2450-2457.
12. Azman M. Insulin resistance using HOMA model in obstructive sleep apnea : a cross sectional study [electron resource] / M. Azman, A. Sani, N.A. Kamaruddin // Mediators Inflamm. — 2015. — Access mode : (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25971819>). — Access date : 15.05.2015.
13. Ghrelin, leptin, adiponectin, and resistin levels in sleep apnea syndrome : Role of obesity / U. Ahmet [et al.] // Ann. Thorac. Med. — 2010 Jul-Sep. — Vol. 3, N 5. — P. 161-165.
14. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome [electron resource] / S. Furukawa [et al.] // Clin. Invest. — 2004. — Vol. 114. — P. 1752-1761. — Access mode : (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC535065/>). — Access date : 15.05.2015.
15. Association of oxidative stress and serum adiponectin in patients with metabolic syndrome [electron resource] / H. Li [et al.] // Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. — 2009. — Vol. 40. — P. 623-627. — Access mode : (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19764558>). — Access date : 15.05.2015.

16. Adiponectin suppression of high-glucose-induced reactive oxygen species in vascular endothelial cells : evidence for involvement of a cAMP signaling pathway [electron resource] / R. Ouedraogo [et al.] // *Diabetes*. — 2006. — Vol. 55. — P. 1840-1846. — Access mode : (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16731851>). — Access date : 15.05.2015.
17. Руюткина Л. А. Окислительный метаболизм полиморфноядерных лейкоцитов при формировании сердечно-сосудистого метаболического синдрома у мужчин / Л. А. Руюткина, З. Г. Бондарева, А. Р. Антонов // *Рос. кардиол. журн.* — 2005. — № 4. — С. 36-42.
18. Tenenbaum A. Hypertriglyceridemia : a too long unfairly neglected major cardiovascular risk factor / R. Klempfner, E. Z. Fisman // *Cardiovasc Diabetol.* — 2014 Dec 4. — Vol. 13 (1). — P. 159.
19. β -Cell Glucose Toxicity, Lipotoxicity, and Chronic Oxidative Stress in Type 2 Diabetes / R. P. Robertson [et al.] // *Diabetes*. — 2004 Feb. — Vol. 11. — P. 119-24.
20. Li N. The sensitivity of pancreatic beta-cells to mitochondrial injuries triggered by lipotoxicity and oxidative stress / N. Li, F. Frigerio, P. Maechler // *Biochem. Soc. Trans.* — 2008. — Vol. 5, N 36. — P. 930-4.
21. Serum leptin and vascular risk factors in obstructive sleep apnea [electron resource] / M. S. Ip [et al.] // *Chest*. — 2000. — Vol. 118 (3). — P. 580-6. — Access mode : (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10988175>). — Access date : 15.05.2015.
22. Body fat distribution, serum leptin, and cardiovascular risk factors in men with obstructive sleep apnea [electron resource] // H. Schäfer [et al.] // *Berthold HKChest*. — 2002. — Vol. 122 (3). — P. 829-39. — Access mode : (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12226021>). — Access date : 15.05.2015.
23. Resistin levels in patients with obstructive sleep apnoea syndrome — the link to subclinical inflammation? [electron resource] / I. A. Harsch [et al.] // *Konturek PC. — Med Sci Monit.* — 2004. — Vol. 10 (9). — P. 510-5. — Access mode : (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15328483>). — Access date : 15.05.2015.
24. Resistin is closely related to systemic inflammation in obstructive sleep apnea [electron resource] / Y. Yamamoto [et al.] // *Respiration*. — 2008. — Vol. 76 (4). — P. 377-85. — Access mode : (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18577878>). — Access date : 15.05.2015.

INTERRELATIONS OF ADIPOKINE WITH CHARACTERISTICS OF METABOLIC SYNDROME AT MEN WITH OBSTRUCTIVE SLEEP APNOE

[L. A. Ruyatkina¹](#), [A. N. Vergazova²](#), [E. A. Vaskina¹](#), [D. S. Ruyatkin¹](#), [A. V. Yakovlev^{1,2}](#)

¹SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University» of Ministry of Health (Novosibirsk)

²NGH «Road clinic hospital on Station Novosibirsk-Glavny PLC „The Russian Railways (RZhD)“» (Novosibirsk)

Interrelations of adiponectin with anthropometric and metabolic characteristics and parameters of insulin resistance (IR) depending on existence of obstructive sleep apnoe (OSA) of the varying severity classified by an index apnoe/hypopnea (IAH) are investigated at 53 men with metabolic syndrome (MS). Close interrelations of anthropometric indicators with leptinemia and leptin resistance don't depend on existence of OSA. Lack of correlations of resistin with anthropometric markers of MS characterizes it as independent risk factor of IR development which isn't connected with OSA parameters. The revealed negative close correlation interrelations of adiponectin with IAH at men with normal IAH confirm its protective effect in respect of antioxidatic protection. IAH associations with serious OSA with hypertriglyceridemia indicators ($r = -0,90$) and resistin ($r = -0,45$) reflect participation of the last ones in formation of oxidative stress via glucolipotoxicity phenomenon in the group.

Keywords: leptin, resistin, adiponectin, insulin resistance, leptin resistance, metabolic syndrome, obstructive sleep apnoe.

About authors:

Ruyatkina Lyudmila Aleksandrovna — doctor of medical science, professor of chair of emergency therapy with endocrinology and professional pathology at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health», office phone: 8 (383) 225-78-60, e-mail: larut@list.ru

Vergazova Asya Nikolaevna — head of endocrinology unit at NGH «Road clinic hospital on Station Novosibirsk-Glavny PLC „The Russian Railways (RZhD)“», office phone: 8 (383) 229-27-45, e-mail: rusecrin@gmail.com

Vaskina Elena Anatolyevna — doctor of medical science, professor of propaedeutics of internal illnesses chair at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health», office phone: 8 (383) 226-39-01, e-mail: marta-30@yandex.ru

Ruyatkin Dmitry Sergeyevich — candidate of medical science, assistant professor of chair of emergency treatment with endocrinology and professional pathology at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health», office phone: 8 (383) 225-78-60, e-mail: dr79@mail.ru

Yakovlev Alexey Vladimirovich — candidate of medical science, assistant professor of chair therapy, hematology and haemotransfusiological pathology at SBEI HPE «Novosibirsk State

Medical University of Ministry of Health», principal of NGH «Road clinic hospital on Station Novosibirsk-Glavny PLC „The Russian Railways (RZhD)“», office phone: 8 (383) 229-20-27, e-mail: alex-yak-card@mail.ru

List of the Literature:

1. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults / T. Young [et al.] // N. Engl. J. Med. — 1993. — Vol. 328. — P. 1230-1235.
2. Dedov I. I. Fatty tissue as endocrine organ / I. I. Dedov, G. A. Melnichenko, S. A. Butrova // Obesity and metabolism. — 2006. — N 1. — P. 7-11.
3. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study / J. M. Marin [et al.] // Lancet. — 2005. — Vol. 365. — P. 1046-1053.
4. Sleep Apnea as an Independent Risk Factor for All-Cause Mortality / N. S. Marshall [et al.] // Busselton Health Study. — Sleep. — 2008. — Vol. 31 (8). — P. 1079-1085.
5. Sleep Disordered Breathing and Mortality : Eighteen-Year Follow-up of the Wisconsin Sleep Cohort / T. Young [et al.] // Sleep. — 2009. — Vol. 31 (8). — P. 1071-1078.
6. Leptin : physiological and pathological aspects of action : review / M. A. Kovarenko [et al.] // Bulletin of NSU. Series : biology, wedge. medicine. — 2003. — Vol. 1, Iss. 1. — P. 59-74.
7. Leptin and coronary heart disease risk : prospective case control study of British women / D. A. Lawlor [et al.] // Obesity (Silver Spring). — 2007. — Vol. 15. — P. 1694-1701.
8. Obstructive sleep apnoea syndrome, plasma adiponectin levels, and insulin resistance / S. Makino [et al.] // Clin. Endocrinol (Oxf). — 2006 Jan. — Vol. 64, N 1.
9. Ruseva S. R. Resistin — the link between adipose tissue dysfunction and insulin resistance in patients with obstructive sleep apnea [electron resource] / S. R. Ruseva, A. D. Cakova, V. I. Mitev // Ann. Thorac. Med. — 2010 Jul. — Vol. 3, N 5. — Access mode : (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3598160/>). — Access date : 15.05.2015.
10. Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans / M. P. Reilly [et al.] // Circulation. — 2005. — Vol. 111 (7). — P. 932-939.
11. Circulating adiponectin and resistin levels in relation to metabolic factors, inflammatory markers, and vascular reactivity in diabetic patients and subjects at risk for diabetes / G. K. Shetty [et al.] // Diabetes Care. — 2004. — Vol. 27 (10). — P. 2450-2457.
12. Azman M. Insulin resistance using HOMA model in obstructive sleep apnea : cross sectional study [electron resource] / M. Azman, A. Sani, N.A. Kamaruddin // Mediators Inflamm. — 2015. — Access mode : (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25971819>). — Access date : 15.05.2015.
13. Ghrelin, leptin, adiponectin, and resistin levels in sleep apnea syndrome : Role of obesity / U. Ahmet [et al.] // Ann. Thorac. Med. — 2010 Jul-Sep. — Vol. 3, N 5. — P. 161-165.
14. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome [electron resource] / S. Furukawa [et al.] // Clin. Invest. — 2004. — Vol. 114. — River 1752-1761. — Access mode : (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC535065/>). — Access date : 15.05.2015.
15. Association of oxidative stress and serum adiponectin in patients with metabolic syndrome [electron resource] / H. Li [et al.] // Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. — 2009. — Vol. 40. — P. 623-627. — Access mode : (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19764558>). — Access date : 15.05.2015.
16. Adiponectin suppression of high-glucose-induced reactive oxygen species in vascular endothelial cells : evidence for involvement of a cAMP signaling pathway [electron resource] / R. Ouedraogo [et al.] // Diabetes. — 2006. — Vol. 55. — P. 1840-1846. — Access

- mode : (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16731851>). — Access date : 15.05.2015.
17. Ruyatkina L. A. Oxidizing metabolism of polymorphonuclear leucocytes when forming cardiovascular metabolic syndrome at men / L. A. Ruyatkina, Z. G. Bondarev, A. R. Antonov // *Rus. of caridojournal*. — 2005. — N 4. — P. 36-42.
 18. Tenenbaum A. Hypertriglyceridemia : too long unfairly neglected major cardiovascular risk factor / R. Klempfner, E. Z. Fisman // *Cardiovasc Diabetol*. — 2014 Dec 4. — Vol. 13 (1). — P. 159.
 19. β -Cell Glucose Toxicity, Lipotoxicity, and Chronic Oxidative Stress in Type 2 Diabetes / R. P. Robertson [et al.] // *Diabetes*. — 2004 Feb. — Vol. 11. — P. 119-24.
 20. Li N. The sensitivity of pancreatic beta-cells to mitochondrial injuries triggered by lipotoxicity and oxidative stress / N. Li, F. Frigerio, P. Maechler // *Biochem. Soc. Trans*. — 2008. — Vol. 5, N 36. — P. 930-4.
 21. Serum leptin and vascular risk factors in obstructive sleep apnea [electron resource] / M. S. Ip [et al.] // *Chest*. — 2000. — Vol. 118 (3). — P. 580-6. — Access mode : (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10988175>). — Access date : 15.05.2015.
 22. Body fat distribution, serum leptin, and cardiovascular risk factors in men with obstructive sleep apnea [electron resource] / H. Schäfer [et al.] // *Berthold HKChest*. — 2002. — Vol. 122 (3). — P. 829-39. — Access mode : (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12226021>). — Access date : 15.05.2015.
 23. Resistin levels in patients with obstructive sleep apnoea syndrome — the link to subclinical inflammation? [electron resource] / I. A. Harsch [et al.] // *Konturek PC*. — *Med Sci Monit*. — 2004. — Vol. 10 (9). — P. 510-5. — Access mode : (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15328483>). — Access date : 15.05.2015.
 24. Resistin is closely related to systemic inflammation in obstructive sleep apnea [electron resource] / Y. Yamamoto [et al.] // *Respiration*. — 2008. — Vol. 76 (4). — P. 377-85. — Access mode : (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18577878>). — Access date : 15.05.2015.