

Т.П. БАРДЫМОВА¹, д.м.н., профессор, М.В. БЕРЕЗИНА¹, Е.В. БАТУНОВА¹, И.А. МИРОШНИЧЕНКО²

¹ Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Минздрава России

² Иркутский областной клинический консультативно-диагностический центр

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ

Обоснование: Ожирение является одним из самых распространенных заболеваний в мире [1]. Обладая гормональной активностью, жировая ткань участвует в координации процессов метаболизма. При ее избыточном накоплении неизменно нарушается протекание обменных процессов в самых различных органах и тканях [2].

Цель работы: провести анализ метаболизма гормонов жировой ткани у пациентов с ожирением.

Методы: обследовано 30 пациентов с ожирением без сопутствующей патологии. Определялись уровни адипокинов (лептина, адипонектина, висфатина), инсулина с расчетом индекса инсулинорезистентности (НОМА-IR), липидный спектр.

Результаты: проведенный анализ показал, что в группе пациентов с ожирением установлено повышение показателей инсулина, лептина по сравнению с группой контроля. В свою очередь, уровень адипонектина в контрольной группе достоверно превышал аналогичный показатель у пациентов с ожирением. Существенных различий в показателях висфатина по сравнению с контрольной группой не зафиксировано. Параллельно с повышением лептина у пациентов с ожирением наблюдались гиперинсулинемия и дислипидемия (повышение холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП), триглицеридов (ТГ), снижение холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП)).

Заключение: у пациентов с ожирением без соматической патологии установлены разнонаправленные изменения гормонов жировой ткани по сравнению с группой без ожирения и избыточного веса. Отмеченная динамика адипокинов способствует изменению функционирования физиологических систем организма и требует поиска наиболее информативных методов диагностики и эффективных методов коррекции.

Ключевые слова: ожирение, адипокины, лептин, адипонектин, висфатин.

T.P. BARDYMOVA¹, MD, Prof, M.V. BEREZINA¹, E.V. BATUNOVA¹, I.A. MIROSHNICHENKO²

¹ Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuing Professional Education» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

² Irkutsk Regional Clinical Consultative and Diagnostic Center.

METABOLIC CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH OBESITY

Background: Obesity is considered to be the most wide-spread disease all over the world [1]. Having a hormonal activity, adipose tissue takes part in coordinating of metabolic processes. Taking into consideration the excess accumulation of the adipose tissue, the proceeding of metabolic process gets abidingly broken [2].

Aims: The aim of this thesis is to analyze a hormone metabolism of the hormones of adipose tissue among the patients who has obesity.

Materials and methods: 30 patients with obesity without any accompanying disease were examined. This examination was done to determine the level of adipokines (leptin, adiponectin, visfatin), insulin with index calculus of insulin resistance, blood lipids.

Results: The analysis showed the fact that patients with obesity have a higher level of insulin, leptin in comparison to the control group. However, the level of adiponectin among people from the control group increased the same level of patients with obesity. The essential differences in the level of visfatin has not been discovered. Hyperinsulinemia and Dyslipidemia (increased cholesterol low density lipoprotein (TC-LDL), triglycerides (TG), reduction of cholesterol of high density lipoproteins (HDL – C)) are observed alongside the increase of leptin level among the patients with obesity.

Conclusion: Multidirectional changes of hormones of adipose tissue are established among the patients with obesity without somatic pathology in comparison with the ones without obesity and overweight. The determined dynamics of adipokines contributes changes of functioning of physiological systems of out organism and demands the research of more informative and essential methods of correction.

Keywords: obesity, adipokines, leptin, adiponectin, visfatin.

ВВЕДЕНИЕ

В структуре метаболических заболеваний ожирение занимает первые позиции. По оценкам ВОЗ, более 1,9 млрд человек в мире имеют избыточный вес, из них свыше 600 млн страдают ожирением [1]. Изучение патогенетических особенностей при ожирении является одним из приоритетных направлений в современной медицине. В настоящее время жировая ткань рассматривается как активный эндокринный орган, производящий большое

количество гормонов (адипокинов) [2, 3]. Гормоны жировой ткани оказывают влияние практически на все системы организма человека, регулируя чувствительность к инсулину и энергетический обмен, нейроэндокринные и иммунные процессы, активируют свертываемость крови и воспалительные реакции [3, 4]. В свою очередь, избыточное накопление жировой ткани неизменно приводит к изменению метаболических процессов.

Цель работы: провести анализ метаболизма гормонов жировой ткани у пациентов с ожирением.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 30 пациентов (женщин – 16, мужчин – 14) с ожирением без сопутствующей патологии в возрасте от 20 до 44 лет, средний возраст составил 34 (27,0–38,0) года, ИМТ 33,05 (31,20–38,75) кг/м². Контрольную группу составили 14 человек (женщин – 8, мужчин – 6) в возрасте от 23 до 48 лет, средний возраст – 35 (26,0–39,75) лет, не имеющих избыточную массу тела или ожирение (ИМТ – 22,40 (19,75–23,53) кг/м²), без соматических заболеваний.

Гормоны жировой ткани оказывают влияние практически на все системы организма человека, регулируя чувствительность к инсулину и энергетический обмен, нейроэндокринные и иммунные процессы, активируют свертываемость крови и воспалительные реакции

Проводился забор венозной крови утром натощак. Определяли уровни инсулина методом иммуноэлектролюминесценции (анализатор Kobas 8000, Roche, Германия), глюкозы и показателей липидного обмена методом спектрофотометрии (анализатор Kobas 8000, Roche, Германия), холестерин ЛПНП и холестерин ЛПОНП – расчетным методом по формуле Фридвальда (ХЛ-ЛПНП = ХС – Х-ЛПВП – Х-ЛПОНП; ХС-ЛПОНП = Триглицериды (ммоль/л) /2,22), коэффициент атерогенности по формуле Климова (КА = (Общий ХС-ХС-ЛПВП)/ХС-ЛПВП)) в лаборатории Иркутского клинического диагностического центра, показатели адипокинов – иммуноферментным методом (анализатор – планшетный фотометр Multiskan EX, Thermo Electron Corporation, Финляндия) в научно-исследовательской лаборатории ИГМАПО – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. Исследование одобрено Комитетом по этике научных исследований ИГМАПО – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (протокол заседания №1 от 28 января 2016 г.). Анализ данных проводили с помощью пакета прикладных программ статистического анализа «STATISTICA 10» (StatSoft Inc., США). Количественные значения признаков представлены в виде Me (25;75), (Me – медиана, 25 и 75 – 1-й и 3-й квартили). Вариационные ряды сравнивались по непараметрическому критерию Манна – Уитни. Методом непараметрического корреляционного анализа (коэффициент корреляции Спирмена) изучены ассоциации изучаемых показателей. Выбранный критический уровень значимости составил $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе показателей адипокинов среди обследованных пациентов были выявлены следующие изменения: уровень лептина в сыворотке крови у пациентов с ожирением был выше в сравнении с группой контроля и составил 56,90 (39,70–84,40) нг/мл и 12,95 (7,04–28,83) нг/мл соответственно ($p < 0,001$). В настоящее время известно, что

лептин образуется в адипоцитах и оказывает свое действие практически на все органы и ткани, в том числе и на гипоталамус, регулируя тем самым выработку анорексигенных факторов. Однако у людей, страдающих ожирением, уровень лептина, согласно научным исследованиям, выше, чем у людей с нормальной массой тела. Предположительно, подобные изменения связаны с развитием резистентности рецепторов гипоталамуса к центральному действию лептина, что в последующем по механизму отрицательной обратной связи приводит к гиперлептинемии [4, 5].

Концентрация адипонектина в группе с нормальной массой тела составила 35,09 (23,39–39,24) нг/мл, в группе с ожирением показатели были несколько ниже, при этом статистически значимые – 21,90 (18,93–37,20) нг/мл ($p = 0,03$). Известно, что адипонектин является специфическим адипокином, т. е. он синтезируется только адипоцитами. Предположительно, адипонектин тормозит дифференцировку преадипоцитов, тем самым оказывая свое влияние на регуляцию жировой массы. При ожирении парадоксально наблюдается снижение уровня адипонектина, что, возможно, связано с выработкой различных ингибиторов, снижающих экспрессию и секрецию адипонектина [6, 7].

По результатам исследования не было обнаружено статистически значимого различия содержания висфатина в крови в группе без ожирения/избыточного веса и пациентов с ожирением. Так, концентрация висфатина в группе с нормальной массой тела составила 84,85 (79,33–97,43) нг/мл, в группе с ожирением – 86,45 (77,63–90,18) нг/мл ($p = 0,65$). Известно, что данный адипокин продуцируется преимущественно висцеральной жировой тканью. В настоящее время описано сродство висфатина к рецептору инсулина, в связи с чем предполагается его инсулиноподобное действие в регуляции углеводного обмена [8, 9]. Однако в нашем исследовании ассоциации между уровнем висфатина и показателями углеводного обмена получено не было.

Уровень инсулина закономерно был выше у пациентов с ожирением – 15,33 (13,08–18,33) мкЕд/мл по сравнению с группой контроля – 6,90 (5,53–9,51) мкЕд/мл ($p < 0,001$) (табл.).

При ожирении парадоксально наблюдается снижение уровня адипонектина, что, возможно, связано с выработкой различных ингибиторов, снижающих экспрессию и секрецию адипонектина

При проведении корреляционного анализа отмечалась прямая корреляция уровня лептина с ИМТ, показателями инсулина, НОМА-IR ($r = 0,66$, $p < 0,05$; $r = 0,61$, $p < 0,05$; $r = 0,62$, $p < 0,05$), а также тенденция к прямой связи с ХС-ЛПОНП, ТГ, фосфолипидами ($r = 0,31$, $p < 0,05$; $r = 0,31$, $p < 0,05$; $r = 0,36$, $p < 0,05$). Полученные данные свидетельствуют об ассоциации гиперлептинемии и инсулинорезистентности в зависимости от ИМТ, а также непосредственным влиянием лептина на липидный спектр, вызывая повышение атерогенных липидов.

Таблица. Сравнительная характеристика показателей адипокинов, инсулина и липидного спектра в зависимости от ИМТ

Показатели	ИМТ = 22,40 (19,75–23,53) кг/м ² n = 14	ИМТ = 33,05 (31,20–38,75) кг/м ² n = 30	P
Возраст, годы	34 (27,0–38,0)	35 (26,0–39,75)	0,62
Лептин, нг/мл	12,95 (7,04–28,83)	56,90 (39,70–84,40)	<0,001
Адипонектин, нг/мл	35,09 (23,39–39,24)	21,90 (18,93–37,20)	0,03
Висфатин, нг/мл	84,85 (79,33–97,43)	86,45 (77,63–90,18)	0,65
Инсулин, мкЕд/мл	6,90 (5,53–9,51)	15,33 (13,08–18,33)	<0,001
Глюкоза, ммоль/л	5,14 (4,41–5,94)	5,37 (4,67–5,90)	0,21
НОМА-IR	1,69 (0,78–2,96)	3,84 (2,75–5,16)	<0,001
ХС-ЛПОНП, ммоль/л	0,43 (0,20–0,79)	0,63 (0,26–1,08)	0,04
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,66 (0,87–2,69)	1,36 (0,34–2,29)	0,15
ТГ, ммоль/л	0,96 (0,44–1,76)	1,39 (0,57–2,39)	0,04
Фосфолипиды, ммоль/л	2,96 (2,50–3,82)	3,03 (2,29–3,73)	0,65
КА	2,21 (0,59–5,26)	3,06 (1,49–8,26)	0,18

Уровень адипонектина отрицательно коррелировал с глюкозой, инсулином, С-пептидом, НОМА-IR ($r = -0,35, p < 0,05$; $r = -0,53, p < 0,05$; $r = -0,48, p < 0,05$; $r = -0,53, p < 0,05$), а также с показателями липидного спектра: ХС-ЛПОНП, ТГ, КА ($r = -0,50, p < 0,05$; $r = -0,49, p < 0,05$; $r = -0,46, p < 0,05$). При этом отмечалась прямая корреляция адипонектина с уровнем ХС-ЛПВП ($r = 0,48, p < 0,05$). Таким образом, снижение адипонектина ассоциировано с гиперинсулинемией, инсулинорезистентностью, более высокими показателями глюкозы и атерогенных липидов.

Корреляционных ассоциаций между уровнем адипонектина и лептином выявлено не было, однако имелась обратная связь между уровнем адипонектина и висфатина ($r = -0,38, p < 0,05$).

При проведении анализа не было выявлено различий в содержании лептина, адипонектина и висфатина от пола и возраста обследованных пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с ожирением без соматической патологии имеются значительные отличия метаболизма гормонов жировой ткани. Отмеченная динамика адипокинов способствует изменению функционирования физиологических систем организма и требует поиска наиболее информативных методов диагностики и эффективных методов коррекции.



Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. World Health Organization. DOI: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru/> (дата обращения: 20.10.2017).
2. Кроненберг Г.М., Мелмед Ш., Полонски К.С., Ларсен П.Р. Ожирение и нарушения липидного обмена. Пер. с англ. М.: Рид Элсивер, 2010, 264 с.
3. Rasouli N, Kern PA. Adipocytokines and the Metabolic Complications of Obesity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2008, 93(11_supplement_1): 64-73. DOI: 10.1210/jc.2008-1613.
4. Косыгина А.В. Адипоцитокины в научной и клинической практике. *Ожирение и метаболизм*, 2011, 1(26): 32-39.
5. Yadav A, Kataria MA, Saini V. Role of leptin and adiponectin in insulin resistance. *Clin. Chim. Acta*, 2013, 417: 80-84.
6. Baratta R, Amato S, Degano C et al. Adiponectin relationship with lipid metabolism is independent of body fat mass: evidence from both cross-sectional and intervention studies. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2004, 89: 2665-2671.
7. Fasshauer M, Blüher M. Adipokines in health and disease. *Trends Pharmacol. Sci.*, 2015, 36(7): 461-470.
8. Berndt J, Klötting N, Kralisch S et al. Plasma visfatin concentrations and fat depot-specific mRNA expression in humans. *Diabetes*, 2005, 54: 2911-2916.
9. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M et al. (2005). Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science*, 2005, 307: 426-430.

В США ОДОБРЕНО ПЕРВОЕ СРЕДСТВО ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЭОЗИНОФИЛЬНОГО ГРАНУЛЕМАТОЗА С ПОЛИАНГИИТОМ

Администрация по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) расширила показания меполизумаба (mepolizumab) – теперь препарат может применяться для лечения взрослых пациентов с эозинофильным гранулематозом с полиангиитом (ЭГПА). Меполизумаб стал первым средством, одобренным по данному показанию.

Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом является редким заболеванием, развивающимся у взрослых (средний возраст начала болезни 48 лет) на фоне астмы, аллергического ринита, назального полипоза. ЭГПА характеризуется наличием экстравазкулярных некротизирующих гранул, эозинофилией и эозинофильной инфильтрацией тканей. Основой лечения в настоящее время является системная терапия глюкокортикоидами. Однако монотерапия кортикостероидами часто не поддерживает ремиссию даже при отсутствии неблагоприятных прогностических факторов.

Эффективность и безопасность меполизумаба в терапии ЭГПА была подтверждена результатами плацебо-контролируемых исследований продолжительностью 52 нед. Каждые 4 нед. пациенты получали подкожную инъекцию 300 мг препарата или плацебо, стандартная терапия глюкокортикоидами была продолжена. Ремиссия продолжительностью минимум 24 нед. наблюдалась у 28% пациентов из группы меполизумаба, и только у 3% – из группы плацебо. Около половины пациентов, получавших меполизумаб, не достигли ремиссии в рамках КИ, тем не менее в плацебо-группе этот показатель составил 81%. Меполизумаб был выведен на рынок в 2015 г., тогда он был зарегистрирован для лечения тяжелой эозинофильной астмы у пациентов старше 12 лет. Меполизумаб является моноклональным антителом к интерлейкину-5, стимулирующему рост и активность эозинофилов.

