

О.С. Ларін, М.Л. Кирилюк, О.Е. Третяк, М.С. Черенько, Л.В. Щекатурова, Н.В. Горб

МЕХАНІЗМИ ФОРМУВАННЯ ДИСФУНКЦІЇ ЖИРОВОЇ ТКАНИНИ НА ЕТАПАХ РОЗВИТКУ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ

ВСТУП

Останнім десятиріччям науковцями акцентується увага на дисфункції жирової тканини як провісник розвитку метаболічного синдрому (МС) і його ускладнень. Координована регуляція функції жирової тканини здійснюється різними гормонами та симпатичною нервовою системою, до того ж самі жирові клітини секретують низку біологічно активних протеїнів – адипоцитокінів. Останні відіграють важливу роль у регуляції енергетичного балансу, функції підшлункової залози, метаболізму глюкози, жирів, прямо або опосередковано визначають чутливість різних тканин до інсуліну та модулюють гормональну активність β-клітин, імунологічну відповідь і стан кровоносних судин.

У формуванні інсулінорезистентності (ІР) як головної ланки патогенезу МС значне місце посідає ожиріння. Крім відомої асоціації ожиріння із цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу, огрядність пов'язано також із високим ризиком розвитку захворювань серцево-судинної системи, атеросклерозу, дисліпідемій, гіпертензії, порушення толерантності до глюкози та гіперкоагуляції.

Оскільки для виникнення МС в огрядних осіб необхідною умовою є ІР на тлі розбалансування синтезу ліпоцитокінів із порушенням механізмів їх фізіологічної взаємодії, зрозуміло, що суттєвого прогресу у даній царині ендокринології може бути досягнуто за допомогою комплексного вивчення гуморальних механізмів дисфункції жирової тканини (ЖТ) з одночасним дослідженням ендокринної функції підшлункової залози, ЖТ у пацієнтів на різних етапах розвитку МС зі встановленням значущих для даної патології порушень взаємозв'язків і співвідношень.

Мета роботи – порівняльний аналіз кластерів МС і показників синтезу ліпоцитокінів на різних етапах його формування.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Дослідження проведено із залученням 55 огрядних пацієнтів, розподілених на 4 групи залежно від ступеня ожиріння за індексом маси тіла (ІМТ). Стан компенсації вуглеводного обміну визначали за відсотком глікованого гемоглобіну (HbA1c). Стан ліпідного обміну оцінювали за показниками вмісту в крові холестерину, тригліцеридів (ТГ), ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ). Вміст інсуліну, ліпоцитокінів визначали імуноферментним методом із використанням аналізатора IEMS Reader MF (Labsystems, Фінляндія). Лептин, інсулін, сексстероїд-зв'язуючий глобулін (ССЗГ) визначали за допомогою діагностиків фірми DRG diagnostics (Німеччина), адипонектин, резистин – Bio Vendor (Чехія), інгібітор тканинного активатора плазміногену 1 (PAI-1) – Technoclone GmbH (Австрія), молекулу адгезії судинного ендотелію 1-го типу (VCAM-1) – Bender MedSystem (Австрія), інтерлейкін-8 (ІЛ-8) – ВАТ "Цитокін" (РФ), чинник некрозу пухлин α (ЧНП-α) – ВАТ "Протеїновий контур" (РФ).

Статистичну обробку результатів проводили методом варіаційної статистики. Вірогідність різниць (р) оцінювали за критерієм "t" Стьюдента. Результати досліджень визнавали вірогідними у випадках, коли р не перебільшувало 0,05.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Показано, що зі збільшенням терміну накопичення надмірної маси тіла (максимально понад 22 роки) у пацієнтів вірогідно зростає ІМТ (усі групи порівняння), рівень інсулінемії (групи порівняння 1-3 і 2-3), глікованого гемоглобіну (групи порівняння 1-3) на тлі помітного, хоч і невірогідного, збільшення ступеня вісцерального ожиріння за окружністю талії (ОТ), рівнів ТГ, загального холестерину, ЛПНЩ. Найбільше підвищення рівня холестерину відзначено у пацієнтів 3-ї групи, які мали найдовший термін

захворювання на МС і найвищий рівень глікованого гемоглобіну (табл. 1).

Вміст лептину (табл. 2) у крові був вірогідно нижчим у пацієнтів з ІМТ \leq 29 кг/м² (1-а група) порівняно з даним показником у решті груп (2-а, 3-я, 4-а), прямо співвідносився з ІМТ, ступенем інсулінемії, який був вірогідно вищим у групі 3 порівняно з групою 1.

Наразі ведеться активне вивчення впливу лептину на вуглеводний обмін, але дані про взаємозв'язок рівнів лептину та інсуліну залишаються суперечливими [9, 11]. Більшість авторів вважають, що інсулін є найважливішим регулятором секреції лептину: зі збільшенням рівня інсуліну понад фізіологічний спостерігається підвищення концентрації лептину [12, 16], що підтверджено і у даному дослідженні. Водночас, за даними деяких авторів, коливання рівнів лептину та інсуліну протягом доби негативно корелюють між собою [13].

Було також показано, що вміст адипонектину зменшується зі збільшенням рівня інсуліну або глюкози [6, 7], що також підтвердилося нашими даними.

Рівень адипонектину у крові вірогідно знижувався у міру збільшення ІМТ (групи порівняння 1-2, 2-3); у пацієнтів 3-ї групи, у яких був найвищим рівень загального холестерину, вміст адипонектину був найнижчим. Це підтверджує існуючу точку зору щодо його антиатерогенної

дії. Відомими є такі позитивні метаболічні ефекти адипонектину: поліпшення чутливості тканин до інсуліну, гіполіпідемічний, протизапальний та антиатерогенний. Такі позитивні ефекти адипонектину свідчать про важливу захисну роль цього чинника, протидію формуванню МС. Схуднення супроводжується збільшенням рівня адипонектину в крові [2, 3, 8, 19].

Вміст резистину, хоча й невірогідно, але був нижчим у пацієнтів груп 2 і 3, які, за даними дослідження, вже мали порушення вуглеводного обміну (за показниками глікованого гемоглобіну), а найвищим – в осіб груп 1 і 4, тобто на початку та наприкінці розвитку МС. В осіб із надмірною вагою, хворих на ЦД 2-го типу, за деякими спостереженнями [3, 18, 20], концентрація резистину у периферичній крові та його вміст у жирових клітинах збільшено, проте пов'язана з даним цитокіном ІР не має системного характеру, оскільки стосується зниження чутливості до інсуліну лише печінкової тканини.

Вміст VCAM-1 у крові у хворих на ожиріння різного ступеня був найвищим у 1-й групі, маючи лише спрямованість до зниження у групах 2-4. За даними дослідження HOORN, високий рівень VCAM-1 у хворих на ЦД 2-го типу асоційовано з ризиком серцево-судинної смерті [14], що вважають пов'язаним із розвитком каротидного атеросклерозу та кальцифікації аорти [15]. Згідно з нашими даними, можливо, ви-

Таблиця 1

Морфометричні та біохімічні показники кластерів метаболічного синдрому у пацієнтів залежно від індексу маси тіла (M \pm m)

| Показник | ІМТ (кг/м ²) | | | | p |
|------------------------|--------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------------------------|
| | 1 – \leq 29 | 2 – \leq 34 | 3 – \leq 39 | 4 – \leq 40 | |
| n | 10 | 23 | 14 | 8 | – |
| ІМТ, кг/м ² | 27,8 \pm 0,8 | 31,7 \pm 0,2 | 37,5 \pm 1,7 | 45,6 \pm 2,3 | 1-2=0,01 2-3=0,04 3-4=0,03 |
| Вік, роки | 59,7 \pm 8,5 | 58,1 \pm 2,8 | 47,2 \pm 14,5 | 42,2 \pm 5,7 | – |
| Надмірна вага, роки | 5,5 \pm 2,3 | 17,3 \pm 5,98 | 16,4 \pm 5,9 | 14,4 \pm 4,7 | 1-2,3,4=0,02 |
| ОТ, см | 92,3 \pm 8,7 | 109 \pm 6 | 116 \pm 9 | 126 \pm 15 | 1-2=0,063 |
| ТГ, ммоль/л | 1,78 \pm 1,65 | 2,74 \pm 0,74 | 2,86 \pm 0,91 | 3,12 \pm 0,27 | 1-2=0,44 |
| Холестерин, ммоль/л | 5,87 \pm 0,89 | 5,38 \pm 0,89 | 6,48 \pm 0,91 | 6,04 \pm 0,82 | 2-3=0,068 |
| ЛПНЩ, ммоль/л | 3,37 \pm 0,75 | 3,23 \pm 0,55 | 3,85 \pm 0,65 | 3,64 \pm 0,52 | 1-2=0,38 |
| ЛПВЩ, ммоль/л | 1,11 \pm 0,19 | 1,15 \pm 0,27 | 1,16 \pm 0,23 | 1,07 \pm 0,21 | 1-2=0,35 |
| Інсулін, мкОД/мл | 9,3 \pm 5,4 | 13,2 \pm 5,9 | 24,8 \pm 0,6 | 31,9 \pm 19,4 | 1-3=0,049 2-3=0,038 |
| HbA1c, % | 6,42 \pm 1,16 | 7,72 \pm 1,58 | 8,46 \pm 0,07 | 6,46 \pm 1,68 | 1-3=0,036 |

Вміст ліпоцитокінів, секстероїд-зв'язуючого глобуліну та індекс інсулінорезистентності в обстежених залежно від ступеня ожиріння (M±m)

| Показник | ІМТ (кг/м ²) | | | | p |
|------------------------|--------------------------|-----------|-----------|-----------|--|
| | 1 – ≤29 | 2 – ≤34 | 3 – ≤39 | 4 – ≤40 | |
| n | 10 | 23 | 14 | 8 | – |
| ІМТ, кг/м ² | 27,8±0,8 | 31,7±0,2 | 37,5±1,7 | 45,6±2,3 | 1-2=0,01 2-3=0,04 3-4=0,03 |
| Лептин, нг/мл | 842±208 | 3013±984 | 3556±1074 | 3315±1245 | 1-2=0,02 1-3=0,012 1-4=0,02 |
| ІЛ-8, пкг/мл | 91,3±35,2 | 75,6±31,8 | 57,5±21,8 | 27,1±12,1 | 1-4=0,034 2-4=0,034 |
| Резистин, нг/мл | 5,35±1,79 | 4,96±1,11 | 4,46±0,43 | 5,07±1,37 | 1-2=0,29 |
| Адипонектин, нг/мл | 0,60±0,02 | 0,54±0,02 | 0,43±0,01 | 0,43±0,08 | 1-2=0,044 2-3=0,034 1-3=0,038 |
| ССЗГ, нмоль/л | 101±45 | 73±32 | 63±22 | 59±15 | 1-2=0,11 2-3=0,20 3-4=0,31 |
| VCAM-1, нг/мл | 26,5±8,9 | 23,1±7,1 | 23,2±1,3 | 23,7±5,0 | 1-2=0,15 |
| PAI-1, од/мл | 18,1±5,5 | 13,5±2,8 | 16,5±4,3 | 25,3±5,2 | 1-2=0,32 2-3=0,28 3-4=0,16 2-4=0,05 |
| ЧНП-α, пкг/мл | 20,2±7,9 | 20,1±6,5 | 17,0±0,5 | 12,4±4,5 | 2-3=0,22 3-4=0,36 |
| Індекс ІР | 2,12±1,23 | 3,55±1,16 | 5,83±1,84 | 7,15±3,3 | 1-2=0,12 2-3=0,22 3-4=0,36 1-3=0,05 |

сокий рівень VCAM-1 в осіб із надмірною масою тіла (група 1, передожиріння) може бути індикатором ініціації атеросклеротичного процесу [4, 5].

Концентрація PAI-1 у крові вірогідно різнилася між групами 2 і 4. В останній групі цей показник був найвищим. Відомо, що за МС цей цитокін надмірно секретується адипоцитами, і його системна дія знижує активність антигемостатичних механізмів судинної стінки та плазми. Це поєднується з продукцією адипоцитами фібриногену та інших протромботичних регуляторів і може сприяти розвитку АГ і серцево-судинних ускладнень МС, а також діабетичної ангіопатії [21].

Вміст ІЛ-8 у крові був вірогідно вищим у групі 1 (групи порівняння 1-4) та групі 2 (групи порівняння 2-4). Підвищення рівня ІЛ-8 у периферичній крові людини часто передують розвитку ЦД 2-го типу, а також атеросклерозу та серцево-

судинних захворювань, тобто є їх біомаркером [10]. Плазмовий рівень ІЛ-8 асоційовано з ожирінням, із наявністю ЦД 2-го типу. У нашому дослідженні середня тривалість ЦД 2-го типу складала 1,3 року, середній рівень глікованого гемоглобіну – 6,8%, тобто більшість пацієнтів із МС мали ожиріння, але без наявного ЦД 2-го типу або порушень вуглеводного обміну.

Аналіз вмісту ЧНП-α у крові пацієнтів досліджуваних груп не виявив вірогідних відмінностей, хоча найбільшою концентрацією цього цитокіну була у групах 1 і 2. Показано, що ЧНП-α порушує сигнали інсуліну в м'язовій і жировій тканинах, тим самим сприяючи розвитку та прогресуванню ІР [17], що підтверджено і нашими дослідженнями. Концентрації ЧНП-α у крові позитивно корелюють з ІР, що дає можливість розглядати підвищений рівень даного цитокіну як ранній маркер розвитку ЦД.

Концентрація ССЗГ знижувалася з підвищен-

ням ІМТ, найбільші показники, хоча і невірогідні, спостерігалися у пацієнтів групи 1. Зниження ССЗГ може бути пов'язано з підвищенням маси жирової тканини, що знаходить підтвердження у певній кількості досліджень [1, 7].

ВИСНОВКИ

1. Вміст лептину у крові є вірогідно нижчим у пацієнтів з ІМТ до 29 кг/м² порівняно з хворими з більшою масою тіла. Концентрація адипонектину у крові вірогідно знижується зі збільшенням ІМТ, рівень PAI-1 вірогідно підвищується. Концентрація ІЛ-8 у крові є вірогідно більшою у пацієнтів із надмірною вагою та ожирінням 1-го ступеня.

2. Визначення концентрації адипонектину у крові та індексу інсулінорезистентності є більш інформативними методами оцінки етапу розвитку метаболічного синдрому в огрядних осіб порівняно з дослідженням рівня лептину та ІМТ і може бути рекомендованим до широкого використання у практичній роботі ендокринолога.

ЛІТЕРАТУРА

1. Боева Л.Н. Роль адипокинов в нейроендокринной регуляции энергетического обмена / Л.Н. Боева, С.А. Догадин, М.В. Екимова // Сибирское медицинское обозрение. – 2010. – №6. – С. 3-7.
2. Мамедов М.Н. Метаболический синдром – больше, чем сочетание факторов риска: принципы диагностики и лечения / М.Н. Мамедов. – М.: Верваг фарма, 2006. – С. 7-12.
3. Метаболический синдром / под ред. В. Фонсеки; пер. с англ. Н.А. Михайловой, Н.А. Федоровой. – М.: Практика, 2011. – 272 с.
4. Фисталь Э.Я., Коротких Д.М., Солошенко В.В. Метод ультразвуковой кавитации при лечении ран различной этиологии // Комбустиология. – 2008. – №3. – С. 1-7.
5. Харченко Н.А. Современные взгляды на ожирение и подходы к его лечению / Н.В. Харченко, Г.А. Анохина // Сучасна гастроентерологія. – 2002. – №4. – С. 4-12.
6. Цьома Л.М. Зміни рівнів адипонектину крові у хворих на гіпертонічну хворобу, яка перебігає в поєднанні з порушенням толерантності до глюкози / Л.М. Цьома // Експерим. і клініч. медицина. – 2011. – №1. – С. 82-88.
7. Шварц В. Адипонектин: патофизиологические аспекты / В. Шварц // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2009. – №3. – С. 34-38.
8. *Adiponectin* acts in the brain to decrease body weight / Y. Qi, N. Takahashi, S.M. Hileman [et al.] // *Nat. Med.* – 2004. – Vol. 10, №5. – P. 524-529.
9. Arai H. Metabolic syndrome / H. Arai // *Nippon Ronen Igakkai Zasshi.* – 2010. – Vol. 47, №5. – P. 412-414.
10. *Chemokines* as risk factors for type 2 diabetes: results from the MONICA/KORA Augsburg study, 1984-2002 / C. Herder, J. Baumert, B. Thorand [et al.] // *Diabetologia.* – 2006. – Vol. 49, №5. – P. 921-929.
11. *Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association / National Heart, Lung, and Blood Institute / American Diabetes Association conference on scientific issues related to management / S.M. Grundy, B. Hansen, S.C. Smith // Circulation.* – 2004. – Vol. 109, №4. – P. 551-556.
12. Eckel R.H. The metabolic syndrome / R.H. Eckel, S.M. Grundy, P.Z. Zimmet // *Lancet.* – 2005. – Vol. 365, №9468. – P. 1415-1428.
13. *Hypoadiponectinemia* in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia / C. Weyer, T. Funahashi, S. Tanaka [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2001. – Vol. 86, №5. – P. 1930-1835.
14. *Increased levels of soluble vascular cell adhesion molecule 1* are associated with risk of cardiovascular mortality in type 2 diabetes: the Hoorn study / A. Jager, V.W. Van Hinsbergh, P.I. Kostense [et al.] // *Diabetes.* – 2000. – Vol. 49, №3. – P. 485-491.
15. *Inflammatory mediators and cell adhesion molecules* as indicators of severity of atherosclerosis: the Rotterdam Study / I.M. Van der Meer, M.P. de Maat, M.L. Bots [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2002. – Vol. 22, №5. – P. 838-842.
16. *Leptin concentrations* are associated with higher proinsulin and insulin concentrations but a lower proinsulin/insulin ratio in non-diabetic subjects / S.M. Haffner, H. Miettinen, L. Mykkanen, M.P. Stern // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* – 1998. – Vol. 22, №9. – P. 899-905.
17. Mehra V.C. Cytokines and cardiovascular disease / V.C. Mehra, V.S. Ramgolam, J.R. Bender // *J. Leukoc. Biol.* – 2005. – Vol. 78, №4. – P. 805-818.
18. *Resistin*, central obesity, and type 2 diabetes / C.L. McTernan, P.G. McTernan, A.L. Harte [et al.] // *Lancet.* ? 2002. ? Vol. 359, №9300. ? P. 46-47.
19. *Serum adiponectin* is a predictor of coronary heart disease: a population-based 10-year follow-up study in elderly men / J. Frystyk, C. Berne, L. Berglund [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2007. – Vol. 92, №2. – P. 571-576.
20. *The hormone resistin* links obesity to diabetes / C.M. Steppan, S.T. Bailey, S. Bhat [et al.] // *Nature.* – 2001. – Vol. 409, №6818. – P. 307-312.
21. *The plasminogen activator inhibitor-1-675 4G/5G genotype* influences the risk of myocardial infarction associated with elevated plasma proinsulin

and insulin concentrations in men from Europe: the HIFMECH study / I. Juhan-Vague, P.E. Morange, C. Frere [et al.] // J. Thromb. Haemost. – 2003. – Vol. 1, №11. – P. 2322-2329.

РЕЗЮМЕ

Механизмы формирования дисфункции жировой ткани на этапах развития метаболического синдрома

А.С. Ларин, М.Л. Кирилюк, Е.Э. Третьяк, М.С. Черенько, Л.В. Щекатурова, Н.В. Горб

Показано, что содержание лептина в крови достоверно ниже у пациентов с ИМТ до 29 кг/м² по сравнению с больными с большей массой тела. Концентрация адипонектина в крови достоверно снижается с увеличением ИМТ, уровень PAI-1 достоверно повышается. Концентрация ИЛ-8 в крови достоверно выше у пациентов с избыточным весом и ожирением 1-й степени. Определение концентрации адипонектина в крови и индекса инсулинорезистентности являются более информативными методами

оценки этапа развития метаболического синдрома у тучных людей по сравнению с исследованием уровня лептина и ИМТ и могут быть рекомендованы к широкому использованию в практической работе эндокринолога.

Ключевые слова: метаболический синдром, жировая ткань, цитокины.

SUMMARY

Mechanisms of adipose tissue dysfunction of stages of metabolic syndrome

O. Larin, M. Kiriliuk, O. Tretyak, M. Cherenko, L. Shchekaturova, N. Gorb

It has been shown that the determination of the concentration of adiponectin blood levels and insulin resistance index is more informative method of assessment of the stage of development of the metabolic syndrome in obese people compared of the blood leptin concentration and BMI study.

Key words: metabolic syndrome, adipose tissue, cytokines.

Дата надходження до редакції 15.01.2013 р.