мкг/мл прироста уровня адипонектина. Данная обратная взаимосвязь оказалась постоянной среди европеоидов, жителей Восточной Азии, индийцев Азии, афроамериканцев и коренных жителей Америки. Абсолютная разница рисков (в случаях на 1000 человеко-лет) на 1log мкг/мл прироста уровня адипонектина составила 3,9 для пожилых американцев и 30,8 для американцев с нарушенной толерантностью к глюкозе.

Влияние адипонектина на метаболизм глюкозы может опосредоваться его воздействием на рецепторы адипонектина 1 и 2 типов. Исследования на экспериментальных моделях инсулинорезистентности продемонстрировали снижение экспрессии этих рецепторов. По данным исследований на животных, нокаутирование рецептора адипонектина 1 типа ведет к блокированию адипонектин-зависимой активации АМФ-зависимой протеинкиназы, повышению продукции глюкозы и прогрессированию инсулинорезистентности. Направленное разрушение рецептора адипонектина 2 типа ведет к подавлению сигнального пути рецептора, активируемого пролифератором пероксисом-α (PPAR-α), и развитию инсулинорезистентности. Положительная ассоциация уровня адипонектина с чувствительностью к инсулину подтверждена во многих исследованиях как среди людей, так и на экспериментальных животных. В ряде исследований предложена взаимосвязь вариабельности гена адипонектина с инсулинорезистентностью и риском СД2.

Таким образом, в настоящем систематическом обзоре с метаанализом продемонстрирована устойчивая ассоциация более высоких уровней адипонектина в плазме крови с более низкими рисками СД2 в ряде проспективных исследований в различных популяциях. В настоящее время адипонектин рассматривается как один из наиболее значимых предикторов СД2. Несмотря на то, что рассмотренные эпидемиологические исследования не устанавливают причину данной взаимосвязи, ее устойчивость в различных популяциях, дозозависимый характер, а также данные экспериментальных исследований позволяют предположить, что адипонектин является многообещающей мишенью в мероприятиях по снижению риска развития СД2. В недавних исследованиях продемонстрировано, что уровень адипонектина может повышаться под действием фармакологических средств и мероприятий по модификации образа жизни. Кроме того, уровень адипонектина может оказаться полезным для прогноза лечения «дисфункции жировой ткани» и ее метаболических последствий. Для определения целесообразности включения адипонектина в список классических факторов риска и разработки соответствующих статистических прогностических методик требуются дальнейшие исследования.

Жировая ткань и воспаление: малые или большие жировые клетки являются виновниками?

Adipose tissue inflammation: are small or large fat cells to blame?

Hauner H.

Diabetologia 2010; 53(2): 223–5

Несмотря на внушительное количество жировой ткани в организме человека, она до сих пор остается во многом непознанной. Представление о жировой ткани как об отдельном органе сложилось около 80 лет назад, и в течение десятилетий после этого она рассматривалась только как депо энергии в виде запасов жира. И только 15 лет назад, благодаря двум знаковым открытиям – гормона жировой ткани лептина и факта секреции ФНО-α жировой тканью – произошел кардинальный переворот взглядов на жировую ткань, давший толчок активной исследовательской деятельности в этом направлении.

Особенно значимым среди научных фактов, установленных в отношении жировой ткани, является то наблюдение, что избыточное накопление ее в организме при ожирении ассоциировано с хроническим воспалением. Первыми иммунными клетками, обнаруженными в жировой ткани, были макрофаги, являющиеся составным звеном иммунной системы организма и усиливающие воспаление. На основании иммуногистохимического исследования была продемонстрирована положительная ассоциация между индексом массы тела (ИМТ) доноров и долей макрофагов в жировой ткани. Все большее количество данных свидетельствует также в пользу того, что Т-лимфоциты инфильтрируют жировую ткань, что, возможно, даже предшествует появлению в ней макрофагов.

В последнее время исследователи обращают особое внимание на клеточный состав жировой ткани и его роль в воспалении, а также изучение основных регуляторных механизмов, лежащих в основе указанной ассоциации. До сих пор предполагалось, что в той или иной степени все клеточные фракции жировой ткани ведут к развитию воспаления, в том числе и увеличенные, гипертрофированные адипоциты, обусловливающие формирование выраженного провоспалительного состояния. Во многих исследованиях в этой области были получены противоречивые результаты, что, вероятнее всего, обусловлено различиями в используемых методах и моделях. Так, в одном исследовании показано, что очень крупные жировые клетки секретируют гораздо больше провоспалительных факторов и хемоаттрактантов, привлекающих иммунные клетки, по сравнению с адипоцитами нормальных размеров. Напротив, протективные и противо-

воспалителдьные факторы, такие как адипонектин и интерлейкин-10, продуцируются крупными адипоцитами в малом количестве. Недавно было предположено, что гипоксия, развивающаяся при гипертрофии жировой клетки, является потенциальным триггером повышения продукции хемоаттрактантов и последующей инфильтрации жировой ткани иммунными клетками.

Интересные данные получены в исследовании McLaughlin T. с соавт., 2009. Показано, что средний диаметр адипоцитов в подкожной жировой ткани (по данным биопсий) не ассоциирован с экспрессией провоспалительных генов в ней. Напротив, продемонстрирована положительная ассоциация экспрессии провоспалительных генов с долей мелких адипоцитов в ткани, независимо от ИМТ и инсулинорезистентности. Исследователи предположили, что выявленная взаимосвязь может отражать нарушение адипогенеза и/или окончательной дифференцировки адипоцитов, так как в своем предшествующем исследовании ими была выявлена отрицательная ассоциация между содержанием мелких адипоцитов и экспрессией генов маркеров дифференцировки жировой ткани. Результаты, полученные McLaughlin T. с соавт., идут в разрез с существующими представлениями, что, по всей видимости, обусловлено методологией исследования. Авторы использовали более старый метод фиксации жировых клеток тетраксидом осмия, в отличие от наиболее распространенного – коллагеназного расщепления с фильтрацией. Последняя методика, однако, не фиксирует самые мелкие клетки и может разрушать наиболее крупные, поэтому искажает распределение клеточного состава ткани по размеру.

Двухфазное распределение размеров адипоцитов было ранее продемонстрировано в другом исследовании с применением фиксации клеток тетраксидом осмия и измерением их размера с помощью электронной микроскопии. В этом исследовании популяция очень мелких адипоцитов диаметром от 20 до 28 мкм составляла 21-26% от общего клеточного числа и не зависела от ИМТ. Исследователи предположили, что эти клетки не являются незрелыми адипоцитами, а представляют собой самостоятельную популяцию клеток со специфическими, пока не изученными биологическими функциями.

Несмотря на ряд ограничений, результаты работы McLaughlin T. с соавт. представляют большой интерес и способствуют проведению новых исследований клеточного состава жировой ткани. По мнению самих авторов, особое внимание следует уделить именно этой фракции малых адипоцитов в контексте их взаимосвязи с воспалением и инсулинорезистентностью. В настоящее время мы, к сожалению, не можем установить тип клеток, «виновных» в развитии метаболических нарушений при ожирении, и в этой связи каждое новое исследование может служить дополнительным составляющим в головоломке под названием «жировая ткань».

Мутации *LMNA*, жировой обмен в скелетных мышцах и инсулинорезистентность

LMNA mutations, skeletal muscle lipid metabolism, and insulin resistance

Boschmann M., Engeli S., Moro C., Luedtke A., Adams F., Gorzelniak K., Rahn G., Mähler A., Dobberstein K., Krüger A., Schmidt S., Spuler S., Luft F.C., Smith S.R., Schmidt H.H., Jordan J.

J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010; 95(4): 1634–43

Семейная парциальная липодистрофия 2 типа (СПЛД) является аутосомно-доминантным заболеванием, обусловленным мутацией гена ламина A/C и ассоциированным с непереносимостью физических нагрузок, мышечными болями и инсулинорезистентностью. Симптомы заболевания могут быть объяснены дефектами обмена веществ, однако исследования метаболизма на тканевом уровне при данном заболевании не проводились. Авторы настоящей работы предположили, что при наличии СПЛД инсулинорезистентность и низкая толерантность к аэробным физическим нагрузкам обусловлены общим патогенетическим механизмом, по-видимому, метаболическим дефектом мышечной ткани.

Исследование включало изучение углеводного и жирового обмена у десяти пациентов с СПЛД, одного пациента с мышечной дистрофией Лейдена (другое заболевание, ассоциированное с мутацией гена ламина A/C) и десяти здоровых лиц до и во время орального глюкозотолерантного теста с помощью непрямой калориметрии и инструментального микродиализа. Для проведения исследований *in vitro* были взяты биопсийные образцы скелетных мышц.

В скелетных мышцах пациентов с СПЛД было выявлено значимое повышение уровня β-окисления жирных кислот *in vitro* и *in vivo*, даже после приема глюкозы. Однако окисление жирных кислот в основном было несовершенным и сопровождалось повышением кетогенеза. Аномальный жировой обмен был ассоциирован с нарушением утилизации глюкозы, преимущественно выражающемся в снижении окисления глюкозы, а не в нарушении ее захвата клетками. Более углубленное исследование показало подавление I комплекса дыхательной цепи, гликолиза и ядерных транспортных генов. У пациентов с дистрофией