

воспалительные 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 тетраоксидом 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 тетраоксидом 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 А/С 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 А/С) и десяти здоровых лиц до и во время орального глюкозотолерантного теста с помощью непрямой калориметрии и инструментального микроанализа. 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 выражающимся 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

Лейдена, несмотря на отсутствие клинически выраженной инсулинорезистентности, были выявлены сходные с СПЛД метаболические нарушения.

Таким образом, согласно результатам проведенного исследования, СПЛД и дистрофия Лейдена характеризуются дисбалансом окисления липидов и окислительного метаболизма глюкозы. Данное

наблюдение предполагает врожденный метаболический дефект в скелетных мышцах, обусловленный дисфункцией ламина А/С. Фенотип СПЛД, по всей видимости, определяется этим врожденным метаболическим дефектом в совокупности с липодистрофической «липидной нагрузкой», обусловленной снижением способности жировой ткани к запасанию жира.

Ожирение без наличия выявленных составляющих метаболического синдрома ассоциировано с провоспалительным и прокоагулянтным состоянием у детей с ожирением, даже до начала пубертата

Obesity without established comorbidities of the metabolic syndrome is associated with a proinflammatory and prothrombotic state, even before the onset of puberty in children

Mauras N., Delgiorno C., Kollman C., Bird K., Morgan M., Sweeten S., Balagopal P., Damaso L.

J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010; 95(3): 1060–8

Ожирение и сопутствующие ему метаболические нарушения, такие как артериальная гипертензия, дислипидемия и патологии углеводного обмена, все чаще выявляются уже в детском возрасте, predisposing к ранней манифестации сердечно-сосудистых заболеваний. Целью настоящего исследования было выяснение наличия провоспалительных и протромбогенных сдвигов у детей с ожирением при отсутствии метаболических нарушений, характерных для метаболического синдрома (МС).

В исследование было включено 115 детей с ожирением (индекс массы тела (ИМТ) >95 перцентили), с нормальными уровнями гликемии натощак, холестерина, триглицеридов и артериального давления и 88 детей без ожирения (ИМТ=10–75 перцентилей), не имеющих родственников первой степени, страдающих МС. Среди включенных в исследование было 106 мальчиков и 97 девочек. Возраст детей составлял от 7 до 18 лет, 99 находились в предпубертатном периоде и 104 — в пубертатном.

Было показано, что дети с ожирением имели в 10 раз более высокий уровень С-реактивного белка, а также более высокие концентрации фибриногена, интерлейкина-6 и ингибитора активатора плазминогена I типа в плазме крови по сравнению с детьми с нормальной массой тела ($p < 0,01$ для всех показателей). Различия по данным параметрам оказались значимыми даже в группах детей предпубертатного периода.

Таким образом, было продемонстрировано, что ожирение в детском возрасте само по себе (и еще до пубертата) ассоциировано с провоспалительным и прокоагулянтным состоянием, даже до появления метаболических сдвигов, характерных для МС. Являются ли такие биомаркеры, как С-реактивный белок и фибриноген, полезными для оценки сердечно-сосудистого риска у детей, и обратимы ли выявленные нарушения под действием ранних терапевтических вмешательств, — эти вопросы требуют дальнейшего изучения.

Терапия лептином при липодистрофии

Leptin therapy in lipodystrophy

Savage D.B., O'Rahilly S.

Diabetologia 2010; 53(1): 7–9

Липодистрофия является редким наследственным или приобретенным заболеванием, характеризующимся генерализованным или парциальным дефицитом жировой ткани. Метаболические характеристики липодистрофии во многом сходны с таковыми при ожирении и включают дислипидемию (гипертриглицеридемию и низкий уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП)), жировую болезнь печени, тяжелую инсулинорезистентность и сахарный диабет 2 типа (СД2) и, в некоторых случаях, артериальную гипертензию. Характерными осложнениями липодистрофии и ее метаболических последствий яв-

ляются панкреатит (как следствие выраженной дислипидемии), цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома, а также осложнения, свойственные СД при его плохой компенсации. Выраженность метаболических нарушений при липодистрофии, как правило, пропорциональна степени потери жировой ткани. В случае генерализованной липодистрофии потеря жировой ткани сопровождается практически полным отсутствием лептина, в отличие от парциальной липодистрофии, при которой отмечается лишь относительный его дефицит.

Наиболее очевидным способом лечения липодистрофии является возмещение потерь жировой ткани.