

ДИСРЕГУЛЯЦИЯ АДИПОЦИТОКИНОВ И ПРОДУКТОВ ЛИПОЛИЗА ЖИРОВОЙ ТКАНИ С РАЗВИТИЕМ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

Д.м.н., профессор Узбекиова Н.Р.

Андижанский государственный медицинский институт, Андижан,
Узбекистан

РЕЗЮМЕ

ДИСРЕГУЛЯЦИЯ АДИПОЦИТОКИНОВ И ПРОДУКТОВ ЛИПОЛИЗА ЖИРОВОЙ ТКАНИ С РАЗВИТИЕМ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

Узбекиова Н.Р.

Андижанский государственный медицинский институт, Андижан, Узбекистан

Целью исследования явилось изучение возможной роли адипоцитокинов (лептина, адипонектина), триглицеридов (ТГ) и свободных жирных кислот (СЖК) в развитии инсулинорезистентности (ИР) у пациентов с метаболическим синдромом (МС).

В исследование включено 150 пациентов с МС. Определено, что у пациентов с МС с высоким индексом НОМА наблюдается увеличение ТГ, СЖК, лептина и снижение адипонектина. У лиц с ожирением в развитии ИР может играть роль повышение концентраций ТГ, СЖК и лептина, в то время как у пациентов без выраженного ожирения – повышение уровней ТГ, СЖК и снижение адипонектина. Предположительно, что лептин, адипонектин, ТГ и СЖК могут влиять на развитие ИР, однако их вклад зависит от выраженности ожирения.

Ключевые слова: лептин, адипонектин, триглицериды, свободные жирные кислоты, инсулинорезистентность, метаболический синдром.

SUMMARY

DISREGULATION OF ADIPOCYTOKINES AND PRODUCTS OF ADIPOSE TISSUE LIPOLYSIS WITH THE DEVELOPMENT OF INSULIN RESISTANCE IN METABOLIC SYNDROME

Uzbekova N.R.

Andijan state medical institute, Andijan, Uzbekistan

The aim of the study was to investigate the possible role of adipocytokines (leptin, adiponectin), triglycerides (TG) and free fatty acids (FFA) in the development of insulin resistance (IR) in patients with metabolic syndrome (MS).

The study included 150 patients with MS (57 men and 93 women). The patients with MS with high index HOMA observed increase in TG, FFA, leptin and decreased adiponectin. In groups of patients with different body mass showed that in individuals with obesity in the development of IR may play a role of increasing concentrations of TG, FFA, and leptin, while in patients without significant obesity - increased levels of TG, FFA and decreased adiponectin. We can assume that leptin, adiponectin, triglycerides and FFA can influence the development of IR, however, their contribution depends on the severity of obesity.

Key words: leptin, adiponectin, triglyceride, free fatty acids, insulin resistance, metabolic syndrome.

Кластером таких заболеваний, как сахарный диабет 2 типа (СД2), атеросклероз, артериальная гипертензия (АГ), атерогенная дислипидемия является метаболический синдром (МС) (4,7). Основой синдрома является инсулинорезистентность (ИР), под которой понимают снижение реакции инсулинчувствительных тканей к инсулину при его достаточной концентрации (2,9).

Особую роль в патогенезе МС играют также ожирение или абдоминальный тип распределения жировой ткани, которые способствуют развитию ИР (9,10). Среди механизмов развития ИР при МС особое внимание уделяется изменению содержания в крови адипокинов – биологически активных белков, продуцируемых жировой тканью (лептин, адипонектин, висфатин, резистин, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли- α) (1,3,11). Кроме того в развитии ИР важную роль могут играть триглицериды (ТГ) и свободные жирные кислоты (СЖК), продуцируемые в ходе липолиза как жировой тканью, так и в русле крови липопротеинами, богатыми ТГ(10,12). Однако, до сих пор, не выяснен вклад каждого из этих веществ в развитие ИР, а также то, в какой степени изменение их концентрации связано с наличием ожирения и с патогенезом ИР при МС (2,10).

Целью исследования явилось изучение роли гормонов жировой ткани - адипокинов (лептина, адипонектина), триглицеридов и свободных жирных кислот в развитии инсулинорезистентности у пациентов с МС.

Материал и методы

Обследовано 150 больных МС (57 мужчин и 93 женщины) в возрасте 35-

70 лет (в среднем $51,5 \pm 3,93$ лет). Контрольная группа составила 58 человек аналогичного пола и возраста.

Метаболический синдром диагностировали согласно критериям, предложенным Экспертами Национальной Образовательной Программы США по холестерину (2005). Критериями МС считали окружность талии более 94 см у мужчин и больше 80 см у женщин; артериальное давление 130/85 мм рт.ст. и выше, уровень глюкозы в плазме крови натощак 5,6 ммоль/л и более.

Глюкозо-инсулиновый гомеостаз определяли по уровню глюкозы крови натощак (ГН), уровню инсулина (ИРИ) в крови иммуноферментным методом в радиоиммунной лаборатории Республиканского Центра Эндокринологии (Ташкент), наборами фирмы «Beckman Coulter» (Чехия). Рассчитывали индекс НОМА (инсулин натощак мкЕд/мл \times глюкоза крови натощак ммоль/л:22,5). При уровне ИРИ натощак выше 12,5 мкЕд/мл диагностировали гиперинсулинемию. При индексе НОМА выше 2,77 пациентов считали инсулинорезистентными.

Показатели липидного состава крови - общий холестерин (ОХС), ХС ЛПВП, ТГ определяли с помощью экспресс - анализатора «Reflotron plus» фирмы «Roshe» (Германия) наборами реактивов «Bioson» (Германия). Содержание ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП рассчитывали по формуле W. Friedwald. Интегральный показатель - коэффициент атерогенности (КА)- рассчитывали по формуле $КА = (ОХС - ХС ЛПВП) / ХС ЛПВП$. Концентрацию СЖК в сыворотке крови определяли с помощью тест-системы NEFAFS фирмы «Disus» (Германия) в лаборатории кафедры биохимии Ташкентской медицинской академии.

Уровни лептина и адипонектина определялись при помощи конкурентного варианта иммуноферментного анализа на наборах фирмы «Bio Vender- Laboratori medicina E.S.» (Чехия), в лаборатории «Иммуноген-тест» при институте Иммунологии и геномики человека АН РУз.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета программы Statistica-10. Для выявления связей индекса НОМА с различными параметрами проводили корреляционный и регрессионный анализ. Уровень значимости при этом считали достоверным при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Результаты исследования показали, что пациенты с МС со сниженной чувствительностью к инсулину (2 и 3 группы по индексу НОМА) имеют более высокий ИМТ и более выраженное абдоминальное распределение жировой ткани. Кроме того, у этих больных наблюдается увеличение содержания ТГ, СЖК, ОХС и уменьшение ХС ЛПВП (табл.1).

Таблица 1

Клинико-метаболические показатели у пациентов с МС с различными значениями индекса НОМА

Показатели	Значения индекса НОМА		
	1 (n=30)	2 (n=60)	1 (n=60)
Индекс НОМА	1,22±0,28 (0,81-1,54)	2,32±0,54 (1,55-2,99)	6,85±2,13 (3,00-12,88)
Мужчины/женщины	13/17	21/39	23/37
Возраст/годы	54,7±10,42	50,8±8,02	52,3±9,18
ИМТ кг/м ²	26,2±3,93	33,6±4,71***	38,6±6,04***
ОТ, см	94,0±10,21	98,1±11,0*	104,2±12,6**
Лептин, нг/мл	18,6±3,68	23,5±4,16**	30,9±6,42***
Адипонектин, мкг/мл	7,6±3,52	6,15±3,11*	5,75±2,77**
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,9±1,13	6,6±1,32*	8,7±2,78***
Инсулин, мкЕд/мл	7,1±2,06	11,3±4,41**	18,13±9,41***
ОХС, ммоль/л	6,21±1,64	6,90±1,93*	7,51±2,56**
ТГ, ммоль/л	1,94±1,03	2,18±1,97*	2,43±1,34**
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,02±0,16	0,94±0,13*	0,84±0,10**
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,32±1,85	4,85±2,03*	5,33±2,71**
ИА	4,91±1,78	5,41±2,21*	6,8±2,96**
СЖК, ммоль/л	0,60±0,35	0,75±0,42*	0,86±0,69**

Примечание: * - значения достоверности различий среди групп: различия достоверны по сравнению с 1 группой при: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$.

Корреляционные взаимосвязи указывают на независимую от ИМТ связь индекса НОМА с АО и атерогенными изменениями липидного спектра. Эти изменения согласуются с известными представлениями о тесной взаимосвязи между АО и ИР, а также о важной роли ИР в развитии атерогенной

дислипотеинемии при ожирении с МС (7,9). Однако механизмы развития ИР при МС остаются малоизученными (3). Одним из подходов к изучению данной проблемы является исследование роли веществ, продуцируемых жировой тканью, таких как адипокины, ТГ и СЖК (1,10). Результаты показали, что снижение чувствительности ткани к инсулину сопровождается увеличением в крови содержания ТГ и СЖК, лептина и снижением адипонектина (8).

Каждый из представленных факторов, согласно корреляционному анализу, имеет независимые от ИМТ связи с ИР (табл.2).

В литературе также представлены сведения о независимой от ИМТ связи ИР с концентрациями СЖК, лептина и адипонектина (5,6). Можно говорить о том, что изменение уровней ТГ, СЖК и адипокинов является отражением не только ожирения, но и ИР, а следовательно, можно предполагать участие этих веществ в развитии ИР. Остаётся малоизученным вопрос – могут ли эти вещества участвовать в патогенезе ИР у лиц с нормальной и избыточной массой тела, или изменение их концентрации в развитии ИР имеет большее значение при ожирении с МС.

Таблица 2

Связь индекса НОМА с клинико-метаболическими показателями у пациентов с МС

Параметр	Корреляция
Возраст, годы	-0,22*
ИМТ, кг/м ²	0,45*
ОТ, см	0,43*
Лептин, нг/мл	0,33*
Адипонектин, мкг/мл	-0,37*
ТГ, ммоль/л	0,39*
СЖК, ммоль/л	0,44*
ОХС, ммоль/л	0,23*
ХС ЛПВП, ммоль/л	-0,36*
КА	0,30*

Примечание: *- достоверность корреляции при $p < 0,05$

Нами приведены данные о содержании ТГ, СЖК, лептина, адипонектина у пациентов с различной массой тела и индексом НОМА. Как показано, при

ИР уровни ТГ, СЖК и лептина изменяются только у лиц с ожирением (ИМТ \geq 28кг/м²), в то время как концентрация адипонектина изменяется у обследуемых лиц без выраженного ожирения (ИМТ<28кг/м²) (табл. 3).

Таблица 3

Содержание в крови ТГ, СЖК, лептина и адипонектина у пациентов с МС с различными значениями ИМТ и индекса НОМА

Показатели	Пациенты с МС с нормальной и избыточной массой тела (ИМТ<28кг/м ²)		Пациенты с ожирением (ИМТ \geq 28кг/м ²)	
	НОМА<1,5	НОМА>2,77	НОМА<1,5	НОМА>2,77
Кол-во больных	33	27	30	60
Муж/жен	15/18	12/15	13/17	23/37
Возраст, годы	53,7 \pm 9,2	51,9 \pm 8,51*	50,7 \pm 8,04	52,9 \pm 9,36
ИМТ, кг/м ²	24,4 \pm 2,67	26,9 \pm 3,96*	33,1 \pm 4,80###	37,7 \pm 5,73*###
Индекс НОМА	1,14 \pm 0,31	4,85 \pm 1,49***	1,31 \pm 0,49	5,76 \pm 2,08***#
ТГ, ммоль/л	1,93 \pm 1,03	2,11 \pm 1,83**	2,04 \pm 1,62	2,42 \pm 1,61#
СЖК, ммоль/л	0,60 \pm 0,35	0,72 \pm 0,39**	0,71 \pm 0,43	0,85 \pm 0,17*#
Лептин, нг/мл	12,6 \pm 3,09	16,7 \pm 5,03**	21,5 \pm 4,04###	28,5 \pm 5,87**###
Адипонектин мкг/мл	7,5 \pm 3,58	6,11 \pm 3,42**	6,03 \pm 3,41	5,75 \pm 2,93*#

Примечание: 1. Различия достоверны по сравнению с лицами без ожирения в категории НОМА при: * - p<0,05; ** - p<0,01; *** - p<0,001. 2. Различия достоверны по сравнению с инсулинчувствительными лицами в категории ИМТ при: # - p<0,05; ## - p<0,01; ### - p<0,001.

Уровни ТГ и СЖК всё же связаны с ИР у пациентов с ИМТ<28кг/м², хотя данная корреляция имеет меньшую выраженность по сравнению с группой пациентов, страдающих МС с ожирением (табл.4). Можно предположить, что у пациентов с МС без выраженного ожирения ТГ, СЖК и адипонектин участвуют в развитии ИР, но адипонектин, в отличие от СЖК и лептина, не связан с развитием ИР у пациентов с ожирением (3,4).

Таблица 4

Связь индекса НОМА с содержанием ТГ, СЖК, лептина и адипонектина у пациентов с МС с различным ИМТ

Параметр	Пациенты с избыточной массой тела (ИМТ<28 кг/м ²)	Пациенты с ожирением (ИМТ \geq 28 кг/м ²)
ТГ, ммоль/л	0,30*	0,41*
СЖК, ммоль/л	0,29*	0,40*
Лептин, нг/мл	0,27	0,33*
Адипонектин, мкг/мл	-0,29*	-0,16*

Примечание: * – корреляция достоверна при p<0,05

Причины выявленных различий связей содержания ТГ, СЖК и адипокинов с ИР при различной степени избытка массы тела остаются неизвестными (1,2). Однако можно предположить, что в основе данных различий могут лежать различия в выработке жировой тканью других веществ (например, других адипокинов, которые также, оказывая воздействие на чувствительность к инсулину, могут снизить эффекты лептина и адипонектина на ИР) (6).

Вместе с тем, согласно другому исследованию, уровень адипонектина уменьшался при ИР как у лиц с нормальной и избыточной массой тела, так и у пациентов с ожирением (9). По-видимому, это объяснялось тем, что концентрация адипонектина у пациентов с ожирением и без ИР была такой же высокой как у пациентов с нормальной и избыточной массой тела без ИР (9,10). Уровень адипонектина с нормальной чувствительностью к инсулину и ожирением был в значительной степени снижен. По-видимому, важной причиной отсутствия влияния адипонектина на ИР у пациентов с МС и ожирением является низкий разброс его концентраций в этой группе и, соответственно низкая степень его воздействия.

Регрессионный анализ показал, что на индекс НОМА оказывали влияние уровни адипонектина ($\beta=-0,30$, $p<0,01$), лептина ($\beta=0,22$, $p<0,01$), ТГ ($\beta=0,25$, $p<0,01$), СЖК ($\beta=0,24$, $p<0,01$).

Анализ литературы обнаружил, что исследований, с одновременным изучением влияния ТГ, СЖК и адипокинов на развитие ИР при МС нами не встречено. Однако, известны работы в которых также показано, что адипонектин и лептин являются независимыми предикторами ИР (3,6). Вместе с тем, в вопросе о влиянии адипонектина и ТГ на инсулинчувствительность остаётся много не ясного. Предполагается, что адипонектин оказывает данный эффект путём стимулирующего влияния на ТГ и окисление СЖК посредством уменьшения выработки глюкозы гепатоцитами. Эти эффекты не связаны с

воздействием адипокина на трансдукцию инсулинового сигнала (11). Сигнальные пути воздействия адипонектина остаются неизвестными (3,11). Однако, обнаруженная в нашем исследовании связь адипонектина с ИР у пациентов с МС заставляет предположить, что уменьшение уровня адипонектина играет важную роль в развитии ИР у пациентов с МС.

Выводы

1. У пациентов МС содержание лептина, адипонектина, ТГ, СЖК изменяется не только при ожирении, но и при развитии ИР.
2. Обнаружена независимая роль лептина, адипонектина, ТГ, СЖК в развитии ИР у больных с МС.
3. У лиц МС с ожирением в развитии ИР играют роль повышение концентрации лептина, ТГ и СЖК, в то время как у лиц МС без выраженного ожирения – снижение адипонектина и повышение уровня ТГ, СЖК.

Список литературы

1. Вавилова Т.П., Плетень А.П., Михеев Р.К. Биологическая роль адипокинов как маркеров патологических состояний// Вопросы питания. 2017, Т. 86, №2. С. 5-13.
2. Марамыгин Д.С., Ситников Р.В., Суменкова Д.В. Адипокины в патогенезе метаболического синдрома// Международ. науч. журнал «Инновационная наука». 2017, №4(3). С. 197-203.
3. Маркова Т.Н., Мищенко Н.К., Петина Д.В. Адипоцитокины: современный взгляд на дефиницию, классификацию и роль в организме// Проблемы эндокринологии. 2022, 66(1), С. 73-80.
4. Никонова Л.В., Тишковский С.В., Гуминская О.В. Метаболическая активность жировой ткани и ее роль в формировании инсулинорезистентности// Журнал Гродненского мед. университета. 2012, №1. С. 172-177.

5. Титов В.Н. Лептин и адипонектин в патогенезе метаболического синдрома// Клинич. медицина. 2014, №4. С. 36-42.
6. Шевченко Е.А., Потеемина Т.Е., Успенский А.Н. Роль адипонектина и лептина в развитии метаболического синдрома и связанных с ним ожирением и сахарным диабетом II типа// Вестник мед. института «РЕАВИЗ». 2022, №1. с. 29-37.
7. Cao Haiming. Adipocytokines in obesity and metabolic disease. *Journal of Endocrinology*. 2014. 220(2). pp. T47-T59. doi: 10.1530/joe-13-0339.
8. Conde J., Scotece M., Gómez R. At the crossroad between immunity and metabolism: focus on leptin// *Expert. Rev. Clin. Immunol.* 2010. N 6(5). pp. 801-808.
9. Gorden P., Zadeh E.S., Cochran E. Syndromic insulin resistance: models for the therapeutic basis of the metabolic. Syndrome and other targets of insulin resistance // *Endocr. Pract.* 2013. N 18(5). pp. 763-771.
10. Mattu H.S., Randeve H.S. Role of adipokines in cardiovascular disease // *J. Endocrinol.* 2013. N 216(1). pp. 17-36.
11. Reneau J., Goldblatt M., Gould J., Kindel T., Kastenmeier A., Higgins R., Rengel L. Rosemary, Schoyer K., James R., Obi B., Moosreiner A., Nicholson K., Sahoo D., Kidambi S.. Effect of adiposity on tissue-specific adiponectin secretion// *PLOS ONE*. 2018, N 13(6). doi: 10.1371/journal.pone.0198889.
12. Stern J.H., Rutkowski J.M., Scherer P.E. Adiponectin, Leptin, and Fatty Acids in the Maintenance of Metabolic Homeostasis through Adipose Tissue Crosstalk// *Cell Metab.* 2016, N 23(5). pp. 770-784. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.04.011>.