

МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ЖИРОВОЙ ТКАНИ И Е РОЛЬ В ФОРМИРОВАНИИ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

Л.В. Никонова, к.м.н., доцент; С.В. Тишковский, к.м.н.; О.В.

Гулинская; И.П. Дорошкевич; Н.В. Янец; Э.В. Давыдчик УО

«Гродненский государственный медицинский университет»

В статье показана роль адипокинов и адипоцитокинов в развитии инсулинорезистентности у пациентов с метаболическим синдромом, представлена характеристика наиболее важных их биологических эффектов.

Ключевые слова: адипоцитокины, адипокины, ожирение, инсулинорезистентность, метаболический синдром.

The role of adipocytokines involvement in the development of insulin resistance in patients with metabolic syndrome is indicated in this article, the characteristics of its most important biological effects is given as well.

Key words: adipocytokines, adipokines, obesity, insulin resistance, metabolic syndrome.

Ожирение является одним из самых распространённых заболеваний в мире. В 1977 году ВОЗ объявила, что ожирение превратилось в глобальную эпидемию и представляет серьёзную угрозу состоянию общественного здоровья из-за повышенного риска сопутствующих заболеваний. Распространённость ожирения среди населения Земного шара с каждым годом увеличивается. В странах Западной Европы 10-20% мужчин и 20-25% женщин имеют избыточную массу тела или ожирение, в Восточной Европе доля полных людей достигла 35%. В Беларуси повышенный вес имеют около 55% взрослого населения [6, 25, 37].

Ожирение – это хроническое, рецидивирующее заболевание, характеризующееся избыточным отложением жировой ткани в организме. Избыточное накопление жира, приводящее к увеличению массы тела на 20% и более от «идеальной массы тела» представляет определенную опасность для здоровья человека [5, 32].

При избыточной массе тела происходит не только пролиферация и гипертрофия адипоцитов, но и их инфильтрация макрофагами с последующим развитием воспалительных реакций, вследствие чего изменяется метаболическая активность жировой ткани. Именно поэтому ряд ученых считают патологическое ожирение хроническим системным воспалительным процессом [26, 40, 41].

В течение длительного времени жировая ткань рассматривалась как пассивное депо энергетических субстратов, в котором аккумулируются триглицериды (ТГ) и из которого в ответ на воздействие различных гормонов высвобождаются в кровоток свободные жирные кислоты (СЖК). К настоящему моменту жировая ткань получила статус эндокринного органа с разнообразными функциями, а адипоциты рассматриваются как активные клетки, обладающие гормональной активностью [7, 8, 31].

По современным представлениям, в белой жировой ткани синтезируется широкий спектр адипокинов, цитокинов и пептидов, участвующих в метаболизме глюкозы и липидов, а также влияющих на функциональную активность различных органов и тканей, в том числе мышц, печени, мозга и сосудов [7, 9, 16, 26].

Адипокины и цитокины, выделяемые жировой тканью, в той или иной степени участвуют в формировании инсулинорезистентности (ИР).

Первым открытым адипокином был лептин, так называемый гормон голода. У человека лептин синтезируется клетками белой и бурой жировой ткани, скелетных

мышц, желудка, плаценты. Рецепторы лептина обнаружены в сердце, почках, печени, поджелудочной железе, головном мозге и др. Адипоциты подкожно-жировой клетчатки вырабатывают в 2,5 раза больше лептина, чем висцеральный жир. Лептин действует на центры голода и насыщения в гипоталамусе, участвует в мозговой регуляции энергетического гомеостаза и контролирует массу тела путем снижения синтеза и высвобождения нейрорепептида Y, вызывающего чувство голода. Исследователи полагают, что при ожирении возникает компенсаторная резистентность гипоталамуса к центральному действию лептина, что в последующем по механизму отрицательной обратной связи приводит к гиперлептинемии. Сегодня термин «лептинорезистентность» широко используется в литературе, при этом установлено, что этот феномен нередко сочетается с ИР. Длительная гиперлептинемия ингибирует экспрессию матричной РНК (м-РНК) инсулина. Современными исследованиями выявлена прямая зависимость между уровнем лептина и степенью ИР с учетом изменений объема жировой ткани. Лептин является связующим звеном между адипоцитами и β -клетками поджелудочной железы и стимулирует секрецию инсулина при снижении чувствительности к нему [13, 15, 30]. Также была доказана способность лептина стимулировать клеточный иммунный ответ и влиять на продукцию провоспалительных цитокинов. Установлено, что лептин стимулирует активацию симпатoadреналовой системы с усилением частоты сердечных сокращений, задержкой жидкости, приводит к росту сердечного выброса, артериального давления и развитию артериальной гипертензии. Однако при развитии метаболического синдрома (МС) эти взаимодействия нарушаются [2, 4, 19, 24].

Следующим специфическим адипокином, который синтезируется только адипоцитами, является адипонектин. Содержание адипонектина в плазме крови снижается при ожирении или абдоминальном распределении жировой ткани. Уровень адипонектина коррелирует с чувствительностью тканей к инсулину, т.е. гипoadипонектинемия может приводить к ИР и сахарному диабету (СД). Некоторые исследователи объясняют это наличием ингибиторов экспрессии или секреции адипонектина, продуцируемых жировой тканью. К таким ингибиторам относятся фактор некроза опухоли α (ФНО- α) и интерлейкин-6 (ИЛ-6). Адипонектин может играть ключевую роль в развитии СД, и повышение его уровня рассматривают как прогностический маркер СД 2 типа [23, 28, 38].

В развитии ИР при избыточной массе тела большое внимание уделяется резистину, который был открыт в 2001 г. Он секретируется преимущественно преадипоцитами и в меньшей степени адипоцитами. Обсуждается потенциальная роль этого адипокина в качестве связующего звена между ожирением и СД 2 типа. Изучение биологического действия резистина, секретируемого адипоцитами и эндокринными клетками желудочно-кишечного тракта, показало, что резистин индуцирует печеночную, но не периферическую резистентность к инсулину, и таким образом отвечает за повышение скорости образования глюкозы печенью. Некоторые авторы не исключают возможности паракринного или аутокринного влияния резистина на чувствительность к инсулину периферических тканей [11, 13, 18, 30].

Следующим адипокином, заслуживающим внимания, является висфатин. Он обладает инсулиномиметическим эффектом, вырабатывается в висцеральной жировой ткани. При введении рекомбинантного висфатина наблюдается инсулиноподобное действие на периферические инсулиновые рецепторы. Однако он имеет другие места связывания с клеточными рецепторами, чем инсулин, и не конкурирует с ним. Висфатин запускает механизмы утилизации глюкозы адипоцитами и миоцитами из кровотока и подавляет глюконеогенез в гепатоцитах, ускоряет дифференцировку преадипоцитов в зрелые клетки жировой ткани и процессы накопления триацилглицеролов внутри клетки. У больных с ожирением имеется гипервисфатинемия. Содержание м-РНК висфатина в моноядерных клетках крови больных СД 2-го типа с ожирением в несколько раз выше, чем у пациентов с недостаточной массой тела или у практически здоровых добровольцев. Концентрация данного адипокина в плазме крови имеет прямую коррелятивную зависимость с индексом массы тела (ИМТ), объемом талии и коэффициентом ИР [21, 30].

Недавно открыт адипокин-апелин, секретирующийся в жировой ткани, а также в почках, мозге, сердце. Выделение апелина значительно снижается при голодании и увеличивается при переизбытке. У больных с ожирением и гиперинсулинизмом содержание данного адипокина в сыворотке крови существенно повышено [6, 13, 24, 29].

В настоящее время в литературе появились сведения о выделении новых адипокинов: васпина и оментина.

Оментин – тканеспецифический протеин, в состав которого входит 313 аминокислотных остатков. Содержание данного адипокина в висцеральной жировой ткани выше, чем в подкожно-жировой клетчатке. Доказано, что оментин оказывает своё влияние на ИР через фосфорилирование протеинкиназы.

Васпин – фермент из группы ингибиторов сериновых протеаз – был выделен из висцеральной жировой ткани. На фоне приёма васпина происходит значительное повышение чувствительности к инсулину, снижение лептина, экспрессии резистина, ФНО- α . Угнетение экспрессии гена васпина, наоборот, пролонгирует ИР [22, 36, 37].

Цитокины – это небольшие белково-пептидные информационные молекулы, которые являются биологически активными медиаторами. Они продуцируются преимущественно лимфоцитами, моноцитами и тканевыми макрофагами. Однако в последние годы доказано, что цитокины вырабатываются в жировой ткани и называются адипоцитокинами [9, 15, 20].

Современными исследованиями доказывается роль адипоцитокинов в формировании ИР, к ним относятся ФНО- α и ИЛ-6 [34, 35, 37].

ФНО- α (кахектин) экспрессируется как в иммунных, так и в неиммунных клетках, включая эндотелиоциты, фибробласты и адипоциты. Доказано, что ФНО- α оказывает регулирующее действие на содержание инсулина в организме, замедляет проведение инсулинового сигнала путем активации серин-треонинкиназы. Данная аминокислота активизирует фосфорилирование серина в субстрате инсулинового рецептора и снижает активность тирозинкиназы. ФНО- α обладает ауто- и паракринным действием, снижает активность липопротеинлипазы жировой ткани, стимулирует липолиз, тормозит дифференцировку адипоцитов, что способствует снижению количества жира. Клеточное образование и уровень ФНО- α в плазме значительно повышены у больных, страдающих ожирением в сочетании с ИР. Повышение экспрессии гена ФНО- α в адипоцитах при ожирении сопровождается повышением степени выраженности ИР. Он подавляет действие инсулина вследствие роста содержания свободных жирных кислот (СЖК) в сыворотке крови, усиливает активность ИЛ-6 и продукцию лептина [1, 14, 21, 28].

Провоспалительный цитокин – ИЛ-6, который синтезируется многими клетками организма и частично жировой тканью. Секрета ИЛ-6 висцеральными адипоцитами в 2-3 раза выше, чем в подкожной жировой клетчатке.

Этот цитокин способствует высвобождению глюкозы, стимулирует расщепление гликогена и снижает чувствительность тканей к инсулину. ИЛ-6 оказывает прямое воздействие на метаболические процессы, стимулируя липолиз и тормозя секрецию адипонектина. Доказано, что в печёночных и жировых клетках ИЛ-6 способствует развитию ИР, а в мышечных клетках он усиливает эффекты инсулина [10, 21, 28, 29].

Учитывая вышеизложенное, в настоящее время изменились представления о роли и функции жировой ткани, которую рассматривают не только как орган эндокринной регуляции, но и как звено в формировании метаболических нарушений. Жировая ткань играет ключевую роль в развитии ожирения, ИР, МС и СД 2 типа. Лучшее понимание эндокринной функции жировой ткани, глубокое изучение роли адипокинов и адипоцитокинов в формировании ИР открывает новые возможности профилактики и лечения ожирения и его осложнений. Ведётся активный научный поиск молекулярных механизмов биосинтеза гормонов, выделяемых жировой тканью, и их роли в развитии ожирения и ИР. Данная область исследований является перспективной и актуальной, а разработка новых диагностических и лечебных алгоритмов для оптимизации курации этих пациентов имеет важное практическое значение.

Литература

1. Андреева, В.О. Роль фактора некроза опухоли- α в патогенезе эндокринно-метаболических расстройств у девочек-подростков с синдромом нервной анорексии / В.О. Андреева // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11: Медицина. – 2008. – № 1. – С. 118-127.
2. Аметов, А.С. Ожирение и сердечно-сосудистые заболевания / А.С. Аметов, Т.Ю. Демидова // Терапевтический архив. – 2005. – № 73 (8). – С. 66-69.
3. Асташкин, Е.И. Ожирение и артериальная гипертония / Е.И. Асташкин, М.Г. Глезер // Проблемы женского здоровья. – 2008. – № 4 (3). – С. 72-74.

4. Балаболкин, М.И. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний: руководство / М.И. Балаболкин, Е.М. Клебанов, В.М. Креминская. – Москва: ООО « Медицинское информационное агентство». – 2008. – С. 558-577.
5. Беляков, Н.А. Метаболический синдром и атеросклероз / Н.А. Беляков, С.Ю. Чубриева // Медицинский академический журнал. – 2007. – Т. 7. – № 1. – С. 45-60.
6. Бутрова, С.А. Висцеральное ожирение – ключевое звено метаболического синдрома / С.А. Бутрова, Ф.Х. Дзгоева // Ожирение и метаболизм. – 2006. – № 1. – С. 10-16.
7. Веллор, Р. Адипоцитокينات и инсулинорезистентность / Р.Веллор, Г. Милан // Фармакология и терапия. – 2005. – № 22. – С. 2-10.
8. Винарска, Х. Повышение концентрации ФНО- α , но не ИЛ-6 [в плазме крови], связанные с удовлетворительным кратковременным и долгосрочным контролем у больных с сахарным диабетом 2 типа / Х. Винарска, М. Двораска // Pol. J. Pharmacol. – 2005. – № 3. – С. 213-214.
9. Геннадик, А.Г. Роль цитокинов в развитии метаболических нарушений у больных с синдромом инсулинорезистентности / А.Г. Геннадик // Ожирение и метаболизм. – 2006. – № 4. – С. 47-49.
10. Данилова, Л.И. Инсулинорезистентность, лептинорезистентность и артериальная гипертензия – терапевтические цели при метаболическом синдроме / Л.И. Данилова // Русский медицинский журнал. – 2007. – № 3. – С. 56-62.
11. Данилова, Л.И. Гиполипидемическая терапия при метаболическом синдроме, предиабете, сахарном диабете: пособие / Л.И. Данилова. – Минск: Доктор Дизайн, 2011. – С. 6-11.
12. Дедов И.И. Инсулинорезистентность: молекулярно-генетические механизмы развития, диагностика и коррекция при сахарном диабете 2 типа: учебное пособие / И.И. Дедов, М.И. Балаболкин. – Москва, 2007. – 88 с.
13. Демидова, Т.Ю. Ожирение и инсулинорезистентность / Т.Ю. Демидова // Трудный пациент. – 2006. – № 7. – С. 21-24.
14. Драпкина, О.М. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром / О.М. Драпкина, В.И. Смирин, В.Т. Ивашкин // Лечащий врач. – 2010. – № 5. – С. 5-8.
15. Клебанова, Е.М. Гормоны жировой ткани и их роль в патогенезе сахарного диабета 2-го типа / Е.М. Клебанова, М.И. Балаболкин // Украинский медицинский журнал. – 2010. – № 11. – С. 67-69.
16. Ковалёва, О.Н. Адипокины: биологические, патофизиологические, метаболические эффекты / О.Н. Ковалёва, Е.А. Гетман // Справочник поликлинического врача. – 2008. – № 3. – С. 77-80.
17. Кондрацкая, И.Н. Изменение уровня интерлейкина-6 в плазме крови у больных с сахарным диабетом 2-го типа и метаболическим синдромом под воздействием антигипертензивной терапии моксонидином / И.Н. Кондрацкая, Б.Н. Маньковский // Международный эндокринологический журнал. – 2009. – №2. – С. 64-67.
18. Костицкая, И.О. Патогенетическая роль адипоцитокينات в развитии неалкогольной жировой болезни печени. / И.О. Костицкая // Украинский медицинский журнал. – 2010. – №4(78). – С. 46-49.
19. Кравчук, Н.О. Активность ИЛ-6 у больных сахарным диабетом 2 типа в зависимости от вариантов течения заболевания / Н.О. Кравчук // Проблемы эндокринологии. – 2005. – № 4. – С. 23-31.
20. Мельниченко, Г.А. Ожирение в практике эндокринолога / Г.А. Мельниченко // РМЖ. – 2005. – № 9(2). – С. 82-87.
21. Метаболический синдром во врачебной практике. Подходы к лечению: пособие для врачей / И.Ю. Коробко [и др.]. – Минск: Доктор Дизайн, 2010. – С. 13-14.
22. Митьковская, Н.П. Сердце и метаболический риск / Н.П. Митьковская, Е.А. Григоренко, Л.И. Данилова. – Минск: Доктор Дизайн, 2008. – С. 32-52.
23. Пархонский, А.П. Роль интерлейкина-6 в развитии инсулинорезистентности / А.П. Пархонский // Успехи современного естествознания. – 2011. – №1. – С. 105-106.
24. Солнцева, А.В. Эндокринные эффекты жировой ткани / А.В. Солнцева // Медицинские новости. – 2009. – № 3. – С. 3-7.
25. Терешина, Е.В. Возрастная дисфункция жировой ткани / Е.В. Терешина // Геронтология. – 2008. – № 10. – С. 35-38.
26. Трошина, И.А. Метаболический синдром как проявление взаимосвязи нервной, эндокринной и иммунной систем / И.А. Трошина, Т.А. Гагина // Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина. – 2006. – Т. 4. – № 3. – С. 92-101.
27. Ткаченко, Е.В. Гормоны пищевого поведения в патогенезе метаболического синдрома / Е.В. Ткаченко, Г.Г. Варванина // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2008. – № 5. – С. 56-59.
28. Чубенко, Е.А. Значение лептина в формировании метаболического синдрома / Е.А. Чубенко, О.Д. Беляева // Проблемы женского здоровья. – 2010. – Т. 5. – № 1. – С. 45-60.
29. Чубриева, С.Ю. Жировая ткань как эндокринный регулятор / С.Ю. Чубриева, Н.В. Глухов, А.М. Зайчик // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2010. – № 4. – С. 36-38.
30. Шелстон, С.Э. Воспаление и инсулинорезистентность / С.Э. Шелстон, Д. Ли // Клинические исследования. – 2006. – № 7(116). – С. 1793-1801.
31. Шестакова, М.В. Инсулинорезистентность: патофизиологические, клинические проявления, подходы к лечению / М.В. Шестакова, О.Ю. Брескина // Международный эндокринологический журнал. – 2011. – № 1. – С. 56-62.
32. Эндокринология: национальное руководство / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2008. – С. 464-487.
33. Adipose proinflammatory cytokine expression through sympathetic system is associated with hyperglycemia and insulin resistance in a rat ischemic stroke model/ Ya-Yu Wang [et al.] // J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2011. – №1 (300). – P. 155-163.
34. Adipocytokines and Insulin Resistance/ Anastassios G. Pittas [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2005. – № 2(89). – P. 447-452.
35. Association of Adiponectin Level and Variants in the Adiponectin Gene with Glucose Metabolism, Energy Expenditure, and Cytokines in Offspring of Type 2 Diabetic Patients / Urpu Salmenniemi [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2005. – №7(90). – P. 4216-4223.
36. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance / Philip A. Kern [et al.] // J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2001. – №1(280). – P. 745-751.
37. Associations of Adiponectin, Resistin, and Tumor Necrosis Factor- α with Insulin Resistance / Marie-France Hivert [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2008. – №8(93-8). – P. 3165-3172.
38. Chronic Exposure to Interleukin-6 Causes Hepatic Insulin Resistance in Mice / P.J. Klover [et al.] // Diabetes. – 2006. – № 11(52). – P. 2784-2789.
39. Differential Effects of Interleukin-6 and -10 on Skeletal Muscle and Liver Insulin Action In Vivo / Hyo-Jeong Kim [et al.] // Diabetes. – 2004. – № 4(53). P. 1060-1067.
40. Endocrine research: Visceral Obesity and Plasma Glucose-Insulin Homeostasis: Contributions of Interleukin-6 and Tumor Necrosis Factor- α in Men / Amelie Cartier [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab., 2008. – №5(93). – P. 1931-1938.
41. Interleukin-6-dependent Insulin Resistance in Hepatocytes / Joseph J. Senn [et al.] // J. Biol. Chem. – 2006. – №4(278). P. 13740-13746.

Поступила 25.01.2012